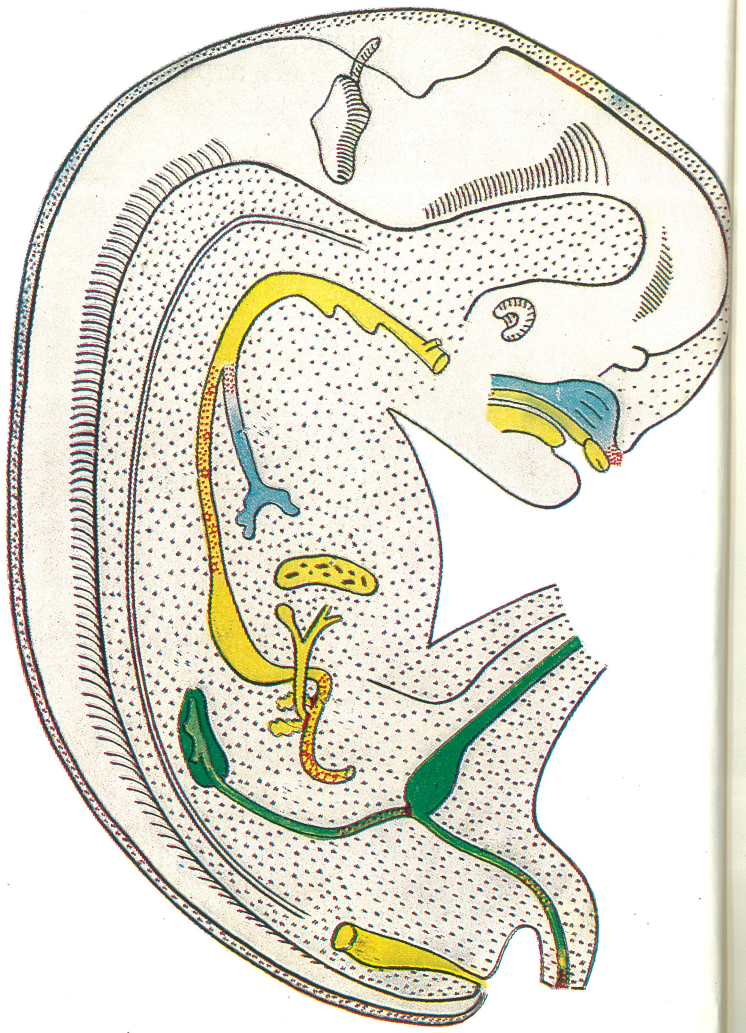


П. И. ЛОБКО
Р. М. ПЕТРОВА
Е. Н. ЧАЙКА

Физиологическая атрезия

Эмбриогенез, функциональная анатомия

Минск
«Беларусь»
1983

ББК 52.5
Л 68

УДК 616-007.271

Рецензент *В. П. Кулаженко*, профессор

Л $\frac{4106000000-044}{М301(05)-83}$ 112-82

© Издательство «Беларусь», 1983

Введение

Физиологическая атрезия, или фетальная окклюзия,— это разрастание эпителия, закономерно возникающее на определенном этапе эмбриональной жизни в некоторых органах пищеварительной, дыхательной и мочеполовой систем, а также в естественных отверстиях головы — глазной щели, наружных носовых отверстиях, наружном слуховом проходе. При этом трубчатые органы и отверстия временно теряют свой просвет; затем наступает реканализация — восстановление полости органа или открытие отверстия.

Впервые факт наличия фетальной окклюзии отмечен в гортани Roth (1878), в последующем это явление исследовано Kölliker (1879), Putelli (1888), Kallius (1897), после чего данные о временном закрытии просвета органов вошли в учебники эмбриологии. Термин «физиологическая атрезия» принадлежит Tandler (1900), описавшему феномен пролиферации эпителия с последующим обратным развитием окклюзии в 12-перстной кишке. Tandler предположил, что нарушение инволюции физиологической атрезии в эмбриогенезе может быть причиной возникновения врожденной атрезии как патологического состояния.

Несмотря на то, что эпителиальное склеивание обнаружено более ста лет назад и за эти годы в литературе накопилось немало сообщений о физиологической атрезии в разных органах у пред-

ставителей всех классов позвоночных, этот эмбриональный феномен и его последствия мало известны широкому кругу врачей. Между тем знание особенностей эмбриогенеза может помочь морфологам и клиницистам в прижизненной диагностике и коррекции некоторых врожденных пороков.

В настоящее время в условиях социальных влияний на организм человека особое значение приобретают проблемы прикладной морфологии и, в частности, медицинской эмбриологии. Весьма важно изучение специфики морфогенеза зародыша человека, а также анализ пограничных между нормой и патологией процессов и состояний. Возросла роль эмбриологии для понимания ряда аномалий, причину которых следует искать в нарушениях хода нормального развития. Не случайно в последние два десятилетия появились фундаментальные руководства по клинической эмбриологии (Potter, 1953; Bremer, 1957; Willis, 1958; Langman, 1975), в которых отражено, в какой степени отклонения от нормального эмбриогенеза могут явиться причиной возникновения врожденных пороков.

В этой связи представляет интерес изучение некоторых особенностей развития, задержка или остановка которых на определенной стадии утробной жизни приводит к образованию врожденной патологии. Нарушение процесса инволюции физиологической атрезии — временного закрытия полых органов и отверстий — способствует таким порокам, как стеноз, атрезия и удвоение трубчатого органа и отверстия.

На кафедре анатомии Минского медицинского института физиологическая атрезия изучается на материале коллекции зародышей человека и млекопитающих. Накоплен фактический материал о фетальной окклюзии в разных органах зародышей. Опубликован ряд сообщений по частным и некоторым общим вопросам этой проблемы (Р. М. Петрова, 1963, 1970, 1972; Е. Н. Чайка, 1975; Р. М. Петрова, П. И. Лобко, 1977; P. I. Lobko, R. M. Petrova, E. N. Chaika, 1979). Полученные материалы свидетельствуют о неоспоримом факте эпителиального закрытия некоторых органов и феноменологических особенностях его проявления.

В монографии изложены результаты исследований физиологической атрезии в пищеварительной, дыхательной и мочеполовой системах на основании данных об органогенезе указанных систем у зародышей человека и млекопитающих. Путем сравнения ряда морфологических и временных параметров явления физиологической атрезии в разных органах, а также в сопоставлении с ходом формообразовательных процессов зародыша сделаны теоретические обоснования для понимания функциональной анатомии феномена фетальной окклюзии.

Оценивая физиологическую атрезию в эмбриогенезе на основании работ Г. А. Шмидта (1968), И. И. Шмальгаузена (1969), А. Г. Кнорре (1971) как гистогенетическую рекапитуляцию, то есть как повторение этапа, пройденного предками позвоночных животных, мы показываем конкретное приспособительное значение изучаемых структур для развивающегося зародыша.

Наши суждения о функциональной анатомии физиологической атрезии не являются бесспорными. С привлечением других методов исследования для раскрытия более тонкой структуры и динамики развития фетальной окклюзии возможна и более полная интерпретация ее роли в развитии зародыша.

Рассмотрено влияние ионизирующей радиации на возникновение некоторых врожденных пороков, в том числе и атрезии. Показано, что повреждающие факторы задерживают или останавливают нормальный ход формирования органов. Этот факт подтверждает положение, что задержка обратного развития фетальной окклюзии может быть одной из причин появления врожденной атрезии органов.

Приведенные в книге факты, выводы и заключения основаны на изучении 245 зародышей человека и млекопитающих (кошка, собака, белая крыса), разложенных на серии сагиттальных, поперечных и фронтальных срезов (окраска по Бильшовскому — Буке, гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону). Использовано также 120 серий зародышей белой крысы, подвергнутых облучению на 12—14-е сутки эмбриогенеза. Изложение иллюстрировано оригинальными микрофотографиями отдельных или следующих друг за другом срезов и рисунками-схемами. Количество, вид и возраст использованных зародышей указаны в каждой главе. Номера зародышей даны по картотеке эмбриологического музея кафедры. Для определения возраста зародышей человека в неделях исполь-

зована дополненная нами таблица из работы А. П. Амвросьева (1970).

Теменно-копчиковая длина зародышей и плодов в мм	Возраст зародышей в неделях
7	4,5
9—11	5,5
12—14	6
15—21	7
22—30	8
32—40	9
41—55	10
57—70	11—12

Мы надеемся, что монография привлечет внимание эмбриологов, морфологов и клиницистов. Все критические замечания будут приняты нами со вниманием.

Приносим глубокую благодарность академику АН БССР профессору Д. М. Голубу, много сделавшему для создания на кафедре анатомии МГМИ уникальной коллекции зародышей человека и животных. Научное направление коллектива кафедры — исследование строения органов и регулирующих их систем в эмбриогенезе — реализуется в значительной степени благодаря богатому материалу коллекции.

Выражаем сердечную благодарность всему коллективу кафедры анатомии МГМИ за помощь и поддержку при выполнении этой работы.

ГЛАВА 1

Физиологическая атрезия в органах пищеварения

В процессе эмбрионального развития кишечной трубки имеет место интенсивная пролиферация эпителия, наиболее выраженная в пищеводе, 12-перстной кишке, начале тонкой и некоторых отделах толстой кишки, желчном пузыре и желчных путях, протоках поджелудочной железы. Возникает временное сужение, а в некоторых местах и полное закрытие органа. В данной главе рассматривается формирование дефинитивного просвета пищевода и 12-перстной кишки, связанное с наличием в этих органах физиологической атрезии.

Фетальная окклюзия пищевода у человека

Мы не ставим своей задачей изучение гистогенеза стенок пищевода, так как это достаточно подробно освещено в специальных работах К. И. Чичинадзе (1960), Е. Я. Киселевой (1961), А. Н. Ливен (1969), З. С. Хлыстовой (1971), А. Н. Бажанова (1978), Schaller (1978) и излагается в руководствах и атласах В. Г. Елисеева (1972), Л. И. Фалина (1976), О. В. Волковой, М. И. Пекарского (1976) и др. Основное внимание будет уделено особенностям образования просвета пищевода.

Эпителиальный покров пищевода млекопитающих претерпевает сложные изменения в течение пренатального онтогенеза. Первоначально однослойный ци-

линдрический эпителий, свойственный покровной выстилке органов пищеварительной и дыхательной систем, преобразуется в двух-, а затем в многорядный эпителий. На 9—10-й неделях эпителий пищевода становится мерцательным, после 5-го месяца он сменяется многослойным, приобретая к рождению плода характер плоского неороговевающего эпителия. Трансформация эпителия пищевода в течение эмбриональной жизни, равно как и ее причины, привлекали внимание многих исследователей. Так, А. М. Васюточкин (1945) объяснял наличие мерцательного эпителия в эмбриональном пищеводе человека как гистогенетическую рекапитуляцию. Н. Г. Хлопин (1946) также считал, что замена многорядного мерцательного эпителия пищевода многослойным плоским «не может не трактоваться как пример гистологической рекапитуляции пройденного эволюционного пути». Происходящие преобразования в эпителии пищевода в филогенезе Е. Ш. Герловин (1964) ставил в зависимость от перехода организмов к жизни на суше и изменения условий питания.

Не входя в подробности весьма сложного вопроса о происхождении эпителия пищевода, укажем на имеющиеся разногласия в оценке его генетической природы. Так, по мнению А. Г. Кнорре (1967), самый передний отдел кишечной трубки образуется из материала прехордальной пластинки, обладающей сложными потенциями развития. На этом основании автор отнес эпителий пищевода в противоположность кишечному к эпителиям кожного типа, то есть приписывал ему эктодермальное происхождение. Результаты исследований А. Н. Бажанова (1978) позволили автору говорить об энтодермальной природе материала прехордальной пластинки.

В этой главе мы рассмотрим особенности структурных преобразований внутренней оболочки пищевода, связанных с наличием в органе физиологической атрезии. Протекает она весьма своеобразно и отлично от атрезий других локализаций (12-перстной кишки, гортани, наружных носовых отверстий, органов таза).

В учебниках эмбриологии (Broman, 1927; Potter, 1953; Clara, 1955; Б. М. Пэттен, 1959, и др.) и гистологии (В. Г. Елисеев, 1972) указывается, что закладка пищевода — это короткий отрезок передней кишки, расположенный между глоткой и желудком. В течение 6—7-й недель

развития, когда увеличиваются легочные почки и вместе с сердцем и поперечной перегородкой смещаются каудально, та часть кишечной трубки, из которой формируется пищевод, удлиняется (Keith, 1949; М. Ф. Бок, 1965; Ф. Д. Марчук, 1971). Muller Botha (1959) отметил кажущееся каудальное перемещение сердца и поперечной перегородки, так как они фиксированы. На самом деле происходит рост тела кпереди, образуется шея зародыша; голова и глотка отдаляются от грудной клетки, пищевод удлиняется. В это время в полости пищевода наблюдается активная пролиферация эпителия, приводящая к утолщению слизистой, сужению просвета и местами — к полному его закрытию. На 8—10-й неделях имеет место обратный процесс — реканализация пищевода, в результате которой возникает его дефинитивный просвет.

Особое значение имеют результаты специальных исследований о гистогенезе пищевода в течение 5—8 недель утробной жизни. И хотя некоторые работы написаны около 70 лет назад, они интересны и сегодня, так как содержат фактический материал, нуждающийся в интерпретации (Flint, 1907; Schridde, 1908; Reese, 1926; А. Г. Лайков, 1958; М. Ф. Бок, 1965; Ф. Д. Марчук, 1968; Smith, Taylor, 1972). По данным авторов, стенка пищевода в конце 5-й недели представляет простую закладку энтодермальных клеток, заключенных в мезодерму. У зародышей 6,5—8 мм длины ядра эпителия располагаются в 2—3 слоя, просвет пищевода сужен, иногда до точечного. У зародышей 10 мм в пищеводе определяется толстый эпителиальный слой. Кнаружи от базальной мембраны выявляется широкая зона разряженной недифференцированной мезенхимы, у зародышей 10—16 мм формируется циркулярный слой мышечной оболочки в виде узкого кольца интенсивно окрашенных миобластов. Продольный мышечный слой появляется позднее, у зародышей 20—24 мм длины.

Наиболее интересно и специфично для эмбрионального гистогенеза пищевода возникновение в толще пролиферированного эпителиального слоя многочисленных гладкостенных полостей разной величины и формы — вакуолей. Большинство авторов наблюдали это у зародышей 16—19 мм длины, хотя некоторые исследователи видели единичные вакуоли в эпителии пищевода зародышей и в более ранние сроки (Muller Botha, 1959 — у

зародышей 12 мм, Johns, 1952 — 13 мм, Ф. Д. Марчук, 1968 — 13—14,8 мм). Интенсивная вакуолизация отмечена у зародышей 21—25 мм длины. На высоте вакуолеобразования в целом массивная эпителиальная выстилка пищевода пропитана многочисленными пузыреобразными полостями (Kreuter, 1905). По мере роста зародыша и продолжающейся гистодифференцировки пищевода его просвет увеличивается, а величина и количество вакуолей уменьшаются до их полного исчезновения у зародышей 37 мм. Johns (1952) наблюдал вакуоли у эмбриона 72 мм длины. Вакуоли предстают как загадочные структуры, причина появления которых, их значение и механизм обратного развития неясны (Johnson, 1910; Johns, 1952; Muller Botha, 1959; Ф. Д. Марчук, 1968). По мнению Kreuter (1905), Forssner (1907), вакуоли приводят к временному закрытию пищевода. Bremer (1957) считал возникновение вакуолей результатом секреторной деятельности эпителиальных клеток «пробки» и ставил вакуолизацию в прямую связь с образованием вторичной полости органов, подвергающихся фетальной окклюзии.

Нам представляется, что изложенные здесь данные ряда исследователей об эмбриональном гистогенезе пищевода были перенесены в учебники эмбриологии по стандартной схеме, без достаточного анализа. Общепринято, что в пищеводе в результате пролиферации эпителия происходит временная облитерация просвета, превращение его местами в солидный эпителиальный тяж, а реканализация органа наступает вследствие вакуолизации. Такие данные находим у Fischel (1929), Grosser (1945), Hamilton, Boyd, Mossman (1946), Boenig (1962), О. В. Волковой, М. И. Пекарского (1976, со ссылкой на Wolf, 1965). Arey (1954), однако, отрицал наличие фетальной окклюзии в пищеводе.

Мы исследовали органо- и гистогенез пищевода зародышей 6—9 недель развития. Особое внимание уделили функциональной анатомии фетальной окклюзии.

Материал исследования

Изучено 50 зародышей человека от 7 до 39 мм длины, разложенных на серии поперечных и сагиттальных срезов. Использованы также серии зародышей кошки (30), собаки (20) и белой крысы (40), ибо видовые

особенности дают дополнительные сведения для выявления общих закономерностей эмбрионального развития данного органа. Так как основным признаком в структуре физиологической атрезии пищевода в эмбриогенезе человека является образование вакуолей, мы в своих исследованиях выделили 3 этапа: 1-й — относительного покоя, когда в эпителиальном слое пищевода вакуолей нет (зародыши 7—16 мм длины), 2-й — внутренней перестройки, характеризуется интенсивным протеканием указанного процесса (зародыши 17—27 мм), 3-й — этап разрешения (зародыши 29—39 мм длины), вакуолеобразование в основном закончилось. На первом этапе пищевод — это цилиндрическая трубка, простирающаяся от глотки до желудочного расширения, с четким просветом на всем протяжении. В течение рассматриваемого периода (5—7 недель) усложняется строение стенки пищевода. Эпителиальный слой подвергается интенсивной пролиферации, что выражается в его утолщении. Первый ряд клеток цилиндрического эпителия лежит на базальной мембране, у их основания — светлая цитоплазма, темные ядра локализуются ближе к верхушке клеток. Ядра клеток остальных рядов — их может быть 2, 3 и 4 — также расположены ближе к просвету пищевода. Клеточные границы трудно различимы. Увеличение количества рядов эпителиальных клеток хорошо видно на сагиттальных срезах, где одновременно можно наблюдать эпителий ротовой полости, глотки и пищевода. Если эпителий ротовой полости и глотки состоит из 1—2 слоев клеток, то в пищеводе их количество заметно возрастает и эпителиальный слой утолщается. Величина просвета пищевода разная — он может быть узким и несколько расширенным. Форма просвета на сериях поперечных срезов меняется от поперечного в верхней трети, через косой к сагиттальному — в нижней трети. Иногда встречаются дивертикулы, придающие пищеводу на соответствующем поперечном срезе неправильную форму.

Кнаружи от эпителиального слоя наблюдается разреженная мезенхима. У зародыша 14 мм длины появляется узкое кольцо темноокрашенных миобластов, которые формируют циркулярный мышечный слой.

Несмотря на утолщение эпителиального слоя, ни у одного зародыша не отмечается столь выраженного сужения просвета, которое можно было бы квалифици-

ровать как физиологическую атрезию. Даже при максимальном сближении противоположных стенок, что на каком-то небольшом участке пищевода в серии сагиттальных срезов может казаться склеиванием эпителия, сохраняется просвет в аналогичном месте на поперечных срезах равного по величине зародыша; правда, он очень небольшой по сравнению с массивным эпителиальным слоем. Для зародышей 7—16 мм характерно отсутствие вакуолей в эпителиальном слое пищевода на всем его протяжении (рис. 1).

На втором этапе наряду с продолжающимся гистогенезом стенки происходит интенсивное вакуолеобразование в утолщенном эпителиальном слое пищевода. Впервые появление вакуолей отмечено у зародыша 17 мм, хотя здесь, как и в развитии других органов, возможна индивидуальная вариабельность. Так, из 4 изученных зародышей этой величины у одного (№ 11) наблюдалось умеренное количество вакуолей в эпителиальном слое пищевода (рис. 2, а); у другого (№ 25) обнаруживалось большое число вакуолей в верхней и средней частях пищевода (рис. 2, б); зародыши № 17 и 20 не имели вакуолей в эпителии пищевода. Вместе с тем у зародыша 16 мм (№ 101) отмечены отдельные вакуоли в пищеводе на уровне бифуркации трахеи и многочисленные — в месте перехода пищевода в желудок, а у зародыша 18 мм длины (№ 67) вакуолей в пищеводе не было. Начало вакуолизации эпителия пищевода определяется не столько длиной зародыша, сколько ее взаимосвязью с появлением других структур, в частности с началом формирования эпителиальной «пробки» в области наружных носовых отверстий, о чем более подробно будет сказано ниже.

Наличие вакуолей в эпителии пищевода стабильно у зародышей 19 мм длины. Их количество, форма и положение весьма изменчивы на разных уровнях органа. На некоторых срезах просматривается будущая дефинитивная полость пищевода, которая обычно занимает центральное положение и имеет эпителиальную выстилку; окружающие ее вакуоли, находящиеся в эпителиальном слое, отличаются тонкой гладкой стенкой, лишенной эпителия. В некоторых вакуолях просвет заполнен гомогенным детритом. На других срезах вакуоли расположены так плотно, что дефинитивного просвета в пищеводе не видно и он кажется атретичным. Иногда можно наблюдать будущий узкий просвет в центре пищевода, окруженный бо́льшими по величине, чем сам просвет, вакуолями (рис. 2, в). Ориентация вакуолей меняется соответственно изменению направления просвета пищевода. Только у одного зародыша 19 мм (№ 26) обнаружена полная эпителиальная окклюзия в средней части пищевода (рис. 3, а).

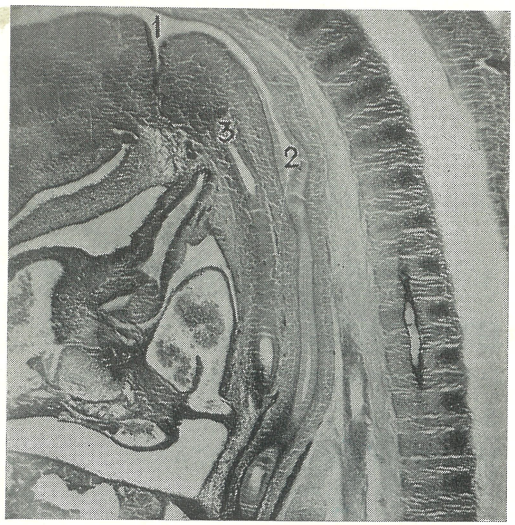


Рис. 1. Строение стенки пищевода у зародыша человека 15 мм длины:

Сагиттальный срез: 1 — ротовая полость, 2 — пищевод, 3 — гортань. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: ×56,7.

У зародышей 20, 21, 22 мм длины продолжается интенсивная вакуолизация эпителиального слоя пищевода. В клеточном массиве эпителия имеются четко отграниченные округлые полости, окружающие расположенный центрально дефинитивный просвет (рис. 2, г). По-прежнему встречаются вакуоли разнообразной формы и величины. Количество вакуолей увеличивается в каудальном направлении, особенно много их в месте перехода пищевода в желудок.



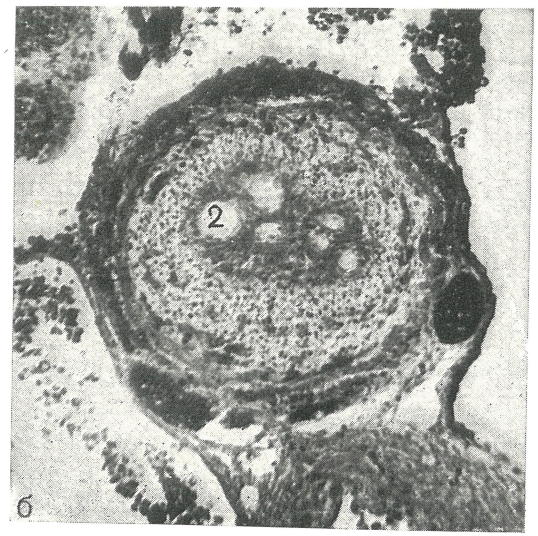
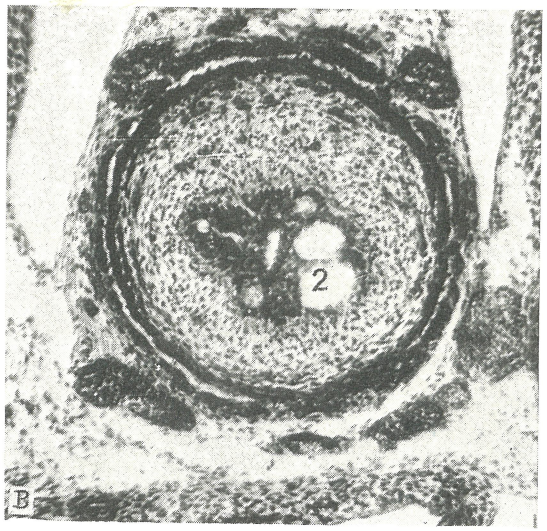
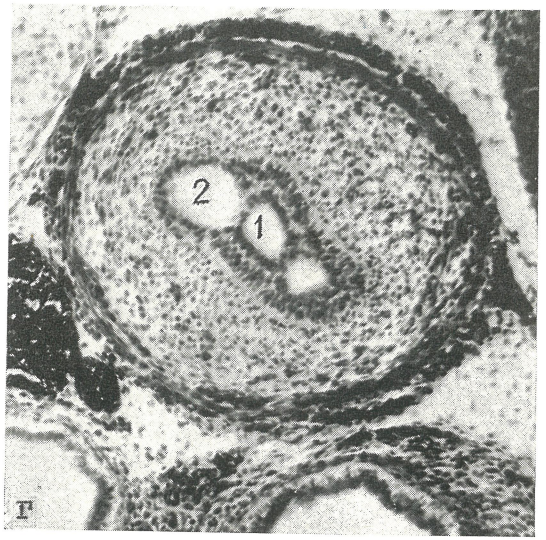


Рис. 2. Вакуоли в эпителиальном слое пищевода у зародышей человека 17 мм (а, б), 19 мм (в) и 22 мм (г) длины:





Поперечные срезы: 1 — дефинитивный просвет пищевода, 2 — вакуоли в эпителиальном слое. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 146,7.

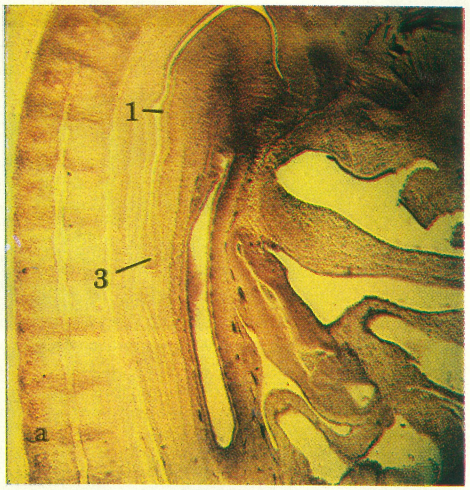




Рис. 3. Эпителиальная выстилка пищевода у зародышей человека 19 мм (а) и 23 мм (б) длины:

Сагиттальные срезы: 1 — пищевод, 2 — вакуоли, 3 — эпителиальная окклюзия. а — импрегнация по Бильшовскому — Буке, б — окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: а — × 24,5, б — × 61,25.

У зародышей человека 23 мм длины вакуолизация эпителия пищевода происходит также весьма интенсивно, но отмечается каудальное смещение этого процесса. Так, вакуоли наиболее выражены в средней и особенно в нижней трети пищевода (рис. 3, б). Вакуоли располагаются преимущественно в боковых стенках органа и иногда представляют собой многочисленные крупные полости, разделенные мостиками.

У зародышей 24 и 25 мм длины вакуоли имеются только в среднем и нижнем отделах пищевода. В верхнем отделе органа, каудальнее глотки, формируется четкий просвет, в окаймляющем его эпителии кое-где наблюдаются единичные краевые вакуоли. У зародыша 27 мм наряду с вакуолями в толще эпителия среднего и нижнего отделов пищевода они прослеживаются также в эпителии начальной части желудка.

На третьем этапе вакуолизация постепенно затухает, образуется просвет пищевода. У зародыша 29 мм длины встречаются единичные вакуоли в эпителии средней и нижней трети органа. Эпителиальный слой стал тоньше, у основания клеток, расположенных на базальной мембране, видна светлая цитоплазма, 2—3 слоя ядер обращены к просвету, форма которого зависит от уровня среза. Кое-где заметны эпителиальные мостики, разделяющие просвет пищевода на отдельные фрагменты. Эти просветы не являются вакуолями, так как все полости имеют четкую эпителиальную выстилку. Кнаружи от мезенхимы, окружающей базальную мембрану, находится мышечный слой.

У зародышей 33 мм длины в эпителии есть единичные вакуоли, отделенные тонкой перегородкой от дефинитивного просвета органа (рис. 4). У зародыша 39 мм вакуолей в эпителии пищевода нет, этот процесс закончился. У последующих по величине зародышей в стенке пищевода вакуоли ни разу не наблюдались.

Роль физиологической атрезии пищевода в морфогенезе зародыша

Анализ фактического материала показывает, что физиологическая атрезия пищевода проявляется весьма своеобразно. Это выражается не только и не столько в пролиферации эпителия и утолщении эпители-



Рис. 4. Вакуоли в эпителиальном слое пищевода у зародыша человека 33 мм длины:

Поперечный срез: 1 — дефинитивный просвет пищевода, 2 — вакуоли. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: ×56,7.

ального слоя, как это имеет место в других органах. Отсутствие просвета на некоторых уровнях пищевода создается многочисленными гладкостенными полостями — вакуолями с непостоянной величиной, формой и уровнем расположения. Даже у одного зародыша локализация вакуолей меняется, не будучи одинаковой на двух соседних срезах. Однако определенные закономерности в распределении вакуолей вокруг просвета пищевода устанавливаются. Так, большее количество вакуолей обнаруживается в боковых стенках органа по сравнению с передней и задней; отмечается изменение ориентации вакуолей в соответствии с изменением направления просвета, которое зависит от уровня пищевода. Наконец, имеет место каудальное смещение вакуолей по мере роста зародышей и соответственно формирование дефинитивного просвета этого органа в направлении сверху вниз.

Закрывается ли просвет пищевода на определенном этапе эмбриогенеза? Однозначно ответить на этот вопрос трудно. Большинство исследователей считает, что полной облитерации пищевода в эмбриогенезе человека не происходит. Kreuter (1905) высказывает противоположное мнение. М. Ф. Бок (1965), Ф. Д. Марчук (1968) пишут об эпителиальной «пробке» в пищеводе у зародышей человека 7 мм длины. В большинстве руководств по эмбриологии человека указывается на временное закрытие пищевода.

Согласно нашим данным, у эмбрионов в возрасте до 17 мм длины просвет пищевода открыт на всем его протяжении, несмотря на наблюдающиеся в это время удлинение органа и утолщение его эпителиального слоя. Закрытие просвета пищевода начинается с момента появления вакуолей в утолщенном эпителиальном слое. Вакуоли могут окружать сохранившийся просвет пищевода (рис. 2, а). При многочисленных и плотно расположенных вакуолях просвет сдавлен и как таковой отсутствует (рис. 2, б, в). На большинстве срезов просвет пищевода различим. Тем не менее следует считать, что на всем протяжении пищевод в определенный промежуток времени, соответствующий его интенсивной вакуолизации (зародыши 17—27 мм), является непроходимым. Почему? Во-первых, он отклоняется от прямолинейного хода как в сагиттальной, так и во фронтальной плоскостях (Ф. Д. Марчук, 1969). Далее, краниальнее уровня перехода в желудок пищевод отходит от позвоночного столба кпереди (рис. 1), перекрещиваясь здесь с аортой,— вентральный изгиб по Muller Botha (1959). В это время массивная эпителиальная выстилка пищевода вся насыщена вакуолями и напоминает губку (рис. 5). На последовательных срезах меняются не только положение и величина вакуолей, но также соотношение вакуолей и просвета. Следует иметь в виду и такие особенности эмбрионального пищевода, как непостоянный диаметр и разная ориентация его просвета, что особенно четко выявляется на сериях поперечных срезов: в зависимости от уровня форма щели бывает поперечной, косой и сагиттальной.

Таким образом, отсутствие прямолинейного хода органа, постоянное изменение величины, формы и ориентации просвета и самое главное — пропитывание мас-

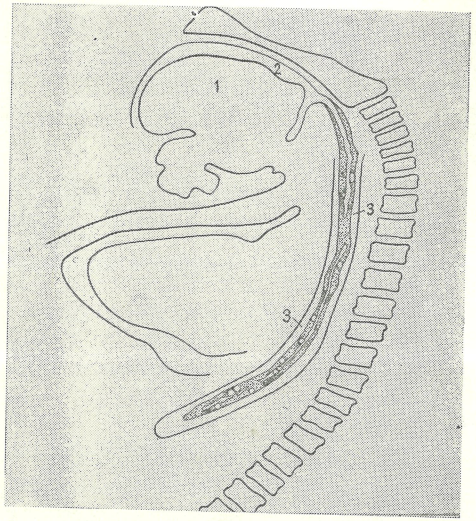


Рис. 5. Вакуолизация эпителиального слоя пищевода у зародыша человека 19 мм длины:

1 — язык, 2 — ротовая полость, 3 — пищевод. Графическая реконструкция, ×90.

сивного эпителиального слоя вакуолями в совокупности делают пищевод непроходимым.

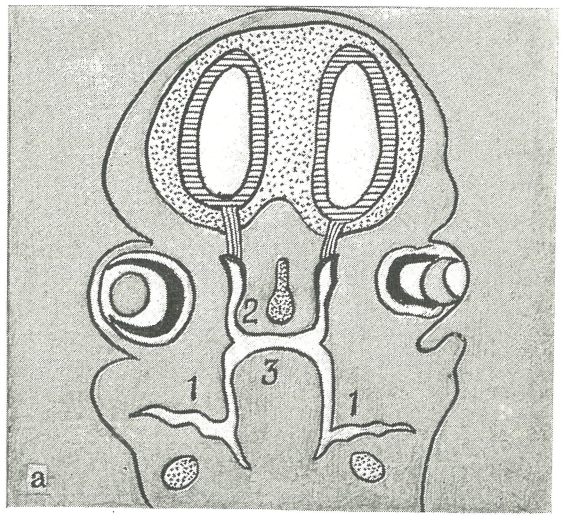
К концу периода вакуолизации количество слоев эпителия уменьшается, просвет пищевода увеличивается. Johnson (1910) считал, что это происходит вследствие прорыва перегородок, отделяющих вакуоли от просвета, и слияния их с последним. Мы не наблюдали разрыва межвакуольных перегородок и объединения ни вакуолей друг с другом, ни вакуолей с просветом. По мнению Muller Botha (1959), нет данных о восстановлении просвета путем вакуолизации. Поэтому мы не можем согласиться с авторами, которые считают, что дефинитивный просвет пищевода образуется слиянием вакуолей. Это не так. Просвет вообще не исчезает, он различим среди гладкостенных вакуолей благодаря своей эпителиальной выстилке. Даже если просвет на каком-то уровне сдавливается окружающими вакуолями, на последующих

срезах он выявляется. По мере роста зародышей просвет пищевода увеличивается в результате нарастания его общего диаметра и появления продольного мышечного слоя. У зародышей, длина которых больше 27 мм, вакуоли кое-где сохраняются, они отделены от главного просвета тонкой перегородкой (рис. 4). В последующем (зародыши 35 и 39 мм длины) вакуоли не обнаруживаются. Они так же бесследно исчезают, как внезапно возникли. Как указывалось, исследователи затрудняются объяснить появление, исчезновение, а главное — значение вакуолей.

Долгое время и для нас была непонятна вакуолизация эпителиального слоя пищевода; мы считали, что вакуоли способствуют его реканализации. Физиологическую атрезию пищевода трактовали как защиту органов пищеварения от амниотической жидкости на определенном этапе развития зародыша.

После изучения работы Humphrey (1969) о значении рефлексов открывания рта зародышей для подъема нёбных отростков и образования твердого нёба нам стало понятно значение физиологической атрезии в гортани и пищеводе. Как известно, вторичное нёбо формируется вследствие горизонтализации нёбных отростков, сближения их между собой и срастания по средней линии (рис. 6). Humphrey (1969) на основании физиологических наблюдений Hooker (1932—1962) показано, что рефлексы открывания рта, которые зарегистрированы им у зародыша 26 мм длины, предшествуют повороту нёбных отростков из вертикального положения до горизонтального и одновременно являются важным фактором, содействующим удалению языка из положения между нёбными отростками в результате опускания нижней челюсти. К этому времени (8-я неделя), по данным В. П. Хватовой (1961), С. А. Козей (1966), уже имеются мышцы языка и дна ротовой полости и их иннервационные связи. И хотя эти мышцы находятся на стадии миобластов и мышечных трубочек, они способны к сокращению, что обеспечивает открывание рта (Gasser, 1967; Luke, 1976).

Большое значение в горизонтализации нёбных отростков Humphrey (1969) придает эпителиальной «пробке», закрывающей в этот период наружные носовые отверстия. Создается разность давления между



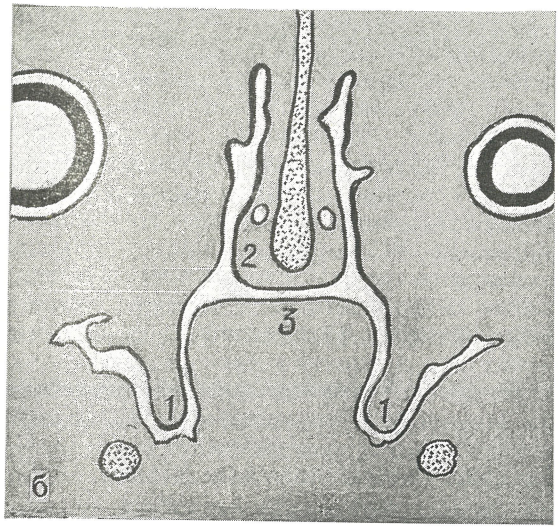
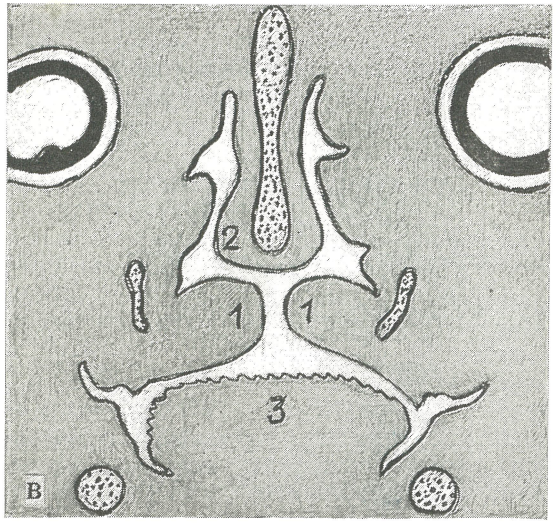
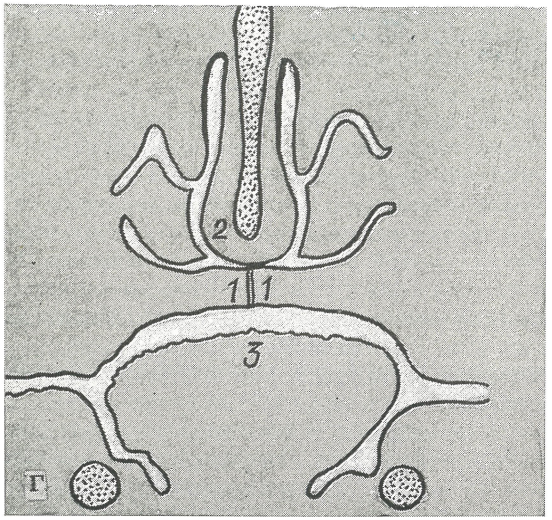


Рис. 6. Изменение положения нёбных отростков у зародыша человека в течение 7—9-й недель развития:





а — зародыши 17—19 мм, б — 20—30 мм, в — 32—33 мм, г — зародыши 36—39 мм длины. 1 — нёбные отростки, 2 — носовая перегородка, 3 — язык. Горизонтальные срезы (схема).

закрытой «пробками» полостью носа и открытой полостью рта. После закрывания рта давление амниотической жидкости на нёбные отростки увеличивается, что приводит к их подъему и удержанию в горизонтальном положении до слияния и сращения этих отростков между собой. При такой трактовке эпителиальные «пробки» в наружных носовых отверстиях приобретают совершенно новое значение. Они, следовательно, не только отделяют плод от внешней среды и делают невозможной аспирацию околоплодной жидкости при внутриутробных дыхательных движениях, но и способствуют формированию нёба. Следует указать, однако, что в литературе имеются возражения по поводу точки зрения Humphrey о значении эпителиальных «пробок» в наружных носовых отверстиях. Luke (1976) кажется невероятным, что разница давления может иметь такие последствия, и постулируемый Humphrey механизм горизонтализации нёбных отростков представляется автору необычайно рискованным. Вместе с тем Luke не высказал других соображений по этому вопросу.

Наряду с признанием стройности логических рассуждений Humphrey в объяснении значения эпителиальных «пробок» носовых отверстий для моделирования нёба необходимо учитывать и наличие еще двух отверстий — входа в гортань и глотку. Если они будут открыты, то никакого действия давления жидкости на нёбные отростки не произойдет, даже если носовые отверстия будут закрыты. Должен быть закрыт вход в гортань и пищевод. Только при этих условиях возникающая разность давления будет способствовать подъему нёбных отростков и образованию нёба. И действительно, по литературным и нашим данным, и в гортани, и в пищеводе формируются структуры, содействующие закрытию просветов этих органов. По времени окклюзия гортани и пищевода совпадает с началом и концом образования твердого нёба (рис. 7).

Как указано в соответствующей главе, физиологическая атрезия в гортани появляется у зародышей 11—12 мм и заканчивается у эмбрионов 45—50 мм длины.

Вакуолизация эпителиального слоя в пищеводе начинается у зародышей 17—18 мм длины, то есть несколько позже, и прекращается раньше, чем в гортани (у зародышей 33—36 мм). Пищевод после этого открыт, хотя единичные вакуоли в эпителии еще сохраняются. Сроки окклюзии пищевода и наружных носовых отверстий совпадают во времени между собой и с образованием твердого нёба, для гортани они несколько пролонгированы.

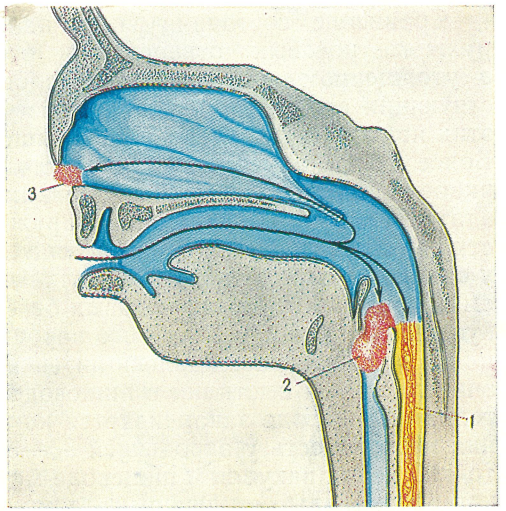


Рис. 7. Механизм влияния амниотической жидкости на горизонтализацию нёбных отростков:
Окклюзия: 1 — пищевода, 2 — гортани, 3 — наружных носовых отверстий. Черной стрелкой показано направление тока жидкости при закрывании рта зародыша. Сагиттальный срез головы (схема).

Попытаемся объяснить эти факты. Как нам кажется, гортань как орган, стенка которого состоит из ткани, способной создавать зияние просвета, должна быть закрыта заранее, что и наблюдается у зародышей 11—12 мм длины. Равно и обратное развитие «пробки» в гортани несколько задержано во времени. Что касается пищевода, построенного из мягких тканей, то его закрытие обеспечивается не только вакуолизацией утолщенного эпителиального слоя, но и отсутствием прямолинейного хода и изменением ориентации просвета по протяжению органа. Не случайно гортань склеена только во входе, а пищевод закрыт на непостоянных уровнях, но по всей длине.

Сравнение состояния эпителиальной окклюзии наружных носовых отверстий и образования вакуолей в утолщенном эпителиальном слое пищевода, способствующих его закрытию, показывает полное совпадение этих явлений во времени у зародышей 17—19 мм длины. Более того, при учете возможности индивидуальной вариабельности имеет место временна́я взаимосвязь между эпителиальным склеиванием наружных носовых отверстий и появлением вакуолей в эпителии пищевода. Так, у одного из зародышей 17 мм длины наряду с отсутствием закрытия наружных носовых отверстий не было и вакуолей в пищеводе. У другого зародыша 17 мм склеивание ноздрей сопровождалось интенсивной вакуолизацией эпителиальной выстилки в пищеводе. Вакуолизация эпителия в пищеводе заканчивается ко времени формирования нёба, то есть у зародышей 33—39 мм длины. С этой точки зрения вакуоли в пищеводе могут рассматриваться как специальные структуры, возникающие одновременно с эпителиальным склеиванием в области наружных носовых отверстий, необходимые для моделирования нёба.

Таким образом, феномен физиологической атрезии в наружных носовых отверстиях, пищеводе и гортани в эмбриогенезе человека становится более понятным, если анализировать значение фетальной окклюзии этих органов с точки зрения их формообразующего влияния на твердое нёбо. В связи с этим мы сопоставили результаты ряда авторов о сроках сращения нёбных отростков с собственными наблюдениями. По нашим данным, полное исчезновение физиологической расщелины нёба по средней линии отмечается у зародышей 36—39 мм длины (рис. 36, б). Л. И. Фалин (1976) говорил об отделении полости носа от ротовой у зародыша 34 мм. По Б. Г. Макару (1975), этот процесс происходит у зародышей 29—35 мм длины, то есть несколько раньше. В. П. Хватовой (1960) полное разделение первичной ротовой полости на собственно полость рта и носовую зафиксировано еще раньше — у зародышей 27 мм, В. А. Соловьевым (1975) — у эмбрионов на 8—9-й неделях. Учитывая индивидуальную вариабельность и в таком частном вопросе органогенеза, как образование вторичного нёба, мы считаем, что этот процесс следует рассматривать не изолированно, а в сочетании с фетальной окклюзией наружных носовых отверстий, гортани и

пищевода. Физиологическая атрезия перечисленных органов — их взаимообусловленная структурная перестройка, способствующая формированию вторичных ротовой и носовой полостей.

Фетальная окклюзия пищевода у млекопитающих

Течение физиологической атрезии пищевода в эмбриогенезе кошки протекает весьма сходно с фетальной окклюзией пищевода у человека. Так, у зародышей кошки 9—15 мм длины наблюдается утолщение эпителиального слоя пищевода, просвет сохраняется на всем его протяжении, хотя у некоторых зародышей не удается проследить просвет в области вентрального изгиба пищевода при переходе его в желудок. Вакуоли в эпителиальном слое отсутствуют. У зародышей 16—17 мм в утолщенном эпителиальном слое появляются вакуоли — гладкостенные округлые полости разной величины. Представляет интерес одновременное возникновение эпителиальной закупорки в области наружных носовых отверстий. У зародышей кошки 20—22 мм длины отмечается интенсивная вакуолизация эпителиального слоя по всей длине пищевода (рис. 8). Кроме того, характерно четко выраженное чередование сужений и расширений пищевода (зародыш 22 мм). Вакуолизация заканчивается у зародышей 24—25 мм длины. Прекращению этого процесса соответствуют во времени горизонтализация и сращение нёбных отростков — образуется нёбо (С. А. Козей, 1980).

У зародыша собаки 9 мм длины имеется просвет пищевода, вакуоли в эпителии отсутствуют. Вакуолизация начинается у зародышей 16 мм длины и проявляется в формировании на всем протяжении эпителиальной выстилки органа многочисленных гладкостенных полостей разной формы и величины. В просвете пищевода и некоторых вакуолях содержится гомогенный детрит. В дефинитивном просвете пищевода, который выстлан ровным слоем эпителиальных клеток, видны эпителиальные мостики (рис. 9). Видовой особенностью физиологической атрезии пищевода собаки является быстротечность периода вакуолизации, которая наблюдалась только у зародышей 16 мм и у одного зародыша 16,5 мм

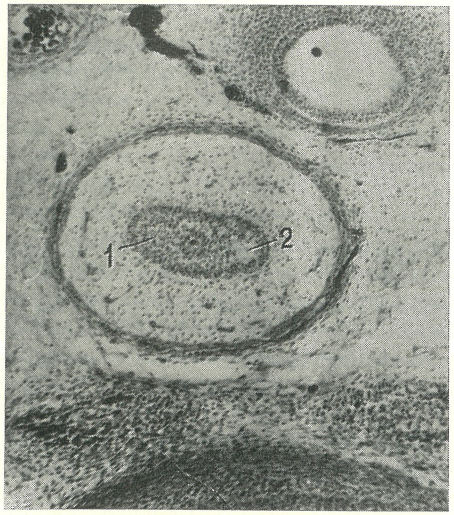


Рис. 8. Пищевод зародыша кошки 20 мм длины:

Поперечный срез: 1 — пролиферация эпителия, 2 — вакуоль. Импрегнация по Бильшовскому — Буке Микрофото: ×146,7.



Рис. 9. Пищевод зародыша собаки 22 мм длины:

Сагиттальный срез: 1 — пищевод, 2 — эпителиальные мостики. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: ×39,2.

длины. У последующих по величине зародышей 17—30 мм отмечается четкий просвет пищевода, окаймленный эпителием. Ширина просвета меняется в зависимости от уровня, имеют место чередование узких и широких мест, равно как и отсутствие прямолинейного хода органа. Вакуоли к этому времени исчезают, обнаруживаются только остаточные мелкие полости в каудальной части пищевода. Постоянно имеются вакуоли в области грушевидного кармана глотки. Наблюдается совпадение во времени начала вакуолизации эпителиального слоя пищевода с образованием эпителиальных «пробок» в области наружных носовых отверстий у зародышей 16—16,5 мм.

Обращает на себя внимание отсутствие вакуолеобразования в утолщенном эпителиальном слое пищевода у зародышей белой крысы. Здесь имеют место отклонение от прямолинейного хода органа, атрезия на некоторых уровнях, изменение формы и величины просвета, но вакуолей не наблюдалось ни у одного из зародышей (рис. 10). Нам представляется, что указанное видовое отличие физиологической атрезии пищевода белой крысы связано с особенностями формирования твердого нёба у этого вида. По данным Ferguson (1978), горизонтализация и сращение нёбных отростков протекают в весьма короткий и строго определенный временной интервал — на 16,4±0,1 сутки эмбриогенеза. Если такой ограниченный срок образования нёба объясняется краткостью периода внутриутробного развития белой крысы вообще, то можно думать, что нам не удалось получить зародыш с вакуолями в пищеводе, так как вакуолизация происходит в очень короткий промежуток времени.

Таким образом, можно констатировать сходство течения физиологической атрезии пищевода млекопитающих с таковым у человека. Совпадение во времени вакуолеобразования в эпителиальном слое пищевода и формирования эпителиальной «пробки» в области наружных носовых отверстий с горизонтализацией нёбных отростков свидетельствует о взаимосвязи этих процессов. Отсутствие вакуолизации эпителиального слоя пищевода в эмбриогенезе белой крысы, предположительно объясняемое кратковременностью горизонтализации нёбных отростков у данного вида, также является косвенным доказательством роли физиологической атрезии пищевода в формообразовании твердого нёба.

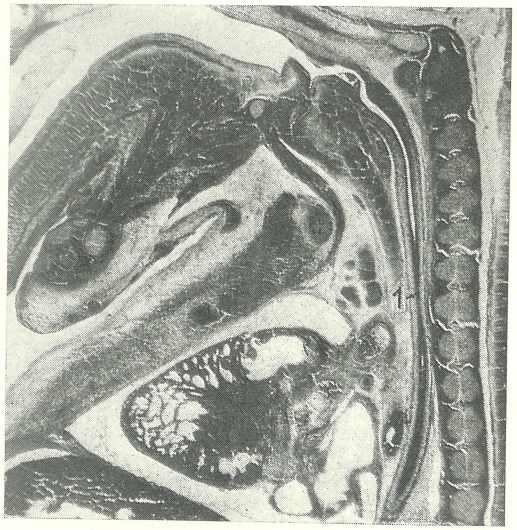


Рис. 10. Отсутствие вакуолей в эпителиальном слое пищевода (I) у зародыша белой крысы 16 суток (14 мм длины):
Сагиттальный срез. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: ×22,5.

В рассуждениях о значении эпителиального склеивания гортани, пищевода и наружных носовых отверстий есть, однако, слабое звено. Оно состоит в том, что нёбо, разделяющее носовую и ротовую полости, в филогенезе возникает только у рептилий (Hyman, 1944; И. И. Шмальгаузен, 1947; А. Н. Быстров, 1957). Вместе с тем окклюзия пищевода в эмбриогенезе наблюдается у рыб (Е. Ш. Герловин, 1956), амфибий (Kellicot, 1913, цит. по Reese, 1926), рептилий (Reese, 1926) и птиц (Lillie, 1952). Kreuter (1905) привел большую сравнительно-эмбриологическую литературу о физиологической атрезии пищевода, подчеркнув, что это явление распространено в подтипе позвоночных от рыб до млекопитающих. Правда, авторы не упоминали о явлении вакуолизации у представителей этих классов (кроме птиц), а описывали пищевод на определенном этапе развития как солидный канатик. По-видимому, вакуолизация, происходящая в эпителии пищевода, способствует более полному и совершенному закрытию его просвета. Можно думать, что солидный пищевод в эмбриогенезе низших позвоночных выполняет функцию отграничения внутренней среды. Причем речь идет не только о пищеварительной системе, но и о роли эмбрионального закрытия пищевода в развитии дыхательной трубки. В этом плане интересно мнение Jordan (1917) о значении атрезии пищевода в эмбриогенезе рептилий. Он считал, что «временная атрезия пищевода у зародыша черепахи возникает как приспособление для защиты легких от желточного материала из кишки, который может мешать нормальному развитию легких».

Возвращаясь к вопросу о роли фетальной окклюзии пищевода в формировании твердого нёба и о кажущемся отсутствии значения этого эмбрионального приспособления для тех классов позвоночных, у которых нёба как такового еще нет, воспользуемся квалификацией подобного явления Г. А. Шмидтом (1968). Г. А. Шмидт указывал, что вопрос этот не нов. Чарльз Дарвин (1859) уделил ему большое внимание, говоря об индифферентных признаках, первоначально совершенно бесполезных для вида. При этом структура, способная выполнять определенную функцию и даже необходимая для этого, вырабатывается до появления этой функции и совершенно независимо от нее. В качестве примера Дарвин писал о черепных швах у молодых млекопитающих, облегчающих акт рождения, но возникших не у млекопитающих, а еще у их яйцеродящих предков. Дарвин считал, что подобные образования могут впоследствии в новых условиях оказаться полезными. По мнению Г. А. Шмидта (1968), в ряде случаев косвенное приспособление участвует в формообразовательном процессе посредством связей с приспособительными закладками.

Таким образом, на основании работы Humphrey (1969) и собственных наблюдений устанавливается функциональное значение физиологической атрезии пищевода. Мы полагаем, что этот процесс находится во временно́й и причинной связях с образованием твердого нёба. Проникновение амниотической жидкости в пищеварительный тракт плода, необходимое для его амниотрофного питания (Л. В. Давлетова, 1974), становится возможным по разрешении фетальной окклюзии пищевода и обеспечивается двумя факторами — сосательными и дыхательны-

ми движениями (И. А. Аршавский, 1967). Так, по данным Ч. Бодемера (1971), сосательный рефлекс появляется у зародыша 9—10 недель, а к 12-й неделе формируется координированный акт с участием движений языка и челюстей (Л. Барт, 1951). В 12—13 недель, по данным эмбриофизиологов (Windle с соавт., 1938; Hooker, 1952, 1958, цит. по Е. Л. Голубевой, 1971), отмечаются первые внутриутробные дыхательные движения. При этом отрицательное давление в плевральной полости способствует продвижению околоплодной жидкости по пищеводу. В соответствии с точкой зрения И. А. Аршавского (1967), И. И. Шмальгаузена (1969), А. Г. Кнорре (1971) о том, что любые временные эмбриональные структуры возникают как адаптация зародыша на данном этапе его развития к условиям существования, мы показываем приспособительное значение физиологической атрезии пищевода для развития зародыша во взаимосвязи с формообразованием органов ротовой полости — разделением общей рото-носовой полости и развитием физиологических функций плода.

Значение физиологической атрезии пищевода в возникновении его врожденных обструкций

Представляется интересным и практически важным обсудить вопрос о врожденных атрезиях пищевода как возможном следствии неразрешившейся физиологической атрезии его в эмбриогенезе.

Впервые эту мысль высказал Kreuter (1905) по аналогии с точкой зрения Tandler (1900) по поводу врожденной атрезии 12-перстной кишки. Ряд авторов (М. Ф. Бок, 1965; Ф. Д. Марчук, 1966; Grosser, 1945; Brandt, 1949; Potter, 1953; Wrete, 1955; Schumacher, 1979) также признали возможной причиной врожденной обструкции пищевода наличие эпителиальной окклюзии этого органа в эмбриогенезе. Bremer (1957), Lister (1964) считали теорию Tandler неприменимой для пищевода на том основании, что в течение физиологической атрезии органа его просвет полностью не закрывается.

Другие исследователи (Wayson с соавт., 1965) склонны объяснять врожденные атрезии пищевода сосудистой недостаточностью. Так, Lister (1964) под влиянием работ

Louw (1955, 1959) на тонкой кишке установил, что верхний отдел пищевода имеет лучшее кровоснабжение, чем нижний. По его мнению, местная сосудистая катастрофа может вызвать атрезию пищевода в сочетании с трахеопищеводной фистулой. Fluss, Poppen (1951) в трех случаях обнаружили аберрантную подключичную артерию, которая сзади пересекала пищевод на уровне атрезии и фистулы.

По данным клиницистов (Terracol, Sweet, 1958; Г. А. Баиров, 1968; В. Х. Василенко, А. Л. Гребенев, М. М. Сальман, 1971, и др.), существует много форм врожденной атрезии пищевода. В эмбриогенезе встречается такое же многообразие форм физиологической атрезии: узкий просвет, пролиферация эпителия и вакуолизация его на разных, непостоянных уровнях по длине пищевода, чередование сужений и расширений просвета, полное его заполнение эпителием и детритом. Особого внимания заслуживают эпителиальные перегородки, соединяющие противоположные стенки и разделяющие просвет пищевода на отдельные полости (рис. 9). Даже такой противник теории физиологической атрезии как причины врожденной Schridde (1908) допускал, что эпителиальные мостики в просвете эмбрионального пищевода могут явиться основанием для образования врожденных обструкций. Мембраны пищевода, способствующие его частичной или полной непроходимости, описывались многими авторами (Handousa, 1949; Shamm'a, Benedict, 1958; Adler, 1963; Greenough, 1964; В. Х. Василенко с соавт., 1971, и др.). Гистологическое исследование пищеводных мембран показывает нормальную структуру слизистой — без фиброза, изъязвления и воспалительной реакции. Еще Kreuter (1905) и Johnson (1910) отмечали, что развитие фетальной окклюзии — это физиологический процесс, так как все пролиферирующие клетки «живые», с фигурами митоза; обратное развитие физиологической атрезии также протекает в окружении жизнеспособных клеток без каких бы то ни было признаков некроза или воспалительных явлений.

Таким образом, не исключая сосудистую и другие теории врожденных атрезий пищевода, мы, на основании ряда косвенных доказательств, считаем возможным присоединиться к взглядам Tandler (1900) и Kreuter (1905) о значении фетальной окклюзии пищевода в формирова-

нии врожденных атрезий. Такими признаками служат: наличие физиологической непроходимости пищевода у зародышей 17—27 мм длины, многообразие и сходство форм фетальной и врожденной атрезии этого органа, отсутствие воспалительных изменений в обоих случаях.

Заключение. Нами рассмотрены феноменологические проявления физиологической атрезии пищевода в эмбриогенезе человека и млекопитающих. Установлено, что кроме пролиферации эпителия фетальной окклюзии пищевода способствует вакуолизация эпителиального слоя. В сочетании с отклонением пищевода от прямолинейного хода, изменением ориентации и формы просвета, развитием циркулярного мышечного слоя с соответствующим состоянием его иннервационного аппарата (Smith, Taylor, 1972) пищевод следует считать непроходимым на определенном этапе развития (примерно до конца 8-й недели утробной жизни). На основании сопоставления полученных данных об органогенезе пищевода, гортани, наружных носовых отверстий и нёба с литературными нами высказано мнение о значении фетальной окклюзии пищевода для образования твердого нёба. Происходящие в пищеводе изменения в сочетании со становлением физиологических функций плода являются выражением корреляций (И. И. Шмальгаузен, 1969), то есть морфофизиологических взаимосвязей в онтогенезе. Попытка объяснить фетальную окклюзию с точки зрения формообразовательного значения для зародыша благодарна и, как нам кажется, приводит к интересным результатам. Примененный подход к изучению развития пищевода с позиции морфогенетических корреляций позволил объяснить некоторые неясные до сих пор аспекты физиологической атрезии пищевода в эмбриогенезе млекопитающих.

Развитие 12-перстной кишки и формирование ее полости в эмбриогенезе человека

Органо- и гистогенез 12-перстной кишки изучали многие авторы (Johnson, 1910; В. И. Хейсина, 1957; Н. В. Попова-Латкина, 1958; И. А. Гапеев, 1958; Л. В. Суворова, 1959; И. Ю. Масевичюс, 1964; А. А. Лойтра, 1974, и др.), однако отдельные вопросы морфогенеза кишки, связанные с возникновением, наличием и обратным развитием физиологической атрезии, остаются неосвещенными.

Материал исследования

Изучено 56 серий зародышей человека от 7 до 65 мм длины. Как уже отмечалось, большинство зародышей соответствует 6—9-й неделям развития, в течение которых происходят наиболее интенсивные процессы органо- и гистогенеза 12-перстной кишки.

Для удобства изложения мы выделили 3 этапа на основе органогенеза кишки. На первом этапе 12-перстная кишка короткая и занимает почти вертикальное положение (зародыши 7—13 мм длины). На втором этапе наблюдается поворот 12-перстной кишки, обусловленный поворотом желудка (зародыши 14—23 мм длины). Имеет место интенсивный рост кишки в длину с образованием изгибов. На третьем этапе все части 12-перстной кишки, занимающие дефинитивное положение, сформированы (зародыши 24—65 мм). Каждый этап характеризуется особенностями гистогенеза.

У зародышей 7—9 мм длины тонкая кишка представляет собой прямую короткую трубку, расположенную в полости тела. В это время 12-перстная кишка имеет большой диаметр. На сериях сагиттальных срезов прослеживается более проксимальное впадение протока почки дорсальной поджелудочной железы и более дистальное — печеночно-панкреатического в 12-перстную кишку. Эти соотношения сохраняются и в последующем развитии. Различимы нисходящее и восходящее колена кишечной петли и начало формирования физиологической пупочной грыжи. У зародышей 12 мм выражен двенадцатиперстно-тощий изгиб.

У зародыша 9 мм длины выпячивание и проток закладки дорсальной поджелудочной железы располагаются сзади по отношению к 12-перстной кишке, печеночно-панкреатический дивертикул — спереди и соответствующий проток открывается с вентральной стороны кишки (рис. 11, а). У зародыша 11 мм печеночно-панкреатический проток впадает уже с дорсальной стороны вследствие поворота 12-перстной кишки. У зародыша 14 мм длины в результате продолжающегося поворота

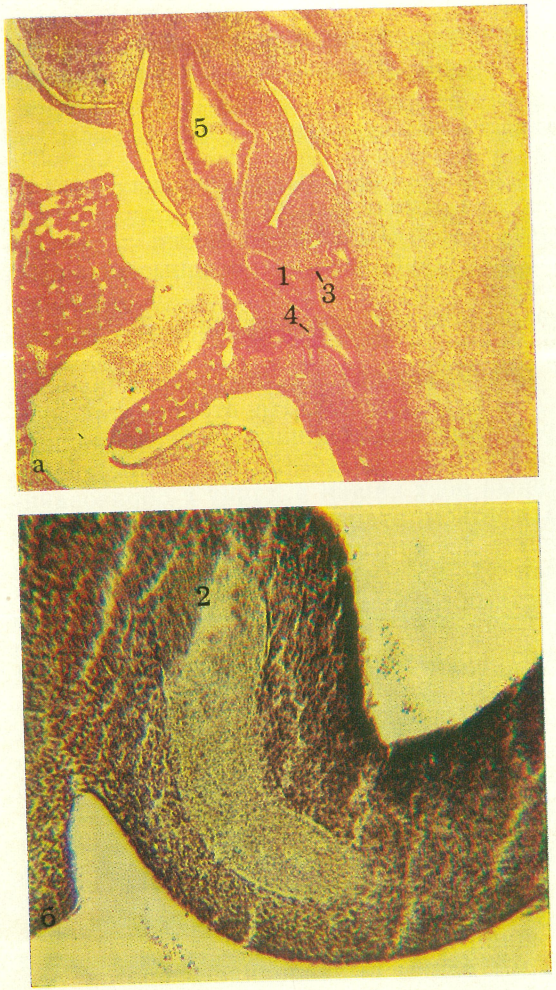


Рис. 11. Пролиферация эпителия в месте впадения протоков у зародыша человека 9 мм (а) и в области двенадцатиперстно-тощего изгиба у эмбриона 12 мм (б) длины:

Сагиттальные срезы: 1 — 12-перстная кишка, 2 — 12-перстно-тощий изгиб, 3 — впадение протока дорсальной поджелудочной железы, 4 — впадение печеночно-панкреатического протока, 5 — желудочное расширение, а — окраска по Фельгену, б — импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: а — ×39,2, б — × 61,25.

желудка, самой 12-перстной кишки и ее скручивания из-за неравномерного роста стенок впадение печеночно-панкреатического протока четко прослеживается с дорсальной стороны, а сам проток оказывается сзади по отношению к будущей нисходящей части 12-перстной кишки, как это имеет место в дефинитивном состоянии. Нисходящая часть располагается в горизонтальной плоскости и определяется на основании впадения сюда протоков печени и поджелудочной железы. Эта часть 12-перстной кишки в эмбриогенезе займет действительно нисходящее положение только на третьем этапе.

Стенка 12-перстной кишки представлена внутренним эпителиальным слоем и наружным мезенхимным, покрытым мезотелием. Эпителий подвергается интенсивной пролиферации и становится многорядным. Ядра клеток лежат на разных уровнях эпителиального пласта. Имеется базальная мембрана, вследствие чего пограничная линия с мезодермой четкая, в то время как линия остающегося узкого просвета кишки неровная. Соотношение между толщиной эпителиального слоя и величиной просвета кишки меняется. На отдельных срезах просвет 12-перстной кишки полностью отсутствует. Особенно это относится к местам впадения печеночно-панкреатического и дорсального (добавочного) панкреатического протоков. Нет также просвета в области двенадцатиперстно-тощего изгиба (рис. 11, б). Узкий просвет прослеживается в проксимальном (нисходящем) и дистальном (восходящем) коленах кишечной петли. У зародышей 11 и 12 мм длины одновременно отмечается полная атрезия желчного пузыря.

Двенадцатиперстная и брыжеечная часть тонкой кишки у зародышей 14—23 мм характеризуется интенсивным ростом. У зародышей 14—17 мм длины 12-перстная кишка состоит из верхней и нижней частей. Они имеют вид дуги, расположенной в сагиттальной плоскости и открытой кпереди. Начальный отдел 12-перстной кишки, включающий и будущую нисходящую часть, направлен кзади, перпендикулярно позвоночному столбу, а нижняя часть, переходящая в двенадцатиперстно-тощий изгиб и далее в проксимальное колено кишечной петли, устремлена кпереди. По мере увеличения головки поджелудочной железы верхняя и нижняя части 12-перстной кишки раздвигаются. Из верхней горизонтальной

части выделяется нисходящая, различаемая по впадению протоков печени и поджелудочной железы. Она по-прежнему находится в горизонтальной плоскости (рис. 17, а). После поворота 12-перстной кишки, особенно ее начальной части, направо, обусловленного поворотом желудка и его каудальным смещением, связанным с удлинением пищевода, подкова 12-перстной кишки располагается во фронтальной плоскости. Изменяется и положение колен кишечной петли: если раньше различались нисходящее и восходящее колена, занимавшие сагиттальную плоскость, то у зародышей 14—23 мм длины постепенно образуются правое (проксимальное) и левое (дистальное) колена, лежащие в горизонтальной плоскости. Оба колена выходят в полость пупочного канатика. У зародышей 14 и 15 мм оба колена кишечной петли примерно одинаковой длины и ширины.

Вследствие более быстрого роста проксимального колена формируются вторичные кишечные петли. Размещаясь в полости пупочного канатика, они представляют собой петли физиологической пупочной грыжи. Дистальное колено кишечной петли растет медленнее, оно не образует вторичных изгибов и петель и по возвращении в брюшную полость переходит в заднюю кишку. Вторичные кишечные петли пупочной грыжи в пупочном канатике — это будущие тощая и подвздошная кишки. У описываемых зародышей в терминальном отделе пупочной грыжи хорошо различимо расширение — будущая слепая кишка. У зародышей 14, 15 мм длины в грыже виден переход проксимального колена в дистальное. По мере их роста и увеличения количества петель этот переход в грыже проследить не удается. Диаметр проксимального колена значительно возрастает по сравнению с дистальным.

В брюшной полости остается широкая 12-перстная кишка, продолжаются интенсивные процессы ее гистогенеза. У зародышей 14—23 мм длины происходит наиболее выраженная пролиферация эпителиального слоя, которая протекает неодинаково в разных частях кишки. Так, у зародышей 14—17 мм просвет кишки почти полностью исчезает, он занят клеточной массой, образующей эпителиальные «пробки» (рис. 12, а). Ядра клеток многорядного эпителия темные, оттеснены к верхушке клетки, у основания на базальной мембране видна светлая

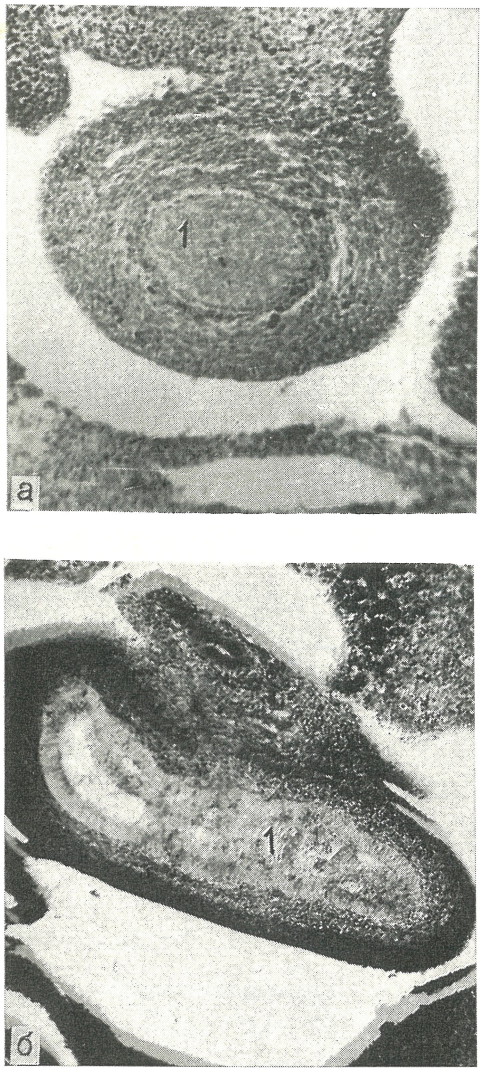


Рис. 12. Атрезия 12-перстной кишки (1) у зародышей человека 14 мм (а) и 17 мм (б) длины:

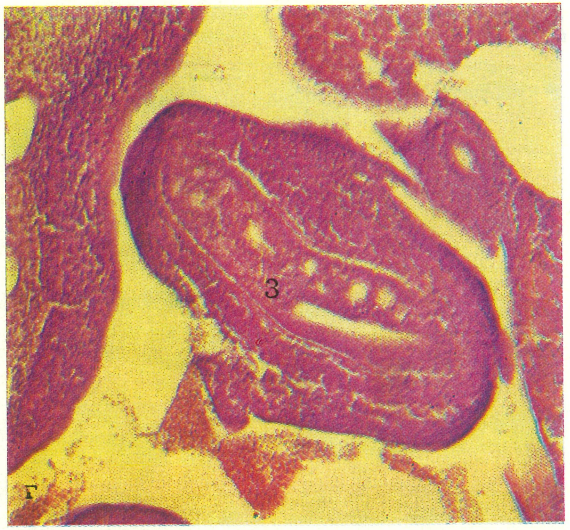
а — поперечный, б — сагиттальный срезы. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × × 56,7.





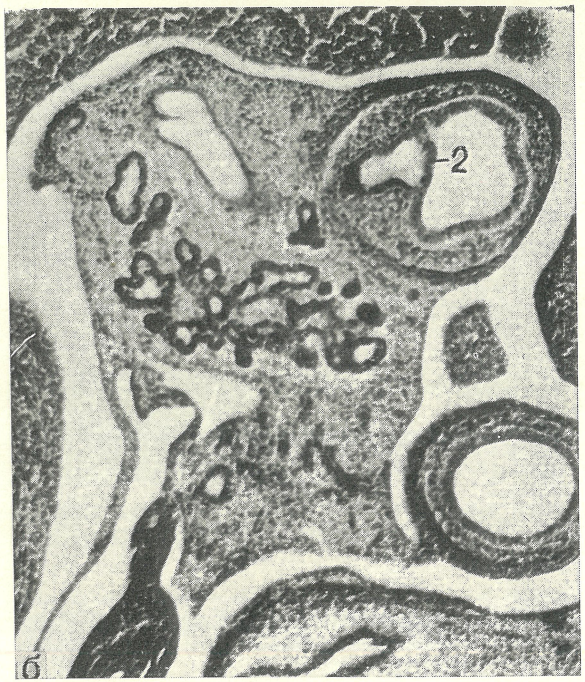
Рис. 13. Открытие протоков (а, б) в сгущение эпителия 12-перстной кишки, в котором различимы отдельные полости (в, г) у зародыша человека 14 мм длины:





Серия последовательных сагиттальных срезов: 1 — добавочный панкреатический проток, 2 — печеночно-панкреатический проток, 3 — сгущение эпителия, закрывающее просвет 12-перстной кишки. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: × 61,25.





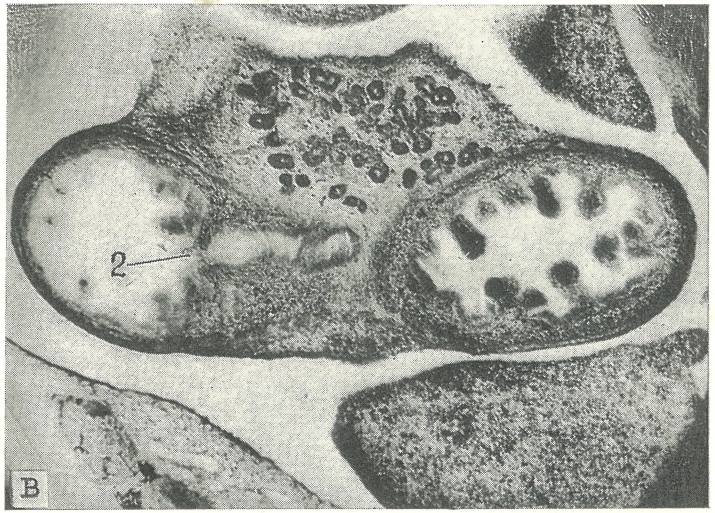


Рис. 14. Эпителиальные мембраны в местах впадения протоков у зародышей человека 19 мм (а), 23 мм (б) и 30 мм (в) длины:

а — поперечный, б, в — сагиттальные срезы: 1 — сгущение эпителия в месте впадения добавочного панкреатического протока, 2 — мембрана в месте впадения печеночно-панкреатического протока. Импрегнация по Бильшовскому — Буке, Микрофото: а, б — × 56,7, в — × 146,7.

цитоплазма. Формирование «пробки» отмечается не на всем протяжении кишки — в некоторых ее участках различим просвет (рис. 12, б). Отсутствие просвета наиболее четко определяется в месте впадения печеночно-панкреатического и добавочного панкреатического протоков (рис. 13, а). Каждый из протоков достигает сгущения эпителия в полости кишки и заканчивается слепо (рис. 13, б). У большинства зародышей эпителиальная «пробка» сплошная, без просветов. У зародышей 14 мм длины в сгущении эпителия заметны отдельные округлые полости (рис. 13, в, г).

В дальнейшем, несмотря на появление в кишке просвета, протоки остаются отделенными от ее полости концентрацией эпителиальных клеток (рис. 14, а). У зародышей 19—20 мм это сгущение эпителия истончается, образуется мембрана (рис. 14, б), которая констатирована и у зародышей 19—23 мм длины, хотя у одного из них

(№ 87) мембраны в местах соединения протоков с полостью 12-перстной кишки отсутствовали. У отдельных зародышей эпителиальные мембраны в местах впадения протоков сохраняются долго, они прослеживаются даже у эмбрионов 27, 29, 30 мм (рис. 14, в), то есть до того времени, когда нисходящая часть 12-перстной кишки уже полностью свободна от эпителиального склеивания.

В кишке проксимальнее места открытия протоков у зародышей 14 мм длины наблюдается сгущение эпителия, у других эмбрионов оно не отмечается. Что касается дистального отрезка 12-перстной кишки каудальнее места впадения протоков, то формирование эпителиальных «пробок» прослеживается почти у всех зародышей 14—19 мм, хотя в сгущении эпителия есть просветы. У зародыша 17 мм длины (№ 20) в эпителиальном сгущении дистальнее места впадения протоков появляются сначала едва заметные, а затем (зародыши 19 и 21 мм) все более отчетливые просветы, разделяемые эпителиальной тканью. Образуются эпителиальные перегородки разной толщины с хорошо различимыми ядрами эпителиальных клеток (рис. 15, 16, а, б). По мере увеличения просветов эпителиальные перегородки истончаются. С ростом зародышей констатируется каудальное смещение эпителиальных перегородок в двенадцатиперстно-тощий изгиб (рис. 16, в) и далее — в проксимальное колено кишечной петли (рис. 16, г). Эпителиальные перегородки не являются постоянными. У одного и того же зародыша они меняются, перегруппировываются, соответственно становятся другими форма и величина полостей внутри кишки. У зародышей 23—24 мм длины происходит разрыв эпителиальных перегородок. Это квалифицируется как качественно новая ступень в гистогенезе 12-перстной кишки.

Для более полной характеристики состояния производных средней кишки необходимо отметить, что у зародышей 14 и 15 мм наблюдается пролиферация эпителия в просвете проксимального и дистального колен кишечной петли, а также в месте перехода их друг в друга. Это явление непостоянное, а сужение просвета в результате утолщения слоя эпителиальных клеток может быть выражено в разной степени.

Главный показатель органогенеза тонкой кишки на третьем этапе — завершение существования физиологи-

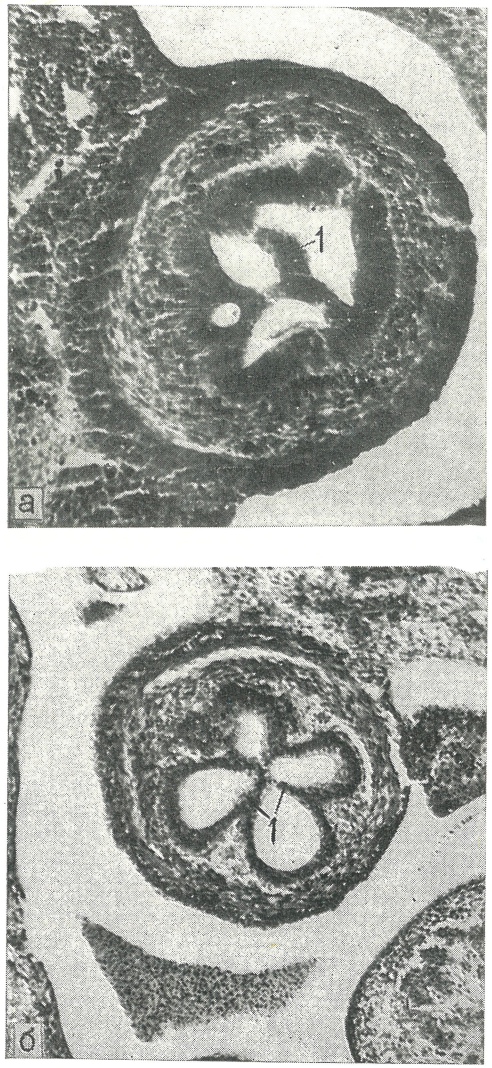


Рис. 15. Эпителиальные перегородки в просвете 12-перстной кишки (1) у зародышей человека 17 мм (а) и 23 мм (б) длины:
а — поперечный, б — сагиттальный срезы. а — импрегнация по Бильшовскому — Буке, б — окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: × 56,7.





Рис. 16. Эпителиальные перегородки (1) в 12-перстной кишке каудальнее впадения протоков (а, б), в двенадцатиперстно-тощем изгибе (в) и в проксимальном колене кишечной





петли (г) у зародышей человека 21 мм (а) и 23 мм (б, в, г) длины:

Сагиттальные срезы. а, б, в — импрегнация по Бильшовскому — Буке, г — окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: а, б, в — × 61,25, г — × 39,2.

ческой пупочной грыжи и возврат ее петель в брюшную полость (зародыши 35—40 мм длины). Относительные размеры 12-перстной кишки уменьшаются, выделяются ее дефинитивные части, и устанавливается их топография. Нисходящая часть, которая сначала располагалась в горизонтальной плоскости (рис. 17, а), принимает действительно нисходящее направление. У зародыша 30 мм она находится под углом, а затем становится ориентированной продольно по отношению к позвоночному столбу (зародыш 50 мм длины, рис. 17, б).

Для гистогенеза 12-перстной кишки на третьем этапе наряду с продолжающейся дифференцировкой кишечной стенки самым характерным является начало формирования ворсинок. Происходит разрыв эпителиальных перегородок (рис. 18), в результате которого на внутренней поверхности кишечной стенки определяются остатки перегородок в виде эпителиальных холмиков. Это, по нашему мнению, начало образования эпителиального покрова ворсинок. Одновременно в эпителиальный холмик со стороны стенки кишки врастают мезенхима и сосуды. Такая картина свойственна зародышам 25—29 мм длины. Между ворсинками с их соединительнотканной основой и эпителиальным покровом иногда остаются тонкие эпителиальные мостики, которые в последующем исчезают (рис. 19).

В процессе формирования ворсинок имеет место перестройка покрывающего их эпителия. Вначале при наличии в полости кишки эпителиальных «пробок» эпителий многорядный. С образованием эпителиальных перегородок он постепенно истончается, а после их разрыва эпителиальный покров ворсинок становится однорядным, особенно на ее верхушке. С появлением ворсинок вследствие перестройки эпителиального слоя кишки происходит перемещение ядер от верхушки к основанию эпителиальной клетки.

Стенка 12-перстной и начального отдела тонкой кишки зародышей 24—65 мм имеет весьма характерный вид: она состоит из циркулярного и намечающегося продольного мышечных слоев и толстой подслизистой; в просвет кишки обращены многочисленные ворсинки, придающие стенке своеобразность рельефа. Между ворсинками хорошо просматривается просвет кишки. Безъядерные скопления в просвете представляют, по-видимому, вер-

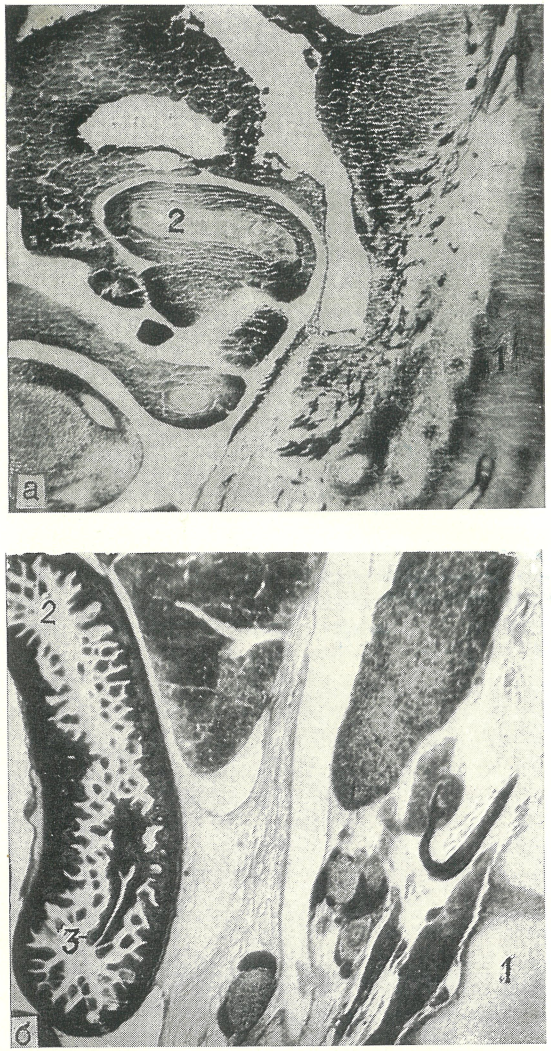


Рис. 17. Топография нисходящей части 12-перстной кишки у зародышей человека 15 мм (а) и 50 мм (б) длины:

Сагиттальные срезы: 1 — позвоночный столб, 2 — 12-перстная кишка, 3 — большой сосочек 12-перстной кишки. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 56,7.

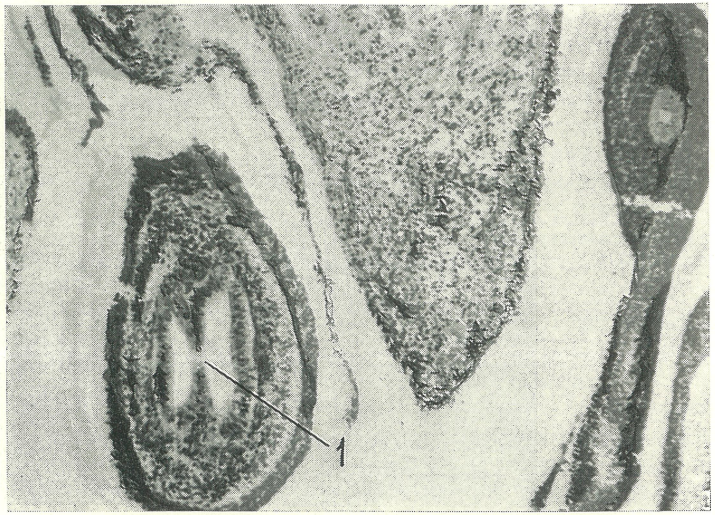


Рис. 18. Разрыв эпителиальной перегородки (1) в тонкой кишке у зародыша человека 24 мм длины:
Сагиттальный срез. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 56,7.

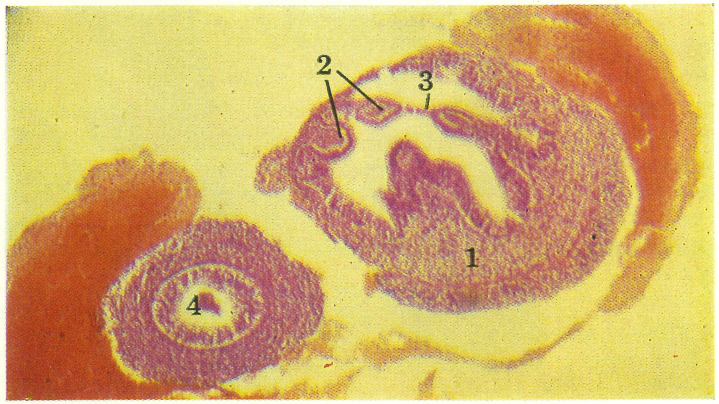


Рис. 19. Эпителиальный мостик между ворсинками в тонкой кишке у зародыша человека 26 мм длины:
Фронтальный срез: 1 — тонкая кишка, 2 — ворсинки, 3 — мостик между ворсинками, 4 — толстая кишка. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: × 61,25.

хушки ворсинок, срезанные при изготовлении серийных срезов в области периферической безъядерной зоны клеток.

Фетальная окклюзия — функциональная структура в развитии 12-перстной кишки

Каждый этап органогенеза 12-перстной и тонкой кишок характеризуется определенным состоянием их гистогенеза. Интенсивный рост кишки с образованием грыжи и происходящая в это время дифференцировка элементов стенки, в том числе пролиферация эпителиального слоя, особенно выраженная в 12-перстной, взаимосвязаны. Освобождение полости 12-перстной кишки и формирование ворсинок предшествуют репозиции петель физиологической пупочной грыжи. Это является важнейшим фактором в развитии кишки — подготовкой к ее новому функциональному состоянию.

По мнению Fischel (1929), Arey (1954), В. Тошовского, О. Вахитил (1957), Б. М. Пэттена (1959), Л. И. Фалина (1976), выход петель кишки в экстраэмбриональный целом пупочного канатика совершается в результате их интенсивного роста, опережающего увеличение объема брюшной полости. Последняя занята в этот период печенью, второй генерацией почек, надпочечниками и остающейся в брюшной полости большой 12-перстной кишкой (Е. П. Колоколова, 1963), удерживаемой брыжейкой, а также протоками печени и поджелудочной железы (Grand, 1976).

Н. В. Попова-Латкина (1958), однако, не считает, что причиной образования физиологической пупочной грыжи является отставание в росте брюшной полости по сравнению с ростом кишечника. По ее мнению, в этот период развития будущая брюшная полость, еще не отделенная диафрагмой от грудной, из-за высокого расположения органов оказывается почти пустой. Вместе с тем автор не дает другого объяснения выходу петель кишки в пупочный канатик.

Возврат кишки в брюшную полость на 10-й неделе происходит одновременно с ее поворотом вокруг оси, образуемой верхней брыжеечной артерией (Hamilton с соавт., 1946). Этому способствуют тяга брыжейки, уве-

личение объема брюшной полости не только благодаря ее росту, но и за счет замедления интенсивности роста печени, а также обратного развития мезонефроса (Langman, 1975). По-видимому, с выходом и последующим возвратом петель пупочной грыжи связано отмечаемое А. А. Лойтра (1974) изменение скелетотопии 12-перстной кишки.

В соответствии с периодизацией развития Г. А. Шмидта (1968), репозиция физиологической пупочной грыжи наблюдается во времени на границе предплодного и плодного периодов. По Г. А. Шмидту, предплодный период в развитии млекопитающих представляет собой гомолог свободного личиночного периода земноводных, за которым следует превращение личинки в молодую форму. Отметим, что для метаморфоза наряду с другими изменениями характерно укорочение кишечника. На этом основании можно высказать предположение, что совершающаяся в онтогенезе человека и млекопитающих репозиция физиологической пупочной грыжи наряду с названными выше причинами является рекапитуляцией такого же процесса в филогенезе, когда при метаморфозе личинки в молодую форму происходит укорочение кишечника.

При изучении развития 12-перстной кишки в эмбриогенезе Fischel (1929), В. И. Хейсина (1957), Б. М. Пэттен (1959), Ю. Н. Шаповалов (1960), И. Ю. Масевичюс (1964), А. А. Лойтра (1974) указывали на наличие здесь стадии физиологической атрезии. Они отмечали этот феномен попутно, называя сроки начала, наибольшей выраженности и исчезновения эпителиального склеивания. Развитие слизистой оболочки, в том числе фетальной окклюзии кишки, специально исследовали Tandler (1900), Kreuter (1905), Johnson (1910), Livini (1910), Boyden, Cope, Bill (1967).

Tandler (1900) объяснял физиологическую атрезию кишки инконгруентностью развития ее энтодермальных (эпителиальных) и мезодермальных элементов. По его мнению, энтодермальные элементы растут быстрее и закрывают сравнительно узкую мезодермальную трубку. При последующем ее расширении эпителиальная окклюзия прекращается, эпителий используется для покрытия увеличенной внутренней поверхности кишки. Аналогичное объяснение физиологической атрезии находим у Hamilton с соавт. (1946), Б. М. Пэттена (1959), которые считали, что узкий диаметр кишечной трубки не соответствует ее усиленному росту в длину. Bremer (1957), наоборот, указывал, что солидная стадия предваряет нормальное удлинение органа. По его мнению, рост трубчатого органа — местный в случае отпочкования новых органов либо общий, как при удлинении кишки,— обычно начинается размножением эпителиальных клеток. Это создает резерв клеточного материала, который распространяется затем по обширной внутренней поверхности органа. В узкой эмбриональной кишке пролиферация эпителия приводит к частичному или полному закрытию просвета — возникает солидная стадия.

Для возможного объяснения функционального значения физиологической атрезии обратимся к 12-перстной кишке, поскольку здесь процесс фетальной окклюзии не только хорошо выражен, но и имеет свои особенности в разных отделах (рис. 20).

На первом этапе прослеживается интенсивная пролиферация эпителия, ведущая к значительному утолщению внутреннего слоя кишки и местами к полному закрытию ее просвета многослойной компактной клеточной массой. На втором этапе продолжается размножение эпителия в области впадения протоков печени и поджелудочной железы. Как известно, главный панкреатический проток формируется в результате слияния протоков большей части дорсальной и всей вентральной закладок поджелудочной железы после поворота желудка и 12-перстной кишки у зародышей 12—15 мм длины (Fischel, 1929; Ю. Н. Шаповалов, 1961; Conclin, 1962; Т. И. Шматова, 1971; по П. Я. Герке, 1957,— у зародышей 23 мм). А. П. Гвоздухин (1973) не наблюдал редукции добавочного панкреатического (санториниева) протока.

Мы также отмечаем наличие двух протоков: печеночно-панкреатического и добавочного панкреатического у всех изученных зародышей на втором этапе. Позднее диаметр добавочного панкреатического протока уменьшается, проток становится менее выраженным. В это время говорить об истинном открытии протоков нельзя. Оба протока приближаются к 12-перстной кишке, проходят в толще ее стенки и заканчиваются слепо сначала в общем сгущении эпителия полости кишки (зародыши 14—22 мм длины), а затем (зародыш 23 мм, № 33) —

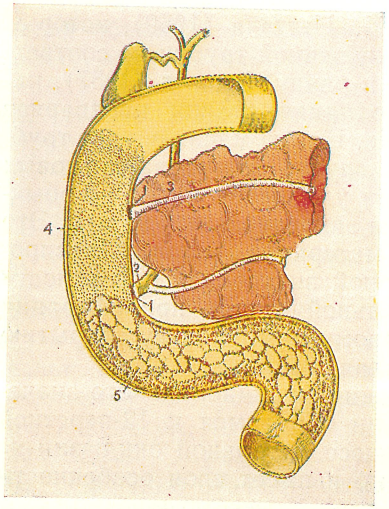


Рис. 20. Физиологическая атрезия 12-перстной кишки:

1 — мембраны в месте впадения протоков, 2 — печеночно-панкреатический, 3 — добавочный панкреатический протоки, 4 — сгущение эпителия кишки в области впадения протоков, 5 — эпителиальные перегородки в каудальном отделе кишки и в области двенадцатиперстно-тощего изгиба (схема).

в проксимальном и дистальном сгущениях эпителия. В последующем 12-перстная кишка освобождается от эпителиального склеивания, но устья обоих протоков продолжают оставаться отграниченными от полости кишки остатками эпителиального сгущения. У некоторых зародышей нет эпителиального сгущения в месте впадения протоков (зародыш 23 мм длины, № 27), но четко видны мембраны на границе протока и полости кишки (рис. 14). Аналогичные мембраны наблюдаются в месте впадения протоков у некоторых зародышей еще на третьем этапе (рис. 14, в). У зародыша 39 мм длины и последующих вследствие исчезновения мембран обнаруживается действительное открытие протоков печени и поджелудочной железы в свободную от окклюзии полость кишки. Основываясь на эмбриологических данных, можно попытаться объяснить частоту наличия добавочного панкреатического протока в постнатальном периоде, которая колеблется в широких пределах — от 10—12 % (Н. И. Лепорский, 1951, цит. по А. П. Гвоздухину, 1973) до 94—100 % (А. Л. Мясников, 1961, цит. по А. П. Гвоздухину, 1973); И. Л. Серапинас (1981) отмечал это явление в 11 % случаев. По-видимому, частота самостоятельного открытия добавочного панкреатического протока в постнатальной жизни зависит от судьбы мембраны в месте впадения протока в 12-перстную кишку в эмбриогенезе. Если мембрана исчезнет, как это непременно наблюдается в месте впадения печеночно-панкреатического протока, добавочный панкреатический проток будет существовать. Если эпителиальная мембрана персистирует с последующим развитием вокруг нее соединительной и железистой ткани — открытия добавочного протока в полость 12-перстной кишки не произойдет. Он либо будет впадать в главный панкреатический проток, либо, подвергшись редукции, исчезнет.

Одновременно в 12-перстной кишке каудальнее места впадения протоков отмечается образование эпителиальных перегородок. В полости кишки возникает характерная решетка (терминология Tandler, 1900), позволяющая легко идентифицировать соответствующую часть 12-перстной кишки. Разрыв эпителиальных перегородок и начало образования ворсинок являются очень важным этапом в гистогенезе кишки, дающим возможность некоторым авторам выделять в развитии органа доворсинчатую стадию, стадию формирования ворсинок и послеворсинчатую стадию (Garbarsch, 1969).

Многие исследователи, изучавшие гистогенез кишечной стенки (В. И. Хейсина, 1957; И. Ю. Масевичюс, 1960; Б. В. Савчук, 1968; А. А. Лойтра, 1974), констатировали появление ворсинок в 12-перстной и тонкой кишках у зародышей 20—23 мм длины и ставили это во временну́ю связь с исчезновением эпителиальной окклюзии и полным вторичным восстановлением полости кишки. Авторы указывали, что ворсинки возникают после стадии физиологической атрезии и перестройки эпителиального слоя. О причинной связи между образованием ворсинок и обратным развитием эпителиальной окклюзии кишки говорил Johnson (1910). Автор писал, что вначале ворсинки неразличимы из-за солидной стадии 12-перстной кишки. По мере завершения эпителиальной окклюзии ворсинки становятся видимыми. Верхушки ворсинок противоположных стенок слиты, промежутки между ними Johnson, как и другие авторы, считал вакуолями. При разделении верхушек отчетливо выступают отдельные ворсинки.

По данным И. А. Гапеева (1958), одновременно с возникновением кругового слоя миобластов и элементов

ауэрбахова сплетения у зародышей 15—20 мм длины формируются складки и зачатки ворсинок. Oppel (1897, цит. по Berry, 1900), А. А. Поляков с соавт. (1971), Л. В. Давлетова (1974) считали, что появлению ворсинок предшествует образование продольной складчатости, трансформация которой приводит к превращению ее в ворсинки путем удлинения соединительнотканной основы и исчезновения многорядного эпителия. Ворсинки последующих генераций наряду с этим способом формируются как эпителиальные бугорки, в которые врастает соединительная ткань. По данным Johnson (1910), Arey (1954), складки возникают значительно позднее ворсинок — у зародышей 73—78 мм длины (12 недель), по Fischel (1929) — еще позднее — в 6 месяцев.

Таким образом, формирование ворсинок находится не только во временно́й, но и в причинной связи с обратным развитием эпителиального склеивания в кишке. Ворсинки появляются вследствие продолжающейся дифференциации эпителиального слоя, вызванной редукцией физиологической атрезии; разрыв эпителиальных перегородок дает начало эпителиальному покрову ворсинок. Со стороны стенки кишки в эпителий врастает мезенхимная ткань с сосудами, в результате чего образуется соединительнотканная строма ворсинок. Таким образом, первичные ворсинки имеют как бы двойное происхождение: изнутри, со стороны полости кишки, появляется эпителий, соединительнотканная часть ворсинок растет снаружи из стенки кишки. Возникновение ворсинок, количество которых в последующем возрастает (Johnson, 1910; А. А. Лойтра, 1974) и продолжает увеличиваться даже после рождения (Р. А. Бродский, 1956), означает новый функциональный этап в развитии кишки. Поэтому не случайно стадии гистогенеза кишки делятся на до- и послеворсинчатую (Garbarsch, 1969). Увеличение количества ворсинок в послеворсинчатой стадии за счет образования новых и отпочкования от уже существующих (А. А. Лойтра, 1974) происходит как выпячивание стенки кишки.

Разное проявление физиологической атрезии в месте впадения протоков и каудальнее этой области, где формируются эпителиальные перегородки (рис. 20), можно объяснить происхождением указанных отделов органа. Как известно, начальная часть 12-перстной кишки по

печеночный дивертикул включительно является производной каудальной части передней кишки. Отрезок 12-перстной кишки ниже впадения протоков развивается из средней кишки, что определяется по ее кровоснабжению из верхней брыжеечной артерии. Надо полагать, что и образование ворсинок в этих отделах будет различно. В начале 12-перстной кишки ворсинки возникают как выпячивание стенки, в каудальном ее отделе — в результате разрыва эпителиальных перегородок. Johnson (1910) также указывал на разное происхождение ворсинок в начале 12-перстной кишки, где они появляются как утолщение эпителия, и в нижних ее $^2/_3$, где ворсинки формируются при разделении эпителиальных перегородок.

Необходимо отметить, что Grand с соавт. (1976) в полном противоречии со всеми предшествующими исследователями, а также и с нашими данными очень своеобразно описал эпителиальную окклюзию 12-перстной кишки в эмбриогенезе. Если все авторы трактовали возникновение ворсинок у зародышей 20—24 мм длины как завершение физиологической атрезии и начало реканализации кишки, то Grand, отмечая появление ворсинок, считал этот процесс началом эпителиальной окклюзии органа. Авторы писали о заполнении просвета кишки активно пролиферирующими ворсинками у плода 9 недель, а срок формирования вторичного просвета 12-перстной кишки указывали как 9—10 недель (зародыши 30—40 мм длины). В связи с такой необычной трактовкой эмбриональной окклюзии 12-перстной кишки образовавшимися ворсинками неудивительно наличие вопросительного знака авторов в графе таблицы, заимствованной из Arey «Developmental Anatomy» (1974), о временном закрытии 12-перстной кишки у зародыша 17 мм длины (7 недель). Возможно, на рисунке Grand с соавт. (1976) изображены не ворсинки, а складки в самом начале 12-перстной кишки, о которых писали и А. А. Лойтра (1972), и P. I. Lobko, R. M. Petrova, E. N. Chaika (1979).

С вышеизложенным согласуется точка зрения Forssner (1907) о раннем развитии врастающих в просвет кишки ворсинок как причине врожденной атрезии кишки.

При оценке функционального значения фетального закрытия 12-перстной кишки необходимо учитывать общие причины, вызывающие образование эпителиаль-

ной окклюзии не только в 12-перстной кишке, но и в других органах, и местные, оказывающие влияние на развитие данного органа. Что касается общей причины, следует согласиться с мнением А. М. Васюточкина (1945), позднее подтвержденным Е. Ш. Герловиным (1964) и А. Г. Кнорре (1971). Они рассматривали эпителиальную пролиферацию в разных отделах кишечной трубки в эмбриогенезе млекопитающих и человека как гистогенетическую рекапитуляцию, то есть как повторение этапа, пройденного предками позвоночных животных. Фетальная окклюзия может быть объяснена при помощи сравнительно-эмбриологического и антропогенетического анализов. Вместе с тем должно учитываться функциональное, адаптивное значение этого общебиологического явления для развивающегося зародыша (И. И. Шмальгаузен, 1969; А. Г. Кнорре, 1971). Временное закрытие полости 12-перстной кишки, равно как и пищевода, препятствует проникновению в кишечную трубку амниотической жидкости вплоть до определенного этапа в морфогенезе 12-перстной кишки и других органов, связанных с ней анатомически и функционально. «Освобождение» полости 12-перстной кишки от эпителиального склеивания и образование ворсинок совпадают во времени с канализацией протоков поджелудочной железы и печени и последующим исчезновением мембран в области их впадения.

Таким образом, разрешение фетальной окклюзии 12-перстной кишки в конечном счете приводит к открытию протоков и возникновению ворсинок, что является морфологическим выражением нового функционального состояния тонкой кишки — ее готовности к осуществлению амниотрофного питания плода (Verma, 1979).

Кранио-каудальный градиент и индивидуальная вариабельность в органогенезе кишки

Весьма интересным в развитии кишечной трубки является отчетливо выраженный кранио-каудальный градиент, который наблюдается и в органо- и в гистогенезе кишки. Последнее обстоятельство для нашего исследования принципиально, так как позволяет объяснить отсутствие четкого постоянства локализации физиологической атрезии в 12-перстной и проксимальных отделах тонкой кишки.

Кранио-каудальный градиент роста и дифференцировки кишки выражается в том, что тонкая кишка растет и дифференцируется значительно раньше толстой. С 1-го по 3-й месяц тонкая кишка становится длиннее толстой в 8 раз (Fischel, 1929). К началу 2-го месяца та часть кишечной трубки, из которой образуется толстая кишка, имеет диаметр меньший, чем та, из которой формируется будущая тонкая кишка. Развитие структурных элементов стенки (эпителиального слоя, подэпителиального, циркулярного и продольного мышечных) совершается сначала в 12-перстной, потом в тощеподвздошной кишке. Эта последовательность отмечалась всеми авторами, изучавшими гистогенез тонкой кишки (Berry, 1900; В. И. Хейсина, 1957; Е. П. Колоколова, А. А. Зеликсон, 1969; Б. В. Савчук, 1970; Л. В. Давлетова, 1974; Grand с соавт., 1976; Pospišilova, Terštianska, Vranakova, 1977; А. А. Молдавская, 1977).

По мере роста зародыша происходят и каудальное смещение солидного участка кишки, и перемещение эпителиальных перегородок в двенадцатиперстно-тощий изгиб и дальше в начальные отделы тощей кишки. Термин «волна солидизации» принадлежит Bremer (1957), хотя еще Johnson в 1910 г. говорил о каудальном распространении вакуолей в 12-перстной кишке. Сведения о перемещении фетальной окклюзии в пределах 12-перстной кишки находим у Boyden, Cope, Bill (1967).

Кранио-каудальный градиент в гистогенезе кишки проявляется и в возникновении ворсинок. Сначала они дифференцируются в 12-перстной кишке (зародыши 19—24 мм длины). Далее процесс образования ворсинок охватывает тощую кишку, а в подвздошной кишке ворсинки по всему ее протяжению наблюдаются у зародыша 78 мм — в 12 недель (Fischel, 1929; Grand с соавт., 1976, и др.). Последовательное формирование ворсинок по длине кишечной трубки есть следствие предшествующей волны солидизации.

Индивидуальная вариабельность также играет роль в объяснении непостоянства локализации и степени выраженности физиологической атрезии у разных зародышей. Первоначально возникающая солидная стадия может проявляться в большей или меньшей степени, то

есть кишка бывает частично или полностью непроходимой на различном протяжении.

В последующем развитии физиологической атрезии вариабельность выражается в том, что у одних зародышей еще сохраняется солидная стадия (зародыши 17 мм — № 17, 20, даже 19 мм — № 26), у других, таких же по размеру и даже меньших, уже имеются, хотя и нечеткие, эпителиальные перегородки (зародыши 14 мм — № 98, 17 — № 25, 19 мм — № 52). Более постоянно физиологическая атрезия отмечается у зародышей 20—22 мм длины. У них протоки желез заканчиваются слепо в сгущении эпителия, находящемся в полости кишки, а дистальнее наблюдаются эпителиальные перегородки. Состояние полости 12-перстной кишки у таких зародышей является пиком в развитии фетальной окклюзии, после чего начинается ее инволюция. Выраженность физиологической атрезии 12-перстной кишки весьма вариабельна у зародышей 23 мм длины. Это проявляется в соединении протоков поджелудочной железы и печени с кишкой. Так, у одного из зародышей 23 мм (№ 33) оба протока открываются в сгущение эпителия в полости кишки, у двух таких зародышей (№ 27 и 125) полость кишки свободна, но протоки отделены мембраной. У зародыша 23 мм длины (№ 87) мембран уже нет, у зародыша № 51 печеночно-панкреатический проток не имеет мембраны, а добавочный панкреатический еще отделен мембраной от полости кишки. Полость 12-перстной кишки у зародышей 23 мм длины каудальнее места впадения протоков также представляется по-разному. Так, у двух зародышей (№ 27 и 87) еще хорошо видны эпителиальные мостики, создающие характерную для этой области 12-перстной кишки решетку. У зародыша же № 125 уже есть ворсинки, полость свободна, а перегородки сместились каудально — в двенадцатиперстно-тощий изгиб и начало тощей кишки. Следовательно, колебания в сроках возникновения ворсинок у зародышей 19—24 мм длины также определяются индивидуальной вариабельностью развития.

Таким образом, разная выраженность физиологической атрезии в 12-перстной кишке у зародышей одного размера может быть объяснена их индивидуальными особенностями, которые прослеживаются уже на ранних стадиях развития. Вместе с тем физиологическая атрезия

проявляется сходно в разных органах пищеварительной системы — пищеводе, желчном пузыре, 12-перстной кишке одного зародыша. Так, у зародыша 19 мм длины (№ 26) отмечается одновременное наличие четкой солидной стадии в пищеводе, желчном пузыре, 12-перстной кишке и даже в начальной части тощей кишки (рис. 3, а, 21, а). У другого зародыша 19 мм (№ 52) уже имеются хорошо заметные эпителиальные перегородки в желчном пузыре и 12-перстной кишке (рис. 21, б) наряду с вакуолями в пищеводе (рис. 2, в). Приведенные данные свидетельствуют о том, что физиологическая атрезия в функциональной системе — это единый процесс для составляющих ее органов, обусловленный, по-видимому, единым источником происхождения эпителия (Willis, 1958).

Обратное развитие фетальной окклюзии

Протекает ли инволюция физиологической атрезии в 12-перстной кишке путем вакуолизации? Данные литературы говорят о том, что вакуолизация имеет место (Johnson, 1910; Bremer, 1957, и др.). Позволим себе с этим не согласиться: любому органу, даже в пределах одной системы, свойственна своя морфологическая характеристика всего процесса физиологической атрезии, в том числе ее обратного развития. Полости между эпителиальными мостиками в 12-перстной кишке не являются истинными вакуолями, весьма характерными для физиологической атрезии пищевода. Образующийся дефинитивный просвет пищевода отличается от вакуолей наличием эпителиальной выстилки, каковая в вакуолях отсутствует. В 12-перстной кишке полости, напоминающие вакуоли, отделяются друг от друга эпителиальными перегородками, в них различаются ядра эпителиальных клеток. Среди этих полостей не определяется дефинитивной полости кишки. Разрыв эпителиальных перегородок приводит к образованию ворсинок, ограничивающих окончательный просвет кишки.

Явление пролиферации эпителия в эмбриогенезе не случайно получило название физиологической атрезии. Авторы (Tandler, 1900; Kreuter, 1905; Johnson, 1910), специально изучавшие состояние эпителия кишечной трубки, равно как и исследователи более позднего вре-

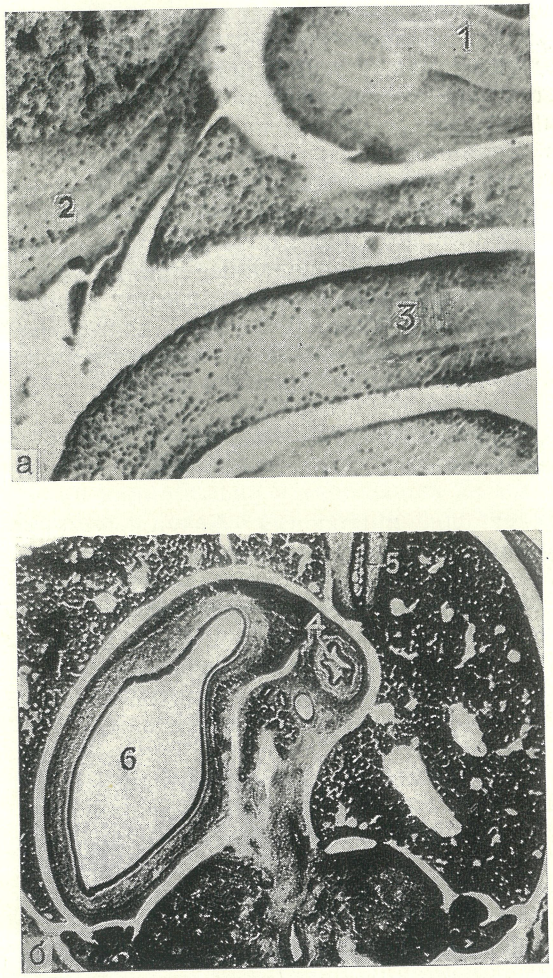


Рис. 21. Состояние просвета 12-перстной кишки, желчного пузыря и проксимального колена кишечной петли у зародыша человека 19 мм длины на сагиттальном (а) и поперечном (б) срезах:

Эпителиальная окклюзия: 1 — 12-перстной кишки, 2 — желчного пузыря, 3 — проксимального колена кишечной петли; эпителиальные перегородки: 4 — в 12-перстной кишке, 5 — в желчном пузыре, 6 — желудок. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: а — × 56,7, б — × 22,5.

мени (В. И. Хейсина, 1957; Б. В. Савчук, 1968, и др.), не обнаружили на разных стадиях процесса фетальной окклюзии признаков воспалительных явлений или дегенерации в пролиферирующем, а затем в исчезающем эпителии. По мнению О. В. Волковой, М. И. Пекарского (1976), инволюция эпителиальных клеток происходит вследствие потери их связи с базальной мембраной.

Значение физиологической атрезии в возникновении врожденных обструкций

В какой степени физиологическая атрезия кишки может оказать влияние на возникновение врожденной атрезии этого органа? Tandler (1900), впервые описавший явление фетальной окклюзии в 12-перстной кишке, а также Б. М. Пэттен (1959) высказались о вероятности образования на этой основе врожденной атрезии предположительно.

Другие исследователи — эмбриологи Kreuter, 1905, Potter, 1953, Bremer, 1957, Langman, 1975, и др., клиницисты В. Тошовский, О. Вахитил, 1957, Ст. Димитров с соавт., 1960, Unrein, 1966; С. Я. Долецкий, А. Г. Пугачев, 1968, Г. А. Баиров, 1968, говорили о такой возможности утвердительно. Р. А. Тавер (1963), наоборот, не считала физиологическую атрезию в эмбриогенезе причиной врожденных атрезий и стенозов 12-перстной кишки.

Для подтверждения мнения о связи эмбриональной и врожденной атрезий есть некоторые косвенные доказательства. К ним относится сходство форм физиологической и врожденной атрезии (солидной стадии в эмбриогенезе соответствует врожденная облитерация участка кишки — К. Н. Баландин, 1972; эпителиальным перегородкам в эмбриогенезе — мембранозная форма врожденной атрезии — Rowe с соавт., 1968). И для врожденной, и для физиологической атрезии характерно отсутствие воспалительной реакции.

В 12-перстной кишке наиболее частым местом локализации врожденных обструкций является впадение печеночно-панкреатического протока. По этому поводу необходимо остановиться на результатах исследования Boyden, Cope, Bill (1967). Авторы прямо сопоставляют

данные аутопсии врожденных атрезий и стенозов 12-перстной кишки с эмбриологическими картинами физиологической атрезии у изученных ими зародышей. Они не сомневаются в том, что причина врожденных окклюзий 12-перстной кишки — это структурные перестройки в эмбриогенезе. Boyden с соавт. специально обсуждают вопрос, почему зона обструкции наиболее часто (в 83 %) связана с устьем печеночно-панкреатического протока. Согласно эмбриологическим наблюдениям цитируемых авторов, при реканализации будущей нисходящей части 12-перстной кишки формируются 2 веретенообразных расширения выше и ниже печеночно-панкреатического протока (зародыш 18 мм длины) и будущая ампула указанного протока заканчивается отверстием в каждом расширении. Подобное двойное отверстие возникает и в устье добавочного панкреатического протока. Веретенообразные расширения в 12-перстной кишке образуются вследствие их более ранней реканализации, а между ними сохраняется эпителиальный барьер. Это временная, но нормальная стадия в развитии кишки. По мнению Boyden с соавт., открытие протоков четырьмя отверстиями и существующий более продолжительно эпителиальный барьер создают здесь дополнительные сложности в окончательном восстановлении полости 12-перстной кишки. Если это эпителиальное сгущение не канализируется, то полости, лежащие выше и ниже места впадения протоков, останутся слепыми. Разумеется, эпителиальная перегородка в последующем развитии усложняется и дифференцируется.

Излагая свои эмбриологические данные, Boyden, Cope, Bill приводят клинические наблюдения Karpa (1906) и Katza (1930) о том, что каждое из двух отверстий печеночно-панкреатического протока (персистенция эмбриональной стадии) открывается в соответствующий, весьма расширенный сегмент 12-перстной кишки, между которыми расположен атретический сегмент. При сопоставлении эмбриологических и клинических наблюдений делается вывод о наиболее частой локализации врожденной атрезии на уровне большого дуоденального сосочка.

Познакомившись с работой Boyden, Cope, Bill, мы специально изучили будущую нисходящую часть 12-перстной кишки, места и способ открытия протоков. Результаты наших исследований не позволяют подтвердить данные этих авторов. Оба протока, приближаясь к месту своего впадения в будущую нисходящую часть, действительно располагаются там, где просвета кишки еще нет — между проксимальным и дистальным ее отрезками. Однако эпителиального сгущения здесь не имеется, а протоки идут в толще стенки кишки. Кишка не находится в одной плоскости, а образует изгиб, поэтому вначале видны только проксимальный и дистальный отделы нисходящей части, которые на последующих срезах соединяются. По мере их соединения отмечается постепенное открытие печеночно-панкреатического протока в дистальный, а добавочного панкреатического — в проксимальный отделы нисходящей части 12-перстной кишки (рис. 13). Мы не наблюдали деления каждого из протоков на два и открытия их самостоятельно в проксимальный и дистальный отделы нисходящей части кишки. Лишь у одного зародыша (21 мм длины, № 24) добавочный панкреатический проток открылся в оба сгущения эпителия, а печеночно-панкреатический — только в дистальное. Поэтому мы считаем, что либо такая временная стадия развития протоков, описанная Boyden с соавт., является очень быстротечной и нам не посчастливилось ее наблюдать, либо указанной стадии не существует. Клинические наблюдения Karpa и Katza (по одному у каждого автора) не служат доказательством наличия подобного состояния в нормальном эмбриогенезе.

Отмечаемая клиницистами и патоморфологами наиболее частая локализация врожденных атрезий и стенозов 12-перстной кишки в месте впадения протоков объясняется, по-видимому, расположением именно здесь наиболее выраженного сгущения пролиферированного эпителия, которое в последующем развитии зародыша, пройдя стадию мембран, исчезает. Одновременно эпителиальная пролиферация в более дистальных отделах 12-перстной кишки смещается каудально, проникая в проксимальный отдел кишечной петли. Поэтому врожденные атрезии и стенозы встречаются и в других местах 12-перстной кишки, в том числе в самом ее начале, ниже места впадения протоков и в области двенадцатиперстно-тощего изгиба (В. А. Мальцева, 1955; Wrete, 1955).

Таким образом, на основании эмбриологических исследований многих авторов, в том числе и наших, уста-

новлено, что процесс физиологической атрезии со всеми его стадиями может явиться одной из причин возникновения врожденной атрезии 12-перстной кишки в случае нарушения реканализации этого органа в эмбриогенезе. Это внутренняя причина обструкции. Вместе с тем нельзя игнорировать значения внешних факторов, таких как нарушение кровоснабжения кишки или сдавление ее аберрантным сосудом, кольцевидной поджелудочной железой, необычными связками брюшины (А. Г. Пугачев; 1964; Wayne, Burrington, 1973).

В качестве одной из причин врожденных атрезий и стенозов 12-перстной кишки приводится также нарушение обычного вращения кишечной трубки, или мальротация кишки. Есть данные (Gross с соавт., 1957), показывающие, что мальротация может встречаться в сочетании с атрезией 12-перстной кишки. Важнейшие этапы морфогенеза 12-перстной кишки, в том числе ее физиологическая атрезия, совпадают во времени с образованием физиологической пупочной грыжи. Освобождение полости 12-перстной кишки и происходящая вслед за этим репозиция пупочной грыжи с одновременным поворотом кишки на 180° против часовой стрелки — существенные факторы в развитии кишки. Дуоденальная фаза вращения начинается раньше — у зародышей 10—25 мм длины и сочетается с наиболее интенсивными процессами ее гистогенеза. Можно предположить, что воздействие общей причины на оба этих взаимосвязанных процесса приводит к атрезии или стенозу 12-перстной кишки в сочетании с мальротацией. Так как вращение кишки совершается вокруг верхней брыжеечной артерии, то возможное нарушение этого процесса способствует изменению кровоснабжения участка кишки и, как следствие, возникает его атрезия. Известные экспериментальные исследования Louw, Barnard (1955) и Louw (1959) на плодах щенков с внутриутробной перевязкой ветвей краниальной брыжеечной артерии и последующим развитием атрезии соответствующего участка кишки свидетельствуют в пользу сосудистой теории атрезий. Таким образом, врожденная атрезия или стеноз 12-перстной кишки в сочетании с мальротацией наводят на мысль о том, что внутренние и внешние причины обструкций в дуоденоеюнальных сегментах не должны рассматриваться отдельно, они взаимосвязаны.

Врожденные атрезии и стенозы 12-перстной кишки редко бывают изолированными нарушениями развития, чаще они наблюдаются в сочетании с другими пороками внутренних органов (Rowe с соавт., 1968). В частности, врожденная дуоденальная непроходимость сопровождается болезнью Дауна (Bellman, 1963; И. Н. Григорович, 1966; С. Я. Долецкий, 1979).

По-видимому, трактовка этиологии врожденных атрезий органов пищевого канала не может быть однозначной. Клинические наблюдения Grewe, Ringler (1962), Dickinson (1964) позволяют авторам утверждать, что для атрезий 12-перстной кишки более приемлема классическая концепция Tandler (1900) о задержке обратного развития физиологической атрезии в эмбриогенезе как причине врожденной атрезии. Объяснение атрезии других отделов кишечной трубки зависит от клинической и патологоанатомической картины, и здесь, возможно, атрезии являются результатом сосудистой недостаточности и других причин, развившихся вторично и в более поздние сроки эмбриональной жизни. Willis (1958) сомневается в правильности теории Tandler. Следует, однако, сослаться на мнение сторонника сосудистой теории врожденной атрезии Louw (1959), который считает, что возникновение атрезии 12-перстной кишки связано с наличием солидной стадии в ее эмбриогенезе.

З а к л ю ч е н и е. Нами рассмотрены основные этапы морфогенеза 12-перстной кишки, определяющиеся наличием физиологической атрезии. Показаны феноменологические особенности ее возникновения: образование эпителиальных «пробок», формирование и последующее исчезновение эпителиальных мембран в местах впадения протоков поджелудочной железы и печени, а также образование эпителиальных перегородок в полости кишки каудальнее этой области. Отмечен разрыв перегородок, из которых развивается эпителиальный покров ворсинок.

Временное закрытие просвета 12-перстной кишки в эмбриогенезе, представляя собой гистогенетическую рекапитуляцию такого же процесса у предков позвоночных животных, имеет адаптивное значение для развивающегося зародыша. Окклюзия 12-перстной кишки, равно как и пищевода, препятствует проникновению в кишечную трубку околоплодной жидкости до достижения определенного этапа в гистогенезе 12-перстной киш-

ки и связанных с ней анатомически и функционально органов. Обратное развитие физиологической атрезии 12-перстной кишки приводит к открытию протоков поджелудочной железы и печени и образованию ворсинок, что является морфологическим выражением нового функционального состояния кишки — ее готовности к началу пищеварения.

Удвоение тонкой кишки в эмбриогенезе

Материалы предыдущего раздела позволяют рассмотреть предпосылки формирования удвоений в разных отделах кишечной трубки. Дупликатуры пищевого канала — одна из наиболее редких патологий детского и зрелого возраста. В последние годы в клинической литературе появились сообщения об удвоениях пищевода, тонкой и толстой кишок, желчных путей (Ladd, 1933; В. Тошовский, О. Вахитил, 1957; Bungart, 1962; Э. М. Давтян, 1965; А. Л. Ческис, 1966; Г. А. Баиров, 1968; С. Я. Долецкий, А. Г. Пугачев, 1968; А. М. Коплатадзе, А. М. Никитин, А. А. Протасевич, 1977, и др.).

Патогенез удвоения кишечной трубки неясен. Существует много теорий, но большинство авторов ссылается на Bremer (1957), который высказал мысль о необычном обратном развитии физиологической атрезии кишки, когда вакуолизация, как результат секреции эпителиальных клеток «пробки», происходит двумя параллельными рядами, что приводит к удвоению просвета кишки.

При изучении развития кишечной трубки с точки зрения возникновения в ней физиологической атрезии с последующей реканализацией среди 104 серий зародышей человека и млекопитающих нами обнаружено 12 случаев удвоения просвета кишки в нормальном эмбриогенезе. Из них 4 — у зародышей кошки 20, 22, 25, 27 мм длины, 1 — у зародыша кролика 22 мм, 1 — у зародыша собаки 16 мм и 6 — у зародышей человека 20, 22, 23 (3 случая) и 25 мм длины.

Описываемые удвоения кишечной трубки в эмбриогенезе локализовались в 12-перстной кишке (одно наблюдение), в начале нисходящего и в восходящем коленах кишечной петли, а также в петлях физиологической пупочной грыжи (11 случаев).

В 7 наблюдениях, которые квалифицируются как истинные удвоения, гистоструктура кишечной стенки в местах удвоений была однотипной: каждый из двух просветов дупликатуры выстлан многорядным эпителием на базальной мембране, оба просвета окружены общим слоем подслизистой, представленной недифференцированной мезенхимой, клетки ее ориентированы и вокруг каждого просвета. Слой подслизистой расположен также в перегородке между двумя просветами. Имеется общий циркулярный мышечный слой, состоящий из миобластов, продольный мышечный слой только намечается.

Наблюдения об истинных удвоениях тонкой кишки укладываются в выделяемые нами две формы: при первой добавочный просвет кишки — это трубка, не сообщающаяся с основным просветом; дупликатура начинается слепо сгущением эпителия, в котором на последовательных срезах обнаруживается постепенно увеличивающийся просвет, затем он снова уменьшается и также заканчивается слепо. Диаметр добавочного просвета в месте максимального расширения значительно уступает основному. Такая дупликатура, именуемая трубчатой, представлена на рис. 22, а (2 наблюдения). При второй, дивертикулярной, форме добавочный параллельный просвет связывается с основным Т-образным соединением; диаметр добавочной трубки постепенно уменьшается, и она исчезает (один случай) (рис. 22, б). Чаще (4 наблюдения) дивертикулярная форма дупликатуры характеризуется тем, что второй параллельный просвет кишки имеет Т-образное сообщение с основным и, продолжаясь на некотором расстоянии в обе стороны, образует равно- или разновеликие колена, которые заканчиваются слепо (рис. 22, в).

В трех случаях у зародышей человека и в двух — у животных удвоения обозначены как мнимые. При этом также выявляются два просвета кишки. Один из них (основной) большего диаметра, другой (дополнительный) — меньшего. Они окружены общим слоем подслизистой, ее мезенхимные клетки ориентированы вокруг обоих просветов; кнаружи расположен общий циркулярный мышечный слой. Разделяющая два просвета кишки перегородка сформирована только 1—2 слоями эпителиальных клеток. Возможно, эпителиальная перегородка — это стадия физиологической атрезии кишки. Если петля

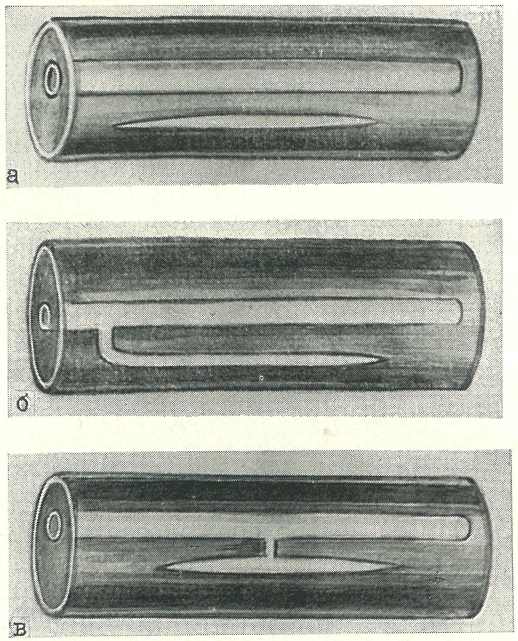


Рис. 22. Формы удвоения тонкой кишки в эмбриогенезе:
а — трубчатая, б, в — дивертикулярная. Реконструкции-схемы.

с продольной эпителиальной перегородкой попадает в плоскость среза, она может симулировать удвоение кишки. По-видимому, такая структура в развитии кишки является преходящей, и ее можно рассматривать как определенный этап в становлении полости кишки. Подобные перегородки в последующем эмбриональном развитии подвергаются инволюции.

Морфология клинических наблюдений об удвоениях кишки (авторы цитированы выше) сходна с описанными в эмбриогенезе: это может быть самостоятельная, не сообщающаяся с основным просветом кишки полость, выстланная аналогичной слизистой оболочкой и заполненная серозным, слизистым, геморрагическим или некротическим содержимым (энтерогенная киста); удвоение имеет общий или разделенный бороздой мышечный

слой и единый источник кровоснабжения, что делает невозможным при хирургической коррекции порока изолированное иссечение параллельного удвоения и вызывает необходимость резекции всего удвоенного участка кишки (Ш. С. Ишимов, 1969). Иногда удвоение представлено сообщающейся с основным просветом кишки полостью, в которой содержатся каловые массы.

Анализ полученных материалов помог установить, что тонкая кишка зародышей млекопитающих и человека 16—27 мм длины находится на этапе бурного роста с образованием физиологической пупочной грыжи и интенсивной дифференцировкой элементов стенки. В этом периоде констатируется наличие солидной стадии в развитии кишки. Восстановление полости 12-перстной и тонкой кишок, сопровождаемое формированием ворсинок, истончением и дифференцировкой эпителия, завершается к началу третьего этапа морфогенеза кишки. Следует считать, что образование удвоения у зародышей 16—27 мм длины происходит ко 2-му месяцу утробной жизни, когда совершаются основные процессы органогенеза и имеет место формирование дефинитивной полости кишечной трубки.

Косвенным подтверждением того, что появление дупликаций связано с неправильно протекающей реканализацией кишки, служат клинические данные Ш. С. Ишимова (1969) об одновременной с удвоением атрезии смежного отдела кишки. Приведем также наблюдение Kelley, Murtagh, McCarty (1968) о полном удвоении пищевода в сочетании со слизистой перепонкой, почти полностью закрывавшей основной просвет органа у мужчины 56 лет. В результате расширения отверстия в перепонке бужированием установилась проходимость основного просвета пищевода, после чего добавочный просвет перестал функционировать. Следовательно, сочетание удвоений со стенозами, атрезиями и мембранами в желудочно-кишечном тракте является подтверждением общности происхождения этих аномалий и свидетельствует об эмбриональном характере порочного развития.

Представленные истинные удвоения тонкой кишки в эмбриогенезе человека и млекопитающих можно рассматривать как прообраз соответствующего врожденного порока тонкой кишки, встречающегося в клинической практике (у животных удвоения кишки описаны Lewis,

Thing, 1908). Это подтверждается сходством локализации и морфологии дупликаций, отмеченных в эмбриогенезе и после рождения: и те, и другие располагаются в тонкой кишке, имеют сходную форму и гистологическое строение (с учетом последующего гистогенеза кишечной стенки).

Таким образом, обнаруженные 7 случаев истинного удвоения просвета тонкой кишки в нормальном эмбриогенезе млекопитающих и человека укладываются в две формы: трубчатую и дивертикулярную. Прослеживается сходство в локализации и морфологии дупликаций кишечной трубки в эмбриогенезе и врожденных удвоений, описываемых в клинике. Образование удвоений в эмбриогенезе происходит на втором, наиболее интенсивном этапе морфогенеза кишечной трубки и наряду с другими причинами может быть связано с наличием солидной стадии в ее развитии.

ГЛАВА 2

Физиологическая атрезия в органах дыхания

Фетальная окклюзия в дыхательной системе имеет особое значение. Она не только отграничивает органы дыхания от внешней среды, но и играет определенную роль в морфогенезе зародыша. В процессе развития дыхательной системы физиологическая атрезия наблюдается в области наружных носовых отверстий и гортани. В данной главе гортань рассматривается первой, поскольку она раньше закладывается.

Образование полости гортани в эмбриогенезе

Как известно, дыхательная трубка представляет собой вырост передней стенки пищеварительной. Сообщение между ними сохраняется в течение всей жизни — вход в гортань находится в глотке. Первичный гортанно-трахеальный вырост появляется, по данным Fishel (1929), у зародыша 3 мм, по Б. М. Пэттену (1959), — у зародыша 4—5 мм длины. Keibel, Mall (1911) показали, что у зародыша 4 мм длины закладка дыхательной системы — это образование грушевидной формы, связанное с вентральной стенкой передней кишки. Разделение их происходит в результате каудального роста легочной почки и формирования фронтальной пищеводно-трахеальной перегородки.

Тотчас после своего отделения от передней кишки дыхательная трубка еще не дифференцирована

на гортань и трахею. В проксимальном ее отделе образуется расширение, вокруг которого имеется сгущение мезенхимы — это закладка гортани (Н. В. Попова-Латкина, 1954). По данным Б. М. Пэттена (1959), она становится различимой по наличию двух симметричных утолщений во входе в гортань — черпаловидных валиков. У зародышей 15—19 мм длины возникают метамерные сгущения и разрежения мезенхимы — будущие кольца трахеи. До дифференцировки хрящей гортани и трахеи дыхательная трубка выстлана эпителием и окружена мезенхимой. По мере роста зародыша скопление мезенхимы, разделяющее пищеварительный и дыхательный пути, увеличивается и дифференцируется на отдельные слои вокруг каждого из путей.

Подробные сведения о развитии гортани с привлечением соответствующей литературы находим в работах А. С. Рудана (1960—1965) и Б. А. Слуки (1968—1973).

Основные этапы развития хрящей, мышц и полости гортани характеризует Н. В. Попова-Латкина (1954). Интенсивный рост гортани в длину на ранних стадиях развития с последующим замедлением, изменение формы полости гортани, а также образование компонентов гортани и гортанного отверстия изучены А. С. Руданом (1965). Б. А. Слука (1972) показал определенную последовательность течения органо- и гистогенеза гортани, которая проявляется в возникновении закладки и последующей ее дифференцировке. Взаимосвязь развития скелетных, мышечных и нервных элементов осуществляется при опережающем развитии нервного аппарата гортани. Установлена гетерохрония появления закладок хрящей и мышц гортани.

Весьма интересным в развитии гортани является вопрос о временном исчезновении ее полости и вторичном ее формировании. Физиологическая атрезия гортани наступает вследствие пролиферации эпителия и склеивания стенок. После ряда структурных преобразований окклюзирующей ткани происходят ее элиминация и освобождение полости гортани. Roth (1878) считал, что склеивающая масса состоит из элементов наружного зародышевого листка, частично — из энтодермы. Автор рассматривал эпителий, закрывающий вход в гортань, как остаток глоточной мембраны. Kölliker (1879), вначале воспринявший эти данные как заблуждение, затем

подтвердил факт временного закрытия гортани. Kölliker впервые обозначил Т-образную форму входа в гортань зародышей как якорь без крючков.

Ganghofner (1880) при изучении развития гортани у зародышей свиньи, кролика, кошки и человека также показал описанный Roth феномен эпителиального склеивания во входе в гортань. Putelli (1888) в процессе исследования эпителиальной окклюзии гортани на зародышах собаки и теленка обратил особое внимание на образование гортанных желудочков в связи с распространением склеивания и на эту область гортани. Putelli считал, что аналогичное эпителиальное склеивание происходит в области жаберных щелей.

Наряду с весьма подробным изучением развития гортани у зародышей человека и млекопитающих Kallius (1897) описал и явление эпителиального склеивания в этом органе. Автор наблюдал сужение поперечного размера гортани в результате сближения и склеивания черпаловидных валиков. Эпителиальная «пробка» закрывает гортань не полностью, сохраняется сообщение между глоткой и трахеей. Позднее эта щель была названа Soulie, Bardier (1907) canalis pharyngo-trachealis.

На зародышах человека от 5 до 32 мм длины Fein (1904) подтвердил данные предыдущих исследователей о временном закрытии гортани в эмбриогенезе. Он высказал мнение, что механизм образования эпителиальной «пробки» в гортани аналогичен такому же явлению в 12-перстной кишке, описанному Tandler (1900). Fein также отметил склеивание в глазной щели, наружном слуховом проходе, ноздрях, влагалище.

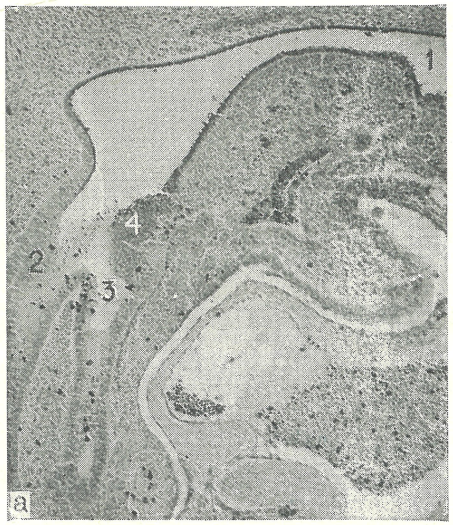
Явление эпителиальной окклюзии гортани изучено Schmidt (1910) не только на зародышах млекопитающих (овца, мышь, кошка, свинья), но и у представителей рептилий, птиц и амфибий. Эпителиальное склеивание области входа в гортань у зародышей крокодила наблюдал Soller (1931).

Подробное описание временного закрытия полости гортани на ранних этапах эмбриональной жизни находим в руководствах Keibel, Mall (1911), Broman (1927), Fischel (1929), Clara (1955), Б. М. Пэттена (1959), Boenig (1962) и др. Вместе с тем А. С. Рудан (1965) не обнаружил в своих исследованиях полного заращения просвета гортани, хотя указал, что на протяжении всего

эмбриогенеза полость гортани остается закрытой благодаря особому приспособлению — клапанному устройству. Б. А. Слука (1973) при изучении зародышей человека, кошки и белой крысы отметил наличие эпителиальной «пробки» в морфогенезе гортани. О размножении эпителия и временном закрытии трахеального выроста у зародышей человека и млекопитающих писали А. Д. Соболева и Ю. П. Антипчук (1976).

Фетальная окклюзия гортани у человека

Материалы этой главы основаны на изучении 56 серий зародышей человека от 7 до 55 мм длины. У зародышей 7—11 мм на сериях сагиттальных срезов щель первичной ротовой полости ограничивается сверху основанием черепа, снизу — закладкой языка с нижнечелюстным отростком. Кзади и каудально щель первичной ротовой полости как бы раздваивается: задний ее отдел продолжается в просвет глотки и пищевода, передний представляет гортанно-трахеальный вырост. Имеется перегородка, разделяющая закладку пищеварительной и дыхательной трубок. У зародышей 7 мм длины вход в гортань еще открыт (рис. 23, а). У зародышей 7—9 мм по средней линии кзади от закладки языка появляется утолщение — начинается пролиферация эпителия в верхней части вентральной стенки дыхательной трубки, краниально связанной с корнем языка. Одновременно утолщается эпителиальная выстилка пищеводно-трахеальной перегородки на ее передней стенке, обращенной в сторону закладки гортани (рис. 23, б). Эти два участка пролиферации эпителия как бы растут навстречу друг другу по средней линии и у зародыша 9 мм длины соединяются между собой, закрывая вход в гортань. Формируется медиальная эпителиальная пластинка. Каудальнее этой области виден просвет гортани, продолжающейся в трахею. На сериях поперечных срезов закрытый вход в гортань соответствует склеенным своими медиальными поверхностями черпаловидным валикам, образующим вертикальную линию будущего Т-образного входа в гортань. У зародыша 9 мм длины эпителиальные клетки в области склеивания локализуются еще относительно редко. У зародыша 11 мм на сагиттальном срезе во входе в гортань



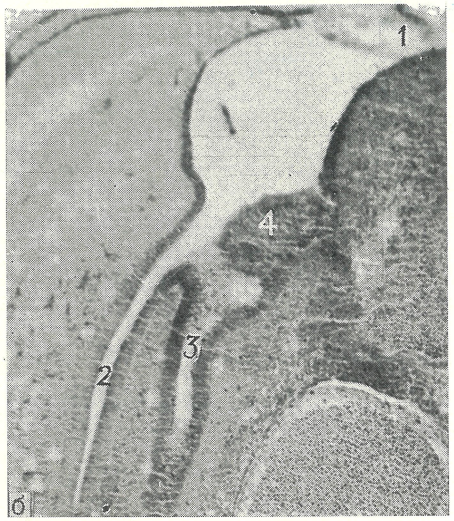


Рис. 23. Пролиферация эпителия в гортани у зародышей 7 мм (а) и 9 мм (б):
Сагиттальные срезы: 1 — ротовая полость, 2 — пищевод, 3 — гортань, 4 — медиальная эпителиальная пластинка. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 56,7.

располагается уже плотная эпителиальная «пробка», вентрально соединяющаяся с корнем языка, дорсально — с верхней частью пищеводно-трахеальной перегородки. В этом месте перегородки базальная мембрана теряется, а покрывающий ее эпителий продолжается в эпителиальную ткань «пробки». Последняя имеет большую протяженность в передне-заднем направлении от корня языка к пищеводно-трахеальной перегородке и в кранио-каудальном направлении — от выпуклости на уровне спинки языка до середины высоты гортани.

У зародыша 11 мм длины на серии поперечных срезов вход в гортань еще не имеет Т-образной формы. Он представляет собой треугольник с закругленными углами, дугообразное основание которого вогнутостью обращено кпереди, а вершина — кзади, и переходит в линию склеенных своими медиальными эпителиальными поверхностями черпаловидных валиков. Дорсальнее находится поперечная щель глотки (рис. 24, а). В каудальном направлении описываемый треугольник, соответствующий на сагиттальном срезе небольшому углублению между поперечным и черпаловидными валиками, исчезает и остается только вертикальная часть Т-образной щели — сращенные черпаловидные валики. Зона их сращения по средней линии сохраняет значительную протяженность в кранио-каудальном направлении. Еще каудальнее в заднем отделе линии склеивания черпаловидных валиков появляется отверстие, оно увеличивается и переходит в просвет гортани треугольной формы, а затем в округлый просвет трахеи.

У зародышей 14—19 мм длины в образовавшейся во входе в гортань эпителиальной «пробке» кзади от корня языка формируется воронкообразная щель, которая вентро-каудально суживается и заканчивается слепо. По мере роста зародыша эта щель между поперечным и черпаловидными валиками увеличивается в передне-заднем направлении. На поперечных срезах она соответствует горизонтальной части Т-образного входа в гортань, вертикальная часть Т представляет собой склеенные черпаловидные валики (рис. 24, б). На уровне слепого конца щели горизонтальная часть Т уменьшается. На уровне полной окклюзии гортани определяется только линия склеивания черпаловидных валиков. Еще каудальнее полость гортани имеет форму сагиттальной щели, на

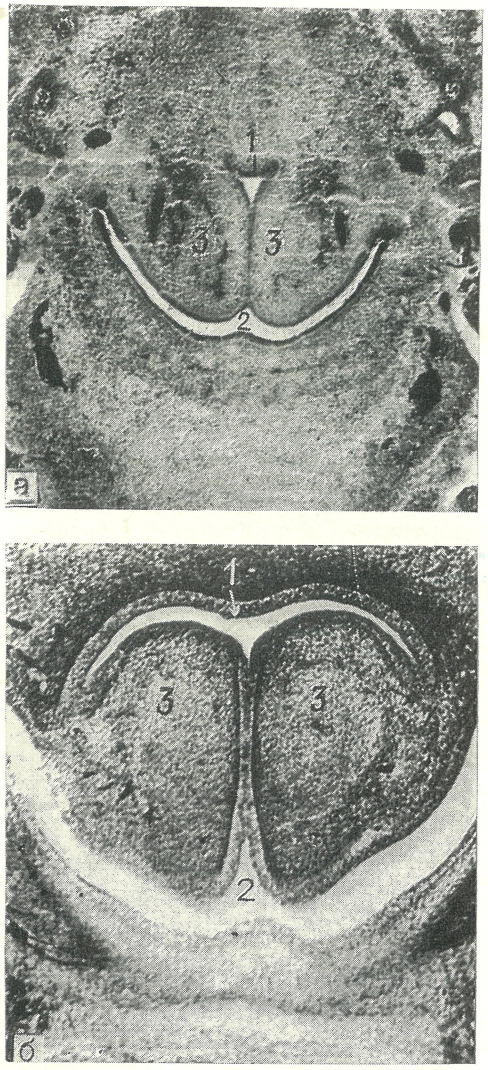


Рис. 24. Вход в гортань у зародышей человека 11 мм (а) и 17 мм (б) длины:

Поперечные срезы: 1 — вход в гортань, 2 — глотка, 3 — черпаловидные валики. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: а — × 22.5. б — × × 146,7.

задней стенке которой расположен килеобразный выступ, ориентированный кпереди в просвет гортани.

На сагиттальном срезе гортани, проведенном по средней линии, вход в гортань, находящийся позади корня языка, и остальная полость гортани между собой не сообщаются — они разделены слоем эпителиальной ткани, склеивающей черпаловидные валики (рис. 25, а). Это медиальная эпителиальная пластинка. С самого начала своего образования эпителий «пробки» отличается от окружающих тканей: эпителиальные клетки здесь сконцентрированы; очень скоро после формирования «пробки» клеточные границы стираются, ядра становятся неразличимыми, ткань приобретает вид гомогенной массы. В «пробке» появляются горизонтальные трещины (рис. 25, б). Трещины простираются от эпителия, покрывающего переднюю поверхность пищеводно-трахеальной перегородки, и направляются кпереди до корня языка, а после образования вертикальной щели, расположенной дорсальнее корня языка,— до края этой щели. Начинается обратное развитие склеивающей эпителиальной ткани.

Глоточно-трахеальный канал в заднем отделе медиальной эпителиальной пластинки, соединяющий полость глотки с трахеей, у зародышей человека обнаруживается редко. Как правило, этот канал не представлен и сообщения пищеварительной трубки с дыхательной не имеется, но просвет гортани в заднем отделе как бы вытянут кверху. Этот вырост полости обусловливает возникновение отверстия в заднем отделе вертикальной части Т-образной щели гортани на сериях поперечных срезов.

В последующем развитии (зародыши 24—30 мм длины) вход в гортань, располагающийся позади надгортанника и заканчивающийся слепо, углубляется и расширяется. Своим каудальным концом он приближается к гортанным желудочкам и соединяется с ними, что определяет появление полых выпячиваний на нижнем конце щели. Вследствие углубления и расширения входа в гортань закупоривающий его мостик склеивающей ткани уменьшается. У зародышей 30—33 мм вход в гортань свободен до уровня голосовой щели, где он сообщается с полостью гортанных желудочков. Ниже еще остается мостик ткани, отделяющий вход в гортань от остальной ее полости. Склеивание дольше всего сохраняется в об-

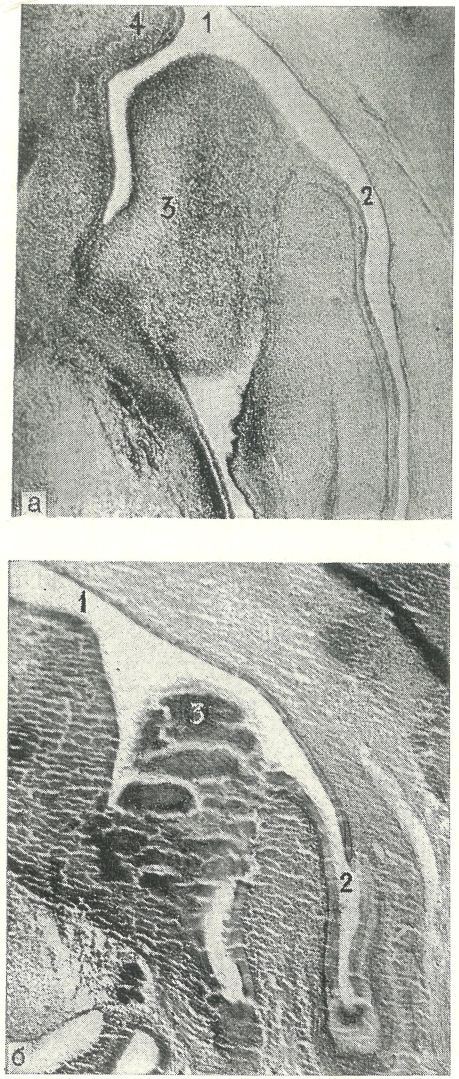


Рис. 25. Вход в гортань у зародышей человека 21 мм (а) и 15 мм (б) длины:
Сагиттальные срезы: 1 — ротовая полость, 2 — глотка, 3 — медиальная эпителиальная пластинка, 4 — надгортанник. Импрегнация по Бильшовскому — Букс. Микрофото: × 56,7.

ласти будущей голосовой щели. Вход в гортань значительно уже полости гортани на уровне перстневидного хряща (рис. 26, а), равно как просвет дыхательной трубки значительно превышает просвет пищевода. В глоточно-гортанной перегородке находится печатка перстневидного хряща на стадии зрелой прехондральной ткани; краниальнее локализуются черпаловидные мышцы на стадии мышечных трубочек.

Описанная картина входа в гортань становится понятнее при изучении поперечных срезов зародыша 33 мм длины. Горизонтальная часть Т-образного входа в гортань расширяется по сравнению с аналогичной областью у зародышей меньшей величины, что объясняется уплотнением склеивающей ткани в передне-заднем направлении. Каудальнее отмечается расхождение (расклеивание) в переднем отделе вертикальной части Т; посредине она по-прежнему склеена, что соответствует на сагиттальных срезах мостику ткани, закрывающему вход в гортань. Еще более каудально возникает просвет в заднем отделе вертикальной части Т, который представляет собой полость гортани на уровне верхнего края печатки перстневидного хряща. Просвет гортани постепенно расширяется, принимая ниже уровня голосовой щели характерную треугольную форму. При переходе в трахею форма просвета становится округлой.

Одновременно продолжаются уплотнение и гомогенизация склеивающей ткани медиальной эпителиальной пластинки, трещины в ней уже более заметны (рис. 27, а). Эта ткань как бы подготавливается к разрыву на отдельные фрагменты. Разрушение медиальной эпителиальной пластинки, закрывающей вход в гортань, происходит у зародыша 36 мм длины (рис. 27, б). Трещины между фрагментами разорванной гомогенной ткани увеличиваются, фрагменты раздвигаются. В сущности, вход в гортань уже открыт, в нем просматриваются только остатки «пробки». По-видимому, вход в гортань может освобождаться не только путем разрыва склеивающей ткани, но и за счет отрыва одного ее края от глоточно-гортанной перегородки. Такая картина наблюдалась у зародыша 39 мм длины.

Открытие входа в гортань хорошо прослеживается на сериях поперечных срезов. Так, у зародышей 39 и 40 мм длины Т-образный вход в гортань значительно расширя-

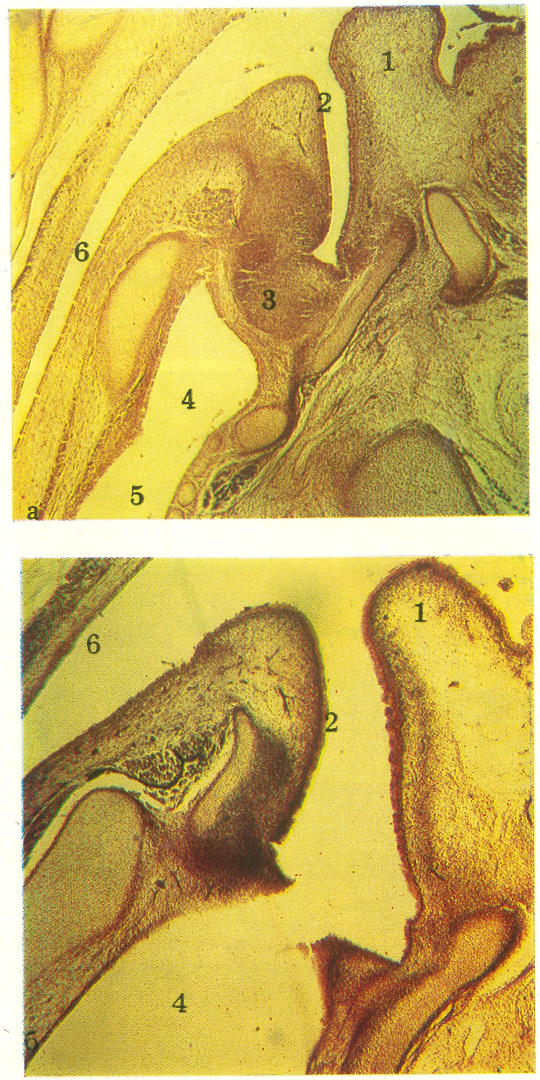


Рис. 26. Гортань у зародышей человека 33 мм (а) и 50 мм (б) длины:

Сагиттальные срезы: 1 — надгортанник, 2 — вход в гортань, 3 — остаток медиальной пластинки, 4 — полость гортани, 5 — трахея, 6 — глотка, Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 24,5.



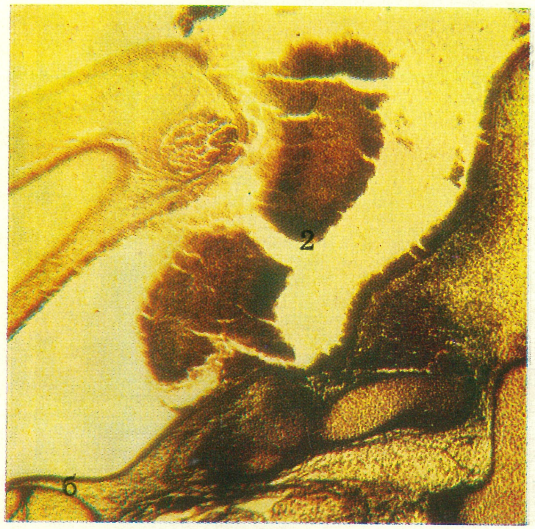


Рис. 27. Деструкция склеивающей ткани во входе в гортань у зародышей человека 24 мм (а) и 36 мм (б) длины:

Сагиттальные срезы: 1 — трещины, 2 — разрывы, 3 — надгортанник, 4 — глотка. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 39,2.

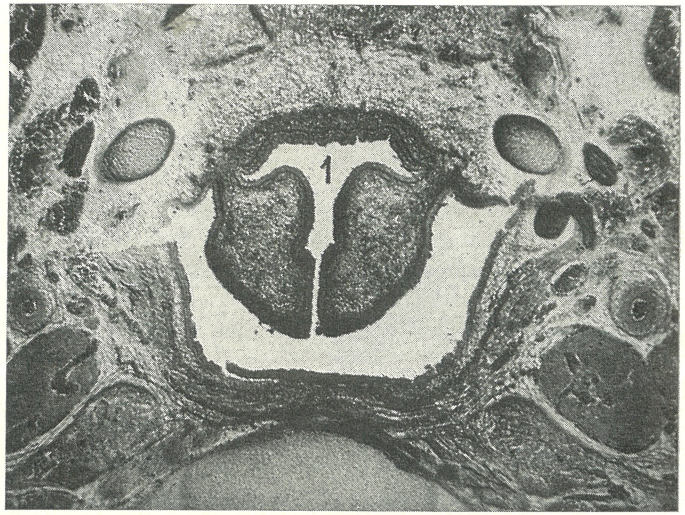
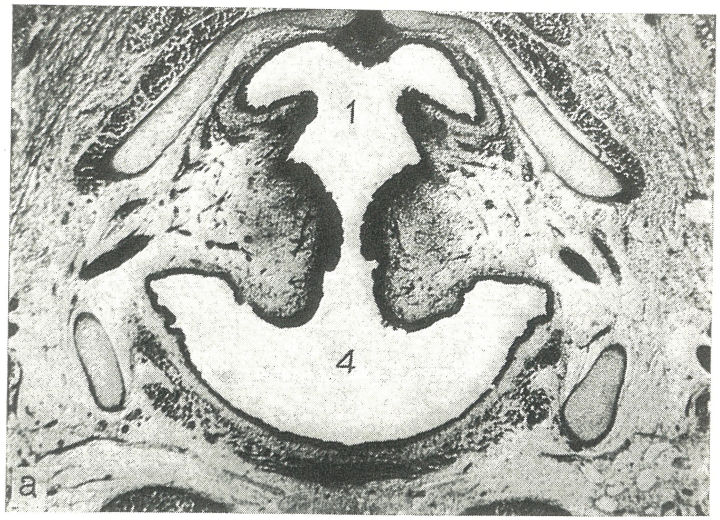


Рис. 28. Вход в гортань (1) у зародыша человека 39 мм длины:

Поперечный срез. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 56,7.

ется и в горизонтальной, и в вертикальной частях, то есть надгортанник и черпаловидные валики раздвигаются (рис. 28). В каудальном направлении горизонтальная часть Т суживается, и по ее краям появляются расширения — гортанные желудочки. В вертикальной части Т то возникают, то исчезают поперечные перемычки. Перемычки — это остатки склеивающей ткани, отсутствие перемычек соответствует трещинам в ней. В заднем отделе вертикальной части Т отмечается сначала небольшой, а затем постепенно увеличивающийся просвет гортани, принимающий характерную треугольную форму. У описываемых зародышей хорошо видны перстневидный, щитовидный, черпаловидные хрящи, а также задняя перстнечерпаловидная и щиточерпаловидная мышцы.

После окончательного исчезновения остатков окклюзирующей ткани вход в гортань соединяется с ее полостью, свободной на всем протяжении от склеивающего эпителия. Это весьма демонстративно выявляется у за-



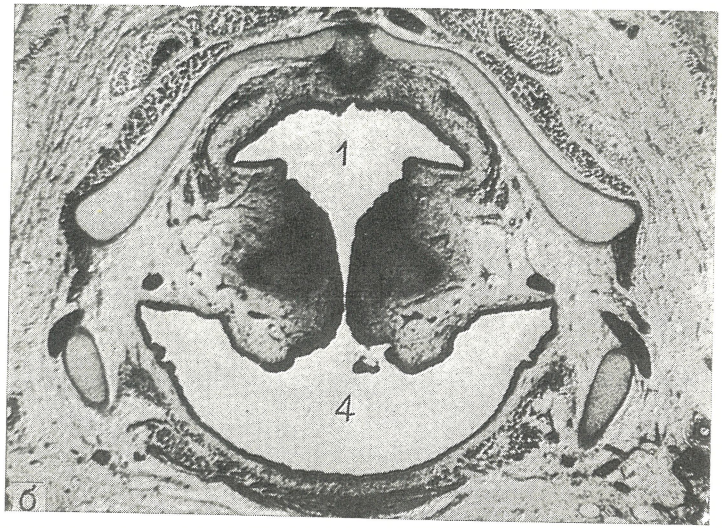
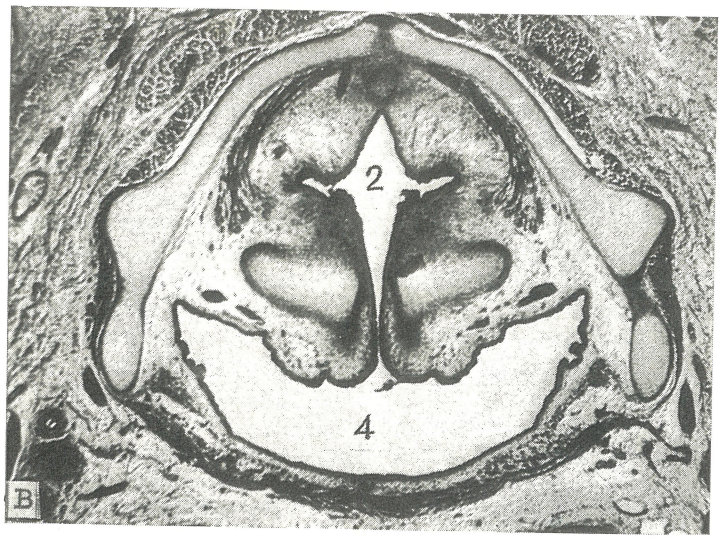
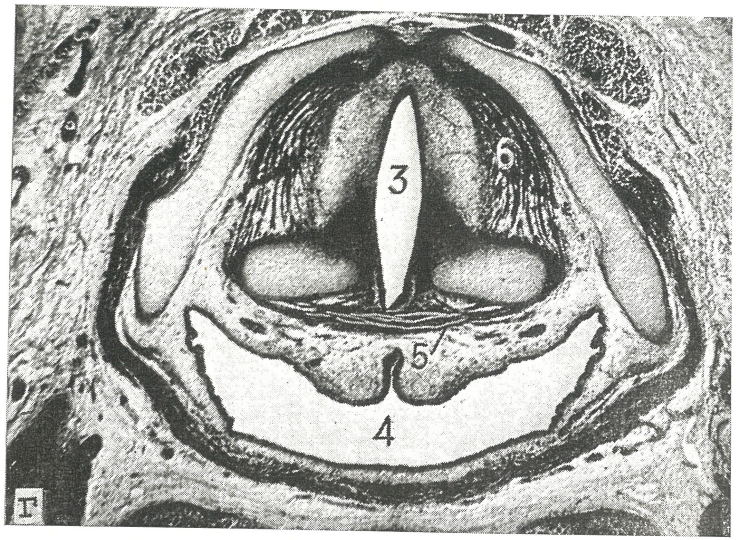


Рис. 29. Форма полости гортани на уровне входа (а), каудальнее входа (б), на уровне гортанных желудочков (в) и голосовых связок (г) у зародыша человека 48 мм длины:





Серия поперечных срезов: 1 — вход в гортань, 2 — полость гортани, 3 — голосовая щель, 4 — глотка, 5 — косая и поперечная черпаловидные мышцы, 6 — щиточерпаловидная мышца. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 146,7.

родыша 48 мм длины на серии поперечных срезов. Т-образная форма входа в гортань значительно изменяется. Его горизонтальная часть широкая, в вертикальной имеется большое расширение ромбовидной формы (рис. 29, а). В каудальном направлении контуры ромба сглаживаются и форма входа становится почти треугольной (рис. 29, б). Узкое место ограничивается верхушками черпаловидных хрящей. На уровне гортанных желудочков полость приобретает ромбовидную форму (рис. 29, в). В области голосовых связок форма щели удлиненно-овальная (рис. 29, г) и щель прослеживается до перехода в просвет трахеи.

У зародыша 48 мм перстневидный, щитовидный и черпаловидные хрящи гортани находятся на стадии зрелой прехондральной ткани; надгортанник состоит из мезенхимы. Выявляются поперечная и косая черпаловидные, щиточерпаловидная, боковая и задняя перстнечерпаловидные, перстнещитовидная мышцы гортани.

У зародыша человека 50 мм длины остатки склеивающей ткани полностью элиминированы. Вход в гортань широко сообщается с полостью гортани (рис. 26, б).

Образование полости гортани у зародышей млекопитающих

На сериях сагиттальных и поперечных срезов 20 зародышей собаки от 9 до 70 мм длины показано, что скопление эпителиальной ткани в виде «пробки», располагающейся дорсально от закладки языка, закрывает устье гортани у зародышей 9—10 мм длины. По мере роста зародышей склеивающая масса эпителия становится более плотной. Базальная мембрана эпителиального покрова перегородки между глоткой и гортанью на уровне эпителиальной окклюзии теряет свою четкость, и ее эпителий продолжается в ткань «пробки». На поперечных срезах описываемая эпителиальная спайка располагается между черпаловидными валиками.

У зародышей собаки 17 мм длины намечаются гортанные желудочки. У зародышей 16—23 мм в медиальной эпителиальной пластинке, склеивающей черпаловидные валики, прослеживается глоточно-трахеальный канал и закрытие гортани является неполным. У зародышей 22 мм длины имеются закладки хрящей гортани.

Склеивающая ткань уплотняется, лишается своей эпителиальной структуры и приобретает вид гомогенной массы с многочисленными трещинами (рис. 30). Такие же трещины видны у зародышей 23—30 мм длины. Постепенно протяженность склеивающей ткани в кранио-каудальном направлении уменьшается, остается мостик на уровне голосовой щели. Вход в гортань свободен у зародыша собаки 70 мм после окончательного исчезновения остатков склеивающей ткани.

На основании изучения 28 серий зародышей кошки показано, что у зародыша 10 мм длины в начале дыхательной трубки в месте ее отделения от пищеварительной просвет отсутствует. У зародышей 14—20 мм вход в гортань заканчивается слепо (рис. 31). Между входом в гортань и ее полостью располагается слой эпителиальной ткани, у заднего края которой узкий глоточно-трахеальный канал соединяет пищеварительную и дыхательную трубки. У зародышей 27—36 мм длины вход в гортань становится значительно шире и сообщается с полостью гортанных желудочков; он отграничивается от остальной части дыхательной трубки слоем уплотненной эпителиальной ткани, которая на поперечных срезах представляет собой склеенные поверхности черпаловидных валиков. После исчезновения остатков эпителиальной «пробки» у зародыша кошки 48 мм длины формируется узкая голосовая щель — широкий вход в гортань соединяется с ее полостью.

На 40 сериях зародышей белой крысы прослежено, что у зародышей 11—12 суток (длина 5—7 мм) в краниальной части дыхательной трубки начинается интенсивная пролиферация эпителия, которая приводит к закрытию устья гортани. Каудальнее входа полость гортани свободна. На поперечных срезах вход в гортань имеет характерную форму Т-образной щели, или так называемого якоря. В каудальном направлении в заднем отделе вертикальной части Т появляется отверстие, которое постепенно переходит в просвет гортани,— это глоточно-трахеальный канал. Он локализуется в заднем отделе склеивающей медиальной эпителиальной пластинки. Просвет канала заполнен клетками, которые отличаются от более крупных клеток «пробки».

У зародышей 14—15 суток (длина 10—15 мм) склеивающая ткань уплотняется. По мере органо- и гистогене-

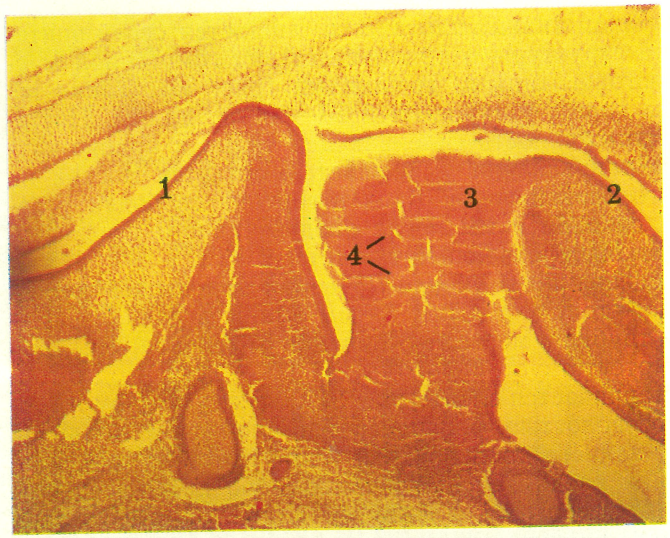


Рис. 30. Вход в гортань у зародыша собаки 22 мм длины:
Сагиттальный срез: 1 — ротовая полость, 2 — глотка, 3 — эпителиальная окклюзия, 4 — трещины в склеивающей ткани. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: × 39,2.

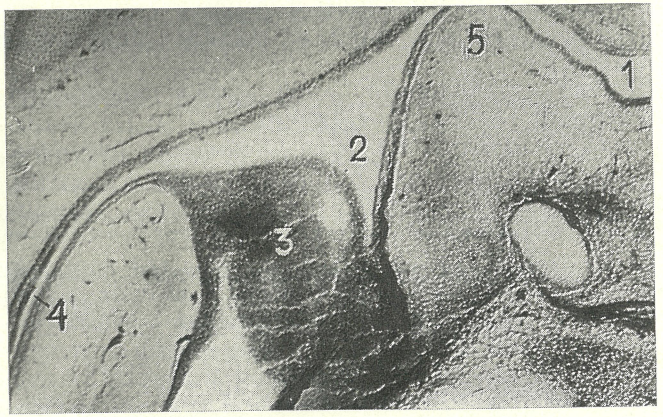


Рис. 31. Гортань у зародыша кошки 20 мм длины:
Сагиттальный срез: 1 — ротовая полость, 2 — вход в гортань, 3 — эпителиальная окклюзия входа в гортань, 4 — глотка, 5 — надгортанник. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 56,7.

за хрящей и мышц гортани (зародыши 14—22 мм) происходит изменение структуры эпителиальной пластинки: она становится более компактной, суживается в краниокаудальном направлении, превращаясь в мостик ткани на уровне будущей голосовой щели. Затем появляются трещины и полости — начинаются разрежение и элиминация этой ткани. Такая картина отмечается и у зародышей 18—19 суток (длина 24—25 мм). В конце 19-х суток у зародыша 35 мм длины остатки склеивающей пластинки разрываются, и на 20-е сутки у зародыша 36 мм полость свободна от закупоривающей эпителиальной ткани (рис. 32).

Из изложенного материала о развитии полости гортани следует, что процесс возникновения и обратного развития ее физиологической атрезии протекает одинаково у млекопитающих и человека, хотя имеются видовые особенности.

Согласно правилу К. М. Бэра (1828), в эмбриогенезе раньше всего обнаруживаются общие типовые признаки, а затем последовательно появляются все более частные признаки класса, отряда, семейства и, наконец, рода и вида. В соответствии с этим правилом, гортань зародышей человека и млекопитающих весьма сходна на ранних этапах развития. Видовые особенности гортани как органа и ее физиологической атрезии выявляются позднее. Они выражаются, в частности, в наличии глоточно-трахеального канала в заднем отделе зоны склеивания у животных и почти постоянном отсутствии такого сообщения у зародышей человека. По-видимому, суждение о полном (Fein, 1904) или неполном (Kallius, 1897) закрытии входа в гортань в эмбриогенезе зависит прежде всего от объекта исследования.

Вместе с тем имеется еще один аспект рассматриваемого вопроса, который заключается в наличии в это же время у зародышей человека и млекопитающих фетального закрытия пищевода (см. раздел «Фетальная окклюзия пищевода у человека»). С учетом физиологической непроходимости пищевода не имеет значения наличие или отсутствие сообщения глотки с трахеей. По всей вероятности, на этом этапе развития следует считать закрытыми и гортань, и пищевод. Значение этого обстоятельства обсуждается ниже.



Рис. 32. Вход в гортань (1) у зародыша белой крысы 20 суток (36 мм длины) открыт:
Сагиттальный срез. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: × 24,5.

К видовым особенностям развития полости гортани можно отнести также более грубую форму хрящей, в частности надгортанного, у собаки и кошки. Наиболее существенным видовым отличием является длительность закрытия гортани склеенной эпителиальной тканью у зародышей белой крысы — до 19—20-х суток эмбриональной жизни при продолжительности внутриутробного периода развития 21 сутки.

Значение физиологической атрезии гортани

Как следует из изложенных наблюдений, окклюзия гортани с последующим исчезновением склеивающей ткани происходит в определенное время зародышевой жизни с закономерной последовательностью. Прежде всего, закрытие входа в гортань отмечается вслед за отделением дыхательной трубки от передней

кишки. Образование эпителиальной пластинки, склеивающей черпаловидные валики по средней линии, начинается у зародышей человека 7 мм длины. Это соответствует данным O'Rahilly, Boyden (1973). У зародышей человека 9 мм клетки эпителиальной «пробки» располагаются рыхло, а у зародышей 10—11 мм устье дыхательной трубки полностью закрывается. В последующем эпителиальная ткань спайки претерпевает ряд изменений: она уплотняется, теряет клеточную структуру, становится гомогенной, в ней появляются трещины, разделяющие склеивающую массу на отдельные фрагменты, после их элиминации вход в гортань освобождается. Открытие входа в гортань связано, во-первых, с прекращением склеивания и исчезновением эпителиальной ткани в этой зоне, во-вторых, с отдалением черпаловидных валиков друг от друга и от надгортанника, в результате чего ранее Т-образный вход в гортань раздвигается и приобретает более сложную форму. Иногда возникновение трещин в ткани эпителиальной пластинки некоторых зародышей наблюдается до ее уплотнения, когда еще различается клеточная структура (зародыши человека 14—19 мм, рис. 25, б). Это свидетельствует о раннем начале дегенеративных процессов в пролиферированном эпителии.

Освобождение входа в гортань связано с формированием гортанных желудочков и голосовых связок. Морфологически оно завершается у зародышей человека 48—50 мм длины.

Процесс временного физиологического закрытия гортани пролиферированной эпителиальной тканью осуществляется параллельно с ее органо- и гистогенезом. Начало эпителиального склеивания имеет место в мезенхимной закладке органа, как только он обособляется от пищеварительной трубки. Дальнейшие превращения окклюзирующей ткани протекают в зависимости от дифференцировки скелетно-мышечных элементов органа. Morgon (1971) также указывал, что становление скелета и мышц гортани индуцирует ее дальнейшее развитие и канализацию. По мере моделирования формы хрящей и связанного с этим формирования отдельных мышц гортани, также приобретающих дефинитивную форму, полость гортани увеличивается. Сначала расширяется вход в гортань при еще сохранившейся, хотя и уменьшенной

зоне склеивания, а затем, после исчезновения остатков окклюзирующей эпителиальной пластинки, освобождается и голосовая щель. Полость гортани ниже голосовой щели существует с самого начала закладки органа. По мере превращений как структуры, так и зоны расположения окклюзирующей ткани изменяется внутренняя поверхность гортани. По окончании физиологической атрезии органа устанавливается его внутренний рельеф, равно как и дефинитивные соотношения скелетно-мышечных элементов.

Отмечая гетерохронию в закладке основных мышц гортани, Б. А. Слука (1972) особо выделил заднюю перстнечерпаловидную мышцу, которая раньше дифференцируется, богаче иннервируется и кровоснабжается обильнее других мышц. Учитывая, что эта мышца функционирует как расширитель гортани (М. С. Грачева, 1956), Б. А. Слука высказал мысль о том, что задняя перстнечерпаловидная мышца имеет отношение к освобождению полости гортани от склеивающей ткани. O'Rahilly, Boyden (1973) также отметили более раннюю дифференцировку задней перстнечерпаловидной мышцы.

Можно думать, что с окклюзией входа в гортань связана и гетерохрония в дифференцировке хрящей. Известно, что черпаловидные хрящи и надгортанник дифференцируются позже других. Эта задержка может быть объяснена наличием склеивания во входе в гортань, так как более ранняя дифференцировка названных хрящей привела бы к преждевременному открытию входа в гортань.

Большинство авторов, исследовавших фетальную окклюзию гортани в эмбриогенезе, пришли к выводу, что она играет роль в защите дыхательных путей зародыша от амниотической жидкости. Fein (1904) отверг это мнение на том основании, что физиологическая атрезия гортани прекращается на 3-м месяце утробной жизни. А. С. Рудан (1965) показал, что вход в гортань закрыт в течение всего внутриутробного периода развития благодаря особому строению структур, окружающих гортанное отверстие. По мнению автора, это необходимо для отграничения дыхательных путей зародыша от околоплодной жидкости.

Мы полагаем, что на первых этапах утробной жизни для защиты дыхательных путей зародыша от окружающей его водной среды имеет значение физиологическая

атрезия гортани. После обратного развития эпителиальной окклюзии вступают в действие факторы защиты, описанные А. С. Руданом.

В последнее время у нас возникла еще одна гипотеза о роли физиологической атрезии гортани в течение 6—10-й недели развития, которая изложена в главе об образовании полости пищевода. Опираясь на данные Humphrey (1968, 1969) о значении эпителиальной «пробки» в области наружных носовых отверстий при рефлексах открывания рта, необходимых плодам для горизонтализации нёбных отростков, мы считаем, что физиологическое закрытие гортани играет роль не только в защите дыхательных путей от амниотической жидкости, но и в образовании твердого нёба. Не ставя своей задачей рассмотрение всех факторов палатогенеза, укажем, что гипотеза Humphrey приобретает гораздо бо́льшую степень вероятности, если учесть наличие эпителиальной окклюзии не только наружных носовых отверстий, но и пищевода, и гортани (рис. 7).

Представляет интерес объяснение и того факта, что окклюзия гортани наблюдается в историческом развитии уже у амфибий (Schmidt, 1910), в то время как твердое нёбо формируется в филогенезе только у рептилий. Это непонятное на первый взгляд явление оценивается как косвенное эмбриональное приспособление (по Г. А. Шмидту, 1968), которое играет определенную роль через ряд опосредований. Г. А. Шмидт указал, что возникновение нового эмбрионального приспособления подготавливается в виде целого ряда процессов, представляющих предпосылки его появления.

Необходимо учитывать и местное значение эпителиального склеивания гортани в развитии ее как органа. Как отмечалось выше, формирование голосовой щели и моделирование внутреннего рельефа гортани находятся в связи с фетальной окклюзией. Зона склеивания распространяется от входа в гортань до будущей голосовой щели. Последняя выявляется после элиминации остатков эпителиальной ткани при соответствующем развитии скелетно-мышечных и нервных элементов гортани.

Следует рассмотреть вопрос о возможной зависимости врожденных атрезий и стенозов гортани от физиологической атрезии этого органа в эмбриогенезе. В руководствах по патологической эмбриологии и врожденным

уродствам (Wrete, 1955) такая патология, как закрытие гортани мембраной (мембранозная атрезия), описывается чрезвычайно редко. Изучение специальной клинической литературы показывает, однако, что подобные случаи не так уж невероятны. Potter (1953) привел 3 наблюдения обструкции гортани у новорожденных, Hempel (1956) сообщил о 14 случаях стеноза и атрезии гортани, Chvojka (1957) — о 2 аналогичных примерах стеноза. Holinger, Brown, Maurizi (1965) наблюдали врожденные стенозы голосовой щели, в том числе гортанные перепонки, у 19 детей. Довольно часто эти аномалии сочетались с другими пороками развития.

О врожденных гортанных мембранах писали Broek, van den Brinkman (1979). Shearer с соавт. (1972), сообщив о трех примерах прижизненных гортанных перепонок, сделали большой обзор литературы (1942—1966) о врожденных атрезиях гортани. Reingold-Richter (1976), опубликовав данные о сочетании атрезии гортани с аплазией трахеи, обсудила патогенез этого уродства с точки зрения развития и привела эмбриологические сведения о временном закрытии просвета гортани. По мнению Morgon (1971), Reingold-Richter (1976) и многих других исследователей, фетальная окклюзия гортани является возможной причиной образования врожденной атрезии органа. При этом используются косвенные доказательства взаимосвязи физиологической и врожденной атрезии. К ним относятся: локализация врожденных мембран на уровне голосовой щели или ниже голосовых связок. При гистологическом исследовании секционного или биопсийного материала врожденной перепонки гортани авторы констатировали отсутствие воспалительных явлений в мембране и окружающих тканях (Potter, 1953; Hempel, 1956; Holinger с соавт., 1965). При сравнении врожденной атрезии гортани с физиологической в эмбриогенезе следует, что эпителиальное склеивание наиболее долго сохраняется в области будущей голосовой щели, равно как при физиологической атрезии отмечено отсутствие воспалительной реакции.

На основании перечисленных косвенных доказательств можно полагать, что неразрешившаяся фетальная окклюзия гортани может привести к возникновению врожденной атрезии или стеноза органа. Как возражение против указанного допущения приводятся данные Fein

(1904) о том, что эмбриональное склеивание состоит из эпителия, в то время как основная субстанция врожденных мембран гортани — соединительная ткань. По-видимому, здесь необходимо учитывать длительный период существования в эмбриональной жизни такой персистирующей перепонки и ее последующее усложнение.

З а к л ю ч е н и е. В данной главе нами проанализированы материалы о физиологической атрезии гортани в эмбриогенезе человека и млекопитающих. Показаны феноменологические проявления, а также видовые особенности этого процесса. Установлено, что фетальная окклюзия гортани наблюдается всегда, а ее этапы происходят закономерно в определенной последовательности. Образование эпителиальной пластинки, склеивающей черпаловидные валики, начинается вслед за отделением дыхательной трубки от передней кишки. По мере развития зародыша эпителиальная спайка уплотняется и теряет клеточную структуру, в ней появляются трещины. Склеивающая ткань распадается на отдельные фрагменты, после элиминации которых вход в гортань становится свободным.

Видовые особенности физиологической атрезии гортани проявляются в наличии глоточно-трахеального канала у зародышей млекопитающих и отсутствии его у зародышей человека. Наиболее долго фетальная окклюзия гортани сохраняется у зародышей белой крысы — до 19—20-х суток внутриутробного развития.

На основании сопоставления временны́х параметров фетальной окклюзии гортани, пищевода и наружных носовых отверстий со сроками горизонтализации нёбных отростков нами высказано мнение о функциональном значении феномена физиологической атрезии гортани. Оно заключается не только в отграничении дыхательных путей от амниотической жидкости, но и является одним из факторов, способствующих образованию твердого нёба. Местное значение эпителиальной окклюзии гортани заключается в моделировании рельефа внутренней поверхности органа.

Приведены литературные материалы о врожденном сужении и атрезии гортани и о возможной связи этих аномалий с особенностями развития органа. Последние обусловлены временным закрытием полости гортани — ее фетальной окклюзией.

Развитие полости носа и наружных носовых отверстий в эмбриогенезе человека

Образование полости носа в эмбриогенезе человека является сложным процессом, тесно связанным со становлением полости рта, нёба и формированием лица. Наши знания о развитии полости носа основываются на классических работах Hiss (1892, 1901), Peter (1913), Hochstetter (1891, 1944, 1950), Streeter (1948), Politzer (1953). Материалы этих исследований вошли в учебники эмбриологии (Fischel, 1929; Clara, 1955; Б. М. Пэттен, 1959; Tuchmann-Duplessis, 1974, и др.).

В данной главе рассматриваются преобразования полости носа в эмбриогенезе. Особое внимание обращается на формирование наружных носовых отверстий, которые подвергаются временному закрытию «пробкой» из эпителиальных клеток на определенном этапе эмбриональной жизни.

Материал исследования

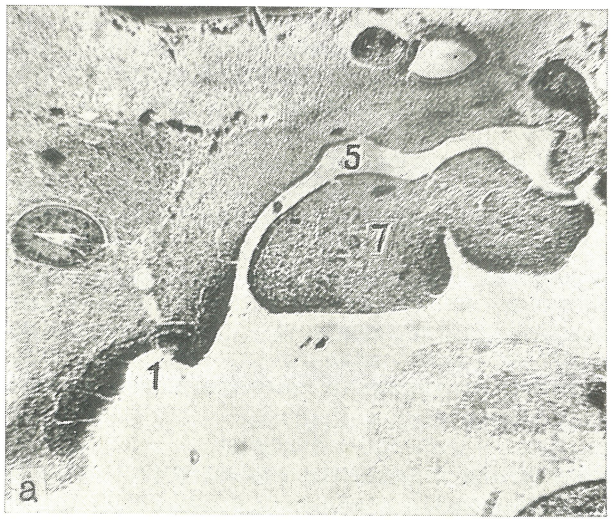
Нами изучено 24 серии сагиттальных и горизонтальных срезов зародышей человека от 11 до 55 мм длины. Использованы также головки плодов 3—5 месяцев из музея кафедры анатомии МГМИ.

У зародыша 11 мм щель первичной ротовой полости ограничивается снизу нижнечелюстным отростком, сверху — основанием черепа. Ротовая полость занята закладкой языка, соединенной с нижнечелюстным отростком. Первичная носовая полость определяется с обеих сторон в виде ямки, расположенной кпереди и книзу от ротовой полости (рис. 33, а). У зародыша 12 мм длины носовая ямка не достигает крыши ротовой полости (рис. 33, б). Прослойка ткани между ними является носо-ротовой мембраной (терминология Hochstetter). От основания черепа книзу прослеживается короткая носовая перегородка. У зародыша 13 мм носо-ротовая мембрана становится тоньше, у эмбриона 14 мм она представлена в виде тонкого мостика ткани (рис. 33, в). У зародыша 15 мм длины отмечается разрыв носо-ротовой мембраны, вследствие чего полость носа сообщается с полостью рта посредством первичных хоан (рис. 33, г, д). Первичное

нёбо на сагиттальном срезе имеет форму треугольника с закругленными углами, ограниченного снизу наружным носовым отверстием, спереди — первичной носовой полостью, сверху — первичными хоанами (рис. 33, д). У эмбриона 16 мм на нижней стенке наружного носового отверстия виден разрастающийся эпителиальный слой, базальная мембрана теряет здесь четкость контуров (рис. 34). Начинается образование эпителиальной «пробки» в наружном носовом отверстии, но последнее еще открыто. У зародыша 17 мм длины носовые полости сближаются: слой ткани между обеими носовыми полостями уменьшается. Носовая перегородка спереди сращена с первичным нёбом, кзади нависает над закладкой языка. Сбоку от языка вертикально располагаются нёбные валики. Продолжается формирование эпителиальной «пробки» в наружных носовых отверстиях — первичная носовая полость узким отверстием еще открыта наружу. Нарастание эпителиальной ткани идет снизу вверх таким образом, что над ней еще остается небольшой просвет. У зародыша 19 мм носовые полости по-прежнему широко соединяются с ротовой посредством первичных хоан. Наружные носовые отверстия полностью закрыты эпителиальной тканью.

У эмбрионов 21—25 мм длины происходит увеличение головы и соответственно полостей носа и рта. Сохраняется их сообщение между собой, имеется первичное нёбо. У этих зародышей первичные полости носа локализуются по отношению к первичной ротовой несколько выше, чем у предыдущих. Между нёбными валиками верхнечелюстных отростков по средней линии сохраняется щель. Наружные носовые отверстия закрыты эпителиальной «пробкой», которая вдается кзади в полость носа (рис. 35). Эпителиальные клетки располагаются плотно и переходят в выстилку стенки наружных носовых отверстий, которой свойственна упорядоченная локализация ядер эпителиальных клеток на всем ее протяжении. У зародышей 24 и 25 мм длины появляются носовые раковины.

У зародышей 29—30 мм первичное нёбо уменьшается, с ним впереди сращена носовая перегородка. Видны 3 носовые раковины. Нёбные валики увеличиваются, между ними по средней линии имеется щель. В наружных носовых отверстиях находится плотная эпителиаль-



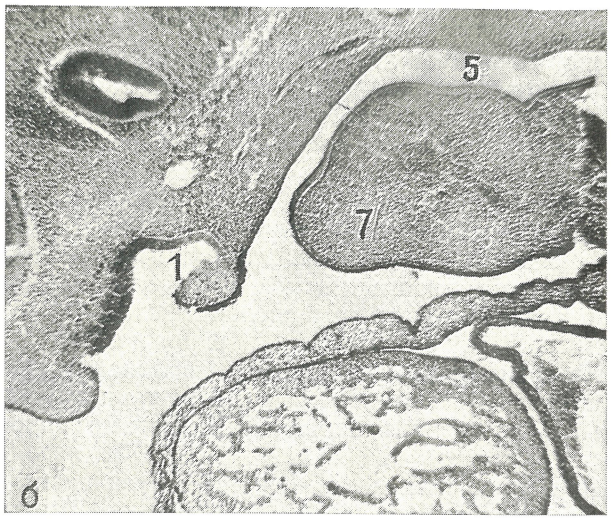
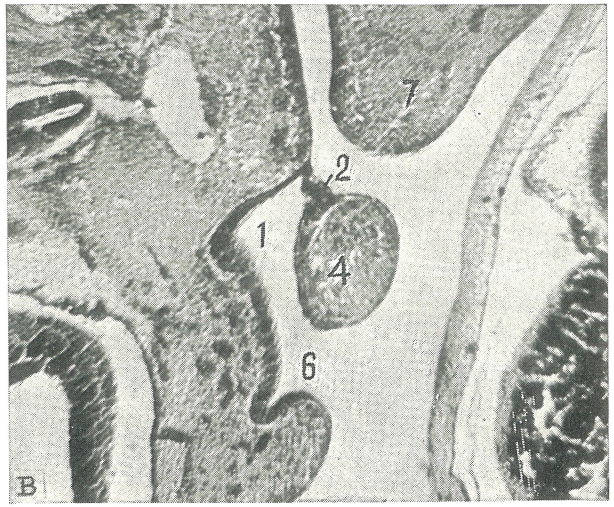
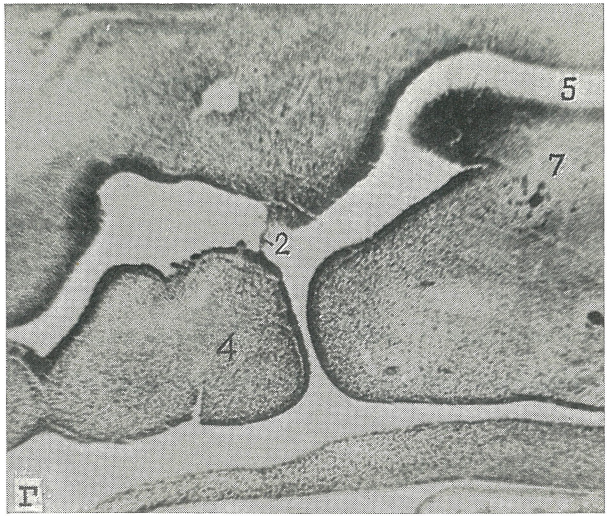


Рис. 33. Углубление носовой ямки, истончение носо-ротовой мембраны и ее разрыв у зародышей человека 11 мм (а), 12 мм (б), 14 мм (в), 15 мм (г) длины:





Сагиттальные срезы: 1 — носовая ямка, 2 — носо-ротовая мембрана, 4 — первичное нёбо, 5 — ротовая полость, 6 — наружное носовое отверстие, 7 — закладка языка. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 56,7.

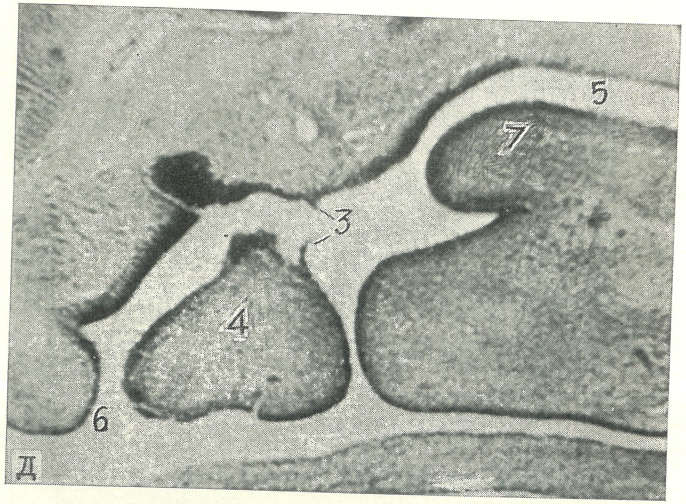


Рис. 33. Углубление носовой ямки, истончение носо-ротовой мембраны и ее разрыв у зародыша человека 15 мм (д) длины:

Сагиттальные срезы: 3 — остатки носо-ротовой мембраны.

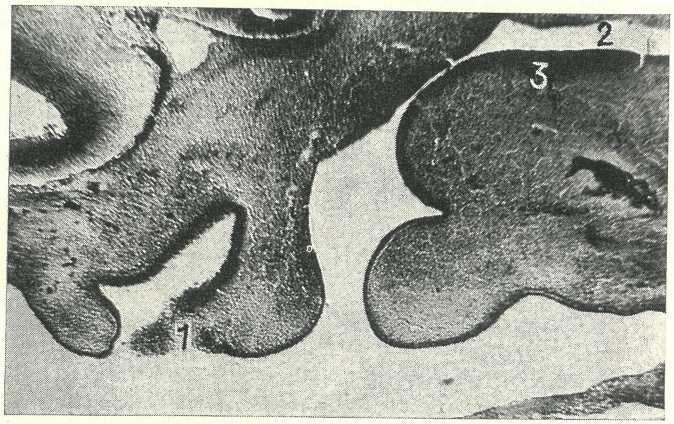


Рис. 34. Эпителиальная «пробка» в наружных носовых отверстиях у зародыша человека 16 мм длины:

Сагиттальный срез: 1 — пролиферация эпителия на нижней стенке наружного носового отверстия, 2 — ротовая полость, 3 — язык. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 56,7.

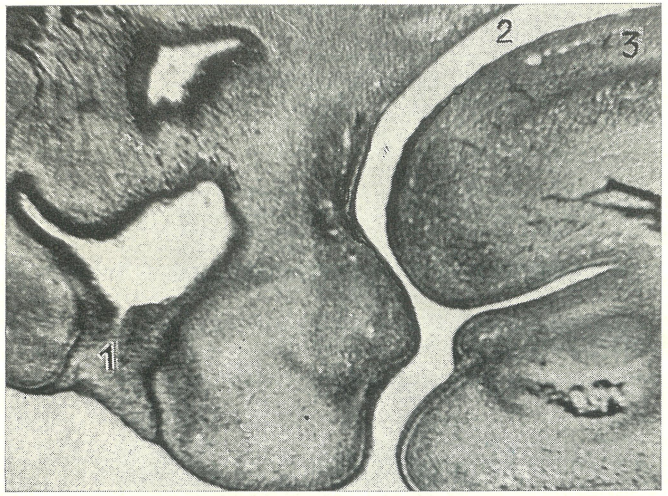


Рис. 35. Эпителиальная окклюзия наружных носовых отверстий у зародыша человека 21 мм длины:

Сагиттальный срез: 1 — эпителиальная «пробка», 2 — ротовая полость, 3 — язык. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 56,7.

ная «пробка», которая не только закрывает их, но и выступает клином кпереди.

У зародышей 33—35 мм длины нёбные валики верхнечелюстных отростков сближаются, но щель между ними сохраняется на всем протяжении формирующегося вторичного нёба (рис. 36, а). Положение полости носа по отношению к ротовой приближается к дефинитивному — она перемещается более краниально. Перегородка носа становится значительно тоньше. Наружные носовые отверстия закрываются плотными эпителиальными «пробками», занимающими большую протяженность в передне-заднем направлении.

У зародышей 36—39 мм происходит соединение нёбных отростков между собой и с остатками первичного нёба, а также сращение их с перегородкой носа (рис. 36, б). В месте сращения первичного и вторичного нёба выявляется эпителиальное склеивание. Хрящ перегородки продолжается в хрящ наружного носа. Эпителиальная «пробка» в носовых отверстиях плотная

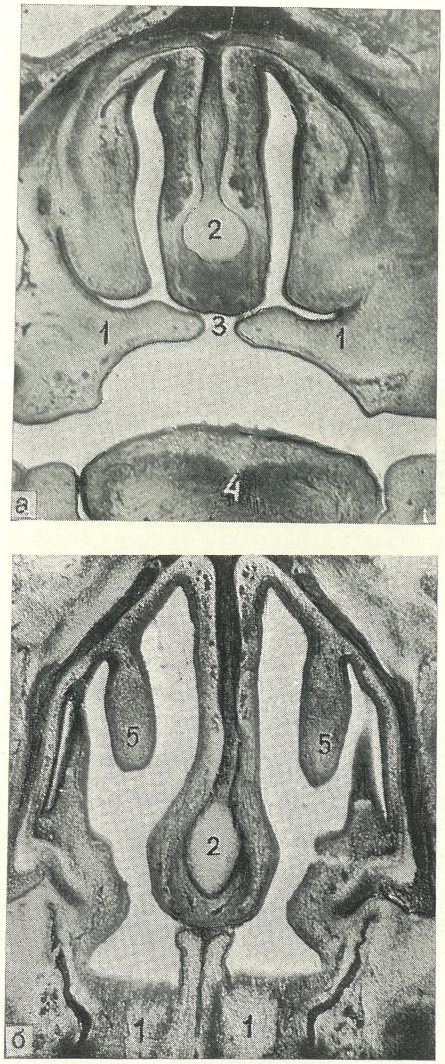


Рис. 36. Твердое нёбо у зародышей человека 33 мм (а) и 39 мм (б) длины:

Поперечные срезы: 1 — нёбные отростки, 2 — носовая перегородка, 3 — щель между нёбными отростками, 4 — язык, 5 — носовые раковины. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 56,7.

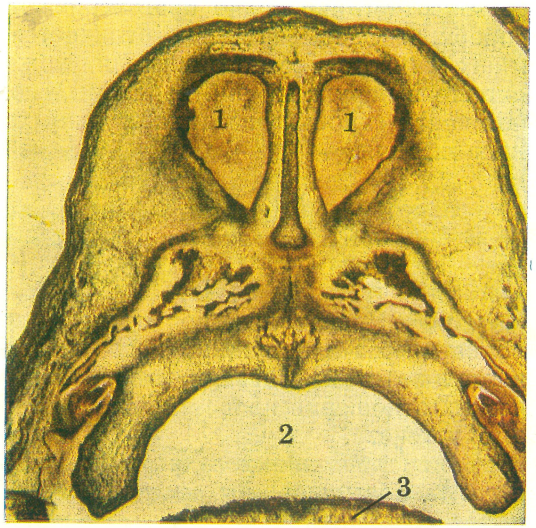


Рис. 37. Эпителиальная окклюзия наружных носовых отверстий у зародыша человека 39 мм длины:

Поперечный срез: 1 — эпителиальная «пробка», 2 — ротовая полость, 3 — язык. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 24,5.

(рис. 37), выступает клином вперед и переходит в наружный эпителиальный покров. Носовая перегородка у зародышей 39 и 36 мм длины тоньше, чем у зародышей 33 и особенно 17 мм.

У зародышей 50 и 55 мм хорошо выражены вторичная носовая и ротовая полости, изолированные друг от друга. В наружных носовых отверстиях по-прежнему располагается плотная эпителиальная «пробка», занимающая также часть преддверия носа. У плодов человека 3,5 и и 4 месяцев наружные носовые отверстия еще закрыты, но в «пробке» намечается углубление. У плода 4,5 месяца в области ноздрей имеется точечное отверстие, у плода 5 месяцев наружные носовые отверстия полностью открыты.

Инволюция эпителиального склеивания наружных носовых отверстий показана на зародышах кошки. Так, у зародыша кошки 23 мм длины на серии фронтальных

срезов отчетливо видно ороговение эпителия в центре «пробки». Здесь он резко отличается от окружающего многослойного плоского эпителия кожного типа, переходящего в наружный эпителиальный покров. В центральной части «пробки» возникает узкий ход — наступила ее канализация.

Особенности течения фетальной окклюзии носа

При анализе полученных материалов развитие полости носа и наружных носовых отверстий прослеживается во взаимосвязи с преобразованиями топографических отношений полостей носа и рта на ранних этапах эмбриогенеза.

В начале возникновения и углубления обонятельной ямки (зародыши 11—15 мм длины, 6—7 недель) она располагается кпереди и книзу от первичной ротовой полости с обеих сторон. Это объясняется положением лобного отростка, нависающего над ротовой щелью. Streeter (1948) указал, что у зародышей, принадлежащих к горизонту XVII (длина их колеблется в пределах от 10 до 14,5 мм), парные обонятельные ямки ориентированы вентрально, так что отверстия ноздрей при профильном обзоре не видны.

По мере развития (зародыши 21—25 мм длины) в результате увеличения размеров головы, роста переднего мозгового пузыря кверху и кзади и одновременного опускания нижнечелюстного отростка с языком первичные полости носа смещаются краниально. У зародышей 33—35 мм положение полости носа приближается к дефинитивному, что хорошо видно у эмбрионов 36—50 мм (9-я и 10-я недели развития).

Установление дефинитивной топографии вторичной полости носа происходит одновременно с образованием вторичного нёба, разделяющего общую рото-носовую полость (рис. 6). Горизонтальное положение нёбных отростков отмечается у зародышей 33 мм длины с наличием еще достаточно широкой между ними щели, которая закрывается у эмбрионов 36—39 мм. Этот срок (9-я неделя) мы фиксируем как этап формирования вторичного нёба.

Развитие носа в онтогенезе человека от обонятельной ямки до первичной и, наконец, дефинитивной полости носа с одновременным изменением ее топографии (перемещением краниально и кзади) является повторением этого процесса в филогенезе. Так, у большинства рыб обонятельный мешок открывается только наружу. У земноводных обонятельные ямки продолжают расти вглубь до прорыва хоанами в переднюю кишку (Я. А. Винников, Л. К. Титова, 1957). Окончательное разделение полостей носа и рта у рептилий (А. П. Быстров, 1957) — это прогрессивный процесс, так как он обеспечивает более эффективное дыхание при возрастающем обмене веществ у высших наземных позвоночных (И. И. Шмальгаузен, 1947) и предохраняет ротовую полость от высыхания (Hyman, 1944).

Необходимо подчеркнуть, что первичная закладка будущей полости носа — парная. Вначале эти закладки располагаются далеко от средней линии и друг от друга. По мере формирования полости носа происходит сближение парных закладок. Этому сопутствует уменьшение толщины носовой перегородки, что четко видно на сериях поперечных срезов.

Наши данные об углублении обонятельной ямки и установлении ее сообщения с первичной полостью рта у зародыша 15 мм длины полностью согласуются с наблюдениями Warbrick (1960). Автор, изучив формирование этих образований, показал, что у зародышей одной величины может быть разная степень их развития, равно как, несмотря на разницу в длине зародышей, они могут принадлежать одной стадии. Указанный факт свидетельствует об индивидуальной вариабельности в развитии зародышей и укладывается в понятие горизонтов по Streeter.

Из описания процесса формирования первичной носовой полости следует, что он аналогичен образованию первичной ротовой полости. Как известно, последняя вырастает из углубляющейся на головном конце зародыша ямки (стомодеум), которая вступает в соприкосновение с передней кишкой, в результате чего возникает глоточная мембрана. После ее прорыва у зародыша 5 мм длины устанавливается сообщение первичной ротовой полости с передней кишкой. Подобным образом появляется первичная полость носа как надстройка, как более высокий

этаж над ротовой. При этом носовая ямка аналогична стомодеуму, а носо-ротовая мембрана — глоточной. Первичная полость носа развивается позднее: носовая ямка хорошо видна у зародыша 11 мм (6 недель), прорыв носо-ротовой мембраны с образованием первичных хоан происходит у зародыша 15 мм (7 недель), в то время как стомодеум возникает на стадии 14 сомитов (22 дня), а прорыв глоточной мембраны совершается в 3 недели (Б. М. Пэттен, 1959; O'Rahilly, Boyden, 1973; Tuchmann-Duplessis, 1974).

При изучении образования полости носа в динамике выявлено, что по мере углубления обонятельной ямки вначале она сообщается с внешней средой, затем, на коротком этапе (зародыши 15—17 мм длины), открыта в обе стороны (и наружу, и в ротовую полость), а у зародыша 19 мм (7 недель) сообщение с внешней средой временно полностью прерывается сформировавшейся эпителиальной «пробкой» в наружных носовых отверстиях. Связь с ротовой полостью сохраняется посредством первичных хоан. В процессе развития вторичного нёба путем горизонтализации и сращения по средней линии нёбных отростков между собой и с остатками первичного нёба наблюдается разделение носовой и ротовой полостей с образованием вторичных хоан и установлением дефинитивных отношений между ними. Эпителиальное склеивание в области наружных носовых отверстий, которое следует квалифицировать как проявление феномена физиологической атрезии в эмбриогенезе, ведет к закрытию этого отверстия с конца 2-го и до 5-го месяцев.

Сопоставление сроков физиологической атрезии наружных носовых отверстий и гортани свидетельствует о гетерохронии этого процесса в указанных органах. В гортани он начинается и заканчивается раньше (гортань, как орган, появляется раньше полости носа); эпителиальное склеивание в полости носа позже начинается и позже завершается. Так, в гортани физиологическая окклюзия отмечается у зародышей 11—12 мм длины и совпадает во времени с ростом первичной полости носа и образованием носо-ротовой мембраны. У зародышей 17—19 мм формируется «пробка» в наружных носовых отверстиях. В течение определенного периода закрыты оба органа — вход в гортань и наружные носовые отверстия. После исчезновения остатка эпителиального склеивания в гортани и полного ее открытия у зародышей 48—50 мм длины (10 недель) «пробка» в наружных носовых отверстиях еще долго существует (до 5 месяцев).

Несовпадение во времени физиологической атрезии в двух органах дыхательной системы — гортани и полости носа — и значительное пролонгирование времени закрытия наружных носовых отверстий говорят о функциональном значении этих временных структур. По мнению И. И. Шмальгаузена (1969), А. Г. Кнорре (1971), эмбриональные зачатки органов во многих случаях играют весьма важную роль в самом процессе эмбрионального формообразования. В. В. Куприянов (1969) высказал мысль, что с самого начала все структуры зародыша включаются в общую деятельность организма.

Значение эпителиального закрытия ноздрей

Исходя из того, что физиологической атрезии подвергаются органы, связанные естественными отверстиями с внешней средой, следует думать, что эпителиальные «пробки» в гортани и наружных носовых отверстиях имеют положительное биологическое значение (ценогенезы, или полезные эмбриональные приспособления,— А. Н. Северцов, 1939), отграничивая на определенном этапе развития плод от амниотической жидкости. Б. П. Токин (1955) указывал, что совершенно неясен вопрос о формообразовательном значении для зародыша околоплодных вод — этой меняющейся в ходе развития зародыша среде. Я. А. Винников и Л. К. Титова (1957), анализируя эволюцию и морфологию органа обоняния, рассматривали эпителиальное склеивание у птиц как образование, отделяющее полость носа от внешней среды. Вопрос о значении эпителиальных «пробок» в наружных носовых отверстиях, описанных в ряде руководств по эмбриологии, не обсуждался. В работе Warbrick (1960) не упоминалось о закрытии наружных носовых отверстий эпителиальной «пробкой». Только у Humphrey (1969) мы нашли данные о значении эпителиального склеивания наружных носовых отверстий. Создаваемая эпителиальной «пробкой» разность давления между закрытой полостью носа и открытой полостью рта (при рефлексах открывания рта — Hooker, 1960) способствует горизонтализации

нёбных отростков, что является важным моментом формообразования твердого нёба. В разделе «Фетальная окклюзия пищевода у человека» рассматривалась роль эпителиальной окклюзии наружных носовых отверстий, гортани и пищевода в связи с формированием вторичного нёба. Следовательно, значение эпителиального склеивания наружных носовых отверстий в эмбриогенезе заключается не только в отграничении дыхательных путей зародыша от внешней среды, но и в образовании дефинитивных полостей рта и носа (рис. 7).

Существование эпителиальной «пробки» в наружных носовых отверстиях продолжается долго после формирования вторичного нёба — до 5 месяцев утробной жизни. Этот факт объясняется, по-видимому, более поздним развитием мышц мягкого нёба (Tuchmann-Duplessis, 1974; Domenech-Rato, 1977) и их иннервации (С. А. Козей, 1980), что необходимо для полноценных глотательных движений плода. До появления функционирующих мышц мягкого нёба закрытие полости носа обеспечивают эпителиальные «пробки» в наружных носовых отверстиях. Их отсутствие сделало бы невозможными глотательные движения плода, так как амниотическая жидкость выливалась бы через нос, как это бывает при параличе мягкого нёба.

В связи с наличием эпителиального склеивания в области наружных носовых отверстий в эмбриогенезе уместно рассмотреть вопрос о внутриутробных дыхательных движениях плода. В монографии И. А. Аршавского (1960) приведена подробная история открытия и изучения внутриутробных дыхательных движений, начиная от Везалия (1542). Alfeld в 1890 г. обнаружил дыхательные движения плода человека. В настоящее время внутриутробные дыхательные движения исследованы как физиологами (И. А. Аршавский, 1960, 1967; Е. Л. Голубева, 1960, 1966, 1971; Patrick, 1977), так и морфологами. А. С. Леонтюк (1966) показал развитие нервно-мышечного аппарата функциональной системы грудной клетки в эмбриогенезе. Таким образом, существование внутриутробных дыхательных движений не вызывает сомнений. Дискутабельным остается вопрос, происходит ли при внутриутробных дыхательных движениях аспирация околоплодной жидкости в дыхательные пути, в частности в легкие плода. Snyder, Rosenfeld (1937), Л. А. Пронин

(1960) полагали, что аспирация жидкости имеет место и это способствует структурной дифференцировке легких. И. А. Аршавский (1960) опроверг указанное утверждение данными о нормальном развитии легочной ткани у плодов собаки и кролика с отсутствием носового и ротового отверстий. Potter (1953) также привел наблюдение нормального морфогенеза легких при врожденной атрезии гортани. Willis (1958) описал аналогичный случай нормального развития легких при полном отсутствии трахеи.

По мнению большинства исследователей (Reifferscheid, 1911; Л. Барт, 1951; И. А. Аршавский, 1960), при внутриутробных дыхательных движениях околоплодная жидкость не аспирируется. И. А. Аршавский рассматривал функцию дыхательных движений в антенатальном периоде как циркуляторную, способствующую плацентарному кровообращению. Е. Л. Голубева (1971) расценивала эти движения плода и как подготовку к осуществлению внеутробного легочного дыхания.

В нормальных условиях внутриутробные дыхательные движения плода поверхностны, поэтому легкие не заполняются жидкостью, они находятся в состоянии физиологического ателектаза. По мнению А. П. Николаева (1952), И. А. Аршавского (1967), Е. Л. Голубевой (1971), только значительное усиление дыхательных движений вследствие преждевременной активации дыхательного центра содействует усиленному вдоху, расширению легких и заполнению их амниотической жидкостью. Ребенок «тонет» в околоплодных водах, наступает внутриутробная асфиксия плода.

Какие же морфофункциональные параллели вытекают из наших наблюдений об образовании эпителиальной «пробки» в гортани и наружных носовых отверстиях и из приведенных литературных данных о внутриутробных дыхательных движениях плода? Нам представляется, что в период от 6 недель, когда вход в гортань уже закрыт, и до 5 месяцев, когда исчезает эпителиальное склеивание в наружных носовых отверстиях, несмотря на начинающиеся в 12—13 недель дыхательные движения, околоплодная жидкость не проникает в дыхательные пути из-за наличия механического препятствия (по данным И. А. Аршавского, 1959, рот при этом закрыт). Прекращение эпителиального склеивания в наружных носовых отверстиях следует расценивать, с точки зрения

концепции системогенеза П. К. Анохина (1966), как подготовку к предстоящему внеутробному дыханию (вход в дыхательные пути должен быть свободен). Открытые наружные носовые отверстия необходимы также при сосательных движениях плода (Е. Л. Голубева, 1960; И. А. Аршавский, 1967), что весьма важно для его амниотрофного питания и, наконец, для внутриутробного развития обонятельного рецептора, раздражителем которого являются околоплодные воды (Carmichael, 1946).

После рассасывания эпителиальной склеивающей ткани наружных носовых отверстий аспирации амниотической жидкости в легкие при внутриутробных дыхательных движениях плода, по-видимому, все-таки не происходит из-за недостаточной величины образующегося в плевральной полости отрицательного давления, сомкнутой голосовой щели (И. А. Аршавский, 1960, 1967), а также сближенных клиновидных бугорков и набухшей слизистой гортанного возвышения (А. С. Рудан, 1960). В этой связи представляют интерес данные Barcroft (1946) о подавлении внутриутробных дыхательных движений в последней стадии беременности овец, что, возможно, объясняется открытием дыхательных путей, освобождением их к этому времени от эпителиального склеивания.

Рассмотрим значение физиологической атрезии ноздрей для понимания некоторых видов врожденной патологии. Как уже говорилось, врожденные атрезии могут возникать в тех органах, которые подвержены фетальной окклюзии в эмбриогенезе. В этом отношении не являются исключением и наружные носовые отверстия, на эпителиальное склеивание которых в эмбриогенезе указывали Fein (1904), П. Н. Гундобин (1906), Grosser (1945), Clara (1955), Б. М. Пэттен (1959), Б. Г. Макар (1975), Л. И. Фалин (1976). Имеются и клинические наблюдения врожденной атрезии наружных носовых отверстий (П. Н. Гундобин, 1906; Keith, 1948; Moser, 1971). По мнению Arey (1954), врожденные атрезии или стенозы ноздрей представляют собой результат сохранения и организации нормальной временной эпителиальной «пробки»; Moser (1971) в качестве причины этой патологии привел врожденный сифилис.

Чаще встречаются хоанальные атрезии (А. М. Брук, 1949; Ф. Ф. Маломуж, 1965; Е. Н. Мануйлов, К. А. Са-

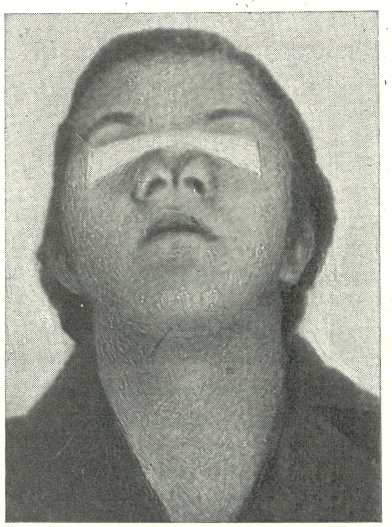


Рис. 38. Врожденная срединная расщелина носа (наблюдение М. П. Шефтеля, 1958).

вельева, 1968; Moser, 1971). Arey (1954) указывал, что, подобно атрезии наружного носа, атрезия хоан образуется в случае персистирования первичной носо-ротовой мембраны, которая в норме подвергается обратному развитию. По мнению автора, неполная носовая перегородка аналогичным образом свидетельствует об остановке развития на стадии, предшествующей нормальному слиянию перегородки с нёбными отростками.

Редкая врожденная патология — срединные расщелины носа, которые бывают выражены в различной степени (от борозды на кончике носа до полного его разделения — нос дога), также может быть объяснена особенностями развития носа в эмбриогенезе. Первичные парные закладки по мере формирования полости носа сближаются, что сопровождается уменьшением толщины носовой перегородки. Исходя из этого, описываемые в клинической литературе врожденные срединные расщелины носа (Arey, 1954; М. П. Шефтель, 1958; А. Н. Космачев, И. П. Ведяев, 1963; Л. А. Крикун, 1965; Moser, 1971) следует, по-видимому, трактовать не столько как «раздвоение» наружного носа, а как несближение парных закладок в эмбриогенезе (рис. 38). Раздвоение

носа надо отличать от истинного двойного носа с четырьмя ноздрями (Moser, 1971). Такую патологию можно объяснить возникновением двух каналов с каждой стороны при обратном развитии эпителиальной «пробки» в области наружных носовых отверстий.

Заключение. Устанавливается тождественность способа образования первичной полости рта и первичной полости носа. При этом первичная полость носа рассматривается как надстройка, как более высокий этаж над ротовой полостью. Носовая ямка аналогична стомодеуму, а носо-ротовая мембрана — глоточной.

Из анализа материалов о развитии полости носа в эмбриогенезе человека следует, что этот процесс в онтогенезе повторяет исторический путь становления органа в филогенезе. Эпителиальное склеивание в гортани и наружных носовых отверстиях играет роль в отграничении дыхательных путей зародыша от амниотической жидкости, а также в формировании твердого нёба. Если учесть, что становление физиологических функций плода (сосание — 10-я неделя, глотание — 12-я неделя) осуществляется на соответствующем уровне развития необходимых для этого акта анатомических структур, то можно объяснить не только само появление эпителиальной окклюзии наружных носовых отверстий, но и длительность ее существования (до 5 месяцев утробной жизни). Это связано с более поздним развитием мышц мягкого нёба, обеспечивающих полноценные глотательные движения. Таким образом, эпителиальные склеивания в области наружных носовых отверстий, равно как в гортани и пищеводе, являются временными структурами, имеющими значение для формообразования нёба и становления физиологических функций плода.

ГЛАВА 3

Физиологическая атрезия в мочеполовых органах

Наряду с физиологическими атрезиями в органах пищеварения и дыхания фетальная эпителиальная окклюзия закономерно встречается в органах мочеполовой системы. Для нее характерно постоянство локализации в определенных местах мочеточников, уретры и влагалища. Повреждающие факторы задерживают во времени появление и обратное развитие физиологических атрезий в названных органах. В этой главе приводятся данные о значении рентгеновского облучения в возникновении врожденных атрезий и других пороков развития органов мочеполовой системы.

Органогенез мочевыводящих путей у человека

Развитие органов мочеполовой системы, как известно, весьма сложно, и эмбриология еще не располагает вполне удовлетворительным анализом этих явлений (Б. П. Токин, 1977).

Нами изучен органогенез мочеточников, мочевого пузыря и мочеиспускательного канала у 100 зародышей человека от 10 до 70 мм теменно-копчиковой длины. Развитие этих органов тесно связано с преобразованием клоаки, на рассмотрении которой мы вначале и остановимся.

У эмбрионов 10 и 10,5 мм клоака разделяется на узкую часть (прямую кишку) и широкую (мочеполовой синус) только в краниальном ее отделе (рис.

39, а). Мочеполовой синус краниально переходит в аллантоис. Протоки первичной почки открываются в верхне-боковые отделы мочеполового синуса, выступающие вверх и дорсально в виде расширенных рогов. От дорсальной стенки протока мезонефроса, у места впадения его в мочеполовой синус, отделяется метанефротический дивертикул (рис. 39, б). Он тянется вверх и дорсально и заканчивается расширением — закладкой лоханки, от которой отходят две большие чашечки. Чашечки окружены метанефрогенным эпителием.

Клоака выстлана многослойным эпителием, в то время как эпителий аллантоиса однослойный, низкий, кубический. Мочеполовой синус покрывается таким же эпителием, как и клоака. По характеру эпителия легко определяется граница между мочеполовым синусом и аллантоисом. Разница в строении эпителия мочеполового синуса и аллантоиса сохраняется у зародышей долго. Мезенхима отделяет переднюю стенку аллантоиса и мочеполового синуса от эктодермы вентральной стенки эмбриона.

Клоачная мембрана у зародышей 10—10,5 мм длины представляет собой вентро-каудальную стенку клоаки. По средней линии зародыша от клоачной мембраны вниз и вперед отходит эпителиальная пластинка (рис. 39, а). Она тянется от ее переднего конца до анального. На следующем, более латеральном, срезе ее уже нет.

У зародышей 11—13 мм длины уроректальная перегородка углубляется, но каудальный конец клоаки еще не разделен. У переднего конца клоачной мембраны благодаря разрастанию мезенхимы выделяется половой бугорок. Передний отдел мочеполового синуса заходит на половой бугорок и составляет pars phallica мочеполового синуса. Клоачная мембрана смещается каудальнее. Эпителиальная пластинка клоачной мембраны разрастается в ее переднем отделе, то есть в той ее части, которая после разделения клоаки становится мочеполовой пластинкой. Она простирается вниз и вперед к эктодерме полового бугорка. В анальном отделе эпителиальная пластинка не увеличена. На поперечных срезах каудального конца эмбрионов 11 и 13 мм отчетливо прослеживается строение этой пластинки. По средней линии эмбриона дно клоаки воронкообразно суживается книзу. Правая и левая половины эпителиальной выстилки клоаки сбли-

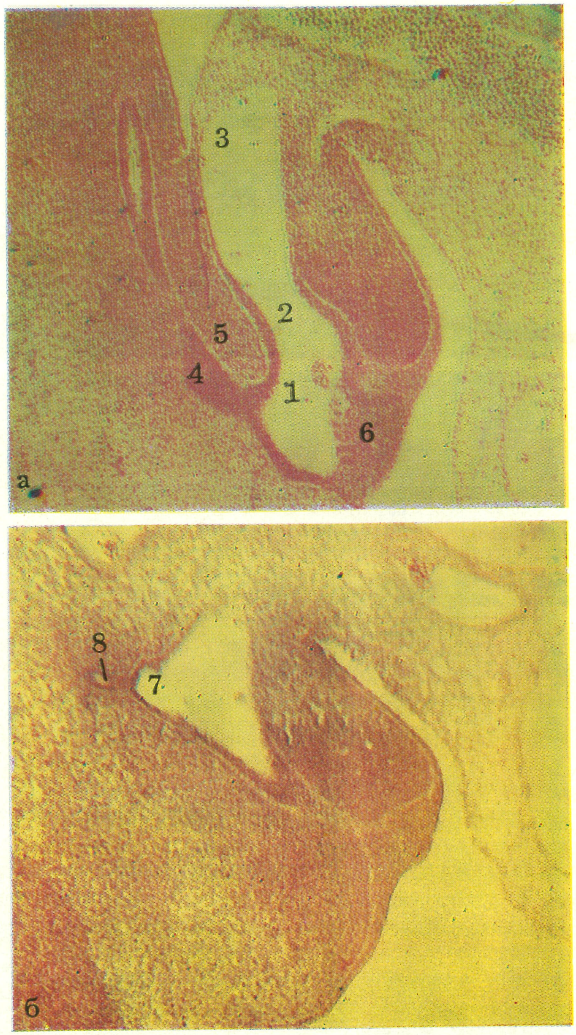
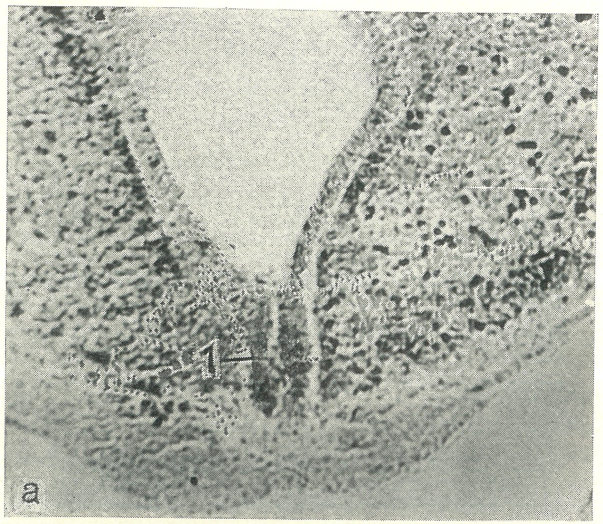
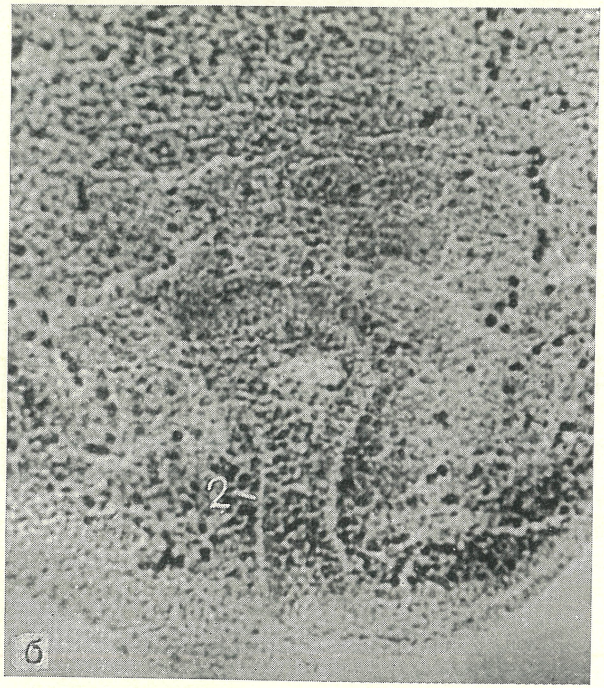


Рис. 39. Клоака у зародыша человека 10 мм длины:

Сагиттальные срезы: а — срединный, б — на уровне впадения протока мезонефроса. 1 — клоака, 2 — мочеполовой синус, 3 — аллантоис, 4 — прямая кишка, 5 — уроректальная перегородка, 6 — срединная эпителиальная пластинка клоачной мембраны, 7 — проток мезонефроса, 8 — метанефротический дивертикул. Окраска по Фельгену. Микрофото: × 61,25.





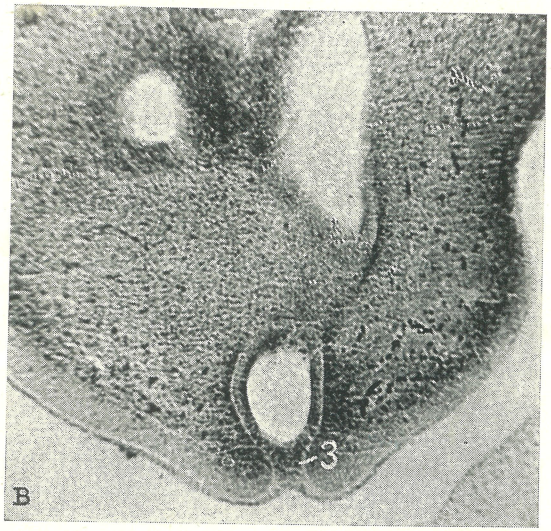


Рис. 40. Срединная эпителиальная пластинка клоачной мембраны у зародыша человека 11 мм длины:

Поперечные срезы: а — на уровне неразделившейся части клоаки, б — фаллусной части мочеполового синуса, в — анального конца клоачной мембраны. 1 — срединная эпителиальная пластинка в области неразделившейся клоаки, 2 — мочеполовая, 3 — анальная пластинка. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 88,2.

жаются, соприкасаются друг с другом и продолжаются до эктодермы каудального конца зародыша (рис. 40, а). Снизу срединная эпителиальная пластинка прикрывается непрерывным слоем эктодермы. Вентрально она перемещается на половой бугорок и составляет нижнюю стенку pars phallica мочеполового синуса (рис. 40, б). Здесь срединная эпителиальная пластинка хорошо развита, в то время как ее величина на анальном конце клоачной мембраны совсем незначительна (рис. 40, в).

У зародышей 14 и 15 мм длины уроректальная перегородка заметно приближается к клоачной мембране.

Полное разделение клоаки происходит у зародышей 16 мм, что совпадает с данными литературы (Chwalla, 1927; Arey, 1968; Langman, 1975). Прорыв прямокишечной мембраны отмечается у зародышей 19 мм длины.

Прорыв мочеполовой мембраны наблюдается несколько раньше — у зародышей 14 и 15 мм. Передний конец мочеполовой пластинки по мере увеличения полового бугорка растет вперед и внедряется в его мезенхиму (рис. 41, а). На всем протяжении мочеполовая пластинка состоит из двух листков энтодермального эпителия, прикрытых снизу непрерывным слоем эктодермы. У основания полового бугорка листки энтодермы расходятся, эктодерма в этом месте распадается и фаллусная часть мочеполового синуса открывается наружу первичным мочеполовым отверстием (рис. 41, б). На прорыв мочеполовой мембраны у зародышей 15 мм длины указывали также Hamilton, Boyd, Massman (1967). По данным Fischel (1929), первичное мочеполовое отверстие образуется у зародышей 14 мм. У зародышей 14 и 15 мм на верхушке полового бугорка имеется пролиферация эктодермальных клеток, формирующих эктодермальный бугорок; из него позднее развивается крайняя плоть. По сторонам от мочеполовой пластинки определяется сгущение мезенхимы, в нем выявляются многочисленные сосуды, происходит закладка кавернозных тел. Половой бугорок окружается половыми валиками, представляющими закладку мошонки или больших губ.

О срединной эпителиальной пластинке клоачной мембраны писали Chwalla (1927), Fischel (1929). Они указывали, что еще до разделения клоаки разрастается энтодермальный слой клоачной мембраны. Последняя превращается в толстую эпителиальную пластинку (kloakenplatte), которая после разделения клоаки формирует мочеполовую и анальную пластинки. В последующем мочеполовая пластинка растет интенсивнее и становится толще, чем анальная. На нашем материале установлено, что вид «толстой эпителиальной пластинки» клоачная мембрана имеет только на сагиттальном срезе, проведенном через середину тела зародыша. На поперечных и фронтальных срезах она представляет собой два сблизившихся и вытянутых вниз листка энтодермального эпителия — правую и левую половины энтодермальной выстилки клоаки.

Дорсальнее первичного мочеполового отверстия в анальной части листки эпителиальной пластинки сливаются и рассасываются. Такую же срединную эпителиальную пластинку клоачной мембраны мы отмечали и

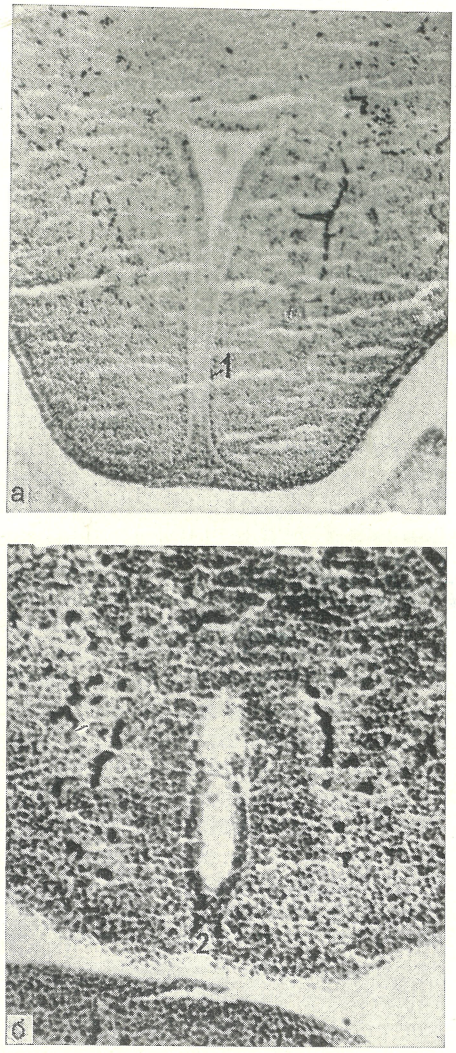


Рис. 41. Мочеполовая пластинка у зародышей человека 14 мм (а), 15 мм (б) длины:

а — поперечный, б — фронтальный срезы. 1 — мочеполовая пластинка, 2 — первичное мочеполовое отверстие. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 56,7.

у других млекопитающих (зародыши белой крысы и кошки).

По данным Fischel (1929), клоачная мембрана образует первоначально переднюю стенку клоаки, протягиваясь от пупка к позвоночнику. Переднюю стенку мочевого пузыря и мочеиспускательного канала формируют в это время энтодерма и эктодерма. Позднее краниальный конец клоаки смещается в каудальном направлении, а в пространство между эктодермой и энтодермой проникает мезенхима.

По нашим наблюдениям, у эмбрионов 10 мм длины клоачная мембрана располагается уже в каудальном отделе эмбриона и составляет вентро-каудальную стенку клоаки. Между передней стенкой аллантоиса, мочеполовым синусом и вентральной поверхностью зародыша находится довольно мощный слой мезенхимы. Срединная эпителиальная пластинка клоачной мембраны, очевидно, имеет место и на более ранних стадиях развития. По данным Chwalla (1927), она наблюдается у эмбриона 5,48 мм длины. В этот возрастной период зародыша передняя стенка будущего мочевого пузыря и мочеиспускательного канала состоит, по-видимому, по средней линии из двух сблизившихся энтодермальных листков клоачной мембраны, прикрытых эктодермой. В результате нарушения нормального развития этой области под влиянием неблагоприятных факторов могут возникнуть расщелина передней брюшной стенки, экстрофия мочевого пузыря, эписпадия. Как известно, эти пороки сочетаются между собой и появляются на очень ранних стадиях эмбриогенеза. Нам импонирует представление Reichel (1893) — цит. по Н. Е. Савченко, В. М. Державину (1976) — о генезе эписпадии. По его мнению, клоака образуется не путем расширения задней кишки, а за счет смыкания экто- и энтодермальных зародышевых листков первичного желоба задней кишки. Место их слияния на вентральной поверхности автор определил как клоачную мембрану, которая имеет протяжение от пупка к проктодеуму. Полное или частичное нарушение нормального процесса смыкания первичного желоба задней кишки способствует формированию экстрофии и эписпадии. Reichel отнес эписпадию к числу очень ранних эмбриопатий.

Развитие мочеточников

Закладка постоянного мочеточника метанефротического дивертикула на дорсальной стенке протока мезонефроса начинается у эмбрионов 4,5 мм длины (Chwalla, 1927; Fischel, 1929; Brandt, 1949). Отделение постоянного мочеточника от протока мезонефроса, по данным этих авторов, происходит у эмбрионов 12 мм благодаря появлению эпителиальной складки — мочеточниковой шпоры, разграничивающей устье протока мезонефроса и постоянный мочеточник. Л. В. Оводенко (1974) установлено, что мочеточник обособляется от мезонефрального протока у зародыша 8 мм. Ю. Н. Шаповалов (1961) у эмбриона 6,5 мм длины нашел постоянный мочеточник, открывающийся в мочеполовой синус рядом с протоком мезонефроса.

По данным наших исследований, метанефротический дивертикул у зародышей 10—13 мм связывается с дорсальной стенкой протока мезонефроса. У эмбриона 10 мм закладка постоянного мочеточника имеет просвет на всем протяжении. У зародышей 11—13 мм метанефротический дивертикул значительно удлиняется вверх и дорсально. Вследствие пролиферации эпителия, сопровождающей рост полого органа, каудальный конец мочеточника сужен, лишен просвета и представляет собой слепой эпителиальный тяж. Краниальный конец закладки мочеточника имеет просвет и переходит в лоханку. От лоханки отходят большие чашечки. Дальнейшего ее ветвления, так же как и дифференцировки метанефрогенного эпителия, не отмечено.

У зародышей 14 и 15 мм длины постоянные мочеточники отделяются от протока мезонефроса. Мочеполовой синус у места впадения протоков мезонефроса резко расширяется в поперечном направлении. Эпителиальная выстилка синуса утолщается за счет пролиферации эпителия, особенно на задней стенке синуса и в боковых его углах. Пролиферирующий эпителий образует глубокую эпителиальную складку, выступающую каудально в просвет синуса. Эта складка окружает устье протока мезонефроса и таким образом обособляет его от постоянного мочеточника (рис. 42). Плотный эпителиальный тяж, представляющий собой постоянный мочеточник, подходит к мочеполовому синусу несколько каудальнее и ла-

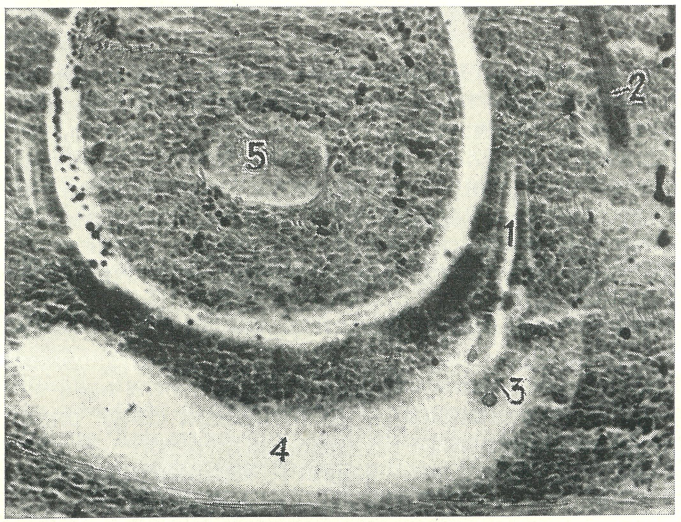


Рис. 42. Разделение постоянного мочеточника и протока мезонефроса у зародыша человека 15 мм длины:

Поперечный срез: 1 — проток мезонефроса, 2 — постоянный мочеточник, 3 — эпителиальная складка, отделяющая устье протока мезонефроса, 4 — мочеполовой синус, 5 — эпителиальная окклюзия толстой кишки. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 22,4.

тералнее протока мезонефроса. Постоянные мочеточники отделяются от полости мочеполового синуса утолщенным слоем эпителиальной выстилки синуса. Таким образом, эпителий мочеполового синуса образует эпителиальную мочеточниковую мембрану. На существование последней указывали также Fischel (1929), Clara (1955). Chwalla (1927) рассматривал мочеточниковую мембрану как физиологическую атрезию мочеточника. По его данным и нашим наблюдениям, мочеточники в нижней своей трети имеют вид солидного тяжа.

Вокруг эпителиальной выстилки постоянного мочеточника располагается циркулярный слой мезенхимы. У эмбрионов 14 и 15 мм лоханка ветвится и вокруг ее ветвлений группируется нефрогенный эпителий.

У эмбрионов 16 и 17 мм слепые концы постоянного мочеточника подходят к мочеполовому синусу рядом или

несколько краниальнее протоков мезонефроса. В дальнейшем у зародышей 18—30 мм мочеточники постепенно отдаляются краниально от устьев мезонефральных протоков. Расхождение устьев мезонефрального протока и мочеточника связано, по-видимому, с восхождением почек (Fischel, 1929).

До конца второго месяца внутриутробного развития (зародыши 28—30 мм длины) мочеточники имеют постоянный просвет только в верхних отделах, переходящих в лоханку. На остальном протяжении в брюшной, тазовой и особенно во внутристеночной частях просвет мочеточника точечный, местами отсутствует, а мочеточниковая мембрана отделяет мочеточник от мочевого пузыря (рис. 43, 44). Эпителиальная закладка мочеточника окружается широким слоем соединительной ткани.

У зародышей 30 мм (8 недель) полость мочевого пузыря значительно увеличивается. Просвет мочеточников также расширяется. Мочеточниковая мембрана истончается, а у некоторых эмбрионов она прорывается и мочеточники сообщаются с полостью мочевого пузыря. У некоторых зародышей 32—36 мм мочеточники еще узкие и отделяются тонкой эпителиальной пластинкой от полости мочевого пузыря.

У зародышей 40 мм длины (9 недель) мочеточники имеют широкий просвет, а в их устьях обнаруживаются остатки мочеточниковой мембраны. Согласно данным Chwalla (1927), Fischel (1929), прорыв мочеточниковой мембраны происходит у зародышей 28 мм. По нашим наблюдениям, мочеточниковая мембрана прорывается у зародышей 30—40 мм длины.

По данным литературы, постоянные почки начинают функционировать у плодов человека конца второго и начала третьего месяца внутриутробной жизни (Л. Барт, 1951; А. А. Волощенко, 1968). Расширение мочеточников и прорыв мочеточниковой мембраны полностью совпадают во времени с началом функционирования постоянной почки.

С расширением просвета мочеточника наблюдается и дифференцировка слоев его стенки. Меняется характер эпителия. У зародышей 40 мм эпителий становится многослойным (2—3 слоя более низких эпителиальных клеток). Кнаружи от соединительной ткани, окружающей эпителиальную выстилку, вблизи мочевого пузыря выяв-

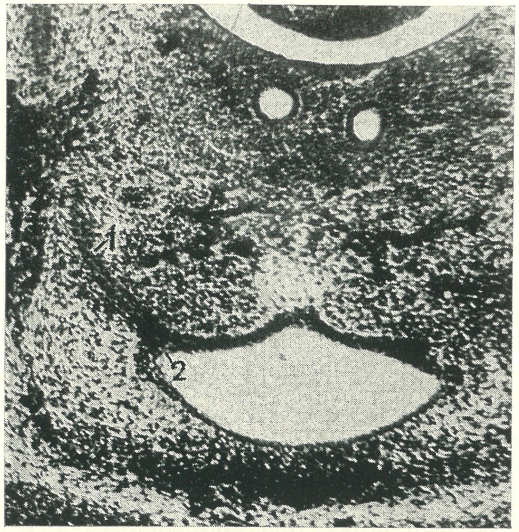


Рис. 43. Внутристеночная часть мочеточника и мочеточниковая мембрана у зародыша человека 22 мм длины:

Поперечный срез: 1 — мочеточник, 2 — мочеточниковая мембрана. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 144.

ляются гладкие мышечные клетки, ориентированные продольно, а во внутристеночной части у зародышей 30 мм обнаруживаются циркулярно расположенные пучки гладких мышечных клеток.

Гистогенез стенки мочеточника у плодов человека от 2 месяцев до новорожденного изучала Н. В. Петропавловская (1963). К сожалению, автор не указала длину исследованных зародышей, что затрудняет сравнение результатов. По ее данным, у двухмесячных зародышей эпителий мочеточника многорядный, недифференцированный, появляются отдельные гладкие мышечные клетки. Н. В. Петропавловская не отметила, в каких отделах мочеточника они выявляются впервые. Она лишь подчеркнула, что в стенке лоханки, в которую переходит верхний отдел мочеточника, гладкие мышечные клетки отсутствуют. Г. А. Шмидт (1961) также говорил о появ-

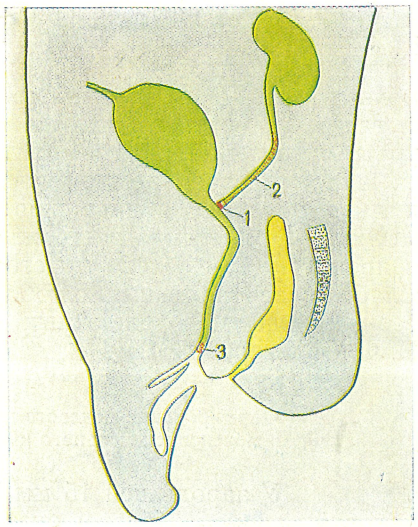


Рис. 44. Физиологическая атрезия мочевыводящих путей у человека:

1 — мочеточниковая мембрана в месте впадения мочеточника в мочевой пузырь, 2 — эпителиальная окклюзия мочеточника, 3 — окклюзия каудального конца тазовой части мочеполового синуса (схема).

лении в мочеточнике продольного мышечного слоя у зародышей 30 мм длины.

По данным Н. В. Петропавловской (1963), у плодов 3—4 месяцев происходит интенсивная дифференцировка эпителиального слоя, мышечная оболочка отчетливо выражена и представлена значительным количеством гладких мышечных клеток. В стенке лоханки в этом возрасте обнаруживаются одиночные гладкие мышечные клетки.

Chwalla (1927) описал круговые слои эмбриональной соединительной ткани вокруг отверстия мочеточника у зародышей 44 мм. У эмбрионов 54 мм они преобразуются в мускулатуру, которая у зародыша 68 мм длины разделяется на циркулярную и продольную. У эмбриона 60 мм мочеточник, по данным этого же автора, покрыт переходным эпителием.

По нашим данным, у зародышей 50—70 мм все более расширяется просвет мочеточника, дифференцируется эпителий. У плодов 65—70 мм длины (11—12 недель) мочеточники выстилаются плоским эпителием, сходным с таковым мочевого пузыря и простатической части уретры. Эпителиальная выстилка мочеточника окружается широким слоем рыхлой соединительной ткани. Мышечная оболочка в виде продольных пучков гладких мышечных клеток по-прежнему выявляется только в предпузырном отделе мочеточника и выражена слабо. Слабое развитие мышечной оболочки мочеточника характерно и для новорожденных (Н. П. Гундобин, 1906; В. Ф. Валькер, 1936).

Формирование мочевого пузыря и мочеиспускательного канала

У зародышей 15 мм длины аллантоис и мочеполовой синус представляют собой единую трубку (рис. 45, а). Граница между ними, как мы уже указывали, определяется по строению эпителия. Расширение аллантоиса на месте будущего мочевого пузыря отмечается нами у зародышей 13 мм длины. По данным Fischel (1929), это происходит у эмбрионов 14 мм. Р. А. Бухарцева (1974) наблюдала расширение аллантоиса у зародышей 20 мм.

У эмбрионов 16—17 мм расширение аллантоиса еще незначительное, но в эпителиальной выстилке выявляется уже 2—3 слоя клеток. Вокруг эпителия дифференцируется слой рыхлой соединительной ткани, а кнаружи от нее уплотняются клетки на месте будущей мышечной оболочки мочевого пузыря.

На дорсальной стенке мочеполового синуса размножаются мезенхимные клетки с сочными темно-синими ядрами, образующие мезенхимный бугорок; он вдавливает дорсальную стенку внутрь синуса. По сторонам от бугорка в мочеполовой синус открываются протоки мезонефроса. Постоянные мочеточники располагаются рядом или краниальнее. Парамезонефральные протоки прослеживаются только до входа в малый таз. Каудальный конец тазовой части мочеполового синуса перед переходом в pars phallica сужен, здесь отмечается пролиферация эпителиальных клеток.

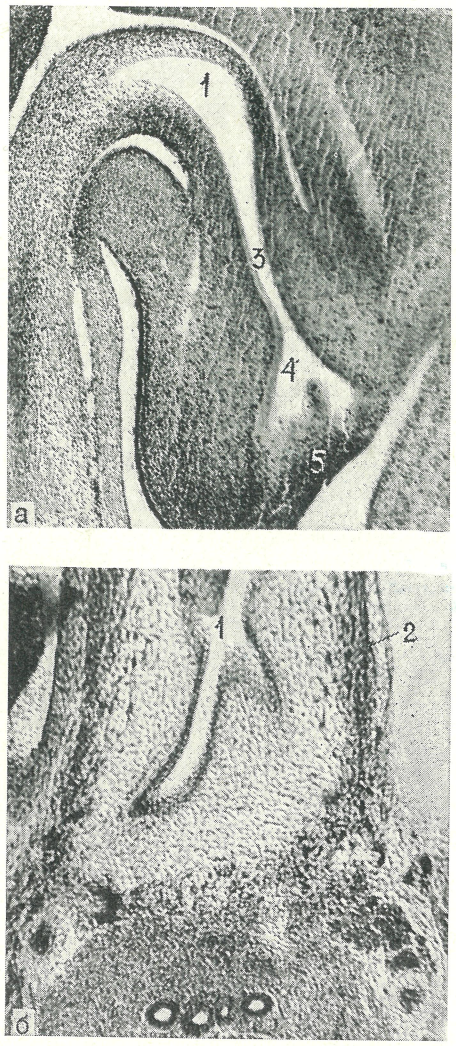


Рис. 45. Мочевой пузырь у зародышей человека 15 мм (а), 18 мм (б) длины:

а — сагиттальный, б — фронтальный срезы. 1 — мочевой пузырь, 2 — закладка гладких мышц, 3 — тазовая и 4 — фаллусная части мочеполового синуса, 5 — мочеполовая пластинка. а — Бильшовский — Буке, б — гематоксилин-эозин. Микрофото: а — × 56,7, б — × 88,2.

У зародышей 18—21 мм длины мочевой пузырь имеет короткое круглое тело, развившееся из аллантоиса. Его эпителиальная выстилка содержит 2—3 слоя клеток. Вокруг эпителия находится слой рыхлой соединительной ткани. Кнаружи от нее хорошо выражен продольный слой гладких мышечных клеток (рис. 45, б). Слепые концы постоянных мочеточников подходят к задней стенке мочевого пузыря. Часть задней стенки между устьями постоянных мочеточников лишена рыхлой соединительной ткани. Выстилающий ее эпителий лежит на плотной соединительной ткани. Мочевой пузырь без резкой границы продолжается в мочеполовой синус. В последний открываются только протоки мезонефроса. Парамезонефральные протоки не достигают задней стенки синуса, а заканчиваются слепо плотным эпителиальным тяжом, интимно связанным с протоком мезонефроса. Как известно, развитие парамезонефральных протоков происходит путем отщепления их каудального конца от протока мезонефроса (А. Г. Кнорре, 1967; Л. И. Красовский, 1978).

Мочеполовой синус у зародышей 18—21 мм длины ниже устьев протоков мезонефроса имеет поперечно-овальную форму, выстлан многослойным эпителием (5—6 слоев), клетки последнего выше и темнее окрашены, чем в мочевом пузыре. Эпителиальная выстилка синуса окружена широким слоем плотной соединительной ткани.

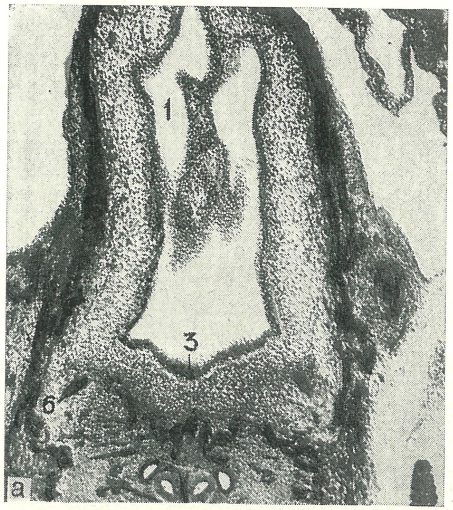
Каудальный конец тазовой части мочеполового синуса спереди и с боков окружен закладкой поперечнополосатых мышц промежности (m. sphincter sinus urogenitalis). Благодаря складкам на его стенках он принимает дивертикулообразную или звездчатую форму. В образовании складок участвуют эпителиальная выстилка и плотная соединительная ткань.

Суженный каудальный конец тазовой части мочеполового синуса переходит в pars phallica, которая открывается у основания полового бугорка первичным мочеполовым отверстием. Мезенхима полового бугорка, разрастаясь по сторонам от мочеполовой пластинки, формирует половые складки. Листки мочеполовой пластинки расходятся и составляют внутреннюю выстилку половых складок. Между последними находится мочеполовая борозда. У зародышей женского пола мочеполовая борозда проходит по всей нижней поверхности полового бугорка.

У зародышей мужского пола половые складки имеются только у основания полового бугорка, между складками открывается первичное мочеполовое отверстие. Половой бугорок у зародышей мужского пола удлиняется, и по всей нижней его поверхности прослеживается мочеполовая пластинка, которая еще не разошлась в мочеполовую борозду и прикрыта снизу эктодермой.

У зародышей 22—25 мм длины наблюдается увеличение размеров мочевого пузыря. Если у эмбрионов 18—21 мм тело мочевого пузыря короткое и круглое, то у зародышей 22—25 мм длины оно значительно удлиняется. Утолщается слой гладких мышечных клеток в стенке мочевого пузыря: под продольным слоем выявляется циркулярный слой мышц у зародыша 25 мм, который прослеживается только до мочеточников. В результате расхождения устьев мочеточников и протоков мезонефроса определяется каудальнее мочеточников более суженная часть полости мочевого пузыря (шейка мочевого пузыря). Она без резкой границы переходит в мочеполовой синус. Каудальный конец тазовой части мочеполового синуса у обоих полов эмбрионов резко сужен, просвет синуса щелевидной формы. Как указывалось, у зародышей 17 мм длины отмечается пролиферация эпителия в каудальной трети тазовой части мочеполового синуса. Пролиферирующий эпителий суживает просвет синуса, а у некоторых эмбрионов последний заполняется эпителиальными клетками. Полная эпителиальная окклюзия наблюдалась у 4 из 30 исследованных зародышей 20—27 мм длины (рис. 44). Chwalla (1927) также отметил, что просвет каудальной части pars pelvica и pars phallica частично заполнен эпителиальными массами.

У зародышей 28—30 мм (8 недель) мочевой пузырь вытянутой формы, эпителий пузыря многослойный. Эпителиальные клетки поверхностных слоев светлые, плоские. По данным Л. И. Фалина (1976), эпителий мочевого пузыря, развивающегося из аллантоиса, довольно рано приобретает черты строения, свойственные переходному эпителию. В области верхушки мочевого пузыря выявляются глубокие складки, образованные эпителием и подлежащей рыхлой соединительной тканью. Кнаружи от соединительной ткани хорошо видны наружный продольный и внутренний циркулярный слои гладких мышечных клеток (рис. 46, а, б). Строение стенки мочевого



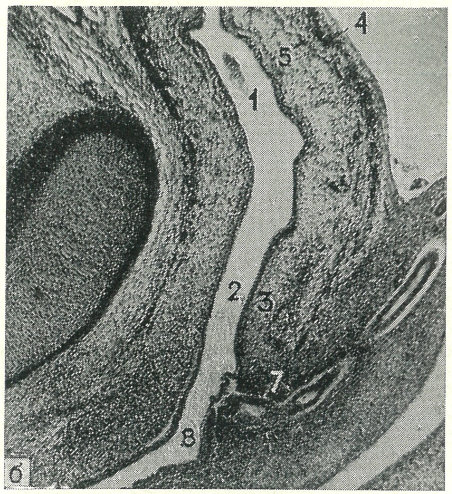


Рис. 46. Строение мочевого пузыря у зародышей 27 мм (а), 30 мм (б) длины:

а — фронтальный, б — сагиттальный срезы. 1 — тело, 2 — шейка, 3 — треугольник пузыря, 4 — продольный слой мышц, 5 — закладка циркулярного слоя, 6 — мочеточники, 7 — проток мезонефроса, 8 — мочеполовой синус, а — Бильшовский — Буке, б — гематоксилин-эозин. Микрофото: а — × 88.2, б — × 56,7.

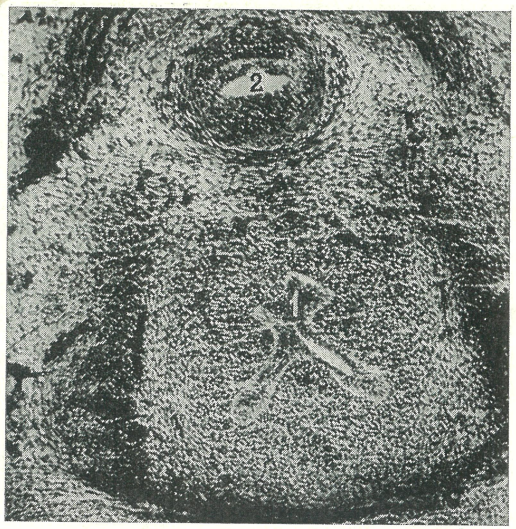
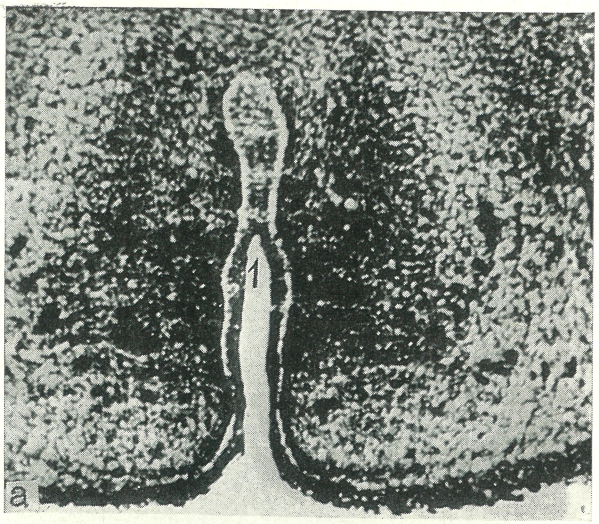


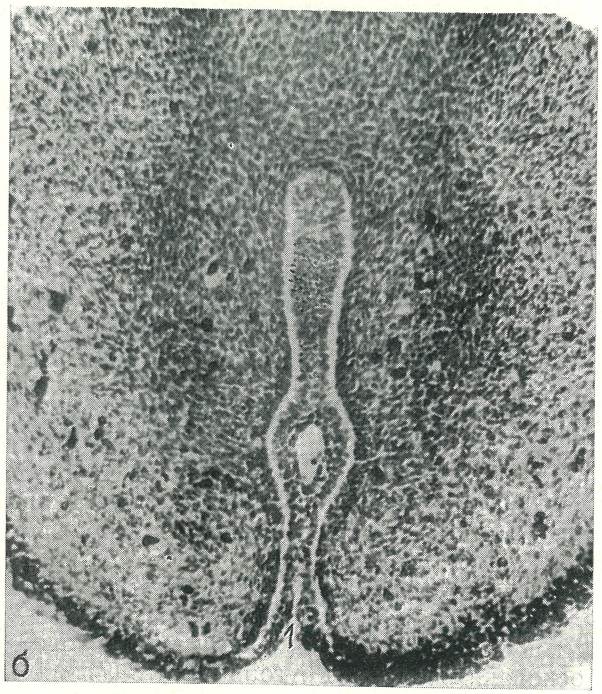
Рис. 47. Сужение и эпителиальная окклюзия каудального конца тазовой части мочеполового синуса у зародыша человека 27 мм длины:

Фронтальный срез: 1 — эпителиальная окклюзия мочеполового синуса, 2 — прямая кишка. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 88,2.

пузыря каудальнее впадения мочеточников отличается от строения его стенки в области тела. Эпителиальная выстилка здесь толще, клетки выше и темнее окрашены. Под слоем эпителия лежит плотная соединительная ткань. Мышечная оболочка состоит только из продольных пучков, которые переходят сюда с тела мочевого пузыря и распространяются на краниальные отделы мочеполового синуса. Без резкой границы шейка мочевого пузыря продолжается в мочеполовой синус (рис. 46, б). Последний в области семенного бугорка у зародышей мужского пола или мюллерова бугорка у зародышей женского пола расширяется в поперечном направлении.

Каудальный суженный конец тазовой части мочеполового синуса звездчатой формы, заполнен эпителиальными клетками и подходит к первичному мочеполовому отверстию в основании полового бугорка (рис. 47). У за-





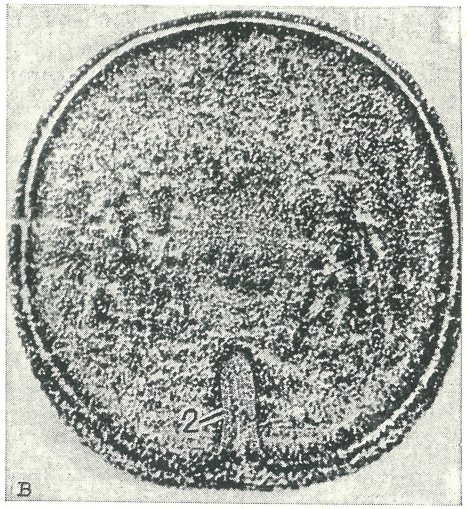


Рис. 48. Мочеполовая борозда у зародыша человека мужского пола 27 мм длины у корня (а), в средней части тела (б), на головке полового члена (в):

Фронтальные срезы: 1 — мочеполовая борозда, 2 — мочеполовая пластинка. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 88,2.

родышей 27 мм мужского пола мочеполовая борозда хорошо выражена у корня полового члена (рис. 48, а), в средней его части формирование борозды едва намечается (рис. 48, б), а на головке имеется только мочеполовая пластинка, прикрытая снизу непрерывным слоем эктодермы (рис. 48, в). У эмбриона мужского пола 30 мм мочеполовая борозда обнаруживается по всей нижней поверхности полового члена до его головки. В области наружного отверстия мочеиспускательного канала, на головке penis, по-прежнему находится мочеполовая пластинка.

По вопросу гистогенеза стенки мочевого пузыря в литературе существуют разногласия. Так, Б. Л. Матяш (1971) и В. В. Злотникова (1975) отметили появление очагов миогенеза на 8-й неделе эмбрионального развития первоначально в виде циркулярно расположенных мио-

бластов. Наружный продольный слой, по данным Б. Л. Матяш, возникает у зародышей 9—11 недель, а внутренний продольный — у эмбрионов на 12-й неделе. По мнению В. В. Злотниковой, продольно локализующиеся гладкие мышечные клетки появляются на 9-й неделе одновременно в наружном и внутреннем продольных слоях.

По данным Chwalla (1927), Fischel (1929), у эмбрионов 20 мм длины закладывается вначале наружный продольный слой гладких мышечных клеток. Позднее у зародышей 25—26 мм под наружным продольным слоем образуется циркулярный. Внутренний продольный слой наблюдается у эмбрионов 55 мм. Результаты нашего исследования о времени и порядке возникновения закладок слоев мышечной оболочки мочевого пузыря согласуются с данными Chwalla, Fischel.

Дифференцировка соединительнотканной оболочки мочевого пузыря предшествует появлению гладких мышечных клеток (В. В. Злотникова, 1975). Из прилежащей к эпителию мезенхимы формируется волокнистая соединительная ткань. В области треугольника мочевого пузыря в волокнистой соединительной ткани больше эластических волокон.

У плодов 32—40 мм мочевой пузырь еще более вытянут в длину. Дно мочевого пузыря не выявляется. По данным Н. П. Гундобина (1906), оно не выражено и у новорожденных. Треугольник мочевого пузыря располагается вертикально и составляет заднюю стенку шейки мочевого пузыря. В этом возрасте обнаруживается циркулярный слой гладких мышечных клеток в области шейки мочевого пузыря, он лучше развит на ее передней стенке. Циркулярный слой мышц определяется также на всем протяжении тазовой части мочеполового синуса. Он находится кнаружи от плотной соединительнотканной оболочки. Шейка мочевого пузыря без резкой границы переходит в примитивную уретру, развивающуюся из тазовой части мочеполового синуса. Утолщения циркулярно ориентированных мышечных клеток в области внутреннего отверстия мочеиспускательного канала не выявляется. Сужение между мочевым пузырем и мочеиспускательным каналом слабо выражено.

От нижнего конца тазовой части мочеполового синуса отходят дорсально и кверху слепые эпителиальные выпячивания — закладка бульбоуретральных желез у мужчин (зародыши 35 мм длины) и закладка больших желез преддверия у эмбрионов женского пола.

Мочеполовая борозда у зародышей мужского пола в это время еще не замкнута.

У эмбрионов 44—55 мм в мышечной оболочке тела мочевого пузыря под циркулярным слоем гладких мышечных клеток имеется слабо представленный внутренний продольный слой. В тазовом отделе примитивной уретры нарастает толщина циркулярного слоя мышц. В этом возрасте у зародышей мужского пола определяются срастание половых складок и формирование губчатой части уретры.

Наши данные о замыкании уретральной борозды согласуются с результатами исследования С. Е. Левиной (1961).

У плодов 57—65 мм длины (11 недель) хорошо заметны все три слоя мышечной оболочки мочевого пузыря — наружный и внутренний продольные и средний циркулярный. Мышцы тела мочевого пузыря m. detrusor urinae лучше развиты, чем в области его шейки. Здесь обнаруживается наружный продольный, который, как указывалось ранее, переходит на шейку с тела мочевого пузыря, и внутренний циркулярный слои. Круговой слой лучше выражен на передней стенке. Внутренний сфинктер мочеиспускательного канала по-прежнему не определяется. По данным Chwalla (1927), он хорошо выражен у плодов 100 мм длины. Область треугольника мочевого пузыря и внутреннего отверстия уретры богато снабжена нервными элементами тазового сплетения.

У зародышей мужского пола 57 мм отчетливо видны все три части уретры: простатическая, перепончатая и губчатая. Начальный отдел простатической части уже. За ним следует расширение, на задней стенке которого выявляется удлиненный выступ — семенной бугорок. В центре бугорка находится мужская маточка. Эпителий, выстилающий простатическую часть уретры по сторонам от семенного бугорка, образует слепые выпячивания, представляющие собой закладку железистых элементов предстательной железы. Перепончатая часть уретры сужена и окружена поперечнополосатыми мышечными волокнами, формирующими наружный сфинктер мочеиспускательного канала. В начале губчатой части наблю-

дается расширение уретры. Здесь обнаруживаются многочисленные складки, это дупликатура эпителиальной выстилки с тонкой соединительнотканной основой (рис. 49, а). На остальном протяжении губчатая часть имеет вид узкого канала. На границе тела и головки канал расширяется, образуя ромбической формы ямку (рис. 49, б). Последняя выстлана плоскими, светлыми эпителиальными клетками, сходными по строению с таковыми кожного эпителия, и открыта снизу. На головке полового члена, на месте будущего наружного отверстия уретры, находится эпителиальная пластинка. Наружное отверстие уретры формируется у плода только на 5-м месяце внутриутробного развития (Fischel, 1929).

У зародыша 70 мм длины в закладках железистых элементов предстательной железы появляется просвет. В слизистой оболочке простатической части уретры, каудальнее семенного бугорка, определяются полулунные складки. Спонгиозная часть уретры по-прежнему открыта на границе головки и тела.

В литературе высказывается предположение, что часть мочевого пузыря ниже впадения мочеточников и часть мочеиспускательного канала до ductus ejaculatorius развиваются из протока мезонефроса (Hamilton, 1967; Langman, 1975). По мнению других авторов, из протока мезонефроса образуется треугольник мочевого пузыря (Brandt, 1949; Boenig, 1962). По данным Schumacher (1975), мочевой пузырь развивается только из мочеполового синуса.

И. С. Меписашвили (1964), изучавший дифференцировку эпителия дериватов клоаки и аллантоиса у млекопитающих, установил, что между однослойным эпителием протока мезонефроса и многослойным эпителием синуса существует хорошо выраженная граница; это, по его мнению, не согласуется с представлением о мезодермальном происхождении треугольника.

На основании материалов эмбриологического исследования человека, кошки и крысы мы пришли к выводу, что строение стенки мочевого пузыря в области треугольника и его шейки соответствует строению стенки мочеполового синуса (установлено по строению эпителия, подлежащей соединительной ткани, времени появления циркулярного слоя гладких мышечных клеток). Это говорит о происхождении указанных частей мочевого

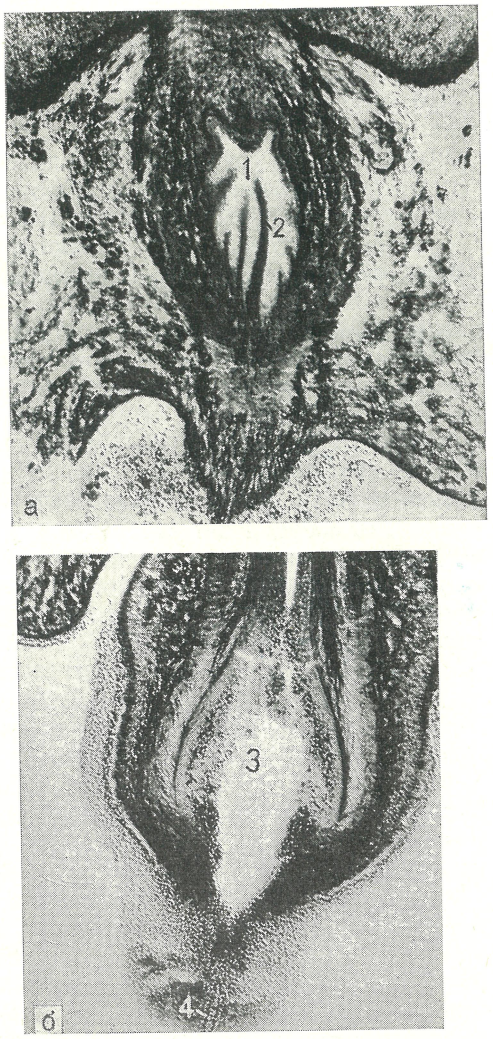


Рис. 49. Строение губчатой части уретры у зародыша человека 57 мм длины. Расширение в области луковицы (а), ромбовидная ямка на границе головки и тела члена (б):
Поперечные срезы: 1 — уретра, 2 — складки, 3 — ромбовидная ямка, 4 — эпителиальная пластинка на месте наружного отверстия. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 56,7.

пузыря из мочеполового синуса. Тело же мочевого пузыря развивается из аллантоиса (каудального его отдела).

Исследованиями последних лет (С. Д. Голигорский, 1973) показана анатомическая, физиологическая и клиническая связь треугольника Льето, шейки мочевого пузыря, задней уретры у мальчиков и проксимальных $^2/_3$ уретры у девочек. Это дало основание автору выделить понятие о пузырно-уретральном сегменте.

Данные проведенного эмбриологического исследования, свидетельствующие о происхождении шейки и треугольника мочевого пузыря, задней уретры у мальчиков и уретры у девочек из тазовой части мочеполового синуса, подтверждают правомерность предложенного С. Д. Голигорским понятия о пузырно-уретральном комплексе.

Существование внутреннего сфинктера мочевого пузыря также оспаривается разными авторами. Замыкание мочевого пузыря обусловливается простатическим и перепончатым отделами уретры, а у лиц женского пола — всей уретрой и во многом зависит от эластических волокон в области шейки мочевого пузыря, а также по ходу мочеиспускательного канала (А. Я. Пытель, С. Д. Голигорский, 1970).

Пороки развития мочеполовых органов у зародышей человека

При изучении эмбрионов нам удалось установить ряд отклонений от нормального развития в формировании мочевыводящих путей и парамезонефральных протоков.

Аномалии развития мочеточника наблюдались в виде неразделения протока мезонефроса и постоянного мочеточника. Такая патология обнаружена у 4 эмбрионов из 20 исследованных от 18 до 21 мм длины (7 нед.). Мочеточники у этих эмбрионов сообщаются с мочеполовым синусом через каудальный отдел протока мезонефроса. У двух эмбрионов 18 и 21 мм разделение произошло, но не было расхождения устьев протоков мезонефроса и постоянного мочеточника. Постоянный мочеточник находился каудальнее протока мезонефроса, как это отмечается в нормальном эмбриогенезе у зародышей 14—15 мм длины.

Отделение мочеточников от протоков мезонефроса и последующее их расхождение очень часто нарушаются под влиянием различных тератогенов на ранних этапах эмбриогенеза, что приводит в последующем к эктопии устья постоянного мочеточника (см. раздел «Нарушение развития мочеточников»).

По клиническим данным, эктопия устья мочеточника является далеко не редкой аномалией и у девочек встречается чаще, чем у мальчиков (А. Я. Духанов, 1968; А. Я. Пытель, Н. А. Лопаткин, 1970). Возможно, она развивается одинаково часто у обоих полов, но у мужчин эктопия устья мочеточника в заднюю уретру не вызывает недержания мочи и диагностируется реже, чем у женщин. У последних эктопия устья мочеточника во влагалище или в область вульвы приводит к недержанию мочи (А. Я. Пытель, Н. А. Лопаткин, 1970) или к более тяжелому пороку — уретерогидронефрозу.

Результаты собственных исследований и литературные данные свидетельствуют о том, что в нормальном эмбриогенезе до конца второго месяца внутриутробного развития наблюдается физиологическая атрезия мочеточника. Мочеточники отделяются от полости мочевого пузыря мочеточниковой мембраной и на своем протяжении в брюшной, тазовой и внутристеночной частях представляют собой плотные эпителиальные тяжи.

Врожденные пороки развития мочеточников встречаются довольно часто. По материалам Института нефрологии и урологии имени Цулукидзе, аномалии мочеточников составляют 23 % всех пороков мочевой системы, по частоте случаев больные с этими аномалиями занимают второе место после больных с пороками уретры. Среди аномалий мочеточников на первом месте стоят сужения мочеточника (Д. Д. Мурванидзе, Н. В. Гиоргадзе, Д. В. Гуджабидзе и др., 1978). Располагаются эти сужения, по клиническим данным, чаще всего в околопузырном и внутрипузырном отделах (А. Я. Духанов, 1968). Одной из форм атрезии мочеточника является недостаточная редукция мочеточниковой мембраны, которая вызывает в последующем нарушение уродинамики (А. Я. Пытель, Н. А. Лопаткин, 1970). Обращает на себя внимание совпадение локализации физиологических атрезий мочеточника, наблюдаемых в эмбриогенезе, и врожденных атрезий, описанных клиницистами. Это



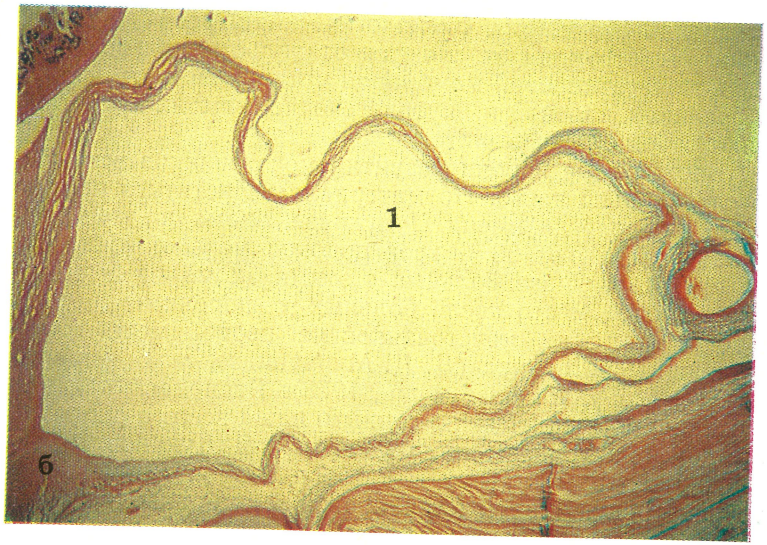
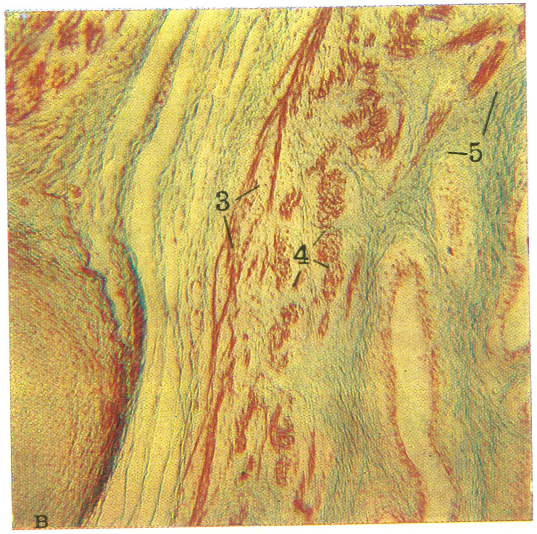
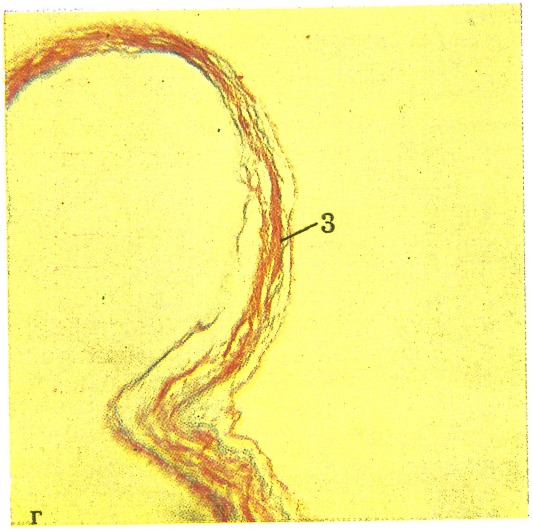


Рис. 50. Мочевой пузырь у зародыша человека 65 мм (а), мегавезика у эмбриона 70 мм (б) длины. Участок стенки мочевого пузыря при большом увеличении соответственно (в, г):





Сагиттальные срезы: 1 — полость мочевого пузыря, 2 — уретра, 3 — наружный продольный, 4 — циркулярный, 5 — внутренний продольный слои мышечной оболочки. Окраска по Ван-Гизону. Микрофото: а, б — × × 10, в, г — × 70.

обстоятельство позволяет предположить, что врожденные атрезии развиваются на почве физиологических. Высказанное предположение подтверждается экспериментальным путем. При воздействии рентгеновских лучей и химических веществ физиологические атрезии персистируют, что приводит к врожденным атрезиям мочеточников с последующим возникновением уретерогидронефроза (см. раздел «Нарушение развития мочеточников»).

Аномалии мочевого пузыря в виде нарушения развития его мышечной оболочки обнаружены нами в 7 случаях из 74 исследованных зародышей от 19 до 70 мм длины.

У одного эмбриона 19 мм и у двух эмбрионов 20 мм отмечается задержка дифференцировки стенки мочевого пузыря. Кнаружи от эпителиальной выстилки не выявляется рыхлого светлого слоя соединительной ткани. Не определяется закладка продольного слоя гладких мышечных клеток, которая отчетливо видна у зародыша 18 мм.

У зародышей 40, 62, 65, 70 мм длины особенно наглядно выступает недоразвитие m. detrusor urinae, в то время как в норме у эмбрионов такого же возраста мышечная оболочка мочевого пузыря хорошо развита. Мочевой пузырь в рассматриваемых случаях резко расширен (рис. 50, а, б), стенка мочевого пузыря истончена (рис. 50, в, г). За эпителиальной выстилкой находится слой соединительной ткани, кнаружи от которого располагается тонкий слой продольно ориентированных гладких мышечных клеток. Отсутствует закладка циркулярного и внутреннего продольного слоев мышц. Мочеточники у эмбрионов 40—70 мм открываются на своем месте и в достаточной степени сформированы. Уретра проходима на всем протяжении. У названных плодов при этом отмечается бедность тазового сплетения нервно-клеточными элементами (рис. 51, а, б). Предполагается, что причиной мегавезика является неполноценность нервно-мышечного аппарата мочевого пузыря (Т. М. Пушкина, 1969).

Полученные нами эмбриологические данные свидетельствуют в пользу этого предположения и дают основание считать, что одна из причин мегавезика — врожденное недоразвитие нервно-мышечного аппарата мочевого пузыря.

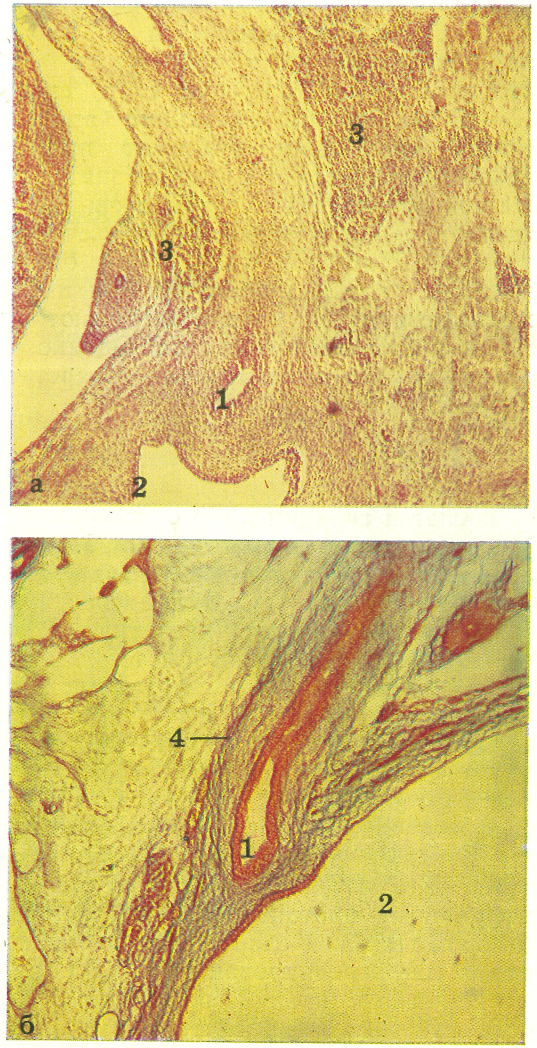


Рис. 51. Нервные узлы тазового сплетения в устье мочеточника у зародыша человека 65 мм (а), отсутствие нервных узлов при мегавезика у эмбриона человека 70 мм (б) длины:

Сагиттальные срезы: 1 — мочеточник, 2 — мочевой пузырь, 3 — нервный узел, 4 — продольный слой гладких мышечных клеток в стенке мочеточника. Окраска по Ван-Гизону. Микрофото: × 39,2.

Как удалось выявить, в нормальном эмбриогенезе каудальный конец тазовой части мочеполового синуса при переходе в фаллусную часть сужен. У зародышей 17—30 мм пролиферирующий эпителий мочеполового синуса еще более суживает просвет, а у некоторых эмбрионов приводит к полной эпителиальной окклюзии. Наружное отверстие уретры очень долго остается в виде эпителиальной пластинки. В отмеченных местах физиологических атрезий чаще всего обнаруживаются врожденные атрезии уретры. По клиническим данным, врожденные сужения уретры встречаются в любом участке мочеиспускательного канала. Однако чаще они локализуются в области наружного отверстия и в бульбозно-простатическом отделе.

У зародышей 57 мм длины в нормальном эмбриогенезе наблюдаются многочисленные складки слизистой оболочки уретры в бульбозном отделе, а у плодов 70 мм отмечаются складки и в простатической ее части. Персистирование врожденных складок задней уретры является также частой причиной инфравезикальной задержки мочи (А. Я. Пытель, С. Д. Голигорский, 1970).

Кроме нарушения развития мочевых органов при изучении эмбрионального материала мы наблюдали порок развития парамезонефральных протоков. У зародыша женского пола 30 мм длины в левой мочеполовой складке парамезонефральный проток отсутствует, находится только проток мезонефроса. Справа имеются оба протока — парамезонефральный и мезонефральный. В малом тазу мочеполовые складки сливаются и в толще полового тяжа располагается тот же узкий проток в центре. У мочеполового синуса единственный парамезонефральный проток несколько расширяется. Мюллеров бугорок выражен слабо. Половые железы больших размеров, дифференцированы по женскому типу.

Выяснение причин врожденных пороков развития органов мочеполовой системы у человека (Н. Е. Савченко, Г. И. Кравцова, Г. И. Лазюк, М. В. Демидчик, 1972; И. Ф. Юнда, 1976) показало, что кроме генетически обусловленных имеют место и пороки, возникающие в результате влияния на зародыши неблагоприятных факторов в раннем эмбриогенезе. В литературе есть сведения о появлении грубых нарушений развития мочевых органов в сочетании с множественными пороками других систем у плода человека после внутривенного введения матери 5-фторурацила (Stephens с соавт., 1980), кломифена (Halal с соавт., 1980).

Врожденные пороки развития мочеполовых органов встречаются довольно часто. При аутопсиях новорожденных, умерших от различных причин, дефекты развития органов мочевой системы обнаружены в 10—14 % (Е. А. Остропольская, 1968). Нами из 100 обследованных эмбрионов врожденные аномалии мочевых органов выявлены у 12.

Необходимость своевременного определения и ранней ликвидации порока с восстановлением анатомических отношений очевидна для нормального функционирования организма. Эмбриологические исследования оказывают неоценимую помощь в выяснении причин возникновения, локализации, механизма формирования возможных дефектов развития. Они могут иметь значение и для ранней диагностики врожденных пороков.

Органогенез мочевыводящих путей у кошки

Исследование проведено на 53 зародышах кошки от 8,5 до 60 мм теменно-копчиковой длины.

У эмбрионов 8,5 мм мочевые органы представлены первичной почкой, открывающейся своим протоком в клоаку. Закладка постоянного мочеточника отходит от дорсальной стенки протока мезонефроса у места впадения последнего в клоаку. Постоянный мочеточник имеет вид трубочки с расширением на краниальном конце. Лоханка окружена темноокрашенными клетками недифференцированного нефрогенного эпителия.

У зародышей 9,5—10 мм уроректальная перегородка разделяет большую часть клоаки на мочеполовой синус и прямую кишку. Мочеполовой синус характеризуется более широким просветом и переходит краниально в аллантоис. Последний имеет вид узкой равномерной трубки, которая сопровождается пупочными артериями и вступает в пупочный канатик. Прямая кишка более узкая. У одних эмбрионов она сохраняет просвет, у других узкая полость кишки заполнена размножившимися клетками эпителиальной выстилки.

У эмбрионов 11 мм на медиальной поверхности первичной почки определяется закладка индифферентной половой железы. Уроректальная перегородка в этом возрасте еще не достигает клоачной мембраны. Прямая кишка очень узкая и не имеет просвета, так как полость ее заполнена эпителиальными клетками. Мочеполовой синус в каудальном направлении переходит на половой бугорок, в основании которого он составляет pars phallica.

В сагиттальной плоскости по средней линии зародыша от нижней стенки клоаки отходит срединная эпителиальная пластинка, сформированная двумя листками энтодермы. Передний ее конец продолжается на половой бугорок и составляет мочеполовую пластинку. Последняя тянется по всей нижней поверхности полового бугорка от его верхушки до основания. На верхушке полового бугорка листки мочеполовой пластинки прилежат друг к другу. На всем остальном участке листки этой пластинки расходятся и между ними образуется узкая щель — мочеполовая борозда. Каудальная поверхность ее прикрыта непрерывным слоем эктодермы. У основания полового бугорка листки энтодермы расходятся шире, эктодерма здесь прорывается и формируется первичное мочеполовое отверстие. Анальный конец срединной эпителиальной пластинки незначительной величины и соединяет нижний полюс прямой кишки с эктодермой проктодеума.

У зародышей 12 мм длины уроректальная перегородка почти достигает клоачной мембраны. Анальная мембрана еще не прорвана. Полное разделение клоаки отмечается у эмбрионов 15 мм. Анальная мембрана прорывается у зародышей 16—19 мм длины.

Эмбриогенез мочеточников

Закладка постоянного мочеточника, как уже указывалось, наблюдается у эмбрионов 8,5 мм. У зародышей 9,5—10 мм закладка мочеточника удлиняется в дорсо-краниальном направлении. Ее каудальный конец, соединенный с протоком мезонефроса, резко суживается и не имеет просвета, так как заполнен эпителиальными клетками. Краниальный конец закладки мочеточника характеризуется просветом и переходит в лоханку. Эпителиальная закладка мочеточника окружена недифференцированной мезенхимой.

У эмбриона 12 мм длины отмечается ветвление лоханки. Вокруг эпителиальных трубочек группируются клетки нефрогенного эпителия.

У зародышей 15 мм констатируется разделение протока мезонефроса и постоянного мочеточника. Мочеполовой синус у этих эмбрионов расширяется в поперечном направлении, на его дорсальной стенке развивается мезенхимный бугорок, который вдавливает внутрь дорсальную стенку синуса. Протоки мезонефроса открываются по сторонам от этого бугорка, постоянные мочеточники подходят к мочеполовому синусу каудальнее и латеральнее протоков мезонефроса. Эпителиальная выстилка мочеполового синуса отделяет постоянные мочеточники от просвета синуса, образуя мочеточниковую мембрану.

У эмбрионов 16 и 17 мм постоянные мочеточники смещаются краниальнее устьев протоков мезонефроса. Они по-прежнему имеют вид узких плотных эпителиальных тяжей в брюшной и тазовой частях (рис. 52). Мезенхима окружает эпителиальную закладку мочеточника циркулярным слоем. У зародышей 21—23 мм длины мочеточники расширяются, в них появляется на всем протяжении просвет. У эмбрионов 21 мм мочеточниковая мембрана отграничивает мочеточники от полости мочевого пузыря. У некоторых зародышей 22 мм мочеточниковая мембрана прорывается и мочеточники сообщаются своим просветом с мочевым пузырем.

У зародышей 36—40 мм длины мочеточники сохраняют широкий просвет на всем протяжении, эпителиальная выстилка представлена многослойным плоским эпителием. Устье мочеточника во внутристеночной части окружено хорошо выраженными циркулярными пучками гладких мышечных клеток. В предпузырном отделе тазовой части мочеточника четко определяется наружный продольный слой гладких мышц. Закладка циркулярного слоя мышечной оболочки в тазовой и брюшной частях выражена еще слабо.

У эмбриона 60 мм выявляются складки слизистой оболочки во внутристеночной части мочеточника. Вокруг эпителиальной выстилки последнего широкий слой рыхлой соединительной ткани. Мышечная оболочка лучше развита во внутристеночной части мочеточника и в пред-

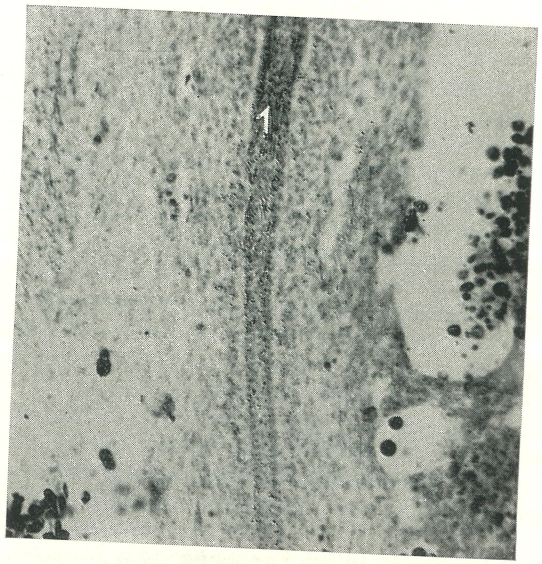


Рис. 52. Физиологическая атрезия в брюшной части мочеточника у зародыша кошки 16 мм длины:

Сагиттальный срез: 1 — мочеточник. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 88,2.

пузырном его отделе. На остальном протяжении мышечная оболочка еще выражена слабо и представлена закладкой гладких мышечных клеток, располагающихся кольцеобразно вокруг мочеточников.

Таким образом, в эмбриогенезе у кошки, так же как у человека и белой крысы (см. раздел «Развитие мочеточников»), наблюдается период функциональной атрезии мочеточника. У зародышей кошки атрезия обнаруживается в возрасте от 9,5 до 22 мм длины. Мочеточники во внутристеночной, тазовой и брюшной частях лишены просвета и имеют вид плотных эпителиальных тяжей. Мочеточниковая мембрана, состоящая из эпителия мочеполового синуса, отделяет мочеточники от полости синуса. Прорыв мочеточниковой мембраны и расширение просвета мочеточников отмечается у эмбрионов 22—23 мм длины.

У зародышей человека и крысы прорыв мочеточниковой мембраны совпадает во времени с началом функционирования постоянной почки. Очевидно, и у эмбрионов кошки 22—23 мм постоянные почки также вступают в функцию.

Расширение просвета мочеточников сопровождается дифференцировкой эпителия, у зародышей 36—40 мм он становится многослойным плоским. Мышечная оболочка мочеточника у эмбрионов кошки, так же как у человека, раньше развивается во внутристеночной части и предпузырном отделе.

Развитие мочевого пузыря и уретры

Расширение аллантоиса на месте будущего мочевого пузыря отмечается у зародышей 12 мм длины. Эпителиальная выстилка аллантоиса в этом возрасте представляется одним слоем низких кубических клеток, а мочеполовой синус выстилается многослойным эпителием. В мочеполовом синусе ниже места впадения протоков мезонефроса наблюдается пролиферация клеток эпителиальной выстилки. Размножившиеся эпителиальные клетки суживают просвет. У эмбрионов 14 мм пролиферирующий эпителий полностью закрывает каудальный конец тазовой части мочеполового синуса (эпителиальная окклюзия).

У зародышей 15 мм, как уже указывалось, происходит разделение постоянного мочеточника и протока мезонефроса, но устья их находятся рядом, постоянный мочеточник лежит каудальнее протока мезонефроса. В этом возрасте еще в большей степени выражено расширение аллантоиса на месте мочевого пузыря. Краниально от мочевого пузыря полость аллантоиса суживается и переходит в пупочный канатик. Эпителиальная выстилка аллантоиса становится многослойной. Вокруг выстилки дифференцируется мезенхима. Кнаружи от эпителия локализуется более светлый слой мезенхимы, по периферии которого отмечается уплотнение клеток на месте будущей мышечной оболочки.

Мочеполовой синус имеет две части: тазовую, здесь пролиферирующие клетки эпителиальной выстилки полностью закрывают каудальный ее конец, и фаллусную,

слегка расширенную у основания полового бугорка в передне-заднем направлении. Увеличение фаллусной части у эмбрионов кошки 15 мм меньшее, чем у зародышей человека и особенно крысы.

У зародышей 16 мм длины наблюдается дифференцировка половой железы по мужскому или женскому типу. Тело мочевого пузыря, развившееся из аллантоиса, удлиняется и имеет вытянутую веретенообразную форму. Краниально оно переходит в аллантоис, просвет которого прослеживается и в начальном отделе пупочного канатика. Каудально тело мочевого пузыря продолжается в мочеполовой синус. Выделить шейку мочевого пузыря еще не представляется возможным, так как постоянный мочеточник и проток мезонефроса, подходя к мочеполовому синусу, располагаются рядом. Проток мезонефроса лежит уже каудальнее постоянного мочеточника. Разрастание мезенхимы полового бугорка по сторонам от урогенитальной пластинки приводит к образованию половых складок и щели между ними. Внутренняя поверхность половых складок выстилается эпителием мочеполовой пластинки. У самцов наблюдается пролиферация эпителиальных клеток на внутренней поверхности половых складок, благодаря этому суживается просвет мочеполовой борозды.

У эмбрионов 22—23 мм тело мочевого пузыря еще более увеличивается в объеме. В этом возрасте прорывается мочеточниковая мембрана. Краниально мочевой пузырь переходит в полость аллантоиса, которая прослеживается по всей внутризародышевой его части. Слои стенки мочевого пузыря более дифференцированы. Эпителий мочевого пузыря становится многослойным плоским, за ним располагается широкий слой рыхлой соединительной ткани, а кнаружи от него хорошо выражена закладка мышечной оболочки в виде наружных продольных и внутренних циркулярных пучков гладких мышечных клеток. Продольные пучки мышц не образуют равномерного слоя по всей поверхности тела мочевого пузыря. В краниальных отделах пузыря они меняют направление из продольного в косое и переходят в циркулярный слой. Последний хорошо представлен на всем протяжении тела мочевого пузыря. Увеличивается расстояние между устьями мочеточников и протоков мезонефроса, благодаря чему можно выделить суженную часть полости мочевого пузыря ниже впадения мочеточников — шейку. В области шейки пузыря, как и в нижележащем мочеполовом синусе, определяется закладка циркулярного слоя гладких мышечных клеток, лучше выраженная на передней стенке.

Строение стенки шейки мочевого пузыря такое же, как и в мочеполовом синусе. Эпителий здесь также многослойный, но эпителиальные клетки выше и темнее окрашены. Подлежащая соединительная ткань более плотная, а мышечная оболочка представлена закладкой циркулярно ориентированных гладких мышечных клеток. У места впадения мочеточника в мочевой пузырь образуются две глубокие поперечные складки, направленные вовнутрь, в полость шейки. В этих складках проходит внутристеночная часть мочеточника. Складки сближаются, и между ними остается узкая щелевидная полость шейки, а устья мочеточников располагаются почти рядом. Таких складок мы ни разу не отмечали у зародышей человека и белой крысы.

Шейка мочевого пузыря без резкой границы продолжается в мочеполовой синус. Полость последнего у места впадения протоков мезонефроса широкая. Каудальнее от этого места пролиферирующий эпителий все более суживает просвет, и, наконец, нижняя треть синуса у зародышей мужского и женского пола полностью заполняется эпителиальными клетками, то есть наблюдается полная эпителиальная окклюзия каудального конца тазовой части мочеполового синуса (рис. 53, 54, а). У зародышей женского пола эпителиальная пробка подходит к мочеполовой борозде. У эмбрионов мужского пола она продолжается в эпителиальную пробку губчатой части уретры. Здесь отмечается смыкание половых складок сначала своей эпителиальной выстилкой, а затем и подлежащей соединительной тканью, образуется замкнутая спонгиозная часть уретры. После смыкания складок в центре остается небольшой просвет, но затем он заполняется эпителиальными клетками. У зародышей 20 мм имеется эпителиальная окклюзия губчатой части уретры (рис. 54, б). Небольшой просвет в центре канала сохраняется у основания полового члена. На головке последнего, в области будущего наружного отверстия, находится эпителиальная пластинка, состоящая из двух прилежащих друг к другу листков энтодермы.

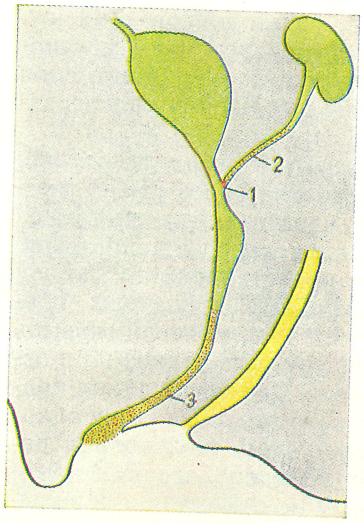


Рис. 53. Физиологическая атрезия мочевыводящих путей у кошки:
1 — мочеточниковая мембрана, окклюзия: 2 — мочеточника, 3 — каудального конца мочеполового синуса (схема).

У эмбрионов 26—30 мм мочевой пузырь еще более увеличивается в размерах. Полость аллантоиса по-прежнему хорошо выражена по всей внутризародышевой его части. Шейка мочевого пузыря без резкой границы переходит в примитивную, или первичную, уретру (мочеполовой синус). Внутренний сфинктер мочеиспускательного канала не определяется. У зародышей мужского пола слабо развит семенной бугорок по сравнению с эмбрионами человека и крысы. Он имеет вид узкого эпителиального холмика, находящегося между устьями протоков мезонефроса. Характерным для этого возраста является начало освобождения канала от эпителиальной пробки. В последней возникают многочисленные полости различной величины округлой формы. Вакуоли локализуются не в клетках, а между ними. У самок вакуолизированная эпителиальная пробка доходит до каудального конца мочеполового синуса. У самцов наблюдается вакуолизация эпителиальной пробки и в спонгиозной части мочеиспускательного канала. В области наружного отверстия уретры сохраняется сплошная эпителиальная пластинка.

У зародышей 36—48 мм длины отмечается еще большее увеличение размеров мочевого пузыря. Полость его

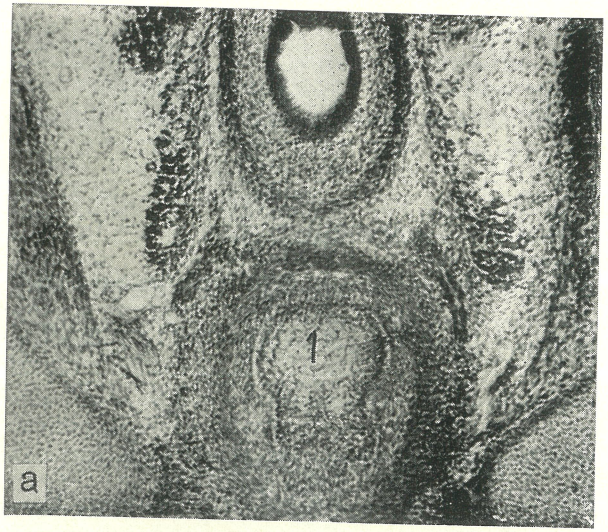
тела и шейка растянуты. От верхушки мочевого пузыря во всех случаях отходит аллантоис, имеющий широкий просвет. В уретре продолжается освобождение просвета от эпителиальной пробки. Вакуоли сливаются, эпителиальные клетки осыпаются, и в центре появляется просвет (рис. 54, в).

У эмбрионов 40 мм в нижнем отделе тазовой части мочеполового синуса обнаруживаются закладки бульбоуретральных желез.

Закладка предстательной железы выявлена у зародыша мужского пола 55 мм длины. У эмбрионов с освобожденной уретрой мочевой пузырь уменьшается и полость аллантоиса облитерируется. Зарастание полости аллантоиса индивидуально варьирует. Так, у некоторых зародышей 41 мм полость уже отсутствует, в то время как у ряда эмбрионов 45—60 мм она еще довольно значительна.

У зародыша мужского пола 60 мм простатическая и перепончатая части дефинитивной уретры, развившиеся из тазовой части мочеполового синуса, имеют просвет на всем протяжении. Сохраняются только утолщенная эпителиальная выстилка и вакуоли в ней. В центре канала видны остатки отторгшихся клеток эпителиальной пробки. В спонгиозной части уретры также наблюдаются вакуолизация эпителиальной пробки по всей длине и узкая щелевидная полость в центре.

Таким образом, развитие мочевыводящих путей у зародышей кошки отличается своими видовыми особенностями. Одна из таких особенностей — рано возникающая и долго продолжающаяся эпителиальная окклюзия уретры. Как уже указывалось, эпителиальная пробка в каудальном конце мочеполового синуса появляется еще до разделения клоаки у эмбрионов 14 мм, в губчатой части мочеиспускательного канала —сразу же после смыкания половых складок. Эпителиальная окклюзия нижней трети тазовой части мочеполового синуса у зародышей обоих полов и губчатой части уретры у эмбрионов мужского пола обнаруживается у всех без исключения зародышей кошки. Освобождение канала уретры начинается у эмбрионов 26—28 мм возникновением в эпителиальной пробке множества вакуолей. Реканализация уретры отмечается у зародышей женского пола 46—48 мм длины. У самцов к этому возрасту освобождается та часть урет-





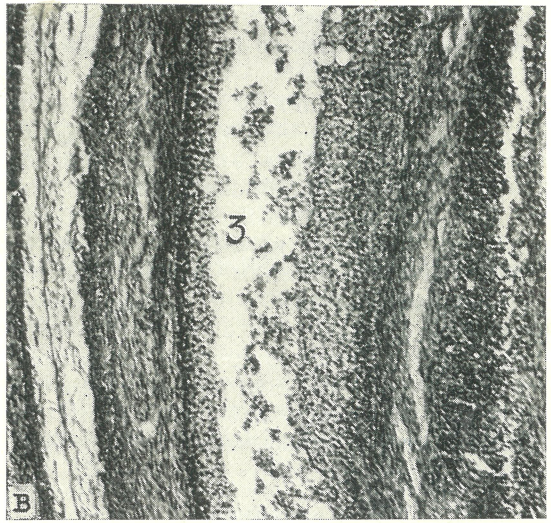


Рис. 54. Эпителиальная окклюзия мочеполового синуса у зародыша кошки 22 мм (а), губчатой части уретры у эмбриона 20 мм длины (б). Реканализация уретры у зародыша женского пола 48 мм длины (в):

а, б — поперечные срезы, в — сагиттальный срез. 1 — каудальный конец тазовой части мочеполового синуса, 2 — губчатая часть уретры, 3 — вакуоли и отторгшиеся клетки в просвете уретры, а, б — импрегнация по Бильшовскому — Буке, в — окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: × 56,7.

ры, которая развилась из мочеполового синуса. В губчатой же части мочеиспускательного канала только у зародышей 60 мм выявляется узкий просвет в центре вакуолизированной эпителиальной пробки.

Другую видовую особенность составляют большие размеры полости мочевого пузыря и аллантоиса. У зародышей человека и белой крысы, как правило, не наблюдается такого увеличения полости мочевого пузыря. Только при нарушении развития мышечной оболочки у зародыша человека и облученных зародышей белой крысы имел место большой мочевой пузырь — мегавезика.

Полость аллантоиса у эмбрионов человека узкая, щелевидная, не прослеживается далеко от верхушки моче-

вого пузыря. У зародышей белой крысы полость аллантоиса незначительных размеров и зарастает на 16-е сутки (14 мм длины).

Установлена взаимосвязь величины мочевого пузыря, просвета аллантоиса и эпителиальной окклюзии уретры. Полное и длительное закрытие просвета нижней трети тазовой части мочеполового синуса у зародышей кошки обоих полов и губчатой части уретры у самцов сопровождается большими размерами мочевого пузыря и аллантоиса. С освобождением уретры от эпителиальной пробки полость мочевого пузыря уменьшается, аллантоис запустевает и облитерируется. При растянутом мочевом пузыре трудно судить о толщине мышечного слоя его стенки. У тех плодов, где аллантоис облитерирован и мочевой пузырь небольших размеров, видно, что мышечная оболочка пузыря хорошо развита.

Пороки формирования мочеполовых органов и прямой кишки у зародышей кошки

При изучении органогенеза мочевыводящих путей нам встретились врожденные аномалии мочеполовых органов и прямой кишки у некоторых зародышей.

У эмбриона кошки 22 мм длины выявлена гипоплазия постоянных почек. Постоянные мочеточники в этом случае имеют вид плотных эпителиальных тяжей на всем протяжении брюшной, тазовой и внутристеночной частей. Мочеточниковая мембрана отделяет мочеточники от полости мочевого пузыря.

В клинике наблюдалось сочетание гипоплазии почки с врожденной обструкцией юкставезикального отдела мочеточника, что привело к гидронефротической трансформации гипоплазированной почки (Л. Ф. Стрижеус, О. П. Шишканова, 1978).

У других зародышей этого возраста мочеточники расширены и мочеточниковая мембрана прорвана. Мочевой пузырь у эмбриона с атрезией мочеточников сформирован, но полость его очень маленькая, узкая, щелевидная. В норме же в этом возрасте мочевой пузырь имеет хорошо выраженную полость. Шейка пузыря в каудальном отделе и мочеполовой синус у рассматриваемого зародыша на всем протяжении заполняются эпителиальными

клетками, в то время как в норме у эмбрионов шейка узкая, но эпителиальной окклюзии в ней не отмечается, эпителиальная окклюзия мочеполового синуса образуется только в каудальной его трети. У описываемого эмбриона зафиксирована также атрезия прямой кишки в средней ее части. Передняя и задняя стенки кишки смыкаются, и последняя имеет вид эпителиального тяжа. Над анусом в кишке снова появляется просвет.

Кроме того, у этого же эмбриона наблюдается гипоспадия: половые складки ближе к корню полового члена не смыкаются и спонгиозная часть мочеиспускательного канала остается открытой.

У другого зародыша 22 мм обнаружено удвоение мочеточника с правой стороны. Один мочеточник достигает почки, в которой не определяется отклонений от нормы. Второй мочеточник заканчивается слепо в стенке мочевого пузыря. Других нарушений нормального развития у этого эмбриона не выявлено.

У зародыша 27 мм мужского пола отмечена аплазия постоянных почек (рис. 55, а). Закладки обеих почек находятся в поясничной области. Они круглой формы и небольших размеров. Вещество почек представляет собой соединительную ткань, в которой проходят 2—3 собирательных канальца. Метанефрогенная ткань отсутствует, лишь кое-где есть небольшие ее очажки без признаков дифференцировки мочевых канальцев. Постоянный мочеточник доходит до закладки почки. Мочеточниковая мембрана у этого зародыша, как и у других такого же возраста, отсутствует, и мочеточники своим просветом открываются в шейку мочевого пузыря. Мочевой пузырь небольших размеров, его верхушка продолжается в узкую полость аллантоиса. Слои стенки мочевого пузыря дифференцированы. Выявляется закладка мышечной оболочки в виде продольного и циркулярного слоев гладких мышечных клеток. Мышечная оболочка тоньше, чем у других эмбрионов этого возраста. Шейка мочевого пузыря без просвета. Ее передняя и задняя стенки сближаются, и узкое щелевидное пространство между ними заполняется эпителиальными клетками. В мочеполовой синус открываются протоки мезонефроса. Нижний отдел мочеполового синуса закрывается эпителиальной пробкой, в которой находятся множественные вакуоли. Губчатая часть мочеиспускательного канала замыкается

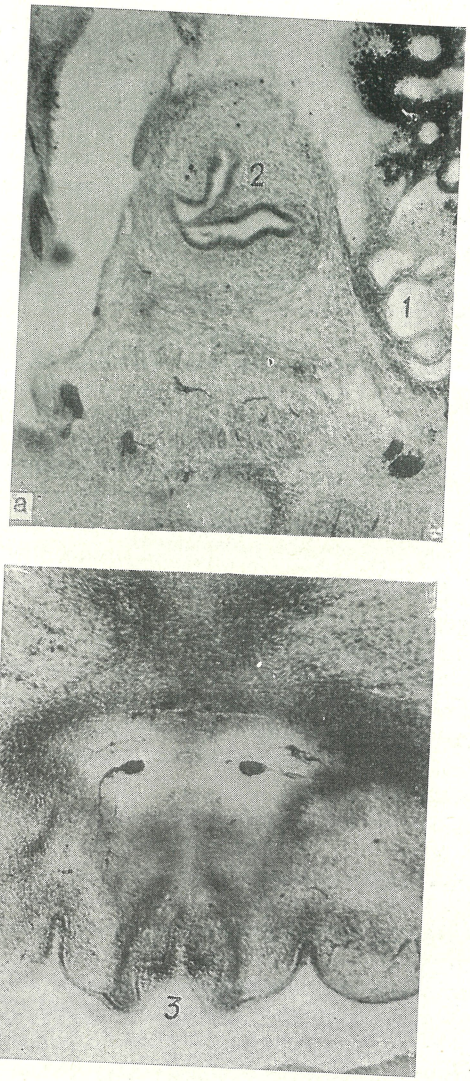


Рис. 55. Пороки развития мочеполовых органов у зародыша кошки 27 мм длины. Аплазия почки (а), гипоспадия (б):

Поперечные срезы: 1 — мезонефрос, 2 — постоянная почка, 3 — гипоспадия. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 56,7.

только у головки полового члена. В средней части и у корня полового члена она широко открывается (рис. 55, б), то есть наблюдается гипоспадия.

Мужская половая железа больших размеров, хорошо выражена белочная ее оболочка, но паренхима железы состоит в основном из соединительной ткани. Таким образом, у этого зародыша существуют нарушения развития мочевых и половых органов. Аплазия почек сочетается с дисгенезией гонад и гипоспадией.

Обращает на себя внимание интересный факт. При аплазии постоянных почек их мочеточники имеют просвет на всем протяжении и мочеточниковая мембрана прорвана. У зародыша 22 мм с гипоплазией почек наблюдается атрезия мочеточников и сохранение мочеточниковой мембраны. Возможно, эта разница обусловлена неодинаковой этиологией пороков.

Описанные врожденные пороки известны и у человека. Природа их генетическая, но не исключаются и повреждения закладок органов на самых ранних этапах эмбриогенеза (Л. Л. Либерман, 1966).

Органогенез мочевыводящих путей у белой крысы

В доступной литературе мы не обнаружили специальных исследований органогенеза мочевыводящих путей у белой крысы. Вместе с тем в связи с использованием белой крысы в качестве объекта экспериментальной эмбриологии имеются отдельные сведения о развитии мочевыводящих путей у этих животных (Wilson, Karr, 1951; Х. Фриц-Ниггли, 1961).

В руководстве «Объекты биологии развития» (1975) становление мочевыводящих путей у крысы представлено таким образом. На 11-е сутки эмбриогенеза определяется нефрогенный тяж. В возрасте 11 суток 9 часов у зародыша в этом тяже появляется закладка предпочки. На стадии 11 суток 9 часов — 12 суток закладываются первичные почки и половые валики. На 12—13-е сутки вольфов проток открывается в клоаку. У эмбрионов 13—14 суток формирующийся мочеточник соединяется с закладкой постоянной почки, начинается дифференцировка половых желез. По данным Monie (1977), метанефроти-

ческий дивертикул возникает на протоке первичной почки на 12-е сутки и отделяется от протока мезонефроса на 15-й день развития. Отверстие каждого мочеточника закрывается мочеточниковой мембраной, которая разрывается на 19—21-й день внутриутробной жизни. Мочевой пузырь образуется из краниальной части урогенитального синуса. Мышечная оболочка мочевого пузыря хорошо развита к моменту прорыва мочеточниковой мембраны. Основные этапы органогенеза мочевыводящих путей на ранних стадиях показаны в работе Е. Н. Чайки (1973).

В этом разделе представлены материалы более детального изучения развития мочеточников, мочевого пузыря и мочеиспускательного канала у 72 зародышей белой крысы в возрасте от 11 суток до новорожденного.

Развитие мочеточников

Закладка постоянного мочеточника, или метанефротического дивертикула, определяется у зародышей 12 суток (длина 7—8 мм). Верхний расширенный его конец (закладка лоханки) окружен малодифференцированной метанефрогенной тканью. Каудальный конец отходит от протока мезонефроса у места его впадения в клоаку. У эмбрионов 12 суток клоака имеет большие размеры, а клоачная мембрана составляет ее вентральную стенку. На поперечных срезах видно, что полость клоаки в вентральном направлении воронкообразно суживается. При этом две противоположные стенки (два листка энтодермы) сближаются, соприкасаются друг с другом по средней линии и образуют срединную эпителиальную пластинку, которая достигает наружной эктодермы вентральной стенки зародыша. Сзади в клоаку открывается прямая кишка, спереди клоака переходит в аллантоис. Протоки мезонефроса впадают в клоаку сбоку, между аллантоисом и прямой кишкой.

У эмбрионов 13 суток (7—9 мм) метанефротический дивертикул вытягивается вверх и дорсально. Лоханка еще не ветвится; канальцы и клубочки не выявляются.

У зародышей 14 суток (длина 9—10 мм) уроректальная перегородка не достигает клоачной мембраны, вследствие чего мочеполовой синус и прямая кишка соединяются между собой узким каналом. Лоханка ветвится, в метанефрогенной ткани формируются мочевые канальцы. Постоянные мочеточники еще связаны с протоком мезонефроса. У эмбрионов 14 суток (длина 11 мм) на дорсальной стенке мочеполового синуса в краниальном его отделе появляется эпителиальный бугорок, представленный пролиферирующими эпителиальными клетками синуса. Несколько каудальнее в толщу бугорка внедряется мезенхима дорсальной стенки синуса, формируя мезенхимное ядро в центре эпителиального бугорка. Мезенхимное ядро увеличивается в каудальном направлении и вдавливает дорсальную стенку мочеполового синуса вовнутрь. Клетки эпителиального бугорка распределяются по внутренней поверхности мезенхимного ядра и образуют его эпителиальную выстилку.

Мочеполовой синус приобретает полулунную форму. К боковым рогам полулуния раздельно подходят постоянные мочеточники и протоки мезонефроса. Постоянные мочеточники имеют узкий просвет и отделяются от полости мочеполового синуса слоем эпителиальных клеток синуса (мочеточниковой мембраной). Протоки мезонефроса открываются в мочеполовой синус рядом или каудальнее постоянных мочеточников. У некоторых эмбрионов 14 суток (длина 11 мм) мочеточники еще соединены с протоком мезонефроса. У зародышей 14 и 15 суток (длина 12 мм) протоки мезонефроса сообщаются с мочеполовым синусом по сторонам от мезенхимного ядра. Постоянные мочеточники смещаются краниальнее и подходят к той части мочеполового синуса, которая впоследствии становится треугольником мочевого пузыря.

У эмбрионов 16 суток (длина от 14 до 18 мм) брюшная, тазовая и внутристеночная части мочеточников попрежнему представляют собой узкие трубочки, местами без просвета, и отграничиваются от мочевого пузыря мочеточниковой мембраной (рис. 56, а). Мочеточники выстланы однослойным эпителием.

У зародышей 18 суток (длина 22—24 мм) мочеточники имеют просвет на всем протяжении. У некоторых эмбрионов определяются значительное расширение просвета мочеточника перед мочеточниковой мембраной и прорыв последней (рис. 56, б). У других зародышей этого возраста мембрана еще не нарушена. Эпителиальная выстилка мочеточника становится многослойной, а кнаружи от нее выявляется закладка циркулярно расположенных ядер миобластов.

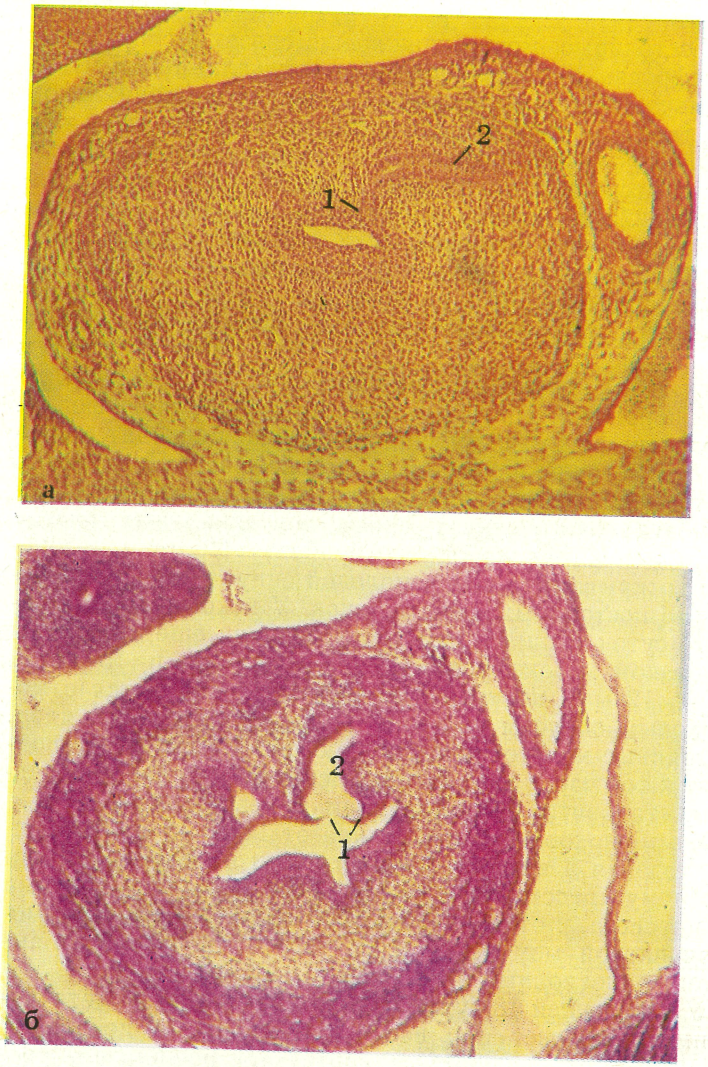


Рис. 56. Внутристеночная часть мочеточника у зародышей белой крысы 16 суток (18,5 мм) (а), 18 суток (22 мм длины) (б):

Поперечные срезы: 1 — мочеточниковая мембрана, 2 — мочеточник. а — окраска по Нисслю, б — гематоксилин-эозином. Микрофото: × 61,25.

У эмбрионов 19 и 20 суток (длина 35—36 мм) отмечается индивидуальная вариабельность в строении мочеточников. У одних зародышей мочеточники имеют просвет по всей длине, и после прорыва мембраны они сообщаются с мочевым пузырем. У других мочеточниковая мембрана цела, но истончена и разрыхлена.

У новорожденных (21 и 22-е сутки внутриутробного развития, длина 40 мм) в околопузырном отделе мочеточников строение эпителия такое же, как и в мочевом пузыре, то есть эпителиальные клетки плоские и светлые. В краниальном отделе мочеточника эпителий также многослойный, но клетки выше и темнее окрашены. Мышечная оболочка состоит из циркулярного слоя гладких мышечных клеток. Этот слой лучше выражен во внутристеночной части мочеточника и прилежащем к нему участке. В указанных частях мочеточника выявляется и наружный продольный слой гладких мышечных клеток. В брюшной части мочеточника мышечная оболочка слабо дифференцирована.

Таким образом, в эмбриогенезе белой крысы до 18—20 суток развития мочеточники местами лишены просвета в брюшной, тазовой и особенно во внутристеночной частях. Мочеточниковая мембрана отделяет мочеточники от мочевого пузыря. Расширение просвета мочеточника и прорыв мочеточниковой мембраны происходят у зародышей белой крысы в возрасте от 18 до 20 суток. По данным Monie (1977), это наблюдается у них на 19—21-е сутки. Постоянные почки у крысы начинают функционировать на 19-е сутки внутриутробного развития (Mühlenfeld, 1969). Расширение просвета мочеточника и прорыв мочеточниковой мембраны совпадают по времени с началом функционирования постоянных почек. По-видимому, вступление в функционирование нефронов постоянной почки индивидуально варьирует и с этим связан пролонгированный срок прорыва мочеточниковой мембраны — от 18 до 21 суток.

У зародышей крыс, так же как и у эмбрионов человека и кошки, дифференцировка эпителия и мышечной оболочки мочеточника наступает раньше во внутристеночной части и в прилежащем к мочевому пузырю отделе. Это вызвано, по всей вероятности, тем, что из мочеточников моча попадает в мочевой пузырь, преодолевая некоторое сопротивление (Д. А. Жданов, 1979). Поэтому

конечный отдел мочеточника имеет более развитую мускулатуру (он раньше дифференцируется, состоит из 3 слоев мышц). Дифференцировка стенки мочеточников в краниальных отделах протекает позже. К моменту рождения мышечная оболочка мочеточника еще развита слабо.

Формирование мочевого пузыря и мочеиспускательного канала

У зародышей 14 суток (длина 11 мм) уроректальная перегородка разделяет прямую кишку и мочеполовой синус. Аллантоис расширяется на месте будущего мочевого пузыря. Эпителий аллантоисной части мочевого пузыря однослойный. На задней стенке этой части пузыря кнаружи от эпителиальной выстилки выявляется скопление рыхлой соединительной ткани, а на передней стенке к эпителиальной выстилке прилежит более плотная мезенхимная ткань. Кнаружи от мезенхимы на месте будущей мышечной оболочки определяется сгущение миобластов. Обнаруженное на задней стенке аллантоиса скопление рыхлой мезенхимы постепенно уменьшается в каудальном направлении и исчезает. Аллантоис каудально сообщается с мочеполовым синусом. Строение эпителия на месте перехода аллантоиса в мочеполовой синус резко меняется. Однослойный эпителий аллантоиса сразу же становится многослойным синусным.

На дорсальной стенке синуса, как уже отмечалось в разделе о развитии мочеточника, появляется сначала эпителиальный бугорок, а каудальнее, за счет врастания в него мезенхимы, он преобразуется в мезенхимный. По сторонам от бугорка к мочеполовому синусу подходят расположенные рядом постоянные мочеточники и протоки мезонефроса.

У зародышей 14 и 15 суток (длина 12 мм) дифференцировка стенок аллантоисной части мочевого пузыря выражена лучше, чем у эмбрионов 11 мм длины. Под эпителиальной выстилкой определяется соединительнотканная оболочка. Как и у эмбрионов 11 мм длины, она более рыхлая на задней стенке и более плотная на передней (рис. 57, а). Кнаружи от соединительнотканной находится закладка мышечной оболочки в виде циркулярного слоя гладких мышечных клеток, лучше развитого на пе-

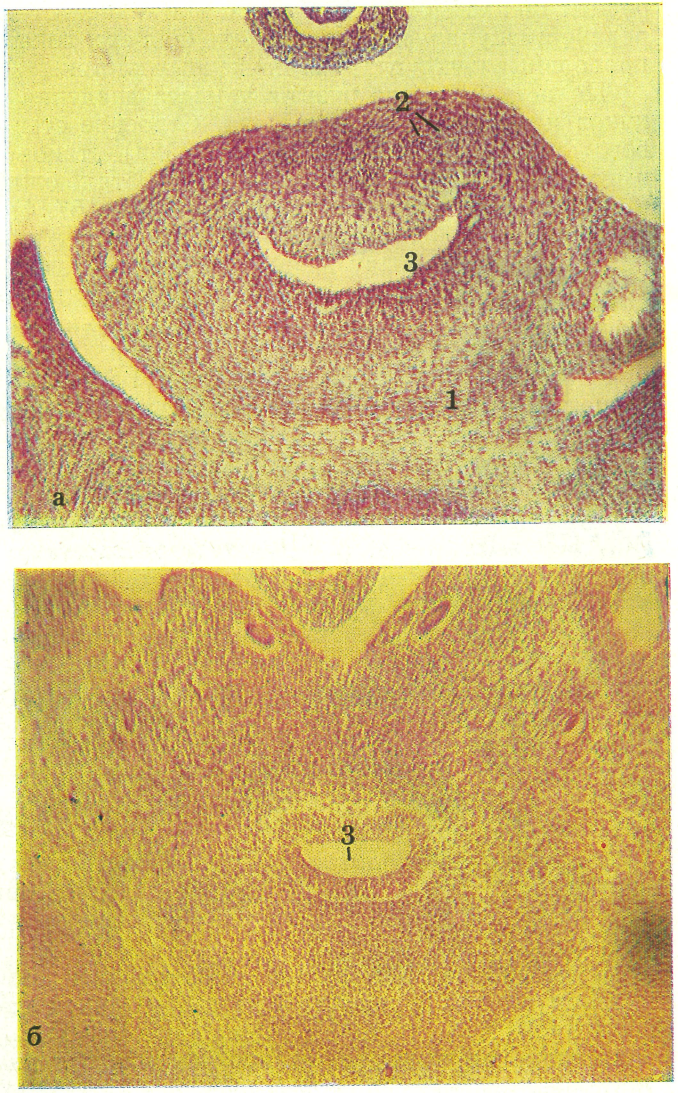


Рис. 57. Строение стенки тела (а) и шейки (б) мочевого пузыря у зародышей белой крысы 14 суток (12 мм длины):
Поперечные срезы: 1 — циркулярный слой, 2 — пучки продольно ориентированных гладких мышечных клеток, 3 — эпителиальная выстилка. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: × 61,25.

редней стенке мочевого пузыря. На задней стенке в середине циркулярного слоя, расслаивая его, локализуются продольные пучки гладких мышечных клеток.

Полость мочевого пузыря у места впадения мочеточников и каудальнее его сужена. Строение стенки мочевого пузыря в этой области (шейка) такое же, как и в мочеполовом синусе. Эпителий, выстилающий шейку и мочеполовой синус, многослойный (рис. 57, б). Кнаружи от эпителия лежит плотный слой мезенхимы. Установить границу между шейкой мочевого пузыря и мочеполовым синусом не удается. Протоки мезонефроса открываются в расширенную часть мочеполового синуса. Мезенхимный бугорок на дорсальной стенке синуса меньший, чем у эмбрионов 14 суток (11 мм длины). Эпителиальный бугорок, расположенный у зародышей 11 мм краниальнее мезенхимного, исчезает. Скопление рыхлой мезенхимы на дорсальной стенке аллантоиса выражено меньше. По-видимому, все эти образования служат строительным материалом для роста дорсальной стенки синуса и аллантоиса. В результате роста стенки синуса постоянные мочеточники и устья протоков мезонефроса отдаляются друг от друга (у зародышей 11 мм они находились рядом). Тазовая часть мочеполового синуса имеет просвет на всем протяжении. Каудальный его конец суживается и окружается закладкой поперечнополосатых мышц промежности. Наблюдается пролиферация эпителия мочеполового синуса, которая еще более уменьшает просвет. Узкий конец тазовой части мочеполового синуса переходит в расширенный отдел pars phallica (рис. 58). По всей нижней поверхности полового бугорка простирается мочеполовая пластинка, состоящая из двух листков энтодермы. Она прикрывается снизу непрерывным слоем эктодермы; первичного мочеполового отверстия еще нет.

У эмбрионов 16 суток (от 14 до 18,5 мм) отмечается индивидуальная вариабельность в строении мочевыводящих путей. Полость тела мочевого пузыря расширяется, эпителиальная выстилка становится многослойной. Под эпителием лежит слой рыхлой соединительной ткани. Выявляются складки, образованные эпителием и подлежащей соединительной тканью. Кнаружи от соединительной ткани обнаруживаются циркулярный и продольный слои гладких мышечных клеток. Циркулярный слой



Рис. 58. Фаллусная часть мочеполового синуса зародыша белой крысы 14 суток (12 мм длины):

Поперечный срез: 1 — мочеполовой синус, 2 — мочеполовая пластинка. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: × 61,25.

доходит только до мочеточников. У некоторых зародышей 16 суток наблюдается слабая дифференцировка мышечной оболочки тела мочеполового пузыря. Каудальнее впадения мочеточников полость мочевого пузыря суживается и без резкой границы переходит в мочеиспускательный канал (мочеполовой синус). Последний ниже семенного бугорка у эмбрионов мужского пола и мюллерова бугорка у эмбрионов женского пола становится уже. Пролиферирующий эпителий у некоторых зародышей полностью заполняет полость синуса, формируя эпителиальную пробку на протяжении нижней $^1/_3$ тазовой части синуса. У других эмбрионов 16 суток нижний суженный конец тазовой части имеет просвет и продолжается в расширенный фаллусный отдел синуса.

У зародышей женского пола pars phallica мочеполового синуса открывается первичным мочеполовым отверстием между половыми складками у основания полового бугорка. У эмбрионов мужского пола длиной 14—16 мм

первичного мочеполового отверстия еще нет, и только у эмбриона 18,5 мм у основания полового бугорка образуются половые складки, листки мочеполовой пластинки расходятся, эктодерма разрывается и формируется первичное мочеполовое отверстие (рис. 59, а).

У зародышей человека и кошки мы никогда не отмечали такого значительного расширения полости фаллусной части мочеполового синуса, как у эмбрионов крыс. Объясняется это, по нашему мнению, тем, что у зародышей человека мочеполовой синус еще до разделения клоаки открывается первичным мочеполовым отверстием (эмбрионы 14 мм длины). Выделяемая первичными почками жидкость попадает через него в полость амниона. У эмбрионов кошки рано возникает полная эпителиальная окклюзия каудальной трети тазовой части мочеполового синуса (зародыши 14 мм). Благодаря эпителиальной пробке жидкость в фаллусную часть не поступает. Для зародышей кошки характерно самое незначительное расширение фаллусной части синуса.

У эмбрионов крысы 16 суток (длина 14—16 мм) отсутствует первичное мочеполовое отверстие. Эпителиальная окклюзия тазовой части мочеполового синуса констатируется только у некоторых зародышей 16 суток. В основном она свойственна эмбрионам 17—18 суток (длина 22—25 мм). Полость аллантоиса у них облитерируется рано (в возрасте 14 суток — 11 мм). Выделяемая первичными почками жидкость, по-видимому, накапливается в конечном отделе мочеполового синуса, что приводит к значительному его расширению. После прорыва мочеполовой мембраны и образования первичного мочеполового отверстия полость фаллусной части уменьшается (рис. 58 и 59, а).

Развитие спонгиозной части мочеиспускательного канала у самцов имеет свои особенности. Половые складки и мочеполовая борозда выявляются у них только у основания полового бугорка. Здесь же прорывается эктодерма и формируется первичное мочеполовое отверстие. Вентральнее его листки мочеполовой пластинки расходятся в центре пластинки и образуют сначала расширение на месте будущего канала, вскоре в нем появляется просвет (рис. 59, б). Каудальнее этого расширения листки мочеполовой пластинки сливаются. Таким образом, в спонгиозной части уретры крыс отсутствует стадия

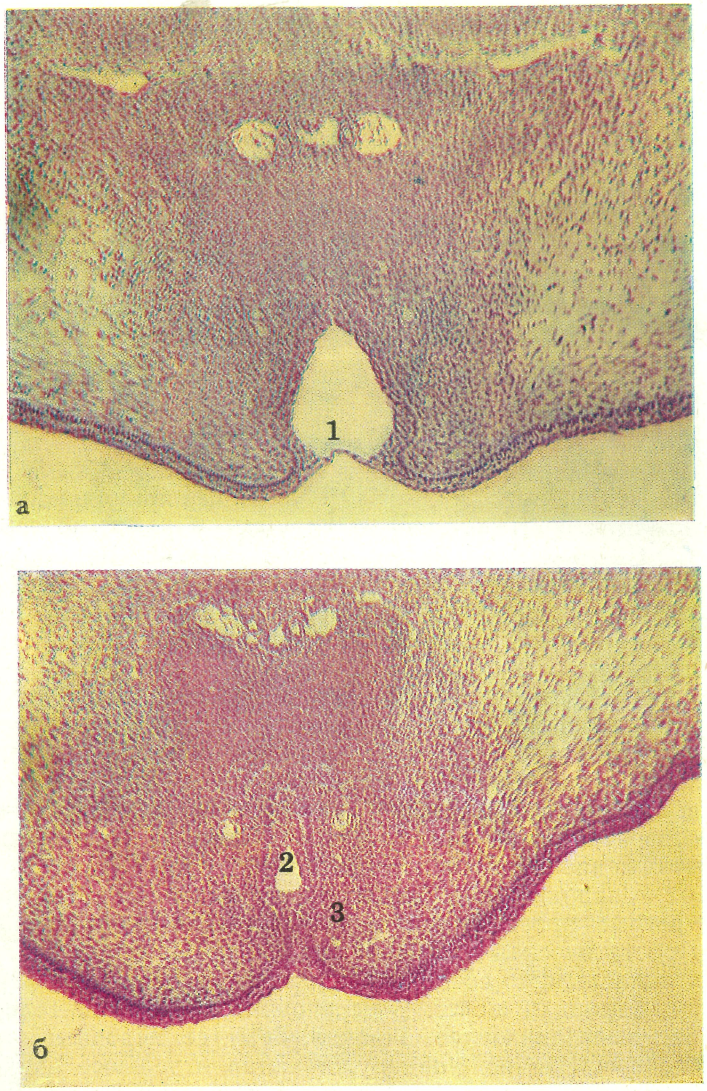


Рис. 59. Спонгиозная часть уретры у зародыша белой крысы 16 суток (18,5 мм длины) у корня (а), на середине тела полового члена (б):

Поперечные срезы: 1 — первичное мочеполовое отверстие, 2 — уретра, 3 — мочеполовая пластинка. Окраска по Нисслю. Микрофото: × 70.

мочеполовой бороздки, проходящей по всей нижней поверхности полового бугорка. Такая бороздка есть только у корня полового члена. На остальном протяжении спонгиозная часть канала формируется сразу как замкнутое расширение в центре мочеполовой пластинки.

Почти у всех исследованных зародышей 17 и 18 суток (длина 22—25 мм) обоих полов нижняя $^1/_3$ тазовой части мочеполового синуса закрывается эпителиальной пробкой (рис. 60). Только у некоторых эмбрионов остается узкая щелевидная полость. Есть зародыши мужского пола, у которых спонгиозная часть уретры также закрывается эпителиальной пробкой, лишь в области луковицы мочеиспускательного канала имеется полость.

У эмбрионов 18 суток мужского пола первичное мочеполовое отверстие не определяется; по нижней поверхности полового члена проходит шов.

У зародышей 19 и 20 суток (длина 35—36 мм) хорошо выражен m. detrusor urinae. Слой циркулярно расположенных мышц развит лучше. Продольно ориентированные гладкие мышечные клетки не образуют сплошного слоя, а в виде отдельных пучков группируются снаружи и кнутри от циркулярного слоя. На задней стенке они лежат между циркулярно ориентированными пучками.

В области шейки полость мочевого пузыря суживается, выявляется циркулярный слой гладких мышечных клеток, лучше представленный на передней стенке. На задней стенке имеется и продольный слой, который продолжается с тела мочевого пузыря. На месте внутреннего отверстия мочеиспускательного канала определяется утолщение циркулярного мышечного слоя.

У зародышей мужского пола выделяется три части уретры: простатическая, перепончатая и спонгиозная. Простатическая часть расширена, ее эпителий врастает в подлежащую соединительнотканную оболочку, формируя закладки желез. В перепончатой части эпителиальная выстилка более широкая, края ее неровные, «изъеденные», в ней обнаруживаются отдельные вакуоли. В просвете уретры находятся скопления отторгшихся эпителиальных клеток. В тазовом отделе уретры хорошо развит циркулярный слой гладких мышечных клеток, а перепончатая часть окружается еще и поперечнополосатыми мышечными волокнами, составляющими

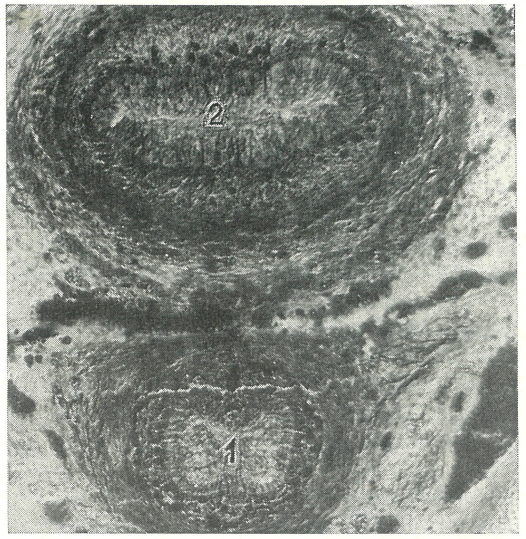


Рис. 60. Эпителиальная окклюзия каудального конца тазовой части мочеполового синуса у зародыша белой крысы 18 суток (24 мм длины):

1 — каудальный конец тазовой части мочеполового синуса, 2 — прямая кишка. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 144.

наружный сфинктер мочеиспускательного канала. Спонгиозная часть уретры в области луковицы мочеиспускательного канала расширяется, на остальном протяжении в ней отмечается узкая щелевидная полость. На головке полового члена, вблизи его будущего наружного отверстия, мочеиспускательный канал снова несколько расширяется. Наружного отверстия еще нет, на его месте находится эпителиальная пластинка.

У эмбрионов женского пола каудальный конец мочеполового синуса делится фронтальной перегородкой на передний отдел — мочеиспускательный канал и задний — влагалище; последний имеет вид солидного эпителиального тяжа. В мочеиспускательном канале наблюдается просвет по всей длине. Самый каудальный конец мочеполового синуса не разделяется. У новорожденных

он расширяется в передне-заднем направлении и превращается в преддверие влагалища (см. раздел «Развитие влагалища у белой крысы»).

У новорожденных (21—22 суток, длина 40 мм) мочевой пузырь вытянутой формы, определяются все слои стенки. Уретра проходима на всем протяжении, эпителиальная выстилка ее ровная, гладкая, наружное отверстие на головке penis у самцов открыто, щель крайней плоти заполнена эпителиальными клетками.

Таким образом, мочевой пузырь у белой крысы, так же как у человека и кошки, развивается из каудального отдела аллантоиса (тело) и мочеполового синуса (шейка мочевого пузыря). Из мочеполового синуса у зародышей мужского пола образуются также простатическая и перепончатая части уретры. Развитие спонгиозной части уретры характеризуется видовыми особенностями, описанными выше.

У эмбрионов женского пола из мочеполового синуса формируются кроме шейки мочевого пузыря уретра, нижний отдел влагалища и его преддверие.

Проведенное исследование органогенеза мочевыводящих путей у человека, кошки и белой крысы показало, что наиболее ранняя специфическая функциональная дифференцировка происходит в области тела мочевого пузыря, развивающегося из аллантоиса. В аллантоисной части мочевого пузыря раньше, чем в других отделах мочевыводящих путей (шейка пузыря, уретра, мочеточники), дифференцируются эпителий, соединительная ткань, мышечная оболочка. Как известно, начало специфической «функциональной» дифференцировки тканей находится в соответствии с моментом вступления ее в функционирование. «Чем раньше вступает данная ткань в специфическое функционирование, а также чем сложнее («прогрессивнее») ее дефинитивная структура, тем, как правило, раньше предварительная зачатковая дифференцировка ее сменяется специфической (гистотипической) дифференциацией» (А. Г. Кнорре. Эмбриональный гистогенез. Л., 1971, с. 116).

Первичные почки у эмбриона начинают функционировать очень рано. При этом они служат не столько для удаления продуктов обмена, сколько для выведения избыточной воды из организма зародыша, то есть для осморегуляции. Провизорным органом выделения и газообме-

на является и аллантоис, поэтому для него также характерна ранняя специфическая дифференцировка (П. П. Иванов, 1945). Интенсификация дифференцировки достигается благодаря возникновению эмбриональных приспособлений (ценогенозов), которые появляются в организме в течение ранних периодов онтогенеза, а затем исчезают, но они непосредственно полезны развивающемуся организму (А. Н. Северцов, 1939). К таким эмбриональным приспособлениям, по нашему мнению, относится эпителиальная окклюзия каудального отдела тазовой части мочеполового синуса. Выделяемая первичными почками жидкость попадает в мочеполовой синус, а оттуда в аллантоис. Последний у человека, как и у всех приматов, содержит рудиментарный просвет только в области тела зародыша и слепо заканчивается в мезенхиме, не достигая хориона (Г. А. Шмидт, 1953; Clara, 1955; Arey, 1968). Мочеточники в период эпителиальной окклюзии мочеполового синуса отделены от полости мочевого пузыря мочеточниковой мембраной. Создается замкнутое пространство, в котором накапливается жидкость, что приводит к расширению полости аллантоиса на месте будущего тела мочевого пузыря и, возможно, способствует ускоренной дифференцировке всех слоев его стенки, в частности мышечной оболочки. В последующем, к моменту прорыва мочеточниковой мембраны, m. detrusor urinae хорошо развит.

Нарушение развития мочевыводящих путей и прямой кишки у белых крыс под влиянием рентгеновского облучения

Врожденные аномалии мочевых органов и прямой кишки у потомства облученных животных отмечены рядом авторов. По данным Russel (1950), критическим периодом для получения узкого или неперфорированного ануса являются $9^1/_2$—$10^1/_2$ дни внутриутробного развития белой мыши, что соответствует возрасту белой крысы в $11^1/_4$—$13^1/_2$ дней. Такой же критический период характерен для развития мочеточников. Hicks (1953) при облучении самок крыс на 10-е сутки беременности обнаружил у некоторых новорожденных животных

расширение почечных лоханок. Wilson, Karr (1951) облучали крыс на 10-е сутки эмбриогенеза. Исследуя их через 1—5 суток, они констатировали дефекты мезонефроса, подковообразную почку, удвоение и задержку развития постоянной почки, эписпадию.

В проведенных исследованиях (Е. Н. Чайка, 1973) установлено, что аномалии мочевых органов и прямой кишки часто возникают у животных, облученных лучами Рентгена в дозе 250 Р на 11—13-е сутки эмбриогенеза.

Ранние лучевые повреждения, выявленные через 18—24 часа после воздействия ионизирующей радиации, состоят в массовом некрозе клеток мезенхимы в каудальном конце эмбриона — вокруг закладок органов малого таза, по их периферии, под эктодермой наружного покрова эмбриона. В эпителиальной выстилке мочевыводящих путей и прямой кишки, в метанефрогенной ткани распавшиеся клетки встречаются в небольшом количестве. Гибель большого числа мезенхимных клеток, по-видимому, не восполняется, что приводит к нарушению развития дериватов мезенхимной ткани и появлению разнообразных пороков органов малого таза.

В последующем нами было обращено внимание на возникновение физиологических атрезий мочевыводящих путей и прямой кишки и реканализацию их просвета у облученных животных. Данные этой главы основываются на изучении 120 зародышей и новорожденных крысят, облученных лучами Рентгена на 11—14-е сутки эмбриогенеза дозой 250 Р (табл. 1).

Исследование эмбрионов, плодов и новорожденных через 2, 3, 5 и 10 суток (новорожденные) после облучения их на 11—14-е сутки показало, что все животные отстают в росте. В качестве примера мы приводим длину зародышей, подвергнутых радиации на 13-е сутки эмбриогенеза (табл. 1). Через 2—5 суток после облучения наблюдается резкое расширение и переполнение кровью сосудов, выход форменных элементов крови в окружающие ткани. К моменту рождения плода сосудистая реакция выражена слабее.

Пороки развития почек и мочеточников встречаются чаще после облучения эмбрионов на 12-е сутки. Из 38 исследованных зародышей в возрасте 15—22 суток, облученных на 12-е сутки эмбриогенеза, аномалии развития мочевыводящих путей выявлены у 35 (табл. 2, 3).

Табл. 1. **Зародыши и новорожденные, облученные на 11—14-е сутки эмбриогенеза**

Возраст в сутках	Количество зародышей и новорожденных, облученных на:				Теменно-копчиковая длина эмбрионов в мм	
	11-е сутки	12-е сутки	13-е сутки	14-е сутки	контрольных	облученных на 13-е сутки
13	—	4	—	—	9	—
14	—	—	10	—	9—12	9—10
15	2	8	1	5	12—13	10—11
16	—	2	9	9	14—18	13—15
17	—	14	2	2	16,5—22	16—18
18	—	1	—	13	25—35	22
20	—	4	11	—	35—36	25—27
21—22	—	9	5	9	36—40	32—38
Итого . . .	2	42	38	38		

Табл. 2. **Аномалии почек, развившиеся после облучения зародышей на 12-е сутки эмбриогенеза**

Возраст в сутках	Колич. зародышей	Виды аномалий						
		Агенезия		Удвоение	Гипоплазия	Подковообразная	Гидронефроз	
		с одной стороны	с двух сторон				с одной стороны	с двух сторон
15	8	—	—	—	2	—	—	—
16	2	—	—	—	2	—	—	—
17	14	2	2	1	2	2	—	—
19	1	—	—	—	—	—	—	1
20	4	1	—	—	—	—	1	3
21—22	9	—	—	—	—	—	3	2
Итого . . .	38	3	2	1	6	2	4	6

Примечание. Отсутствие почки с одной стороны у плода 20 суток сочетается с гидронефрозом второй почки.

Аномалии почек

Наиболее тяжелым пороком, развившимся после облучения на 12-е сутки эмбриогенеза, является агенезия постоянных почек с одной или двух сторон. Отсутствие почек с обеих сторон обнаружено у двух зародышей в возрасте 17 суток. Одной почки не было у 3 крыс

Табл. 3. **Аномалии мочеточников, развившиеся после облучения зародышей на 12-е сутки эмбриогенеза**

Возраст в сутках	Колич. зародышей	Виды аномалий									
		Агенезия с двух сторон	Недоразвитие с одной стороны	Удвоение	Неотделение от протока мезонефроса		Атрезия внутристеночной части		Атрезия тазовой части		Эктопия в уретру
					с одной стороны	с двух сторон	в норме	при патологии	в норме	при патологии	
15	8	—	—	—	1	7	Существ. в норме	Существ. в норме	Существ. в норме	Существ. в норме	—
16	2	—	—	—	—	2	»	»	»	»	—
17	14	2	2	1	—	6	»	»	»	»	1
19	1	—	—	—	—	1	—	—	—	1	—
20	4	—	1	—	—	4	—	—	—	4	—
21—22	9	—	—	—	2	—	—	2	—	—	3
Итого . . .	38	2	3	1	3	20		2		5	4

Примечание. У некоторых животных аномалии мочеточников сочетаются — это неотделение от протока мезонефроса с недоразвитием мочеточника, удвоением его, атрезией в тазовой части.

(их возраст 17 и 20 суток). Соответствующий мочеточник при агенезии почек или отсутствует, или недоразвит. Он поднимается до поясничной области, но не расширяется и не переходит в лоханку. У одной крысы он заканчивался в малом тазу. При агенезии или недоразвитии мочеточника не развивается и относящаяся к нему почка. Полученные данные подтверждают положение об индуцирующем влиянии развивающихся мочеточников на дифференцировку метанефрогенного эпителия (Fischel, 1929; Э. Вольф, 1971).

Другие аномалии почек, возникшие после облучения на 12-е сутки,— это подковообразная почка, их удвоение, гипоплазия почек (рис. 61, табл. 2). Последняя аномалия наблюдается также и после воздействия радиацией на 11-е сутки эмбриогенеза.

Облучение на 13-е сутки эмбриогенеза приводит у некоторых зародышей к развитию одно- или двустороннего гидронефроза. Последний является тяжелым пороком развития почек. Он связан с нарушением формирования мочеточника и поэтому всегда сопровождается гидроуретером. Указанный порок выявляется к моменту рождения, что обусловлено накоплением жидкости в мочевыводящих путях.

Нарушения развития мочеточников

Почти все аномалии мочевыводящих путей после облучения зародышей белой крысы на 12-е сутки эмбриогенеза связаны с повреждением закладки мочеточников. Следовательно, 12-е сутки эмбриогенеза у белой крысы — критический период в развитии мочеточника. Закладка постоянного мочеточника на протоке первичной почки возникает у крыс на 12-е сутки эмбриогенеза (Е. Н. Чайка, 1973; Monie, 1977). Облучение в этот период приводит к тому, что закладка мочеточника вовсе не появляется, что влечет за собой агенезию его и постоянной почки либо формирование закладки прерывается и мочеточник заканчивается слепо в малом тазу или в поясничной области, что также способствует агенезии постоянных почек (рис. 62). В одном случае закладка мочеточника расщепилась вскоре после отхождения метанефротического дивертикула от протока мезонефроса. Это вызвало удвоение мочеточника и постоянной поч-

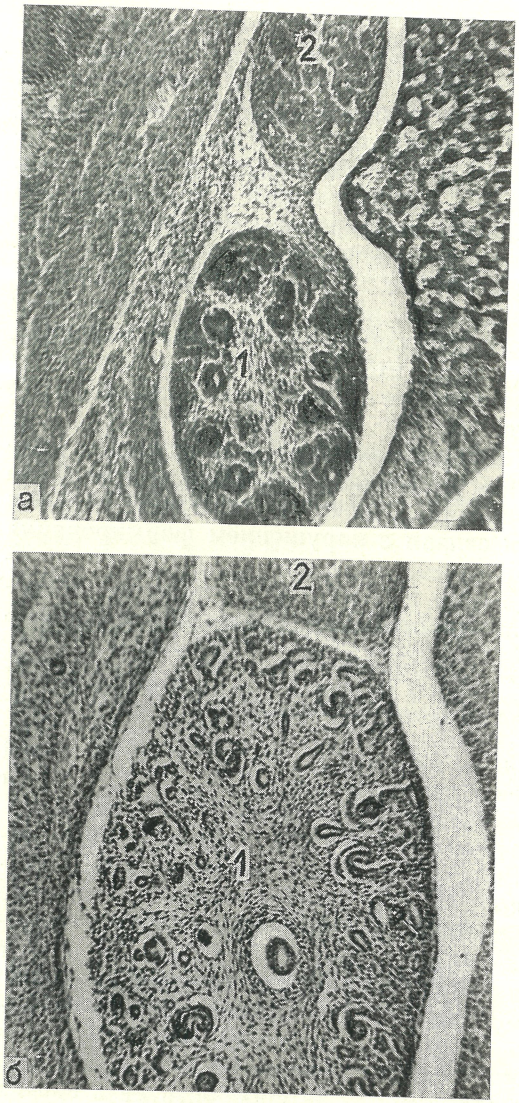


Рис. 61. Гипоплазия почки у зародыша белой крысы 17 суток, облученного на 12-е сутки эмбриогенеза (а), контроль (б):

Сагиттальные срезы: 1 — почка, 2 — надпочечник. Окраска по Нисслю. Микрофото: × 56.

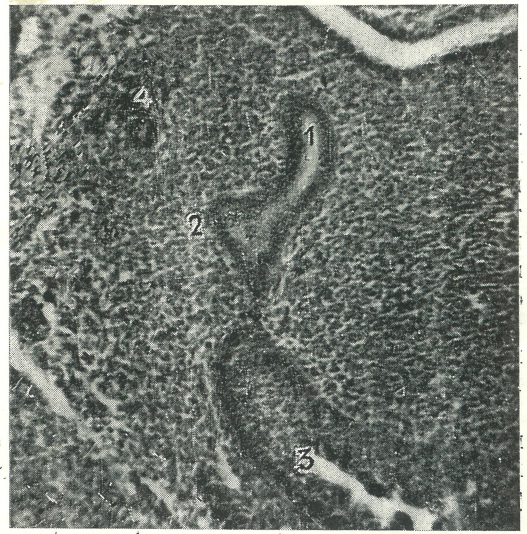


Рис. 62. Недоразвитие и неотделение мочеточника от протока мезонефроса у зародыша белой крысы 17 суток, облученного на 12-е сутки эмбриогенеза:

Поперечный срез: 1 — проток мезонефроса, 2 — метанефротический дивертикул, 3 — мочеполовой синус, 4 — краниальный конец неразвившегося мочеточника. Окраска по Нисслю. Микрофото: × 56.

ки. Общий каудальный конец обоих мочеточников соединен с протоком мезонефроса.

Нарушение образования мочеточника, по нашим наблюдениям, чаще всего состоит в том, что постоянный мочеточник не отделяется от протока мезонефроса, то есть сохраняются отношения, имеющие место в раннем эмбриогенезе (12—14-е сутки), когда постоянный мочеточник связывается с мочеполовым синусом через конечный отдел протока мезонефроса. Такая аномалия мочеточника выявляется на протяжении всего следующего после облучения периода развития (табл. 3).

Неотделение мочеточника от протока мезонефроса вызывает неодинаковую патологию у зародышей мужского и женского пола, что объясняется различной судьбой этого протока у разных полов. У зародышей муж-

ского пола проток мезонефроса преобразуется в семявыводящий проток и неотделение постоянного мочеточника может привести к эктопии устья мочеточника в семявыводящий проток и его производные — семенные пузырьки. Такие эктопии устья мочеточника получены экспериментальным путем (Monie, 1977) и известны в клинике (А. Я. Духанов, 1968). На исследованном материале у двух плодов мужского пола (20 и 21-е сутки) наблюдались резко выраженные двусторонние гидронефроз и гидроуретер. Мочеточники в малом тазу резко сужены, просвет в них отсутствует (рис. 63, а). Атрезированный конец мочеточника соединяется с семявыводящим протоком на довольно значительном расстоянии от мочеиспускательного канала.

Таким образом, неотделение постоянного мочеточника от протока мезонефроса сочетается с атрезией конечного отдела мочеточника, что приводит к развитию гидронефроза и гидроуретера.

У эмбрионов женского пола протоки мезонефроса подвергаются обратному развитию. В результате облитерации нижнего конца протока мезонефроса мочеточники теряют связь с мочевыводящими путями. Нижний конец мочеточника у новорожденных самок в подобных случаях резко расширенным тонкостенным мешком слепо заканчивается у боковой стенки влагалища или матки (рис. 63, б). Такая патология мочеточника сопровождается гидронефрозом.

У других новорожденных самок проток мезонефроса каудальнее места соединения с мочеточником не облитерирован, снабжен узким просветом, проходит в боковой стенке влагалища и открывается в мочеиспускательный канал вблизи наружного отверстия уретры или приближается к задней стенке той части влагалища, которая образуется из мочеполового синуса.

Во всех случаях неотделения мочеточника от протока мезонефроса, несмотря на то, что у некоторых самок каудальный конец мезонефрального протока имеет узкий просвет (у человека — гартнеров ход) и открывается вблизи наружного отверстия уретры или во влагалище, наблюдается тяжелая патология — гидронефроз и гидроуретер.

Неразделение постоянного мочеточника и протока мезонефроса может быть двусторонним или односторон-

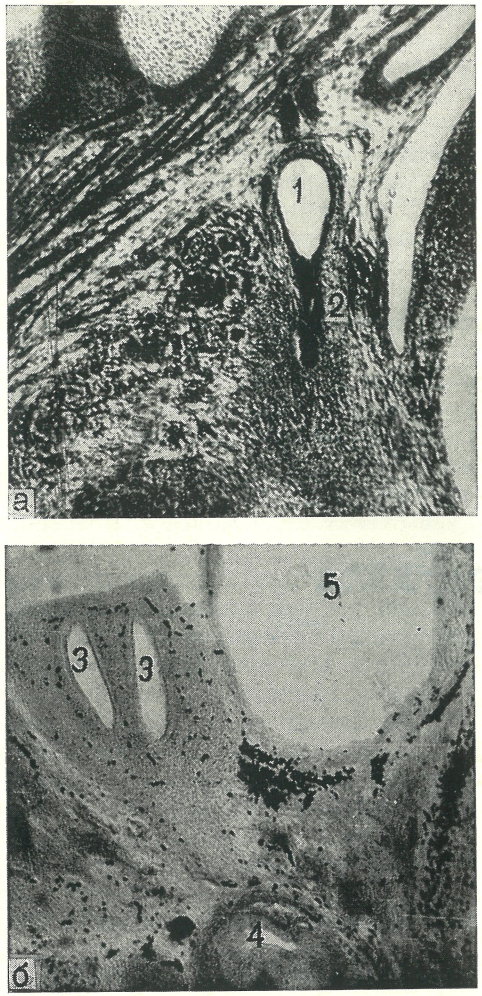


Рис. 63. Атрезия тазовой части мочеточника у плода самца 20 суток (а), гидроуретер слепо заканчивающегося мочеточника у новорожденной самки (б). Облучены на 12-е сутки эмбриогенеза:

а — сагиттальный, б — поперечный срезы. 1 — мочеточник, 2 — атрезия, 3 — матка, 4 — уретра, 5 — гидроуретер. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: а — × 56,7, б — × 56.

ним. При последнем другой мочеточник открывается в мочевой пузырь на своем месте. Соответствующая почка характеризуется нормальным строением.

У ряда эмбрионов обоего пола мочеточники и протоки мезонефроса отграничиваются друг от друга, но расхождения их не происходит. В результате нерасхождения устьев мочеточников и протоков мезонефроса у облученных животных наблюдается одно- или двусторонняя эктопия устья мочеточника в уретру. Эта патология не влечет за собой развития гидронефроза и гидроуретера. В одном случае у новорожденной самки эктопия мочеточника во внутреннее отверстие уретры сопровождается резким расширением начального отдела мочеиспускательного канала. Такое расширение начальной части уретры не свойственно новорожденным женского пола и ни разу не отмечалось у плодов в нормальном эмбриогенезе. Нами зафиксирован интересный случай эктопии мочеточника. Один мочеточник открывается высоко сбоку в стенку тела мочевого пузыря, а другой — каудальнее в его шейку. Мочевой пузырь при этом сильно растянут. В его стенке выявляются все слои, в том числе и хорошо развитая мышечная оболочка. В клинической литературе есть указания на то, что эктопия устья мочеточника в шейку мочевого пузыря, сопровождаемая уретероцеле, является причиной атонии мочевого пузыря (М. В. Демидчик, В. С. Пилотович, А. Д. Солоненко, 1973). По-видимому, и у описанного экспериментального зародыша наблюдалась атония мочевого пузыря.

Еще одна тяжелая форма аномалии мочеточника, развивающаяся после облучения на 12 и 13-е сутки,— сохранение мочеточниковой мембраны и атрезия мочеточника во внутристеночной его части. В нормальном эмбриогенезе мочеточниковая мембрана отделяет устье мочеточника от мочевого пузыря после того, как произойдет обособление мочеточника от протока мезонефроса, а внутристеночная часть мочеточника имеет вид узкого слепого эпителиального тяжа. Наряду с тем по ходу брюшной и тазовой частей мочеточника также выявляются узкие участки, в которых не видно просвета. Мочеточниковая мембрана и слепые отделы мочеточника существуют в норме до 18—19-х суток, то есть до начала функционирования постоянных почек. Облучение на 12 и 13-е сутки эмбриогенеза приводит у ряда зародышей к нарушению

обратного развития мочеточниковой мембраны. Она обнаруживается у облученных животных в возрасте 20 суток и у новорожденных. Внутристеночный отдел мочеточника у плодов с мочеточниковой мембраной представляет собой узкий слепой эпителиальный тяж (атрезия). Сохранение мочеточниковой мембраны и атрезия внутристеночной части мочеточника способствуют развитию гидроуретера и гидронефроза.

Сохранение мочеточниковой мембраны и атрезия мочеточников во внутристеночной и тазовой частях, а также неотделение мочеточников от протоков мезонефроса наблюдались и другими авторами у крыс и мышей при рентгеновском облучении и при затравке самок различными химическими веществами (Monie, 1977).

После облучения зародышей на 13-е сутки эмбриогенеза выявляются те же аномалии мочевыводящих путей, что и после облучения эмбрионов на 12-е сутки, а именно: персистирование мочеточниковой мембраны и атрезия внутристеночной части мочеточника, неотделение мочеточника от протока мезонефроса. Эти аномалии встречаются реже. Из 28 исследованных в возрасте 15—22 суток они отмечаются только у 6 животных.

После облучения зародышей на 14-е сутки эмбриогенеза нарушений развития мочеточников и почек не установлено.

Аномалии мочевого пузыря и уретры

Мочевой пузырь, как уже указывалось, формируется из аллантоиса и мочеполового синуса. К моменту облучения на 12 и 13-е сутки у зародышей имеется неразделившаяся клоака, которая в переднем своем отделе краниально переходит в аллантоис. Клоака и аллантоис окружаются недифференцированной мезенхимой.

У эмбрионов и новорожденных белых крыс, подвергнутых радиации на 12 и 13-е сутки эмбриогенеза, нарушения развития мочевого пузыря встречаются значительно реже, чем повреждения мочеточника.

У некоторых зародышей 17 суток, облученных на 12-е, отмечается задержка дифференцировки стенки мочевого пузыря, в том числе и мышечной оболочки. Гладкие мышечные клетки выявляются в стенке, но слой их значительно тоньше, чем в контроле.



Рис. 64. Мегавезика (1) и дивертикул (2) мочевого пузыря у новорожденного самца, облученного на 12-е сутки эмбриогенеза:
Сагиттальный срез. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 9.

У новорожденного самца, подвергнутого радиации на 12-е сутки эмбрионального развития, обнаруживаются мегавезика и дивертикулы мочевого пузыря (рис. 64). Мочевой пузырь очень больших размеров, занимает всю нижнюю половину брюшной полости. Стенка пузыря растянута и истончена, мышечная оболочка почти не выявляется. Шейка пузыря из-за сильного расширения полости не определяется. Внутреннее отверстие уретры также растянуто. У места впадения мочеточников стенка мочевого пузыря образует два дивертикула. Мочеточник с одной стороны подходит к мочевому пузырю, внутристеночная часть мочеточника сужена и заканчивается мочеточниковой мембраной. Другой мочеточник открывается в начальный отдел уретры рядом с семявыводящим протоком. Уретра на всем протяжении имеет просвет. Резкое расширение мочевого пузыря связано, по-видимому, с недоразвитием его мышечной оболочки.

У некоторых самок, облученных на 12-е сутки эмбриогенеза, постоянные мочеточники не отделяются от протока мезонефроса с обеих сторон. Мочевой пузырь у этих зародышей лишен устьев мочеточников. Тело пузыря у таких животных маленькое, округлой формы, полость его узкая, щелевидная. Стенка мочевого пузыря имеет все слои, m. detrusor urinae хорошо развит. При отсутствии устьев обоих мочеточников выявляется атрезия шейки мочевого пузыря. Передняя и задняя стенки шейки сближены, и между ними находятся эпителиальные клетки. Атрезированная шейка переходит в уретру, которая также лишена просвета, так как ее полость заполнена эпителиальными клетками на всем протяжении до наружного отверстия (рис. 65).

Как уже указывалось в главе об образовании мочевого пузыря и уретры, в нормальном эмбриогенезе к моменту функционирования постоянных почек m. detrusor urinae хорошо представлен. Поэтому отсутствие связей мочеточников с мочевым пузырем у облученных животных не отражается на формировании последнего. Недоразвитие в одном случае m. detrusor urinae вызвано, по-видимому, повреждением мезенхимы вокруг закладки мочевого пузыря. По мнению Tanagho (1976), густота мезенхимной ткани определяет степень развития мускулатуры мочевого пузыря, в том числе и m. detrusor urinae.

Нарушения формирования уретры, выявленные после облучения на 12—14-е сутки эмбриогенеза, выражаются в задержке ее реканализации. Пролиферация эпителия мочеполового синуса, приводящая к полной эпителиальной окклюзии его просвета в нижней трети тазовой части в норме, имеет место и у облученных животных. Состояние эпителиального склеивания у них возникает несколько позднее. Если у контрольных зародышей пролиферация эпителия и полная эпителиальная окклюзия нижней трети тазовой части мочеполового синуса наблюдаются в некоторых случаях уже в возрасте 16 суток, а на 17—18-е почти у всех эмбрионов, то у облученных утолщение эпителиальной выстилки отмечается на 17-е сутки. Полная эпителиальная окклюзия дистального конца тазовой части мочеполового синуса констатируется у облученных эмбрионов на 19—20-е сутки. Освобождение от эпителиальной «пробки» в нормальном эмбриогенезе происходит на 19-е сутки, когда в канале уретры находятся конгло-

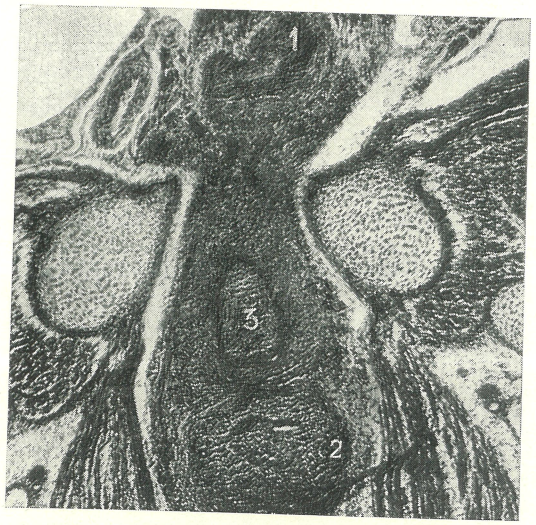


Рис. 65. Атрезия шейки мочевого пузыря и уретры у плода самки 20 суток, облученной на 12-е сутки эмбриогенеза:

Фронтальный срез: 1 — шейка, 2 — уретра, 3 — влагалище. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 56,7.

мераты отторгшихся эпителиальных клеток, края эпителиальной выстилки неровные, «изъеденные». На 20-е сутки у контрольных животных уретра имеет просвет по всей длине и эпителиальная выстилка гладкая. Только у одной крысы 20 суток в контроле самый дистальный отдел мочеполового синуса, каудальнее отделившегося влагалища, лишен просвета, так как заполнен эпителиальными клетками.

У всех новорожденных в контроле уретра проходима и наружное отверстие у самцов открыто.

У части облученных новорожденных обоих полов мочеиспускательный канал проходим на всем протяжении. У других в канале уретры локализуются отторгшиеся эпителиальные клетки и отмечаются неровные края эпителиальной выстилки (задержка реканализации). И, наконец, у некоторых новорожденных самок обнаруживается эпителиальная окклюзия дистальной части

мочеиспускательного канала, а у новорожденного самца — в дистальном отделе губчатой части (рис. 66). Наличие эпителиальной «пробки» в уретре у новорожденных можно рассматривать как задержку развития, тогда реканализация ее происходит вскоре после рождения. Эпителиальная окклюзия уретры в этих случаях может быть и следствием нарушения процесса физиологического распада, и следствием элиминации клеток «пробки» под влиянием ионизирующей радиации, что приводит в дальнейшем к врожденной атрезии уретры. В таких случаях она должна находиться в дистальном отделе мочеиспускательного канала у самок и в области наружного отверстия — у самцов. Кроме задержки, а возможно, и нарушения реканализации уретры нам встретился другой вид ее аномалии. После облучения на 14-е сутки наблюдались расширение просвета и деформация канала уретры (искривление).

У зародышей, подвергнутых ионизирующей радиации на 14-е сутки эмбриогенеза и исследованных через 24 часа, то есть в возрасте 15 суток, выявляется массовый некроз мезенхимных клеток в половом бугорке — вокруг мочеполового синуса и в периферических отделах, прилежащих к эктодерме. Значительные повреждения отмечаются и в мужской половой железе — в виде распада эпителия семенных канальцев.

Ранние лучевые повреждения половой железы вызывают аномалии развития мужских половых органов. У всех новорожденных самцов, облученных на 14-е сутки эмбриогенеза, определяется гипоплазия яичек. Мужская половая железа в этих случаях меньших размеров, чем у контрольных животных, количество семенных канальцев уменьшено, в их эпителии обнаруживаются дистрофические изменения. Между разреженными семенными канальцами разрастается соединительная ткань.

Гипоплазия яичек сочетается с сохранением мюллеровых протоков на большом протяжении, гипоплазией закладки предстательной железы, а в одном случае — с атрезией семявыносящего протока. У этих же самцов констатируются недоразвитие наружных половых органов и гипоспадия. Wells (цит. по С. Е. Левиной, 1964) показал, что внутриутробная кастрация плодов самок крыс не сопровождается ни в одной из стадий эмбриогенеза появлением уродства генитального тракта. Удаление се-

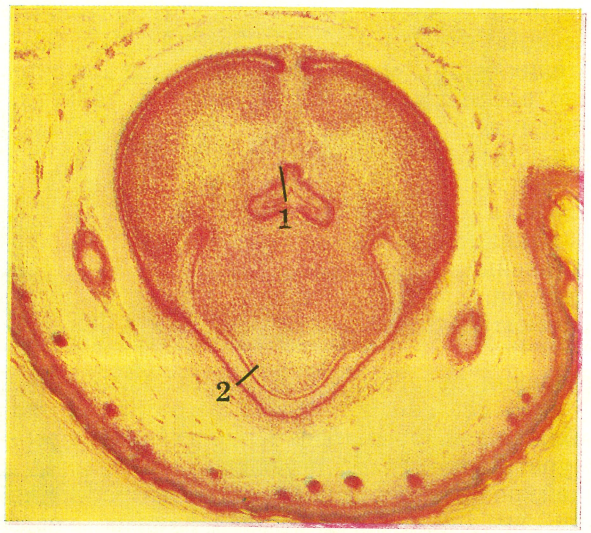


Рис. 66. Эпителиальная окклюзия дистального конца уретры у новорожденного самца, облученного на 12-е сутки эмбриогенеза:

Поперечный срез: 1 — уретра, 2 — крайняя плоть. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: × 39,2.

менников у плодов самцов нарушает развитие проводящих половых путей по типу самца: вольфов проток регрессирует, формируются яйцеводы, матка, феминизируются наружные гениталии.

Лучевые повреждения семенников на 14-е сутки эмбриогенеза в наших опытах подтверждают приведенные положения.

У зародышей 16 суток (после воздействия на 14-е) обнаруживается искривление уретры. Эта аномалия встречается и у новорожденных. Из 11 исследованных самок, облученных на 14-е сутки, расширение и искривление уретры выявляются у 3. Если в норме мочеиспускательный канал характеризуется прямолинейным ходом и небольшим просветом по всей длине, то у облученных эмбрионов женского пола уретра значительно расширяется, образует изгибы и на сагиттальных срезах имеет вид отдельных фрагментов. Наружное отверстие

уретры также резко увеличено и деформировано. В норме оно узкое, щелевидное.

Мешковидные расширения уретры, как врожденный порок, наблюдались и в клинике (А. Я. Духанов, 1968; Е. С. Туманова, 1958; Т. М. Пушкина, 1969). У экспериментальных эмбрионов стенка уретры содержит слизистую и мышечную оболочки; она растянута и поэтому кажется тоньше, чем аналогичные слои у контрольных животных. Видимых изменений в строении стенки не зафиксировано. Выявлены также искривления полового члена у самцов и клитора у самок.

Таким образом, рентгеновское облучение наряду с уже известными тератогенными влияниями вызывает и атрезию мочевыводящих путей. Сужению или закрытию подвергаются те отделы мочевыводящих путей, которым в нормальном эмбриогенезе присуща физиологическая атрезия. Персистирование мочеточниковой мембраны, атрезия внутристеночной и тазовой частей мочеточника у облученных животных необратимы. Они приводят к развитию тяжелого порока мочевых органов — уретерогидронефрозу. Патогенетические механизмы формирования пороков представляются в настоящее время следующим образом. Под влиянием тератогенов нарушается дифференцировка тканей. Она может прекратиться на любом этапе эмбриогенеза, что влечет за собой персистирование эмбриональных структур. Другим механизмом возникновения врожденных атрезий на почве существующих физиологических является задержка физиологического распада клеток при реканализации трубчатых органов или замедление рассасывания их вследствие недостаточности макрофагальной реакции, что также ведет к врожденной атрезии (Г. И. Лазюк, 1979).

Пороки развития прямой кишки

Ранние лучевые повреждения мезенхимных клеток в области таза влекут за собой у некоторых животных нарушение развития уроректальной перегородки. Соединение между прямой кишкой и мочеполовым синусом сохраняется. Рост уроректальной перегородки приостанавливается на разных уровнях. В одних случаях прямая кишка связывается с мочеполовым синусом в области простатической части уретры у зародышей

мужского пола или начального отдела уретры у зародышей женского пола. У других зародышей кишка соединяется с перепончатой частью уретры.

Неразделившаяся клоака может иметь просвет, и тогда кишка сообщается с мочеиспускательным каналом, образуется ректоуретральный свищ. В большинстве же случаев остаток полости клоаки заполняется клетками эпителия и имеет вид эпителиальной дорожки, которая связывает каудальный конец кишки с мочеполовым синусом. Нарушения развития уроректальной перегородки отмечаются чаще после облучения зародышей на 12-е сутки эмбриогенеза. Они выявлены у 10 из 38 исследованных эмбрионов в возрасте 15, 16, 19, 20 суток. Каудальный конец прямой кишки у всех плодов 19—20 суток атрезирован. Так, у самца 19 суток толстая кишка заканчивается высоко, на уровне простатической части уретры. Ее каудальный конец сужен, полость заполнена эпителиальными клетками. Атрезированный конец толстой кишки связывается эпителиальной дорожкой с мочеиспускательным каналом. От эпителиальной дорожки отходит шарообразное эпителиальное утолщение, направленное в сторону позвоночника. Закладки прямой кишки каудальнее эпителиальной дорожки не обнаружено. Анального отверстия также не найдено. Мочеиспускательный канал у этого самца имеет все три части — простатическую, в которой выявляется гипоплазированная закладка предстательной железы, а также перепончатую и короткую спонгиозную.

У самки 20 суток, облученной на 12-е сутки эмбриогенеза, каудальный конец толстой кишки также атрезирован и заполнен эпителиальными клетками (рис. 67, а, б). Кишка соединяется эпителиальной перемычкой с началом мочеиспускательного канала. Книзу от эпителиальной перемычки продолжается атрезированный участок прямой кишки, заканчивающийся расширением, в центре которого есть полость. Расширение находится на довольно значительном расстоянии от эктодермы каудального конца зародыша. Здесь четко определяются слои стенки кишки. Мочеиспускательный канал у этой самки имеет просвет на всем протяжении и открывается наружным отверстием. У потомства самок, облученных на 13-е сутки эмбриогенеза, неотделение прямой кишки от мочеполового синуса наблюдается у 3 эмбрионов в воз-

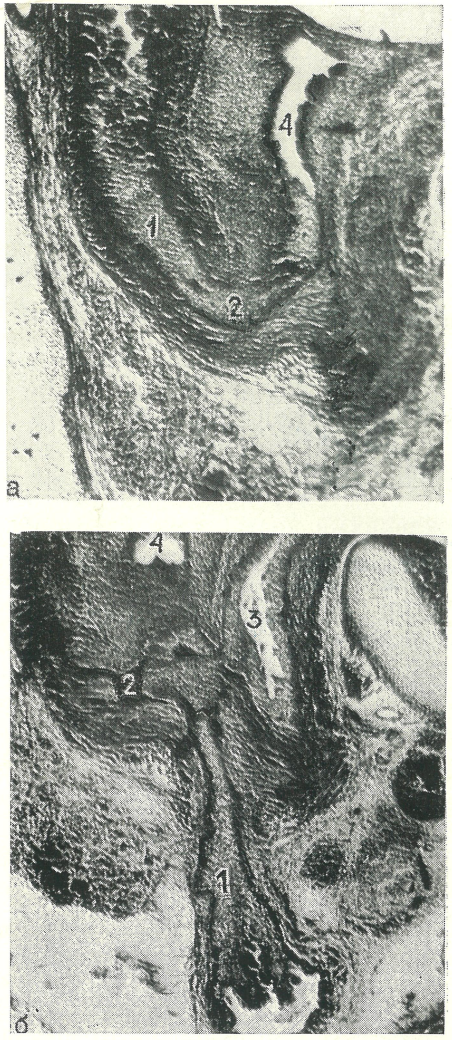


Рис. 67. Атрезия прямой кишки и неотделение ее от мочеполового синуса у плода самки 20 суток, облученной на 12-е сутки эмбриогенеза (а, б):

Сагиттальные срезы: 1 — прямая кишка, 2 — остаток клоаки, 3 — уретра, 4 — влагалище. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 56,7.

расте 14, 15, 16 суток. У зародышей 19 суток, облученных на 14-е сутки эмбриогенеза, прямая кишка доходит до анального отверстия, но каудальная часть ее над анусом сужена и заполнена эпителиальными клетками. Слои стенки кишки развиты, как и аналогичные в контроле. Эпителиальная окклюзия прямой кишки отмечается у контрольных и облученных эмбрионов в возрасте 16—18 суток. У контрольных зародышей 19—22 суток прямая кишка всегда имеет просвет. Эпителиальная окклюзия прямой кишки у облученных эмбрионов 19—20 суток, очевидно, представляет собой неразрешившуюся физиологическую атрезию.

Сроки наибольшей повреждаемости мочевых органов и прямой кишки, установленные нами, совпадают с критическим периодом их развития (Рассел, 1960).

Аномалии мочевых органов и прямой кишки у потомства самок, облученных на 12 и 13-е сутки беременности, сочетаются у некоторых эмбрионов с тяжелыми повреждениями костей таза и тазобедренного сустава в виде врожденного его вывиха или неразделения головки бедренной кости с костями таза (Е. Н. Чайка, С. Л. Кабак, 1976). Приведенные данные, на наш взгляд, свидетельствуют о необходимости клинического наблюдения за состоянием мочевых органов у детей с врожденным вывихом тазобедренного сустава для своевременной диагностики и оказания помощи при наличии их патологии.

Развитие влагалища у белой крысы в норме и под влиянием рентгеновского облучения

В эмбриологических руководствах и специальных работах до последнего времени нет ясности в вопросе о происхождении влагалища. Многочисленные авторы, изучавшие эмбриогенез влагалища у человека, пришли к противоречивым выводам. В основном можно выделить три точки зрения по этому вопросу. Н. Н. Чукалов (1925), Н. П. Левина (1960), Б. М. Пэттен (1959) считали, что влагалище развивается только из нижней части слившихся парамезонефральных протоков.

По мнению Spuler (цит. по Н. Н. Чукалову, 1925), влагалище образуется из врастающего в мюллеров бугорок эпителия мочеполового синуса, формирующего conus vaginalis, а также благодаря разделению большей части мочеполовой пазухи двумя фронтально расположенными складками на два канала: «вторичную» уретру спереди и нижнюю часть влагалища сзади. Такой же точки зрения придерживается и В. Р. Линкевич (1969).

Наиболее распространено представление о происхождении влагалища из дистального отдела слившихся парамезонефральных протоков и мочеполового синуса (В. Г. Елисеев, Е. Ф. Котовский, 1961; Н. Н. Федорова, 1974; Е. П. Соловьева, 1972; Vilas, 1932; Meyer, 1937; Agogue, 1965; Tuchmann-Duplessis, 1974).

В результате исследования 8 плодов человека от 3 до 22 недель Agogue (1965) пришел к выводу о двойственной эмбриологической природе влагалища: мюллеровской — для верхней части и синусной — для нижней. В подтверждение своих выводов он привел клиническое наблюдение атрезии влагалища и аплазии парамезонефральных протоков в их конечном отделе при наличии куполообразной нижней части влагалища, происходящей из мочеполового синуса.

Сложность эмбриогенеза влагалища, а также частота пороков его развития у человека определяют необходимость изучения формирования влагалища в норме и при экспериментальных воздействиях.

Настоящий раздел работы выполнен на 108 зародышах белой крысы. Пятьдесят из них служили контролем, и 58 самок в возрасте от 15 до 22 суток получили 250 Р на 12—14-е сутки эмбриогенеза.

В контроле у зародышей 11 суток (длина 5 мм) обнаруживается мезонефрос. Его проток открывается в клоаку.

Закладка индифферентной половой железы выявляется у эмбрионов 13 суток (длина 9 мм). В этом же возрасте впервые определяется и закладка парамезонефральных протоков. На верхнем полюсе первичной почки в целомическом эпителии появляется несколько борозд (щелей). Края одной борозды смыкаются и образуют воронку. От нее вниз идет плотное клеточное скопление, которое не прослеживается дальше, а остается в верхних отделах мезонефроса.

У зародышей 14 суток (длина 9—10 мм) в клеточном сгущении возникает просвет. Так же, как у эмбрионов

человека, каудальный конец парамезонефрального протока у белой крысы отщепляется от протока мезонефроса в виде плотного клеточного тяжа, в котором вскоре обнаруживается просвет. У эмбрионов 14 суток (длина 11 мм) парамезонефральные протоки спускаются до входа в малый таз, располагаются в мочеполовой складке сначала латерально от мезонефрального протока, а перед входом в малый таз меняют направление из нисходящего на поперечное, пересекают спереди протоки мезонефроса и переходят на их медиальную поверхность, сближаясь друг с другом. В мочеполовой синус у зародышей в этом возрасте открываются только протоки мезонефроса. У эмбрионов 14 суток (длина 12 мм) парамезонефральные протоки спускаются в малый таз. Они подходят друг к другу, соприкасаются своими медиальными стенками. Каудальные концы протоков расходятся и погружаются в мезенхиму мюллерова бугорка. Эпителий дистальных концов парамезонефральных протоков прилежит к эпителию мочеполового синуса, но просветы их не сообщаются.

У зародышей 15 суток (длина 12—13 мм) начинается дифференцировка половой железы по мужскому или женскому типу. Женская половая железа несколько отстает в развитии от яичка. Дистальные концы парамезонефральных протоков открываются в мочеполовой синус двумя отверстиями справа и слева от мюллерова бугорка. Латерально и каудальнее от них в мочеполовой синус вступают протоки мезонефроса.

У эмбрионов 16 суток (длина 14 мм) ясно определяется пол. У самок в малом тазу между мочеполовым синусом и прямой кишкой располагается плотное сгущение мезенхимных клеток. В центре его лежат парамезонефральные протоки, имеющие широкий просвет, а по сторонам от них — спавшиеся и запустевшие мезонефральные. Парамезонефральные протоки, направляясь каудально, все больше сближаются друг с другом. Соединительнотканная перегородка между ними исчезает и остается один слой эпителиальных клеток (рис. 68, а). Подходя к мочеполовому синусу, парамезонефральные протоки меняют свое направление из нисходящего, продольного на передне-заднее, то есть, образуя дугу, они идут вентрально к мочеполовому синусу. Мюллеров бугорок уменьшается, на этом месте видно лишь мезенхим-

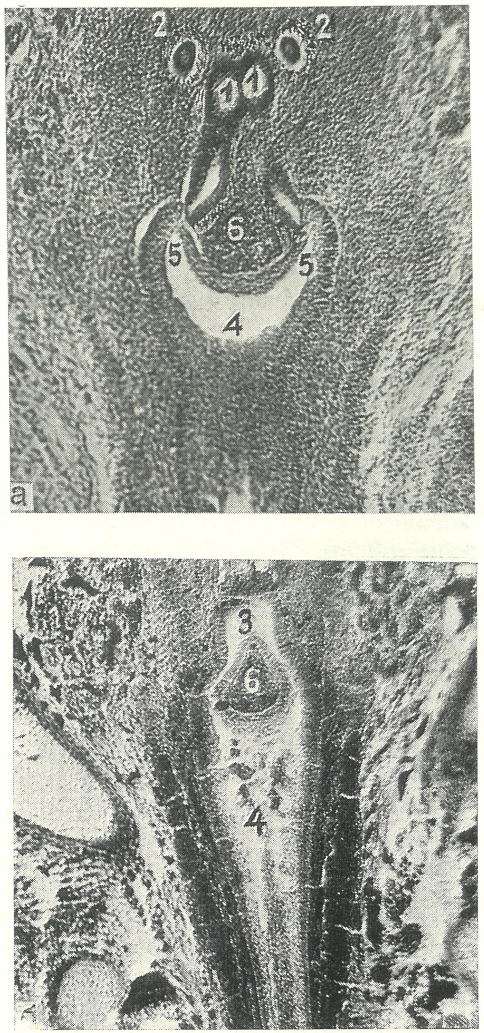


Рис. 68. Слияние каудальных концов парамезонефральных протоков у белой крысы 16 суток (14 мм — а), (18 мм — б):

Поперечные срезы: 1 — парамезонефральные протоки, 2 — проток мезонефроса, 3 — влагалище, 4 — мочеполовой синус, 5 — синовагинальная луковица, 6 — мезенхимное ядро. Импрегнация по Бильшовскому — Буке. Микрофото: × 56.

ное ядро. Мочеполовой синус краниально расширяется в виде конуса и формирует по сторонам от мезенхимного ядра два полых выступа в дорсо-краниальном направлении (синовагинальная луковица).

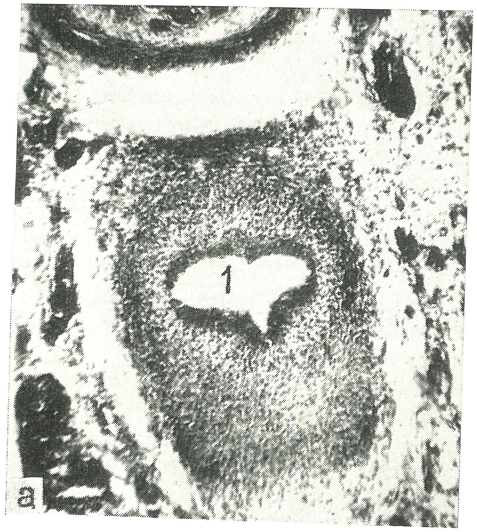
У зародышей 16 суток (длина 18 мм) медиальная перегородка утрачивается и парамезонефральные протоки в малом тазу сливаются в одну полость. Так как у крыс матка двойная, то одиночная полость слившихся парамезонефральных протоков является влагалищем (рис. 68, б). Оно открывается в мочеполовой синус. У эмбрионов 17 и 18 суток (длина соответственно 16,5—22 и 21—24 мм) происходит значительная пролиферация эпителия дорсальной стенки мочеполовой пазухи. Синусный эпителий заполняет дорсо-краниальные выпячивания мочеполового синуса и проникает в каудальный конец парамезонефральных протоков.

У зародышей 19 суток определяются две части влагалища. Верхняя, длиною 680 мкм, образовывается слившимися в одну полость парамезонефральными протоками (рис. 69, а). Этот отдел влагалища выстилается эпителием парамезонефральных протоков. Его каудальный конец суживается и покрыт синусным эпителием. Конечный участок мюллеровской части не имеет просвета, так как заполнен клетками синусного эпителия (рис. 69, б, 70). С этим слепым концом влагалища соединяются солидные эпителиальные тяжи синовагинальной луковицы. К ним подходят с латеральной стороны каудальные концы протоков мезонефроса, которые также лишены просвета и заполнены эпителиальными клетками. Каудальнее верхней части на протяжении 60 мкм влагалище формируется двумя латеральными солидными тяжами дорсо-краниальных выступов мочеполовой пазухи, между ними находится мезенхимное ядро (рис. 69, в, 70). Синовагинальные выступы каудально сливаются с нижней частью влагалища, отделившейся от мочеполового синуса (рис. 69, г, 70). Этот отдел влагалища имеет длину 200 мкм. На поперечных и фронтальных срезах прослеживается формирование нижней части влагалища из мочеполового синуса (рис. 71). На боковых стенках мочеполового синуса образуются фронтально стоящие складки, сближающиеся друг с другом. Эти складки затем сливаются и разделяют мочеполовой синус на две трубки: переднюю — мочеиспускательный канал и заднюю, заполненную эпителием,— нижнюю часть влагалища. У других эмбрионов 19 суток в каудальном конце мюллеровской части влагалища еще определяется медиальная эпителиальная перегородка и сохраняется узкий щелевидный просвет. Нижняя часть влагалища, образовавшаяся из мочеполового синуса, не круглой, а уплощенной, в виде полуокружности, формы. Каудальный конец нижней части влагалища не отделяется от мочеполового синуса и переходит в утолщенную эпителиальную выстилку дорсальной стенки синуса (рис. 70).

Таким образом, между двумя частями влагалища — верхней, развившейся из слившихся парамезонефральных протоков, и нижней, возникшей из мочеполовой пазухи, находится разделяющее их мезенхимное ядро. Это хорошо видно на сагиттальных срезах. Впереди оно сливается с уровагинальной, а сзади — с ректовагинальной соединительнотканными перегородками. Вид сплошного солидного эпителиального тяжа влагалище имеет только в боковых отделах, где обе части его объединяются дорсо-краниальными выпячиваниями мочеполовой пазухи.

У эмбрионов 20 суток (длина 36 мм) также хорошо выявляются две части влагалища и мезенхимное ядро между ними. Нижний отдел влагалища связывается с эпителием дорсальной стенки мочеполового синуса. Неразделившаяся часть мочеполового синуса — это преддверие влагалища. У рассматриваемых зародышей оно узкое и длинное. У эмбрионов 20 суток отмечается опускание органов малого таза. Опознавательным пунктом служит мезенхимное ядро между двумя частями влагалища. У зародышей крысы в возрасте 18 суток ядро локализуется на уровне переднего края лона, а на 20-е сутки оно опускается до его середины.

У новорожденной крысы длиною 36 мм каудальный конец вагины представлен сплошным эпителиальным тяжом, достигающим преддверия влагалища. Его образуют нижний конец мюллеровской части вагины и вся синусная его часть. Мезенхимное ядро в центре на уровне их соединения бесследно исчезает. У новорожденной крысы 40 мм влагалище имеет просвет по всей своей длине (рис. 72, а). В нижнем его отделе видны остатки осыпавшихся эпителиальных клеток (рис. 72, б). Полость влагалища значительно расширяется в поперечном направлении. На большем протяжении влагалище высти-



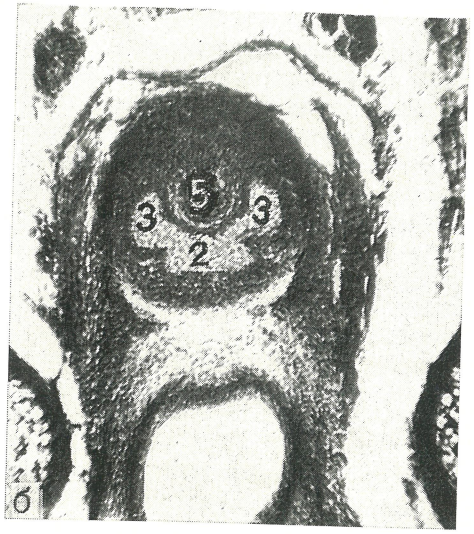
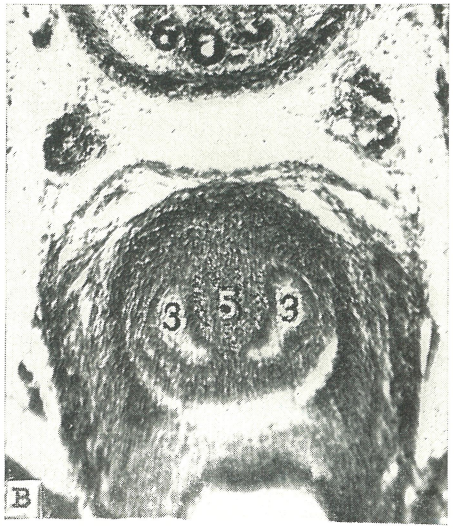
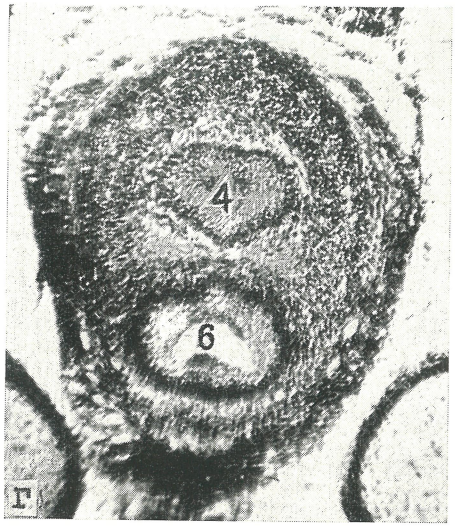


Рис. 69. Строение влагалища у зародыша белой крысы 19 суток:

а — мюллеровская часть, б — ее каудальный конец, в — на уровне соединения обеих частей, г — синусная часть влагалища. Серия фронтальных срезов: 1 — мюллеровская часть, 2 — эпителиальная окклюзия ее нижнего конца, 3 — синовагинальная луковица мочеполовой пазухи, 4 — синусная часть влагалища, 5 — мезенхимное ядро, 6 — уретра. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: × 56.





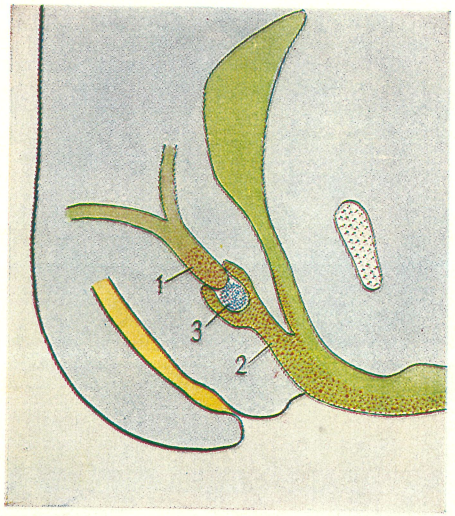


Рис. 70. Физиологическая атрезия закладки влагалища у белой крысы:

Окклюзия: 1 — каудального конца мюллеровской части, 2 — синусной части влагалища, 3 — мезенхимное ядро на уровне соединения двух частей влагалища (схема).

лается эпителием парамезонефральных протоков, в нижнем же отрезке эпителий многослойный плоский. Мезенхимное ядро не обнаруживается.

При исследовании эпителия влагалища у крыс в норме Е. А. Попова (1963) установила, что на 3-й день жизни крысы оно покрыто эпителием различного строения. В хвостовом отрезке (примерно $^1/_4$ влагалища) эпителий многослойный плоский с признаками ороговения. Большая же часть влагалища выстилается не кожным, а эпителием парамезонефральных протоков. Полученные нами данные вполне согласуются с вышеприведенными. Нижняя часть влагалища и мочеиспускательный канал окружаются общей, хорошо развитой поперечнополосатой мышцей промежности. Преддверие влагалища у новорожденной крысы расширяется в передне-заднем направлении и приобретает дефинитивную форму. В него открывается нижнее отверстие уретры, а нижний конец

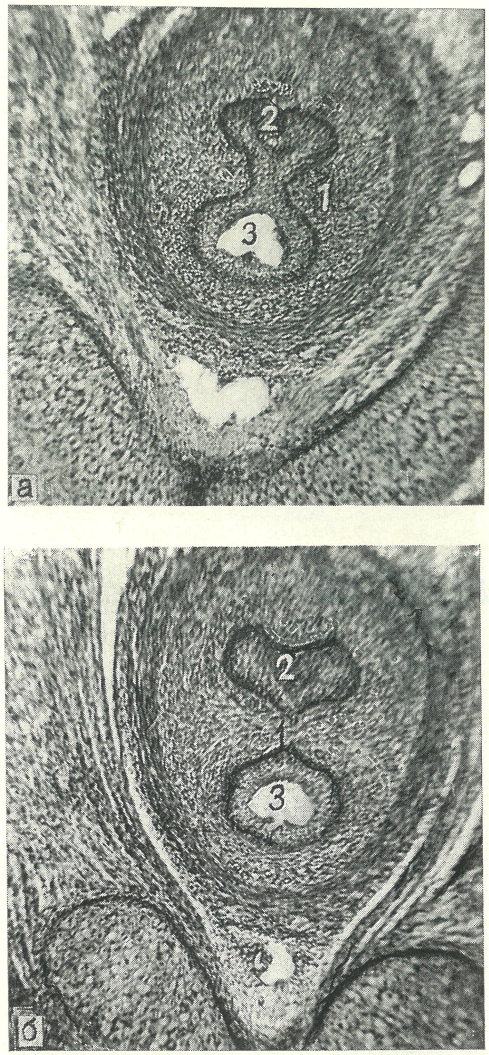


Рис. 71. Развитие нижней части влагалища из мочеполового синуса у зародыша белой крысы 19 суток (а, б):

Фронтальные срезы: 1 — фронтальная соединительнотканная перегородка, 2 — влагалище, 3 — уретра. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: ×80.

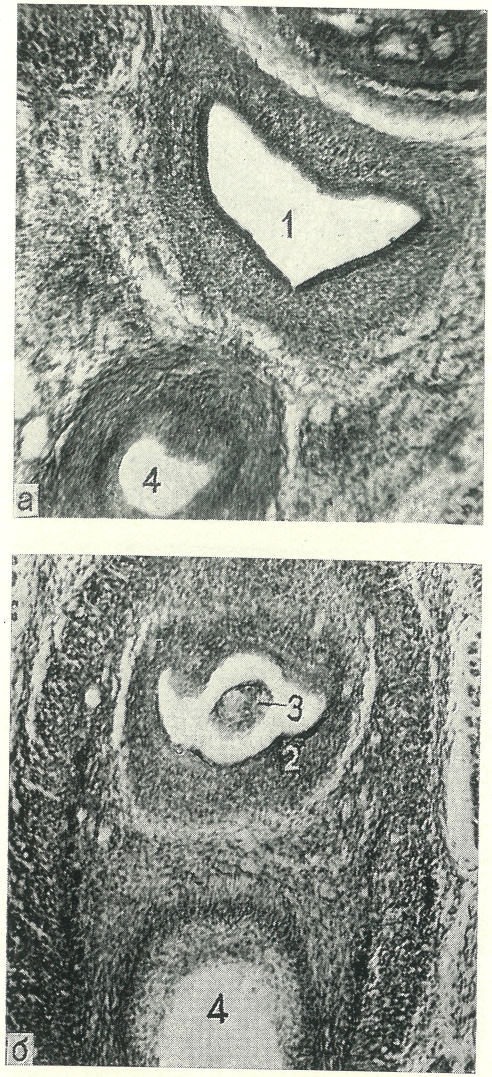


Рис. 72. Строение влагалища у новорожденной крысы 40 мм длины:

Поперечные срезы: 1 — верхняя часть, 2 — нижняя часть влагалища, 3 — отторгшиеся эпителиальные клетки, 4 — уретра. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото: × 56.

влагалища закрывается эпителиальной пластинкой — hymen.

Таким образом, влагалище у белых крыс развивается из двух источников: слившихся парамезонефральных протоков и мочеполового синуса. До рождения каудальный конец влагалища, формирующийся из парамезонефральных протоков, и нижняя его часть, отделяющаяся от мочеполового синуса, представляют собой солидный эпителиальный тяж. Только у некоторых новорожденных крыс происходит реканализация влагалища.

Эпителиальная окклюзия влагалища, так же как физиологическая атрезия входных отверстий дыхательной и пищеварительной трубок, может выполнять защитную функцию, предохраняя половые пути и полость брюшины плода от попадания в них околоплодных вод.

Изучение экспериментального материала показало, что ни у одного из 120 облученных животных обоего пола не обнаружено отсутствия закладки парамезонефральных протоков. У всех облученных зародышей, как и у контрольных эмбрионов, каудальный конец парамезонефрального протока отделяется от стенки протока мезонефроса в виде сплошного тяжа, в котором позднее появляется просвет. Muller с соавт. (1967) на основании клинических наблюдений, эмбриологических и экспериментальных данных пришел к заключению об индуцирующем влиянии протоков мезонефроса на развитие парамезонефральных. Установлено, что парамезонефральные протоки достигают урогенитального синуса, если протоки мезонефроса предварительно доходят до клоаки. Если же рост мезонефрального протока прекращается, то парамезонефральный останавливается на этом же уровне.

По данным контрольных исследований, проток мезонефроса, открывающийся в клоаку, имеется уже у зародышей на 11-е сутки эмбриогенеза. Облучение же на 12—14-е сутки не отражается на формировании парамезонефральных протоков. Эти результаты также косвенно свидетельствуют об индуцирующем влиянии мезонефральных протоков на дифференцировку парамезонефральных. Однако у всех облученных животных формирование парамезонефральных протоков было задержано. У контрольных зародышей на 15-е сутки эмбриогенеза парамезонефральные протоки в малом тазу соприкаса-

ются своими медиальными стенками, а их каудальные концы сообщаются с синусом по сторонам мюллерова бугорка. У облученных эмбрионов в этом возрасте парамезонефральные протоки в малом тазу широко отстоят друг от друга и не сообщаются с мочеполовым синусом. У контрольных самок 16 суток мезонефральные протоки спавшиеся, а парамезонефральные имеют широкий просвет, их каудальные концы сливаются в одну полость — влагалище (рис. 68).

У облученных на 12—14-е сутки и исследованных в возрасте 16—17 суток зародышей задержана инволюция протоков мезонефроса. Парамезонефральные и протоки мезонефроса одинакового калибра. Парамезонефральные протоки значительно у́же, чем у контрольных животных, и не объединяются в одну полость, между ними выявляется соединительнотканная перегородка (рис. 73, а).

В контроле у эмбрионов 16—18 суток мочеполовой синус расширяется в верхнем отделе, имеет вид конуса и образует два боковых дорсо-краниальных выступа. Эпителий дорсальной стенки синуса пролиферирует и заполняет собой дорсо-краниальные выступы. У облученных эмбрионов эти явления выражены слабо, а у некоторых самок мочеполовой синус развивается по мужскому типу, то есть расширение мочеполового синуса в виде конуса отсутствует, не отмечается и пролиферации эпителия дорсальной стенки синуса.

У всех зародышей 19 и 20 суток, облученных на 12—14-е сутки эмбриогенеза, наблюдается задержка формирования влагалища. Развита только верхняя его часть. Длина ее достигает 400—500 мкм, а в норме — 680 мкм. Местами здесь у облученных животных обнаруживаются остатки медиальной эпителиальной перегородки. Синусная часть влагалища представлена только солидными эпителиальными дорсо-краниальными выступами (рис. 73, б) и утолщением дорсальной стенки мочеполового синуса. Соединительнотканная перегородка еще не разделяет мочеполовой синус. В норме же нижняя часть влагалища, развившаяся из мочеполового синуса, у зародышей 19 суток имеет длину 200 мкм.

У одной самки в возрасте 20 суток выявлена агенезия синусной части влагалища. Ни синовагинальных выступов, ни утолщения дорсальной стенки мочеполового си-

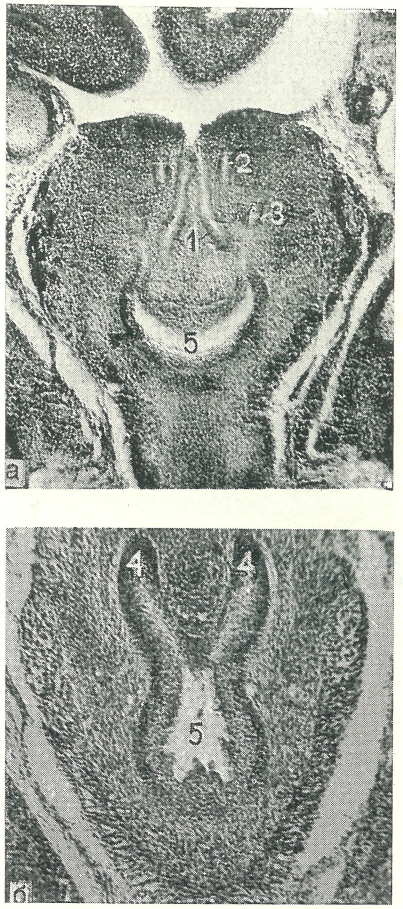


Рис. 73. Неслияние парамезонефральных протоков у зародыша самки 17 суток, облученной на 12-е сутки эмбриогенеза (а), синусная часть влагалища у самки 19 суток, подвергнутой воздействию на 14-е сутки эмбриогенеза (б):

Поперечные срезы: 1 — парамезонефральный проток, 2 — проток мезонефроса, 3 — постоянный мочеточник, 4 — дорсо-краниальные выпячивания мочеполового синуса, 5 — мочеполовой синус. а — Ниссль, б — гематоксилин-эозин. Микрофото: а — × 56,7, б — × 56.

нуса не установлено. Есть только закладка верхней части влагалища в виде слившихся парамезонефральных протоков. Она заканчивается на уровне внутреннего отверстия мочеиспускательного канала, соединяясь с остатком неразделившейся клоаки (рис. 67, а). Отсутствие синусной части влагалища сочетается с нарушением развития уроректальной перегородки, атрезией каудального конца прямой кишки, а также с повреждением мочевых органов в виде односторонней агенезии почки и гидронефроза другой почки в результате атрезии тазовой части мочеточника. У другой самки этого же помета формирование уроректальной перегородки не пострадало. Со стороны прямой кишки и влагалища не зафиксировано отклонений от нормы.

Половые железы у одних облученных зародышей 19—20 суток не имеют изменений ни в строении, ни в степени дифференцировки. У других определяется гипоплазия женской половой железы.

У всех исследованных новорожденных самок, облученных на 12—14-е сутки, есть закладки обеих частей влагалища. В верхней встречается медиальная эпителиальная перегородка. Обе части влагалища более узкие, чем у контрольных животных. Синусная часть влагалища у одних самок отделяется от мочеиспускательного канала на всем протяжении, то есть соединительнотканная перегородка разграничивает наружное отверстие уретры и нижний конец вагины (рис. 74, а). У других же самок такого разделения еще не происходит и нижний отдел влагалища связан с мочеполовым синусом.

У всех облученных новорожденных самок синусная и каудальный конец мюллеровской части влагалища представляют собой солидный эпителиальный тяж. Ни у одной из этих самок к моменту рождения не отмечено реканализации влагалища.

Наиболее сложным в развитии влагалища, как показали контрольные исследования, является место соединения двух его частей. Дистальный конец мюллеровской вагины резко суживается и отграничивается мезенхимным ядром от синусной. Соединение верхней части влагалища с нижней, синусной, происходит дорсо-краниальными боковыми выступами мочеполовой пазухи, которые проходят по обеим сторонам мезенхимного ядра и сливаются краниально с суженным дистальным кон-

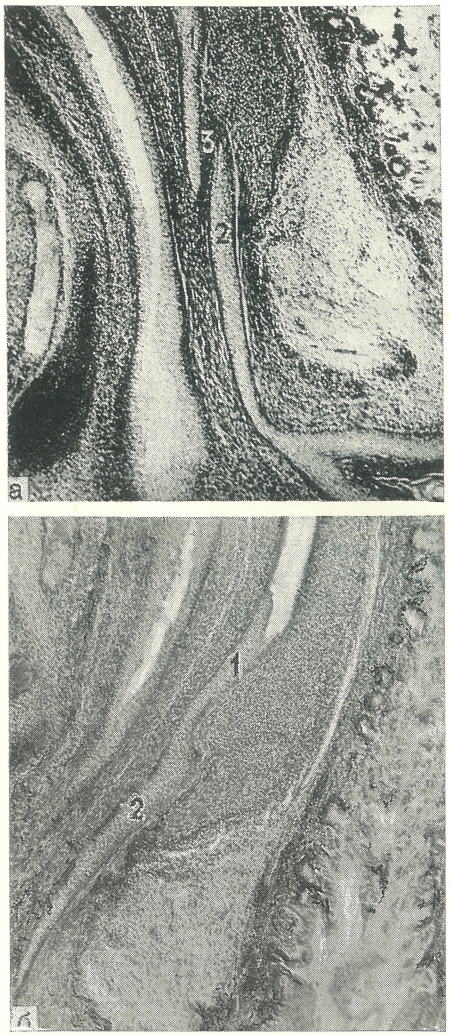


Рис. 74. Поперечная перегородка влагалища у новорожденной самки, облученной на 13-е сутки эмбриогенеза:

а — срединный сагиттальный, б — латеральный срезы. 1 — верхняя часть, 2 — нижняя часть влагалища, 3 — соединительнотканная перегородка. Бильшовский — Буке. Микрофото: × × 56,7.

цом верхней части вагины. Облучение на 12—13-е сутки приводит к нарушению развития этого участка. На месте мезенхимного ядра образуется соединительнотканная перегородка. Влагалище у таких новорожденных представляется сплошным эпителиальным тяжом только на латеральных срезах (рис. 74, б). На срединном срезе между двумя частями влагалища на месте бывшего мезенхимного ядра находится соединительнотканная перегородка, она вентрально сливается с уровагинальной, дорсально переходит в ректовагинальную перегородку (рис. 74, а). У некоторых облученных новорожденных самок мезенхимное ядро остается в виде едва заметной точки (рис. 75).

Наиболее частый порок развития женских половых путей — гименальная, или вагинальная, атрезия (Е. И. Беляев, 1964; А. М. Мажбиц, 1969; Л. А. Козлов, О. И. Линева, 1969). Врожденный стеноз влагалища чаще всего обусловливается наличием в нем поперечной перегородки (Е. И. Беляев, А. М. Мажбиц).

Локализация поперечной перегородки, по клиническим данным, может быть различной. А. Д. Козбагаров (1969) обнаруживал поперечные перегородки чаще всего в области нижней и средней трети влагалища. По мнению автора, этиологией их в большинстве случаев являются перенесенные в детстве заболевания — воспалительные процессы, дифтерия, оспа, корь.

По данным Л. А. Козлова, О. И. Линевой, поперечная перегородка влагалища врожденна. Выше поперечной перегородки они находили влагалище нормального строения. Deppisch (1972) считал, что перегородка чаще всего лежит на границе средней и верхней трети органа. По данным М. Д. Артемова (1972), поперечная перегородка влагалища встречается довольно редко. Располагается она в основном в нижней трети, но может быть и выше. Состоит из 2 листков слизистой оболочки, между которыми заложены волокна соединительной ткани, образующие иногда плотное кольцо.

Гистологическое исследование поперечной перегородки влагалища у двух девушек в возрасте 17 и 24 лет произведено Deppisch (1972). В обоих случаях результаты исследования были идентичными. Основу перегородки составляет соединительнотканная строма толщиной 2—3 мм. В ней содержатся кровеносные сосуды и

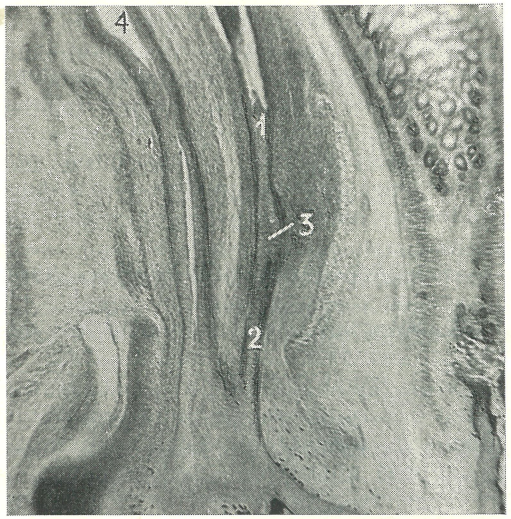


Рис. 75. Остаток мезенхимного ядра на уровне соединения мюллеровской и синусной частей влагалища у новорожденной крысы, облученной на 12-е сутки эмбриогенеза:

Сагиттальный срез: 1 — верхняя, 2 — нижняя части влагалища, 3 — остаток мезенхимного ядра, 4 — уретра. Бильшовский — Буке. Микрофото: × 56.

нервные пучки. Мышечных элементов не обнаружено. Воспалительных явлений не отмечено. Обе поверхности перегородки покрыты многослойным плоским эпителием. Рассматривая этиологию возникновения поперечной перегородки, автор отверг целый ряд причин. Неполная канализация солидной вагинальной пластинки не объясняет, по его мнению, наличия довольно мощной соединительнотканной основы перегородки. Ненормальное сращение парамезонефральных протоков с урогенитальным синусом, по мнению Deppisch, невероятно. Различная локализация поперечной перегородки свидетельствует против этого. Автор пришел к заключению, что этиология порока многообразна.

Не отвергая положения о возможном многообразии причин возникновения поперечной перегородки влагали-

ща, мы убеждены, что одна из них — это сохранение мезенхимного ядра на уровне соединения двух частей влагалища. Речь идет о нарушении нормального развития этого отдела влагалища под влиянием неблагоприятных тератогенных факторов. Различная локализация поперечной перегородки объясняется тем, что с возрастом происходит опускание органов малого таза и место соединения двух частей влагалища меняет свою локализацию.

В поперечной перегородке часто обнаруживаются отверстия — одно, два или больше (В. Е. Спиров, 1959; А. М. Мажбиц, 1969). Полученные результаты помогают понять это явление. Солидные эпителиальные тяжи, которые с обеих сторон от соединительнотканной перегородки объединяют обе части влагалища, могут канализироваться, и тогда образуются отверстия в перегородке.

Другие нарушения развития женских половых путей у облученных животных состоят в односторонней атрезии парамезонефрального протока в брюшной полости у новорожденной самки, облученной на 14-е сутки эмбриогенеза. Можно думать, что здесь не произошла канализация первичного солидного эпителиального тяжа каудального конца парамезонефрального протока.

В клинической литературе имеются многочисленные сведения о сочетании пороков половых и мочевых органов. Аномалии мочевых путей — аплазия почек, гипоплазия их, неполное удвоение почки, патология расположения, подковообразная почка, гидронефроз — наблюдаются вместе с различными нарушениями женских половых органов (Е. С. Туманова, 1958; Б. П. Плоткин, Н. Ф. Воронович, 1961; Л. Л. Либерман, 1966; А. М. Мажбиц, 1969; А. Н. Иванов, 1970; Muller с соавт., 1967; Г. И. Герасимович, Г. А. Лукашевич, С. С. Усоев, 1980). Е. С. Туманова из 60 больных с аплазией полового аппарата в 12 случаях обнаружила аномалии органов мочевой системы. Гипоплазия наружных гениталий, сплошной гимен, аплазия влагалища и матки сочетаются с патологией органов мочевой системы в виде удвоения и аплазии почек, расширения наружного отверстия уретры. По мнению А. М. Мажбиц (1969), пороки развития мочевой системы встречаются чаще всего с аплазией влагалища, при этом отсутствует только производное парамезонефральных протоков. Нижний отдел влагалища развит.

Мы у зародышей в возрасте 17 суток, облученных на 12—13-е сутки эмбриогенеза, выявили различные аномалии мочевых органов (агенезия почек и мочеточников, гипоплазия почек, неотделение постоянного мочеточника от протока мезонефроса). Сопоставление пороков развития мочевых и половых органов показало следующее. Агенезия почек отмечена у 4 эмбрионов 17 суток и у одной самки 20 суток. В трех случаях зародыши в возрасте 17 суток — мужского пола. Степень дифференцировки семенников у них не отличается от таковой у контрольных эмбрионов, а у некоторых самцов 17 суток, облученных на 12-е, эпителиальные клетки семенных канальцев, их ядра и ядрышки крупнее, чем у контрольных животных, белочная оболочка шире. Все эти признаки свидетельствуют об ускоренной дифференцировке мужской половой железы у некоторых зародышей после воздействия на них ионизирующей радиацией на 12-е сутки эмбриогенеза.

У двух самок с односторонней агенезией почки в возрасте 17 и 20 суток женская половая железа на стороне отсутствующей почки гипоплазирована. Ткань яичника состоит в основном из соединительнотканных элементов. У остальных облученных самок 17 суток женская половая железа слабо дифференцирована и носит скорее индифферентный характер, а половые пути у них, как уже указывалось, отстают в своем развитии. Других нарушений полового аппарата в этом возрасте не отмечено.

У плодов 19 и 20 суток, а также у новорожденных выявляются тяжелые повреждения мочевыводящих путей — неотделение постоянного мочеточника от протока мезонефроса, сохранение мочеточниковой мембраны, атрезия во внутристеночной и тазовой частях мочеточника, которые приводят к развитию гидроуретера и гидронефроза. Обнаружены также эктопия мочеточника, мегавезика, расширение уретры. Патология мочевыводящих путей сочетается у одной самки с агенезией синусной части влагалища при сохранении клоаки и атрезии прямой кишки. У всех остальных самок 19 и 20 суток наблюдается только отставание в становлении синусной части влагалища. У новорожденных самок повреждения мочевых путей сопровождаются задержкой реканализации солидного эпителиального тяжа каудального конца вла-

галища и врожденной его атрезией в виде поперечной соединительнотканной перегородки.

Подвести точный количественный итог сочетаний пороков развития мочевых органов и половых путей не представляется возможным, так как формирование влагалища к моменту рождения не заканчивается. У контрольных новорожденных самок влагалище еще не всегда освобождено от эпителиальной пробки, слои стенки его слабо дифференцированы: имеется только закладка гладкомышечных клеток на месте будущей мышечной оболочки. Эпителиальная окклюзия влагалища в этих случаях может разрешиться после рождения, как это наблюдается иногда и у человека (В. С. Груздев, 1920; Fischel, 1929). Вероятно, однако, и нарушение этого процесса у части облученных животных, что проявится врожденной атрезией влагалища.

Таким образом, рентгеновское облучение зародышей на 12—14-е сутки эмбриогенеза вызывает во всех случаях задержку развития влагалища: отстают слияние парамезонефральных протоков, рассасывание их медиальной перегородки, отделение синусной части влагалища от мочеполового синуса, реканализация солидного эпителиального тяжа.

Ионизирующая радиация, вызывающая на указанном этапе эмбриогенеза тяжелые повреждения мочевых органов, не способствует значительному повреждению половых путей. Не наблюдается отсутствия закладки парамезонефральных протоков или их неслияния. Более заметные нарушения обнаружены в формировании синусной части влагалища. Они выражаются в ее агенезии и атрезии в виде поперечной перегородки органа.

ГЛАВА 4

Функциональная анатомия физиологической атрезии органов в эмбриогенезе

В предыдущих главах проанализированы различные аспекты морфологии и функционального значения физиологической атрезии в органах пищеварительной, дыхательной и мочеполовой систем. Показаны начало, становление и инволюция фетальной окклюзии в пищеводе и 12-перстной кишке, гортани и наружных носовых отверстиях, в мочеточниках, мочеиспускательном канале, препуциальной щели, влагалище (рис. 76).

Физиологические атрезии рассматриваются как временно функционирующие структуры, обеспечивающие адаптацию зародыша к окружению амниотической жидкостью. Тот факт, что пролиферация эпителия, создающая окклюзию полости или отверстия, наблюдается во многих органах разных систем, дает основание оценить это явление как закономерное и универсальное. Вместе с тем атрезия отдельного органа или нескольких органов, связанных анатомически, может иметь местное значение для развития конкретного органа и одновременно оказывать влияние на формообразование зародыша.

Параметры фетальной окклюзии

Путем сопоставления различных параметров физиологической атрезии в органах разных систем сделаны обобщения, позволяющие определить функциональное

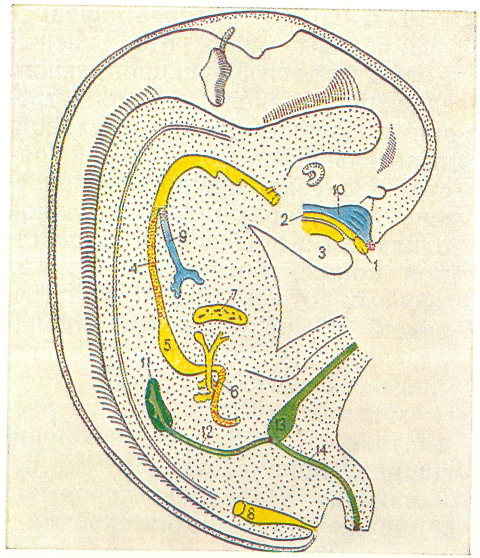


Рис. 76. Топография фетальной окклюзии органов зародыша человека (см. с. 2):

Пищеварительная система обозначена желтым цветом, дыхательная — синим, мочеполовая — зеленым, эпителиальная пролиферация — красными точками, эпителиальные мембраны — красными линиями. 1 — первичное нёбо, 2 — вторичное нёбо, 3 — нижнечелюстной отросток с языком, 4 — пищевод, 5 — желудок, 6 — 12-перстная кишка, 7 — печень, 8 — прямая кишка, 9 — гортань и трахея, 10 — полость носа, 11 — метанефрос, 12 — мочеточник, 13 — мочевой пузырь, 14 — уретра (схема).

значение изучаемого явления. В этом плане играют роль такие характеристики физиологической атрезии, как локализация эпителиального склеивания, постоянство образования, время начала и окончания, способ возникновения и редукции.

Так, органам дыхания свойственны постоянство формирования эпителиальной «пробки» у всех зародышей, точная ее локализация (во входе в гортань и в области наружных носовых отверстий) и четкий цикл появления, течения и ее инволюции. Постоянство наличия и места расположения фетальной окклюзии в органах дыхания объясняется имеющимися здесь зияющими полостями

гортани и наружного носа, которые на определенном этапе развития эмбриона должны быть закрыты. По-видимому, зиянием обусловливается и более длительное время их окклюзии по сравнению со сроками закрытия просветов пищевода и 12-перстной кишки.

В пищеварительной трубке отмеченные параметры менее стабильны. Место пролиферации эпителия, приводящей к сужению просвета пищевода, варьирует, равно как размеры и расположение вакуолей в эпителии, всегда сопровождающих здесь процесс физиологической атрезии. Увеличение эпителиального слоя в 12-перстной кишке создает «пробку» в разных ее отделах, но преимущественно в месте впадения протоков печени и поджелудочной железы, а также дистальнее этой области и при переходе в нисходящее колено кишечной петли. Как в пищеводе, так и в 12-перстной кишке наблюдается кранио-каудальное распространение эпителиальной окклюзии.

Постоянство локализации физиологической атрезии характерно и для органов малого таза: прямой кишки, влагалища, мочеиспускательного канала. Так, прямая кишка первоначально закрывается клоакальной мембраной, затем происходит выраженное сужение ее анального отдела до точечного или констатируется отсутствие просвета (эмбрионы человека 17—25 мм длины). У одного из трех исследованных зародышей 15 мм (№ 32) обнаружена полная эпителиальная окклюзия полости прямой кишки на всем ее протяжении.

Эпителиальная окклюзия всегда наблюдается в каудальном конце слившихся парамезонефральных протоков, из которых развивается влагалище. Отсутствие просвета в парамезонефральной части будущего влагалища отмечается почти у всех изученных эмбрионов человека 27—50 мм длины.

Обязательное возникновение физиологической атрезии уретры свойственно зародышам кошки и белой крысы. У эмбрионов кошки 12—14 мм пролиферирующие эпителиальные клетки полностью закрывают просвет каудального конца мочеполового синуса. У зародышей 20—25 мм имеет место полная эпителиальная обструкция нижней трети уретры, развившейся из мочеполового синуса, и всей ее губчатой части. Для эмбрионов белой крысы характерно постоянство окклюзии тазовой части

уретры в возрасте 16—18 суток утробной жизни. В губчатой части мочеиспускательного канала у зародышей 16 суток отмечается сужение просвета вследствие пролиферации эпителиального слоя слизистой; наружное отверстие уретры имеет вид сплошной эпителиальной пластинки.

У эмбрионов человека 20—27 мм длины эпителиальная окклюзия тазовой части уретры, формирующейся из мочеполового синуса, обнаруживается не всегда — из 30 зародышей этой величины эпителиальное склеивание констатировано только у 4. Оно локализуется всегда в самом каудальном конце мочеполового синуса. Отмечена также небольшая протяженность окклюзии — всего на 3—4 срезах. В губчатой части уретры выявляется утолщение эпителиальной выстилки слизистой оболочки за счет пролиферации эпителия. В области наружного отверстия уретры на головке полового члена до конца 3-го месяца внутриутробного развития имеется сплошная эпителиальная пластинка.

Временно́й фактор — сравнение сроков продолжительности физиологической атрезии в органах разных систем — также дает материал для оценки функционального значения этого явления. Органы пищеварительной, дыхательной и мочевой систем подвергаются фетальной окклюзии почти одновременно. Их закрытие начинается на 6-й неделе утробной жизни, завершается на 9-й. В органах половой системы — влагалище и препуциальной щели — фетальная окклюзия наступает позднее — по мере их становления. Так, склеивание вагины возникает на 10-й неделе. Просвет во влагалище, в том числе и в его части, образующейся из мочеполового синуса (Vilas, 1932; Meyer, 1937; Н. Н. Федорова, 1974; В. Р. Линкевич, 1968; O'Rahilly, 1977), появляется на 5-м месяце внутриутробной жизни, но не всегда сформирован к моменту рождения плода. Эпителиальные клетки могут склеивать стенки влагалища и в первые годы после рождения (В. С. Груздев, 1920; Fischel, 1929; Н. П. Левина, 1960).

Спайка внутреннего листка крайней плоти с головкой полового члена на 4-м месяце утробной жизни описана Н. П. Гундобиным (1906). Центральные клетки эпителиальной пластинки начинают распадаться к концу антенатального периода, так что возникает препуциальная щель, однако местами эпителиальное склеивание

остается и после рождения плода. С. Д. Терновский (1959) отметил, что у новорожденного имеются эпителиальные сращения по всей препуциальной щели, кроме наружного отверстия уретры. Этот физиологический фимоз существует до 2 лет. Н. П. Гундобин указывал на наличие физиологического фимоза до 7—8 лет. По нашим данным, у зародышей белой крысы мужского пола эпителиальное склеивание препуциальной щели сохраняется до конца утробной жизни (рис. 66).

Гетерохрония, особенно четко выражающаяся в продолжительности физиологического закрытия органов половой системы до конца утробной жизни и даже после рождения, объяснима с точки зрения концепции системогенеза П. К. Анохина (1966). В первую очередь реканализируются органы и отверстия, необходимые для жизнеобеспечения плода и новорожденного. Позднее это происходит с органами половой системы, функционирование которой наступает спустя продолжительное время после рождения.

Способ возникновения фетальной окклюзии в трубчатых органах, принадлежащих различным функциональным системам, имеет свои особенности. Протоки слюнных желез (Е. Ш. Герловин, 1964; А. Т. Олешкевич, 1977), носо-слезный канал (Cassady, 1952), протоки поджелудочной железы (Т. И. Шматова, 1971; А. П. Гвоздухин, 1973), желчные пути (В. Н. Круцяк, 1963), нижняя часть влагалища (Е. Н. Чайка, 1975) закладываются как солидные образования, последние потом канализируются. Ряд органов являются первично полыми, затем в них возникает эпителиальное склеивание, после обратного развития которого происходит вторичное восстановление просвета. Сюда относятся мочеточник, уретра, гортань, пищевод, наружные носовые отверстия. В последних трех органах фетальная окклюзия наступает почти одновременно: в гортани несколько раньше — у зародышей человека 11 мм, а в пищеводе и наружных носовых отверстиях — у эмбрионов 17—18 мм длины. После знакомства с работой Humphrey (1969), в которой показано значение эпителиальной «пробки» в наружных носовых отверстиях для формирования нёба, нам стала ясна роль аналогичных образований в гортани и пищеводе. Эпителиальная окклюзия входа в гортань и по протяжению пищевода не только отграничивает указанные органы от

амниотической жидкости, но и имеет значение в морфогенезе нёба.

Возникновение твердого нёба, разделившего общую рото-носовую полость,— один из поворотных моментов в эволюции позвоночных. Таким же важнейшим событием является палатогенез и в индивидуальном развитии зародыша. Палатогенез включает формирование и рост нёбных отростков, их горизонтализацию и срастание между собой (рис. 6). Этот процесс подвержен влиянию многих факторов, нарушение взаимодействия которых приводит к незаращению твердого нёба и образованию тяжелого уродства (В. С. Баранов, А. П. Дыбан, 1977). Ferguson (1978) различает внешние и внутренние факторы палатогенеза. При действии первых нёбные отростки играют пассивную роль и их горизонтализация совершается вследствие активности других органов. Сюда входят опускание языка в результате сокращения его мышц и более интенсивного роста нижней челюсти по сравнению с верхней, сдавление языка растущей каудально носовой перегородкой и первичным нёбом. В числе внешних факторов Ferguson называет также упомянутые выше данные Humphrey (1968, 1969) об опускании языка вследствие рефлексов открывания рта. Большое значение придается разгибанию головы зародыша, которое влияет на каудальное смещение нижней челюсти и языка. Разгибание же головы становится возможным после появления мионевральных контактов в мышцах затылочной области (Seinsch, 1974), роста шейных позвонков и т. д. К внутренним факторам палатогенеза относятся процессы, происходящие в самих нёбных отростках, главным из которых В. А. Соловьев (1975), Ferguson (1978) считают накопление мукополисахаридов. Последние, связываясь с водой, создают силу для поворота отростков.

Во взаимодействии комплекса внешних и внутренних факторов горизонтализации нёбных отростков для нашего исследования представляет интерес неоднократно упоминавшаяся гипотеза Humphrey о значении рефлексов открывания рта в образовании твердого нёба. Для достижения необходимого давления амниотической жидкости на нёбные отростки должны быть закрыты все отверстия, ведущие из общей носо-ротовой полости: наружные носовые, гортань и пищевод. В них почти одновременно

и возникает эпителиальная окклюзия, проявляющаяся по-разному в этих органах, что зависит от особенностей их строения (рис. 7). Поэтому можно допустить, что, во-первых, найдено объяснение значения изученных нами обструкций в эмбриогенезе. Эти временные структуры необходимы для нормального развития постоянных образований (твердое нёбо). Во-вторых, считавшаяся почти сто лет «загадочной» фетальная окклюзия наружных носовых отверстий, гортани и пищевода подтверждает правильность гипотезы Humphrey о формировании твердого нёба. Само собой разумеется, что при этом не отвергается роль других факторов палатогенеза.

Установлен разный способ обратного развития фетальной окклюзии органов даже в пределах одной системы. Так, в гортани вначале рыхлая ткань эпителиальной медиальной пластинки уплотняется и становится гомогенной, теряя свою клеточную структуру. После появления в ней горизонтальных трещин наступают резорбция и исчезновение склеивающей ткани. В наружных носовых отверстиях вслед за уплотнением эпителия «пробки» происходит ороговение его в центре, где он отличается от эпителия краевой части. Я. А. Винников, Л. К. Титова (1957) описали ороговение многослойного плоского эпителия преддверия носа у плода человека 6 месяцев. Затем в ороговевающем эпителии возникает щель — начинается открытие носовых отверстий. В пищеводе физиологическая атрезия проявляется в интенсивном образовании вакуолей в толще эпителиального пласта. После исчезновения вакуолей остается дефинитивный просвет органа. Для процесса реканализации 12-перстной кишки характерен разрыв эпителиальных перегородок. Освобождение влагалища от эпителиальных клеток после стадии солидного тяжа протекает путем осыпания их в просвет органа. Реканализация уретры, подобно пищеводу, связана с появлением в эпителиальной «пробке» гладкостенных полостей — вакуолей (рис. 3, б; 54, в). По-видимому, это объясняется принадлежностью эпителиального покрова пищевода и мочевых путей к тканям эпидермального типа.

Разный способ обратного развития физиологической атрезии обусловлен неодинаковыми свойствами эпителия органов и сроками возникновения в них фетальной окклюзии.

Эпителиальные мембраны и физиологическая атрезия

Одним из этапов обратного развития физиологической атрезии в трубчатых органах (протоки желез, мочеточник) является образование эпителиальных мембран — также временных структур в эмбриогенезе. Такие трубчатые органы, как протоки печени и поджелудочной железы, проток подчелюстной слюнной железы и мочеточник, при всей их кажущейся несопоставимости характеризуются общим способом установления сообщения с 12-перстной кишкой, ротовой полостью, мочевым пузырем соответственно. Так, после возникновения печеночного дивертикула и закладок поджелудочной железы у зародышей человека 9—12 мм длины отчетливо прослеживается соединение солидных протоков с 12-перстной кишкой, в которой также происходит интенсивная пролиферация эпителия. В последующем у эмбрионов 14—21 мм протоки канализируются. Оба протока проходят через толщу стенки кишки и достигают сгущения эпителия в ее просвете, то есть заканчиваются слепо. Далее отмечается постепенное освобождение кишки от эпителиальной окклюзии, но в месте впадения протоков сохраняется концентрация эпителиальных клеток (зародыши 23—30 мм). Они образуют эпителиальную мембрану, отделяющую протоки от полости кишки (рис. 14). Исчезновение мембран и действительное открытие протоков в освободившуюся от склеивания полость 12-перстной кишки наблюдается у эмбрионов 33—40 мм. Рассматриваемый процесс совпадает во времени с формированием ворсинок в 12-перстной и начале тощей кишок, репозицией физиологической пупочной грыжи, появлением у плода элементов сосательных и глотательных движений (Hooker, 1936; Л. Барт, 1951).

Закладка подчелюстной слюнной железы обнаруживается у зародышей человека 15 мм в виде незначительного утолщения в борозде между языком и дном ротовой полости (А. Т. Олешкевич, 1980). В последующем это утолщение приобретает вид овального тяжа; его задний конец растет вниз и назад в подлежащую мезенхиму. Из периферической части тяжа образуется собственно железа, а остальная его часть превращается в главный выводной проток, который не имеет просвета и является

солидным. Его канализация идет в направлении от периферии к ротовой полости. У эмбрионов 36 мм в области подъязычного сосочка определяется узкий просвет в протоке подчелюстной слюнной железы, то есть устанавливается связь железы с ротовой полостью.

Аналогичный способ открытия свойствен и мочеточнику. Закладка постоянного мочеточника у зародыша человека 10 мм длины отходит от дорсальной стенки протока мезонефроса. Мочеточник сохраняет просвет на всем протяжении и краниально заканчивается расширением — закладкой лоханки, от которой отделяются две большие чашечки. У эмбрионов 14 мм постоянный мочеточник отделяется от протока мезонефроса. Слепой эпителиальный тяж его нижнего конца подходит к мочеполовому синусу каудальнее и латеральнее протоков мезонефроса. Постоянные мочеточники отграничиваются от полости мочеполового синуса утолщенным слоем эпителия мочеполового синуса и собственным эпителием, которые образуют мочеточниковую мембрану. У зародышей 30—40 мм просвет мочеточника расширяется, мочеточниковая мембрана истончается. У плодов 40 мм (9 недель) мочеточники имеют просвет по всей длине и открываются в мочевой пузырь, а в их устьях обнаруживаются остатки мочеточниковой мембраны.

Приведенные наблюдения об установлении сообщения трубчатых органов с соответствующими полостями интересны не только одинаковым способом открытия их протоков — путем разрыва и исчезновения эпителиальных мембран. Они объединяются также синхронностью обратного развития указанных мембран, которое происходит на 9-й неделе — у эмбрионов человека 36—40 мм длины. В соответствии с периодизацией онтогенеза по Г. А. Шмидту (1968), 9-я неделя — это время завершения предплодного периода; последний характеризуется интенсивным анатомическим формированием органов. Заканчивается образование твердого нёба, и у плода появляются элементы сосательных и глотательных движений. Возникновение просвета в протоке подчелюстной слюнной железы наряду с началом ее секреторной деятельности (Е. Ш. Герловин, 1964) не только обеспечивает защиту ротовой полости зародыша от околоплодной жидкости, но и создает возможность для участия секрета в частичном расщеплении полученных из нее питатель-

ных веществ. В 12-перстной кишке к этому времени имеются необходимые условия для осуществления амниотрофного питания плода: пищевод по окончании его физиологической атрезии проходим, 12-перстная кишка также свободна от эпителиальной окклюзии, секрет печени и поджелудочной железы может поступать в кишку (мембраны протоков этих органов исчезли), есть первичные ворсинки для всасывания. Наконец, прорыв мочеточниковой мембраны, совпадающий с началом функционирования постоянных почек, также происходит на 9-й неделе.

Приведенные данные свидетельствуют о взаимозависимости в развитии всех систем зародыша и о его готовности к плодному периоду, когда совершается гистофизиологическая дифференцировка органов (Г. А. Шмидт, 1968). Таким образом, несопоставимые на первый взгляд органы — протоки печени и поджелудочной железы, проток подчелюстной слюнной железы и мочеточники — оказались взаимосвязанными не только единым способом их открытия в соответствующие полости, но и функционально, что может быть рассмотрено как пример корреляции в эмбриогенезе по И. И. Шмальгаузену (1969).

Здесь следует сказать более широко о значении эпителиальных мембран в эмбриональной жизни. Первоначально образующиеся глоточная и клоакальная мембраны отделяют полость первичной кишечной трубки у краниального и каудального концов зародыша от внешней среды. После прорыва этих мембран (на 3-й и 8-й неделях соответственно) происходит дифференцировка и развитие органов головного и хвостового концов эмбриона. В головном отделе вскоре в результате углубления парных обонятельных ямок формируются носо-ротовые мембраны, разрыв которых ведет к созданию первичных носовых полостей, первичных хоан и первичного нёба. Способ образования первичной ротовой и парных носовых полостей тождествен — путем углубления стомодеума и носовых ямок с последующим прорывом глоточной и носо-ротовой мембран.

Как было показано выше, ряд мембран возникает в течение эмбриогенеза позднее, по мере развития органов и протоков. Исчезновение этих мембран означает возможность поступления секрета желез в соответствующую полость. По данным Cassady (1952) о развитии

носо-слезного канала, канализация солидного эпителиального тяжа, закладывающегося в мезенхиме между боковым носовым и верхнечелюстным отростками, начинается у эмбрионов 32—36 мм и распространяется в краниальном и каудальном направлениях. Глазной конец носо-слезного канала освобождается и соединяет верхние и нижние канальцы с краем век, в нижнем же его конце сообщения с полостью носа нет, здесь до рождения плода сохраняется мембрана, отделяющая канал от нижнего носового хода. Мембрана и слизисто-желатинозная масса канала после первого вдоха ребенка не определяются (Н. Я. Похисов, 1959).

Некоторые анатомические образования, существующие в постнатальной жизни в норме, рассматриваются в литературе как мембраны, представляющие остаток эпителиального склеивания в эмбриогенезе. Сюда можно отнести девственную плеву, которую Bremer (1957) и другие авторы считают персистирующей в различной степени частью солидного влагалищного тяжа, имеющего место в эмбриогенезе, хотя, по данным некоторых исследователей (Jirasek, Zwinger, 1977), формирование девственной плевы значительно сложнее.

Из изложенного следует, что возникновение и обратное развитие мембран — распространенный в эмбриональной жизни физиологический факт. Мембраны наблюдаются в разные сроки пренатальной жизни и играют определенную роль в процессах органо- и гистогенеза. Будучи разного происхождения — то ли являясь результатом углубления первоначальных ямок (стомодеум, проктодеум, обонятельные ямки), то ли представляя одну из стадий редукции физиологической атрезии в эмбриогенезе,— мембраны всегда выполняют охраняющую функцию, отделяя на определенном этапе развития зародыша и плода полость от внешней среды или проток от места впадения. По мере роста эмбриона и наступления нового функционального состояния органов мембраны исчезают, в отдельных органах они остаются. Здесь имеется в виду барабанная перепонка, образующаяся в месте соприкосновения первого глоточного кармана и дна первой жаберной щели, куда между энто- и эктодермой проникает тонкий слой мезодермы. Как известно, у высших позвоночных и человека запирательные перепонки, формирующиеся на стыке глоточных карманов и жаберных щелей,

не разрываются (П. Я. Герке, 1957; Л. И. Фалин, 1976). По-видимому, барабанная перепонка, расположенная в глубине первой жаберной щели на границе с барабанной полостью, представляет собой сохраняющуюся в течение всей жизни мембрану, возникшую в филогенезе органа слуха.

При наличии отклонений от нормального преобразования мембран можно объяснить некоторые особенности строения в постнатальной жизни (вариабельность частоты добавочного панкреатического протока), а также некоторые виды патологии: атрезию анального отверстия, неперфорированную гимен. Имеются клинические наблюдения о недостаточной редукции мочеточниковой мембраны у человека (А. Я. Пытель, 1970), что приводит к нарушению уродинамики. Из изложенного следует, что знание определенных аспектов эмбриогенеза способствует объяснению вариантов нормы и некоторых видов врожденной патологии.

Причины и значение физиологической атрезии

В изученной литературе не найдено толкования солидной стадии в развитии органов на определенном этапе пренатального онтогенеза. Есть лишь некоторые указания на возможные причины физиологической атрезии. А. Г. Кнорре (1971), рассматривая вопрос о гистогенетических рекапитуляциях в эмбриогенезе, в качестве одного из примеров привел данные о временном закрытии просвета кишечной трубки. Первая специальная попытка дать объяснение некоторым группам эмбриологических факторов с позиций эволюции видов принадлежит А. М. Васюточкину (1945). Он, в частности, квалифицировал замыкание просвета пищевода у зародышей человека как рекапитуляцию такого же явления в пищеводе амфибий, связанного с процессами перестройки при метаморфозе. Закрытие просвета некоторых отделов кишечника в эмбриогенезе млекопитающих А. М. Васюточкин также объяснил рекапитуляцией этого процесса у предков позвоночных животных. Равным образом изменения эпителия пищевода в течение зародышевой жизни расценивались А. М. Васюточкиным и

А. Г. Кнорре как повторение пищеводом человека тканевого состава пищевода низших животных, возникающее в силу исторической преемственности процессов развития.

Таким образом, при трактовке физиологической атрезии органов в эмбриогенезе в качестве гистогенетической рекапитуляции вместе с тем необходимо подчеркнуть функциональное значение для развивающегося зародыша этих временно существующих структур. По мнению А. Г. Кнорре (1971), гистогенетические рекапитуляции имеют место там, где их наличие оправдано функционально или морфологически. Так, образование многослойного мерцательного эпителия в пищеводе плодов, которое является рекапитуляцией, но кажется на первый взгляд бессмысленным (А. М. Васюточкин, 1945), предположительно объяснялось Ф. Д. Марчуком (1968) как приспособление для продвижения в желудок плода заглатываемой им амниотической жидкости. Этому способствует и отрицательное давление в пищеводе (И. А. Аршавский, 1960). Поэтому многоводие матери — это косвенный признак атрезии пищевода плода (И. А. Аршавский, 1967; О. Л. Цимбал, 1968; Langman, 1975).

С точки зрения Э. Геккеля — А. Н. Северцова (1939), физиологические атрезии в эмбриогенезе — это ценогенозы, или полезные эмбриональные приспособления. Согласно взглядам И. А. Аршавского (1967), И. И. Шмальгаузена (1979), А. Г. Кнорре (1971), любые временные эмбриональные структуры появляются в результате адаптации эмбриона на данном этапе его развития к условиям существования. Конкретное приспособительное значение изучаемого нами феномена физиологической атрезии в эмбриогенезе многозначно. Универсальное возникновение эпителиального склеивания, наблюдаемое во внутренних органах и естественных отверстиях организма, является одним из способов отграничения зародыша от окружающей его амниотической среды. Оно продолжается до достижения органами определенного этапа гистогенеза и соответственно наступления нового функционального состояния. По-видимому, эпителиальная окклюзия влагалища, так же как и физиологическая атрезия входных отверстий дыхательной и пищеварительной трубок, может выполнять защитную функцию, предохраняя половые пути и полость брюшины от попадания околоплодных вод. Одновременно физиологиче-

скую атрезию органов, занимающих пограничное положение, допустимо оценивать и как способ защиты амниотической жидкости от продуктов жизнедеятельности плода. Так, сужение или закрытие анального отдела прямой кишки сначала эпителиальными клетками, а затем наружным и внутренним сфинктерами вследствие их опережающей невротизации (А. П. Амвросьев, 1970) объясняется значением прямой кишки во внутриутробном периоде развития для удержания содержимого и предотвращения загрязнения околоплодных вод.

Следует учитывать также приведенные выше данные о формообразующем влиянии эпителиального склеивания гортани, пищевода и наружных носовых отверстий на твердое нёбо. Таким образом, физиологическую атрезию можно рассматривать как проявление коррелятивной связи рекапитулируемых образований с развитием жизненно важных структур зародыша (А. Г. Кнорре, 1971).

Возвращаясь к вопросу о многозначности приспособительного значения физиологической атрезии, укажем, что окклюзированная уретра оказывает влияние на гистогенез мочевого пузыря. Раннее функционирование органов выделения эмбриона играет роль в осморегуляции. Провизорным органом выделения и газообмена является и аллантоис, для которого характерна ранняя специфическая дифференцировка (П. П. Иванов, 1945). Выделяемая первичными почками жидкость по протокам мезонефроса попадает в мочеполовой синус, а оттуда в аллантоис. Последний у человека, как и у всех приматов, слепо заканчивается в мезенхиме, не достигая хориона (Г. А. Шмидт, 1953; Clara, 1955; Boenig, 1962; Arey, 1968). Каудальный отдел тазовой части мочеполового синуса, из которого образуется часть уретры, подвергается эпителиальной окклюзии. В это время мочеточники отделены от полости мочевого пузыря мочеточниковой мембраной. В замкнутом пространстве аллантоиса накапливается жидкость, что приводит к расширению его полости на месте будущего тела мочевого пузыря. Возможно, это способствует дифференцировке всех слоев стенки пузыря, в частности мышечной оболочки. Ко времени прорыва мочеточниковой мембраны m. detrusor vesicae хорошо развит. Прорыв мочеточниковой мембраны и реканализация уретры совпадают во времени с началом функционирования постоянных почек.

Эпителиальная пролиферация в органах имеет местное значение для внутреннего моделирования соответствующих полостей. Так, обратное развитие эпителиальной окклюзии 12-перстной кишки связано с образованием эпителиального покрова ворсинок, в гортани — с формированием гортанных желудочков и эпителия голосовых связок.

Видовые особенности фетальной окклюзии

Согласно правилу К. М. Бэра, видовые особенности в онтогенезе появляются позднее других признаков, обусловливающих зародышевые сходства. Установлены видовые особенности физиологической атрезии, которые, как и само явление фетальной окклюзии, должны иметь функциональное значение. Видовым особенностям физиологического закрытия гортани свойственны и морфологическое, и временно́е выражение. У эмбрионов млекопитающих (кошка, собака, белая крыса) всегда сохраняется сообщение глотки с трахеей в заднем отделе склеивающей эпителиальной пластинки в виде глоточно-трахеального канала. У зародышей человека такое сообщение отсутствует. Заслуживает внимания вопрос о длительности существования склеивающей эпителиальной пластинки в гортани у эмбрионов белой крысы. Она исчезает только на 19-е сутки внутриутробного развития, то есть накануне рождения плода. Это объясняется, по-видимому, отсутствием у зародышей белой крысы других механизмов защиты дыхательных путей от амниотической жидкости, какие имеются у человека (сближенные клиновидные бугорки, набухшая слизистая гортанного возвышения, сомкнутая голосовая щель при внутриутробных дыхательных движениях).

Интересно отметить, что для белой крысы как вида вообще характерно сохранение фетальной окклюзии в течение длительного времени. Так, реканализация тазовой части уретры происходит на 19-е сутки эмбриогенеза, полное открытие мочеиспускательного канала и его наружного отверстия отмечается у новорожденной крысы. Наружное отверстие уретры у плода человека появляется в 5 месяцев (Fischel, 1929), то есть в середине утробной

жизни. Видовая особенность канализации главного выводного протока подчелюстной слюнной железы у белой крысы заключается в том, что проксимальная часть протока, прилежащая к слизистой ротовой полости, остается закрытой эпителиальной мембраной до периода новорожденности (А. Т. Олешкевич, 1980).

Указанные особенности поздней реканализации органов белой крысы объясняются, по-видимому, коротким внутриутробным периодом развития этого вида. Белая крыса относится к незрелорожденным животным, становление органов которых продолжается и после рождения.

Видовые различия физиологической атрезии пищевода наиболее выражены в явлении вакуолеобразования. Так, у эмбрионов собаки оно весьма быстротечно — констатируется только у зародышей 16—16,5 мм длины. У последующих по величине эмбрионов (22—30 мм) вакуоли в эпителиальном слое пищевода не обнаруживаются, но всегда имеются в области грушевидных карманов глотки. У зародышей белой крысы в течении физиологической атрезии пищевода вакуолеобразования не отмечается. Если правомерна наша гипотеза о взаимосвязи физиологической непроходимости пищевода с формированием твердого нёба, то с учетом строго определенного и ограниченного времени палатогенеза у белой крысы — 2,4 часа (Ferguson, 1978) можно думать, что процесс вакуолеобразования в пищеводе также весьма краток.

Видовые особенности физиологической атрезии выявляются также у животных разных классов, что объясняется их биологическими особенностями. Так, длительное сохранение физиологической атрезии гортани и пищевода у эмбрионов крокодила и змеи до момента их вылупления из яйца вызвано продолжительным пребыванием зародышей в скорлупе (Reese, 1926).

Реканализация органов как результат физиологической деструкции клеток

Как уже отмечалось, явление фетальной окклюзии в органах разных систем имеет определенный цикл. Начало его обеспечивается пролиферацией эпителиальных клеток, создающих обструкцию органа или отверстия. Далее следует ряд преобразований эпителиальной ткани, и, наконец, по выполнении соответствующей функции эти временные эпителиальные структуры исчезают. Происходящие при эпителиальной окклюзии в органах зародышей изменения — будь то фаза пролиферации, характеризующая развитие процесса, или фаза редукции — протекают в окружении нормальных клеток и тканей без признаков некроза или воспаления. Не случайно рассматриваемое явление названо физиологической атрезией. Один из основоположников изучения нормальных деструктивных преобразований в эмбриогенезе Glücksmann (1930) указывал, что в эпителиальных органах зародышей гибель клеток настолько резко выражена, что может считаться таким же активным и неотъемлемым процессом морфогенеза, как и размножение клеток (цит. по И. И. Орловой, 1972). В числе фактов физиологической дегенерации Glücksmann (1951) привел образование отверстий полых органов и просветов в солидных закладках органов, например при регрессии глоточной, клоакальной, жаберных мембран, появление просвета в закладках слюнных и других желез, формирование просвета в закладке влагалища и т. д.

На основании литературных и собственных данных С. С. Лагучев (1963) описал деструктивные процессы в эмбриональном развитии. При этом деструкция, способствующая образованию перечисленных выше органов, рассматривается автором как физиологическая гибель клеток, сопровождающая течение морфогенеза. Она играет роль в облегчении хода формообразования. Forsberg, Källen (1968; цит. по И. И. Орловой, 1972) клеточную гибель в онтогенезе отождествили по значению с такими прогрессивными изменениями, как клеточная дифференцировка и клеточное размножение. По мнению Saunders (1966), деструктивные изменения в эмбриогенезе генетически детерминированы и контролируются теми же механизмами, что рост и морфогенез. В этой связи укажем на наше наблюдение своевременного прорыва мочеточниковой мембраны у зародыша кошки 27 мм длины при аплазии постоянных почек и, следовательно, отсутствии их функционирования. Этот факт свидетельствует о запрограммированности физиологических дегенеративных процессов. Glücksmann и другие авторы представляли физиологические деструкции

в качестве скульптора, придающего форму дефинитивному органу.

На основании сказанного мы считаем возможным характеризовать физиологическую атрезию в эмбриогенезе как генетически обусловленную интенсивную пролиферацию эпителиальной ткани с последующей деструкцией клеток.

Избыточная или недостаточная физиологическая дегенерация клеток приводит, по мнению Glücksmann (1951), к образованию врожденных пороков развития. Г. И. Лазюк (1979) также указывал, что физиологическая гибель клеток происходит во многих органах в течение их окончательного формирования. Она отмечается, в частности, при реканализации кишечной трубки в нормальном эмбриогенезе. Задержка физиологического распада клеток или замедление их рассасывания может приводить к атрезиям. Г. И. Лазюк (1979) рассматривал такой процесс как основной механизм тератогенеза на уровне тканей.

Эмбриональная окклюзия и врожденные пороки

В начале века Tandler (1900) и Kreuter (1905) высказали предположение о возможности формирования врожденных атрезий и стенозов органов на основе персистирования физиологической атрезии в эмбриогенезе. Имеются и другие теории возникновения врожденных атрезий в производных кишечной трубки (сосудистая недостаточность) (Louw, Barnard, 1955; Louw, 1959). Этот вопрос обсужден в соответствующих главах.

Учитывая различные факторы образования врожденных атрезий и стенозов органов, приведем здесь косвенные доказательства возможной связи физиологических атрезий с врожденными пороками. В пользу этого свидетельствует локализация врожденных атрезий (по данным патоморфологической и клинической литературы) в тех местах и органах, которые подвержены физиологической атрезии в эмбриогенезе. Сюда относятся пищевод, 12-перстная и тонкая кишки, прямая кишка, желчный пузырь и желчные протоки (Е. И. Семенова, 1957; Г. А. Баиров, 1959; И. Т. Аснач, 1964; Szentpetery, 1964;

В. Н. Круцяк, 1963, 1968), гортань, наружные носовые отверстия и хоаны, наружный слуховой проход (Н. П. Гундобин, 1906; Fischel, 1929; Grosser, 1945; А. Ф. Тур, 1955), веки и слезные пути (Cassady, 1952; Н. Я. Похисов, 1959; П. В. Дунаев, 1960; Др. Бобев, И. Иванова, 1967), а также мочеточник, уретра, влагалище и препуциальная щель (Н. Н. Федорова, 1974; Chwalla, 1927).

Другим косвенным доказательством происхождения врожденных атрезий органов на почве сохранения фетальной окклюзии является сходство форм физиологической и врожденной атрезий. Так, врожденная атрезия гортани выражается в ее обструкции поперечной мембраной на уровне голосовой щели (Holinger с соавт., 1965), что соответствует картине физиологической атрезии. Многообразию форм и уровней физиологической атрезии пищевода и 12-перстной кишки в эмбриогенезе соответствует такое же многообразие форм их врожденной атрезии (Boyden, Cope, Bill, 1967; Г. А. Баиров, 1968). Разумеется, микроморфология физиологической и врожденной атрезий не сопоставима в деталях, так как картина физиологической атрезии, не подвергавшейся своевременно в эмбриональной жизни обратному развитию, к рождению плода изменяется и усложняется. И эмбриональные и врожденные атрезии характеризуются отсутствием воспалительных явлений (Hempel, 1956; Adler, 1963; Kelley с соавт., 1968; Deppisch, 1972).

На общность процесса реканализации в разных органах указывают и имеющиеся в литературе данные о врожденных удвоениях органов. Врожденные удвоения (пищевод, разные отделы кишки, желчный пузырь и желчные пути, слезные точки и слезные канальцы) описаны в органах, подверженных физиологической атрезии в эмбриогенезе. Согласно Bremer (1957), С. Я. Долецкому, А. Г. Пугачеву (1968), Langman (1975), удвоение возникает при реканализации трубчатого органа двумя параллельными рядами. В монографии приведены собственное наблюдение удвоения мочеточника у зародыша кошки, несколько случаев дупликатуры тонкой кишки у эмбрионов собаки, кошки, человека. Косвенным подтверждением того, что появление удвоений вызывается неправильно протекающей реканализацией кишки, служат клинические данные об одновременной с удвоением

атрезии параллельного просвета пищевода (Kelley с соавт., 1968) и кишки (Ш. С. Ишимов, 1969).

Прямым доказательством правильности гипотезы возникновения врожденных атрезий на почве неразрешившихся физиологических окклюзий в эмбриогенезе является направленное экспериментальное воздействие на зародыши повреждающим агентом, которое приводит к задержке реканализации или образованию врожденной атрезии.

Один из патогенетических механизмов формирования порока — это нарушение дифференцировки тканей под влиянием тератогенов. Прекращение дифференцировки может произойти на любом этапе развития, что повлечет за собой персистирование эмбриональных структур.

Рентгеновское облучение самок белой крысы, произведенное на 12—14-е сутки беременности, привело к образованию у потомства этих животных врожденных атрезий органов мочеполовой системы и прямой кишки. Сужению или закрытию подвергаются те отделы мочевыводящих и половых путей, прямой кишки, которым в нормальном эмбриогенезе присуща физиологическая атрезия.

У части облученных крыс сохраняется мочеточниковая мембрана, выявляется атрезия внутристеночной и тазовой частей мочеточника, которые вызывают развитие гидроуретера и гидронефроза у новорожденных. Атрезия прямой кишки сочетается с нарушением преобразований уроректальной перегородки. Сохранение мочеточниковой мембраны и атрезия мочеточника во внутристеночной и тазовой частях у крыс и мышей при рентгеновском облучении и при затравке их матерей различными химическими веществами наблюдались и другими авторами (Monie, 1977).

Реканализация уретры в нормальном эмбриогенезе у крысы отмечается на 19-е сутки антенатальной жизни. Наличие эпителиальной «пробки» в уретре у облученных животных в возрасте 21—22 суток можно рассматривать как задержку развития, и реканализация возможна вскоре после рождения плода. В некоторых случаях под влиянием облучения реканализации может не произойти и в постнатальном периоде, что приводит к врожденной атрезии уретры. Окклюзия будет располагаться в том отделе уретры, который является производным мочеполового синуса у плодов обоих полов или в области наружного отверстия на головке полового члена у самцов. Атрезия прямой кишки, мочеточников с обеих сторон или атрезия уретры несовместимы с жизнью. Поэтому облученные в период большого органогенеза животные нежизнеспособны и погибают вскоре после рождения или уничтожаются самкой сразу после родов (Э. Г. Ломовская, Е. И. Воробьева, 1957; Л. А. Плодовская, 1960; Hicks, 1953; Ф. Б. Шапиро, Н. К. Жигач, И. П. Арман, 1960; Е. А. Какушкина, Л. А. Плодовская, 1960; Л. Б. Рассел, 1960; Е. Н. Чайка, 1966).

Рентгеновское облучение вызывает задержку реканализации эпителиальной окклюзии влагалища. Ни у одной новорожденной крысы влагалище не было свободно от эпителиального склеивания. Реканализация влагалища у облученных животных может произойти после рождения, как это наблюдается иногда у человека в норме (В. С. Груздев, 1920; Fischel, 1929). Бывает, однако, и нарушение этого процесса у части облученных крыс, что в последующем постнатальном развитии приводит к атрезии влагалища.

У некоторых облученных животных наряду с эпителиальной окклюзией дистального конца вагины образуется поперечная соединительнотканная перегородка, основа которой — сохраненное мезенхимное ядро на уровне соединения двух частей влагалища. Клинические данные о локализации и гистологическом строении перегородки (М. Д. Артемов, 1972; Deppisch, 1972) подтверждают высказанное предположение.

Таким образом, задержку реканализации можно рассматривать как «остановку» нормального процесса инволюции физиологической атрезии на определенной стадии развития. Следовательно, окклюзия мочевых, половых органов и прямой кишки, возникающая под влиянием рентгеновского облучения и других повреждающих факторов, является подтверждением теории о причине образования врожденных атрезий на почве персистирующих физиологических обструкций в эмбриогенезе. Вместе с тем эти данные показывают, что рентгеновское облучение наряду с уже известными тератогенными воздействиями может вызывать формирование врожденных атрезий органов.

* * *

Исследованная фетальная окклюзия есть проявление адаптации зародыша к конкретным условиям развития.

Физиологические атрезии представляют собой временно функционирующие структуры, которые возникают и исчезают в органах пищеварительной, дыхательной и мочеполовой систем на определенных этапах эмбриогенеза. Изучение морфологических и временны́х параметров физиологической атрезии в разных функциональных системах позволило обосновать значение указанного феномена. Фетальная окклюзия способствует приспособлению эмбриона к развитию в окружении амниотической жидкости. Происходящие в органах структурные изменения, рассматриваемые в сопоставлении с процессами морфогенеза и становлением физиологических функций плода, есть выражение морфофизиологических взаимосвязей в онтогенезе. Солидная стадия в развитии органов, квалифицируемая как гистогенетическая рекапитуляция, играет важную роль в формообразовании зародыша.

Инволюция эпителиальной окклюзии, сопровождаемая физиологической деструкцией клеток, имеет значение для окончательного формирования органов. Направленное воздействие на эмбрион — рентгеновское облучение, которое вызывает задержку реканализации или образование врожденной атрезии, доказывает правильность гипотезы о возникновении врожденных атрезий на почве неразрешившихся физиологических окклюзий в эмбриогенезе.

Литература

Амвросьев А. П. Закономерности развития иннервации толстого кишечника в эмбриогенезе человека и млекопитающих. Мн., 1970.

Анохин П. К. Системогенез как общая закономерность развития функций в эмбриогенезе.— В кн.: Очерки по физиологии плода и новорожденного. М., 1966, с. 9—31.

Артемов М. Д. Ромбовидная пластика поперечной перегородки влагалища.— Акушерство и гинекология, 1970, № 10, с. 67—68.

Аршавский И. А. Физиология кровообращения во внутриутробном периоде. М., 1960.

Аршавский И. А. Очерки по возрастной физиологии. М., 1967.

Бажанов А. Н. Свойства и особенности пищеводного эпителия. Алма-Ата, 1978.

Баиров Г. А. Хирургия пороков развития у детей. Л., 1968.

Баландин К. Н., Базаров А. Ш. Стеноз 12-перстной кишки у ребенка.— Хирургия, 1972, № 6, с. 142.

Баранов В. С., Дыбан А. П. Анализ механизмов развития некоторых эмбриональных зачатков при помощи тератогенов.— В кн.: Внешняя среда и развивающийся организм. М., 1977, с. 325—335.

Барт Л. Эмбриология. М., 1951.

Бобев Др., Иванова Ив. Болезни новорожденного. София, 1967.

Бодемер Ч. Современная эмбриология. М., 1971.

Бодяжина В. И. Очерки по физиологии плода и новорожденного. М., 1966.

Бок М. Ф. Об особенностях развития пищевода у человека и их роли в возникновении аномалий.— Докл. АН СССР, 1965, вып. 160, № 6, с. 1437—1440.

Бухарцева Р. А. К вопросу о строении мочевого пузыря в предплодном периоде у человека.— В кн.: Эмбриогенез органов человека. Тр. Астрах. мед. ин-та. Волгоград, 1974, т. 21, с. 83—84.

Валькер Ф. И. Возрастные особенности мочевой системы человека.— Тр. военно-мед. академии РККА им. С. М. Кирова, 1936, т. 7, с. 183—191.

Васюточкин А. М. К проблеме гистологической рекапитуляции.— Тр. ВММА. Л., т. 5, ч. 1, 1945, с. 127—175.

Винников Я. А., Титова Л. К. Морфология органа обоняния. М., 1957.

Волкова О. В., Пекарский М. И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М., 1976.

Волощенко А. А. О функции нефронов первичной и вторичной почек в период внутриутробного развития.— В кн.: Регуляция функции почек и водно-солевого обмена. Барнаул, 1968, вып. 1, с. 75—83.

Вольф Э. Специфические межтканевые взаимодействия в организме.— Арх. анатомии, 1971, № 1, с. 16—27.

Гапеев И. А. Материалы к вопросу об иннервации тонкого отдела кишечника человека.— В кн.: Вопросы морфологии периферической нервной системы. Мн., 1958, вып. 4, с. 118—128.

Гвоздухин А. П. Некоторые данные об эмбриональном развитии поджелудочной железы человека.— Тр. Крым. мед. ин-та. Харьков, 1973, т. 49, с. 59—60.

Герасимович Г. И., Лукашевич Г. А., Усоев С. С. Пороки развития женских половых органов.— Здравоохранение Белоруссии, 1980, № 2, с. 18—19.

Герке П. Я. Частная эмбриология человека. Рига, 1957.

Герловин Е. Ш. Некоторые закономерности гистогенеза переднего отдела пищеварительной системы человека.— В кн.: Проблемы современной эмбриологии. Л., 1956, с. 281—288.

Герловин Е. Ш. О развитии и функции больших слюнных желез человека в эмбриональном периоде.— В кн.: Проблемы современной эмбриологии. М., 1964, с. 457—462.

Голигорский С. Д., Штанько Л. В. Аномалии развития нижних мочевых путей.— В кн.: Основы детской урологии и нефрологии. Киев, 1973, с. 85—117.

Голубева Е. Л. Формирование центральных механизмов регуляции дыхания в онтогенезе. М., 1971.

Грачева М. С. Морфология и функциональное значение нервного аппарата гортани. М., 1956.

Гундобин П. Н. Особенности детского возраста. Спб., 1906.

Давлетова Л. В. Биология развития органов пищеварения жвачных и всеядных животных. М., 1974.

Давтян Э. М. Удвоение пищеварительной трубки у детей.— Тр. Ереван. мед. ин-та. Ереван, 1965, вып. 14, с. 491—497.

Демидчик М. В., Пилотович В. С., Солоненко А. Д. Эктопия мочеточника в шейку мочевого пузыря.— Здравоохранение Белоруссии, 1973, № 3, с. 76—77.

Долецкий С. Я., Пугачев А. Г. Непроходимость пищеварительного тракта у новорожденных. М., 1968.

Духанов А. Я. Урология детского возраста. Л., 1968.

Жданов Д. А. Лекции по функциональной анатомии человека. М., 1979.

Злотникова В. В. Эмбриогенез и гистология мочевого пузыря человека. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одесса, 1975.

Иванов А. Н. Редкое сочетание аномалии развития трех систем органов.— В кн.: Актуальные вопросы урологии. М., 1970, вып. 2, с. 114.

Ишимов Ш. С. Клиника, осложнения и хирургическое лечение удвоений пищеварительного тракта у детей.— Тр. Ленингр. ГИДУВ. Л., 1969, вып. 70, с. 61—64.

Киселева Е. Я. К вопросу о развитии пищевода у человека.— Тр. Крым. мед. ин-та. Симферополь, 1961, т. 30, с. 157—161.

Кнорре А. Г. Краткий очерк эмбриологии человека. Л., 1967.

Кнорре А. Г. Эмбриональный гистогенез. Л., 1971.

Козей С. А. Развитие иннервации языка.— В кн.: Морфология периферической нервной системы. Мн., 1966, с. 74—80.

Козбагаров А. Д. Беременность и роды после оперативного лечения неполных атрезий влагалища.— Тр. Семипалат. мед. ин-та, 1969, т. 5, с. 159—161.

Козлов А. Л., Линева О. И. О диагностике и лечении гинатрезий.— Казан. мед. журн., 1969, № 4, с. 63—64.

Колоколова Е. П., Зеликсон А. А. Изменения микроскопического строения стенки кишечной трубки в эмбриогенезе у человека.— Материалы 5-й Поволж. конф. морфологов. Ярославль, 1969, с. 495—496.

Коплатадзе А. М., Никитин А. М., Протасевич А. А. Удвоение прямой кишки.— Хирургия, 1977, № 8, с. 95—99.

Красовский Л. И. О развитии мюллеровых протоков у зародышей человека.— Материалы 3-й белорус. респ. конф. анатомов, гистологов, эмбриологов и топографоанатомов. Мн., 1978, с. 86—86.

Крикун Л. А. Врожденные срединные расщелины носа.— Вест. оториноларингологии, 1965, № 1, с. 55—58.

Круцяк В. Н. К вопросу о врожденных аномалиях желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков.— В кн.: Хирургия желчевыводящих путей. Киев, 1968, с. 109—112.

Куприянов В. В. Пути микроциркуляции. Кишинев, 1969.

Лагучев С. С. О физиологической гибели клеток в организме.— Успехи соврем. биологии, 1963, т. 56, вып. 2/5, с. 274—283.

Лазюк Г. И. Тератология человека. М., 1979.

Лайков А. Г. Строение пищеводных сплетений и хорд в эмбриогенезе человека.— В кн.: Вопросы морфологии периферической нервной системы. Мн., 1958, вып. 4, с. 103—117.

Левина Н. П. К вопросу об эмбриональном развитии шейки матки женщины.— Тр. Оренбург. мед. ин-та. Оренбург, 1960, вып. 7, с. 279—287.

Левина С. Е. Наблюдения над эндокринной функцией надпочечников в эмбриогенезе человека.— Докл. АН СССР, 1961, т. 139, № 5, с. 1266—1268.

Леонтюк А. С. Морфологический анализ периферического звена системы рефлекторной регуляции дыхания.— Материалы 2-го съезда белорус. физиолог. о-ва. Мн., 1966, с. 175—177.

Либерман Л. Л. Врожденные нарушения полового развития. Л., 1966.

Ливен А. Н. О гистогенезе стенки пищевода человека.— Тр. 7-го Всесоюз. съезда АГЭ. Тбилиси, 1969, с. 408—410.

Линкевич В. Р. Эмбриогенез внутренних половых органов женщины.— Акушерство и гинекология, 1969, № 7, с. 43—47.

Лойтра А. А. Развитие желудка и 12-перстной кишки в пренатальном онтогенезе человека. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Черновцы, 1974.

Ломовская Е. И., Воробьева Е. И. Некоторые закономерности развития потомства самок, облученных γ-лучами во время беременности.— Биофизика, 1957, т. 2, вып. 4.

Мажбиц А. М. Хирургические методы лечения заращений женских половых органов. Новокузнецк, 1969.

Макар Б. Г. Пренатальный морфогенез органов дыхательного аппарата и бранхиогенной группы желез человека.— В кн.: Общие закономерности морфогенеза и регенерации. Тернополь, 1975, с. 158—159.

Мальцева В. А. Врожденное сужение тонкой кишки в области двенадцатиперстно-тощего изгиба.— Вестн. хирургии, 1955, № 8, с. 108—109.

Марчук Ф. Д. К вопросу о развитии эпителия пищевода человека в предплодном периоде.— В кн.: Общие закономерности морфогенеза и регенерации. Киев, 1968, с. 72—73.

Масевичюс И. Ю. Эмбриональный гистогенез ворсинок кишечника человека.— В кн.: Вопр. цитологии, гистологии и эмбриологии. Рига, 1960, с. 211—217.

Матяш Б. Л. Гистогенез и регенерация мускулатуры и нервного аппарата стенки мочевого пузыря. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Калинин, 1971.

Меписашвили И. С. Дифференцировка эпителия дериватов клоаки и аллантоиса млекопитающих в процессе эмбрионального развития.— В кн.: Проблемы современной эмбриологии. М., 1964, с. 419—424.

Молдавская А. А. К иммуноэмбриологии толстой кишки человека.— В кн.: Вопросы иммунологии и аллергии в гастроэнтерологии. Рязань, 1977, с. 134—140.

Наиболее частые причины врожденных пороков мочеполовой системы и основные методы их выявления/Н. Е. Савченко, Г. И. Кравцова, Г. И. Лазюк, М. В. Демидчик.— Урология и нефрология, 1972, № 3, с. 10—15.

Николаев А. П. Профилактика и терапия внутриутробной асфиксии плода. М., 1952.

Объекты биологии развития. М., 1975.

Орлова И. И. Физиологические деструктивные процессы в эмбриогенезе.— Успехи соврем. биологии, 1972, т. 73, № 1, с. 96—112.

Остропольская Е. А. Пороки развития органов мочеполовой системы.— В кн.: Хирургия пороков развития у детей. Л., 1968.

Петрова Р. М. О развитии полости гортани в эмбриогенезе человека.— Арх. анатомии, 1963, № 4, с. 100—104.

Петрова Р. М. К сравнительной оценке развития полости гортани и пищевода в эмбриогенезе собаки.— Арх. анатомии, 1972, № 12, с. 72—78.

Петрова Р. М., Лобко П. И. Развитие полости носа и образование наружных носовых отверстий в эмбриогенезе человека.— Арх. анатомии, 1977, № 9, с. 75—81.

Петропавловская Н. В. Развитие мочевыводящих путей человека.— Тр. Ленингр. сан.-гигиен. ин-та. Л., 1963, т. 67, с. 37—47.

Плодовская Л. А. Влияние общего облучения рентгеновскими лучами беременных животных на постнатальное развитие их потомства.— В кн.: Влияние ионизирующих излучений на течение беременности, состояние плода и новорожденных. Л., 1960, с. 103—109.

Плоткин Б. П., Воронович Н. Ф. Порок развития женских половых органов, сочетающийся с множественными аномалиями строения внутренних органов.— Здравоохранение Белоруссии, 1961, № 7, с. 55—56.

Поляков А. А., Семченко Ю. П., Будаловская О. Структурная и гистохимическая характеристика эпителия желудка и кишечника человека в эмбриогенезе.— В кн.: Морфология эпителия переднего отдела пищеварительной и дыхательной систем. М., 1971, с. 51—57.

Попова Е. А. Изменчивость влагалищного и маточного эпителия крыс в нормальных условиях и под влиянием тестостерона.— Арх. патологии, 1963, № 8, с. 48—57.

Попова-Латкина Н. В. Развитие органов в эмбриональном периоде у человека. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Астрахань, 1954.

Попова-Латкина Н. В. Некоторые данные об изменении топографии и формы органов у человеческих эмбрионов и плодов.— Тр. Астрах. мед. ин-та. Астрахань, 1958, т. 14, с. 263—275.

Пронин Л. А. О природе дыхательных движений и регуляция их у плодов и новорожденных.— В кн.: Эволюция физиологических функций. М.— Л., 1960, с. 69—77.

Пушкина Т. М. Пороки развития мочеполовых органов таза.— В кн.: Травмы и хирургические заболевания органов таза и наружных половых органов. Л., 1969, с. 5—78.

Пэттен Б. М. Эмбриология человека. М., 1959.

Пытель А. Я., Голигорский С. Д. Избранные главы нефрологии и урологии. Л., 1970.

Рудан А. С. Ранний эмбриогенез гортани человека.— Докл. АН СССР, 1965, т. 160, № 6, с. 1444—1446.

Савченко Н. Е., Державин В. М. Эписпадия. Мн., 1976.

Савчук Б. В. Полисахариды стенки тонкого кишечника человека в процессе эмбрионального развития.— Тр. Крым. мед. ин-та. Симферополь, 1970, т. 44, с. 75—81.

Северцов А. Н. Главные направления эволюционного процесса. М., 1967.

Серапинас И. Л. Анатомические взаимоотношения внепеченочных желчных протоков с протоками поджелудочной железы.— Хирургия, 1981, № 1, с. 52—54.

Слука Б. А. Развитие и иннервация гортани в эмбриогенезе человека и некоторых животных.— Материалы 2-й Белорус. конф. анатомов, гистологов и эмбриологов. Мн., 1972, с. 163—164.

Соловьев В. А. Ранний эмбриональный морфогенез дефинитивного нёба человека.— Стоматология, 1975, № 1, с. 4—7.

Соловьева Е. П. Влияние особенностей течения беременности на развитие влагалища и женских наружных гениталий плодов человека. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1972.

Суворова Л. В. Развитие интрамуральных ганглиев 12-перстной кишки.— Арх. анатомии, 1959, № 4, с. 51—60.

Тавер Р. А. Некоторые особенности гистологического строения стенки 12-перстной кишки при атрезии.— Науч. тр. Самарканд. мед. ин-та. Самарканд, 1963, т. 25, с. 71—75.

Токин Б. П. Общая эмбриология. М., 1977.

Тошовский В., Вахитил О. Острые процессы в брюшной полости при врожденных аномалиях у детей. М., 1957.

Туманова Е. С. Мочевая система при пороках развития женской половой сферы.— Акушерство и гинекология, 1958, № 1, с. 85—87.

Тур А. Ф. Физиология и патология детей периода новорожденности. М., 1955.

Фалин Л. И. Эмбриология человека. М., 1976.

Федорова Н. Н. К вопросу о развитии влагалища.— В кн.: Эмбриогенез органов человека.— Тр. Астрах. мед. ин-та. Волгоград, т. 21, 1974, с. 71—72.

Фриц-Ниггли Х. Радиобиология, ее основные достижения. М., 1961.

Хватова В. П. Нервный аппарат рта человека в процессе онтогенеза.— Тр. Крым. мед. ин-та. Симферополь, 1961, т. 30, с. 105—141.

Хейсина В. И. Гистогенез двенадцатиперстной кишки человека.— Арх. анатомии, 1957, № 6, с. 100—102.

Хлыстова З. С., Бажанов А. Н. Общие закономерности морфогенеза эпителия органов головной кишки человека в онтогенезе.— В кн.: Морфология эпителия переднего отдела пищеварительной и дыхательной систем. М., 1971, с. 5—22.

Цимбал О. Л. Рентгенологическое исследование новорожденных. Л., 1968.

Чайка Е. Н. Аномалии мочевых органов и прямой кишки, возникающие у потомства облученных крыс.— Арх. анатомии, 1973, № 5, с. 39—44.

Чайка Е. Н. Развитие внутренних женских половых органов у белой крысы в пренатальном онтогенезе.— Акт. пробл. теорет. и клин. медицины. Мн., 1975, с. 135—136.

Чайка Е. Н., Кабак С. Л. Повреждения скелета и суставов конечностей у потомства облученных крыс.— Здравоохранение Белоруссии, 1976, № 8, с. 81—82.

Ческис А. Л. Удвоения тонкой и толстой кишки у детей.— Сов. медицина, 1966, № 9, с. 117—121.

Чичинадзе К. И. Возрастные изменения структуры оболочек пищевода человека, особенно его эпителиального покрова. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тбилиси, 1960.

Чукалов Н. Н. К вопросу о развитии влагалища у женщины в ранних стадиях зародышевой жизни.— Казан. мед. журн., 1925, № 3, с. 284—295.

Шаповалов Ю. Н. Материалы по эмбриологии человека первых двух месяцев развития.— Тр. Крым. мед. ин-та. Симферополь, 1961, т. 30, с. 13—68.

Шефтель М. П. Оперативное устранение врожденного срединного расщепления наружного носа.— Вестн. оториноларингологии, 1958, № 1, с. 21—24.

Шмальгаузен И. И. Основы сравнительной анатомии позвоночных животных. М., 1947.

Шмальгаузен И. И. Проблемы дарвинизма. Л., 1969.

Шмидт Г. А. Эмбриология животных. М., 1953.

Шмидт Г. А. Типы эмбриогенеза и их приспособительное значение. М., 1968.

Adler R. H. Congenital esophageal webs.— J. thorac. Surg., 1963, v. 45, N 2, p. 175—185.

Agogue M. Dualite embryologique du vagin humain et origi histologique de sa muquense.— Gynèc. et Obstèt, 1965, t. 64, N 3, p. 407—414.

Arey L. B. Anatomia del Desarrollo. Habana, 1968.

Berry J. M. On the development of the villi of the human intestine.— Anat. Anz., 1900, v. 17, p. 242—249.

Boenig H. Leitfaden der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Leipzig, 1962.

Boyden E. A., Cope J. G., Bill A. H. Anatomy and Embryology of Congenital Intrinsic Obstruction of the Duodenum.— Am. J. Surg., 1967, v. 114, N 2, p. 190—202.

Brandt W. Lehrbuch der Embryologie. Basel, 1949.

Bremer J. L. Congenital Anomalies of the Viscera. Cambridge, 1957.

Broek P., van den Brinkman W. F. B. Congenital laryngeal defects.— Int. J. Pediat. Otorhinolaryngol., 1979, v. 1, N 1, p. 71—78.

Cassady J. V. Developmental anatomy of nasolacrimal duct.— Arch. Ophthal., 1952, v. 47, N 2, p. 141—158.

Chwalla R. Über die Entwicklung der Harnblase und der primären Harnröhre des Menschen.— Z. Anat. Entwickl-Gesch., 1927, Bd. 83, N 5/6, S. 615—733.

Clara M. Entwicklungsgeschichte des Menschen. Leipzig, 1955.

Congenital Laryngeal Web and Interventricular Septal Defect / W. T. Shearer, H. F. Biller, J. H. Ogura, D. Goldring.— Am J. dis. Child., 1972, v. 123, N 6, p. 605—607.

Deppisch L. M. Transverse Vaginal Septum Histologie and Embryologie Considerations.— Obstet. and Gynec., 1972, v. 39, N 2, p. 76—91.

Dickinson S. J. Origin of Intestinal atresia of Newborn.— JAMA, 1964, v. 190, N 2, p. 119—121.

Domenech-Ratto G. Developmental and peripheral innervation of the palatal muscles.— Acta anat., 1977, v. 97, N 1, p. 4—14.

Etat du Haut appareil urinaire chez les portenses de malformations uterines / P. Muller, R. Musset, A. Netter c соавт.— Presse méd., 1967, v. 75, N 26, p. 1331—1336.

Fein I. Die Verklebungen im Bereiche des embryonalen Kehlkopfes.— Arch. Laryng. u. Rhinol., 1904, N 15, S. 94—112.

Ferguson M. W. I. Palatal chelf elevation in the wistar rat fetus.— J. Anat., 1978, v. 125, N 3, p. 555—577.

Fischel A. Lehrbuch der Entwicklung des Menschen. Wien — Berlin, 1929.

Flint J. M. The organogenesis of the oesophagus.— Anat. Anz., 1907, v. 30, p. 443—451.

Garbarsch Ch. Histochemical studies on the early development of the human small intestine.— Acta anat., 1969, v. 72, N 3, p. 357—375.

Glücksmann A. A. Cell Death in Normal Vertebrate Ontogeny.— Biol Rev., 1951, v. 26, N 1, p. 59—86.

Grand R. J., Watkins J. B., Torti F. M. Development of the human gastrointestinal tract.— Gastroenterology, 1976, N 70, p. 790—810.

Greenough W. G. Congenital esophageal structures.— Am. J. Roentgenol., 1964, v. 92, N 5, p. 994—999.

Grewe H. E., Ringler W. Klinischer Beitrag zur Ätiologie und Prognose von Atresien des Darmtraktes.— Zbl. Chir., 1962, Bd. 87, N 36, S. 1529—1544.

Grosser O. Grundriss der Entwicklungsgeschichte des Menschen 2 Auflage. Berlin, 1945.

Halal F., Attendu C., Theoret G. Mega-uretre, hypospadias et anus imperfore chez un nouveau-ne: role possible du clomiphene pris par la mere.— Can. Med. Assoc. J., 1980, t. 122, N 10, p. 1159—1160.

Hamilton W., Boyd J., Mossman H. Human embryology. Edicion Revolucionaria. Habana, 1967.

Hempel K. J. Beitrag zur kongenitalen Atresie des Larynx und Aplasia der Trachea.— Zbl. allg. Path. path. Anat., 1956, N 95, S. 226—237.

Hicks S. Developmental malformations produced by radiation.— Am. J. Roentgenol., 1953, v. 69, N 2, p. 272—293.

Holinger P. H., Brown W. T., Maurizi D. G. Tracheostomy in the Newborn.— Am. J. Surg., 1965, v. 109, N 6, p. 771—779.

Humphrey T. The relation between human fetal mouth opening reflexes and closure of the palate.— Am. J. Anat., 1969, v. 125, N 3, p. 317—344.

Jirasek J., Zwinger A. Vyvoj prochvy a hymenu.— Čsl. Gynek., 1977, v. 42, N 5, s. 329—335.

Johns B. A. E. Developmental changes in the oesophageal epithelium in man.— J. Anat., 1952, v. 86, N 4, p. 431—442.

Johnson F. P. The development of the mucous membrane of the oesophagus, stomach and small intestine in the human embryo.— Am. J. Anat., 1910, N 10, p. 521—559.

Kallius E. Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des Kehlkopfes.— Anat. Hefte, 1897, Bd. IX, s. 301—363.

Keibel F., Mall F. P. Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Leipzig, 1911.

Keith A. Human embryology and morphology. London, 1949.

Kelley M. D., Murtagh J. M. D., McCarty W. C. Reduplication of the Esophagus.— JAMA, 1968, v. 204, N 1, p. 73—75.

Kreuter E. Die angeborenen Verschliessungen und Verengerungen des Darmkanals im Lichte der Entwicklungsgeschichte.— Dtsch. Z. Chir., 1905, N 79, S. 1—89.

Ladd W. E. Congenital obstruction of the small intestine.— JAMA, 1933, v. 101, N 18, p. 1453—1458.

Langman J. Medical Embryology Human Development Normal and Abnormal. Baltimore, 1975.

Lillie. Development of the chick. New-York, 1952.

Lister J. The blood supply of the esophagus in relation to oesophageal atresia.— Archiv Dis. Childh., 1964, v. 39, N 204, p. 131—138.

Livini F. Della secondaria temporanea occlusione del canale intestinale.— Anat. Anz., 1910, N 35, p. 587—590.

Lobko P. I., Petrova R. M., Chaika E. N. Functional Anatomy of Physiologic Atresia in Human and Mammal Embryogenesis.— Anat. Anz., 1979, v. 145, N 4, p. 338—352.

Louw J. H., Barnard C. H. Congenital Intestinal Atresia Observations on its Origin.— Lancet, 1955, N 2, p. 1065—1066.

Louw J. H. Congenital Intestinal Atresia and Stenosis in the Newborn, Observations on its Pathogenesis and Development.— Ann. Roy. Coll. Surgeons England, 1959, v. 25, N 4, p. 209—233.

Luke D. A. Development of the secondary palate in man.— Acta anat., 1976, N 94, p. 596—608.

Meyer R. Zusammenfassende Bemerkungen über die Entwicklung des distalen Endes der Vagina und des Hymens beim Menschen.— Zbl. f. Gynekol, 1937, N 50, S. 2848—2865.

Monie I. W. Abnormal Organogenesis in the Urinary Tract.— Handb. of Teratology, 1977, v. 2, p. 365—389.

Morgon A. Embryologie du larynx.— J. franc. d'oto-rhinolaryng., 1971, v. 20, N 2, p. 395—396.

Moser F. Die Erkrankungen an Hals, Nase, Ohr und an den oberen Luft und Speisewegen. Jena, 1971.

Muller Botha G. S. Organogenesis and growth of the gastroesophageal region in man.— Anat. Rec., 1959, v. 133, N 2, p. 219—239.

Multiple congenital anomalies in a fetus exposed to 5-fluorouracil during the first trimester / J. D. Stephens, M. S. Golbus, T. R. Miller c. соавт.— Am. J. Obstet. Gynec., 1980, v. 137, N 6, p. 747—749.

Mühlenfeld W. E. Über die Entwicklung und Chemodifferenzierungen der Rattenniere unter besonderer Berücksichtigung der Geschlechtsunterschiede.— Histochemie, 1969, Bd. 18, N 2, S. 97—131.

O'Rahilly R. Prenatal human development. New-York-London, 1977.

O'Rahilly R., Boyden E. A. The Timing and Sequence of Events in the Development of the Human Respiratory System during the Embryonic Period Proper.— Z. Anat. Entwickl. Gesch., 1973, v. 141, N 3, p. 237—250.

Patrick J. E. Human fetal breathing movements during the last trimester of pregnancy.— Acta med. auxol., 1977, v. 9, N 1, p. 76—76.

Pospišilova V., Terštianska G., Vranakova V. Contribution to early development of the small intestine in the human embryo.— Folia morphol., 1977, v. 25, N 4, p. 333—337.

Potter E. L. Pathology of the Fetus and the Newborn. Chicago, 1953.

Reese A. M. The occlusion of the oesophagus and trachea in crocodilia and snakes.— Am. J. Anat., 1926, v. 37, N 2, p. 195—212.

Reingold-Richter L. Kongenitale Atresie des Larynx mit Aplasie der Trachea.— Zbl. allg. Path. path. Anat., 1976, Bd. 120, N 6. S. 505—511.

Rowe M. I. Buckner D., Clatworthy W. Wind Sock Web of the Duodenum.— Am. J. Surg., 1968, v. 116, N 3, p. 444—449.

Russel L. X-Ray induced Developmental abnormalities in the Mouse and their use in the analysis of embryological Patterns.— Exp. Zool., 1950, v. 114, N. 19, p. 545—601.

Saunders J. W. Death in embryonic systems.— Science, 1966, v. 154, N 3749, p. 604—612.

Schaller G. Die Lumenseite des menschlichen Oesophagus während der Ontogenese.— Z. mikrosk. anat. Forsch., 1978, Bd. 92, N 4, S. 675—699.

Schmidt V. Zur Entwicklung des Kehlkopfes und der Luftröhre bei den Wirbeltieren.— Anat. Anz., 1910, N 35, S. 473—478.

Schridde U. Über die Epithelproliferationen in der embryonalen menschlichen Speiseröhre.— Virchows Arch, 1908, N 191, S. 178—192.

Schumacher G. H. Embryonale Entwicklung des Menschen. Berlin, 1979.

Shamm'a M. H., Benedict E. B. Esophageal webs. New Engl. J. Med., 1958, v. 259, N 6, p. 378—390.

Seinsch W. Die Entwicklung der Nackenmuskulatur bei Mäuseembryonen im Elektronenmikroskop.— Anat. Anz., 1974, Bd. 135, N 1, 2, S. 151—163.

Smith R. B., Taylor I. M. Observation on the intrinsic innervation of the human foetal oesophagus between the 10-mm and 140-mm c-r-l stages.— Acta anat., 1972, v. 138, N 81, p. 127—138.

Streeter G. L. Developmental horizons in human embryos. Description of age groups XV, XVI, XVII and XVIII.— Contr. to Embryology, 1948, v. 211, N 32, p. 133—203.

Szentpetery B. Über die kongenitale Atresie der extrahepatischen Gallengänge. 1964, Bd. 89, N 15, S. 553—566.

Tandler I. Zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Duodenum in frühen Embryonalstadien.— Gegenbaurs morphol. Jahrb., 1900, N 29, S. 187—214.

Tanagho E. Embryologic basis for lower ureteral anomalies: a hypothesis.— Urology, 1976, v. 7, N 5, p. 464—541.

Tuchmann-Duplessis, Haegel P. Illustrated Human Embryology. Organogenesis. New-York, v. 2, 1974.

Unrein H. D. Möglichkeiten der Darmunwegsamkeit in Bereich des Duodenums beim Neugeborenen.— Zbl. Chir., 1966, Bd. 38, N 5, S. 1402—1406.

Verma K. B. L. Development of mucosa of the human ileum.— J. Anat., 1979, v. 128, N 3, p. 513—521.

Vilas E. Über die Entwicklung der menschlichen Scheide.— Z, Anat., 1932, Bd. 98, S. 263—292.

Warbrick J. G. The early development of the nasal cavity and upper lip in the human embryo.— J. Anat., 1960, v. 94, N 3, p. 351—362.

Willis R. A. The Borderland of Embryology and Pathology. London, 1958.

Wrete M. Die kongenitalen Missbildungen. Uppsala, 1955.

Оглавление

Введение 5

Глава 1. **Физиологическая атрезия в органах пищеварения** 9

Фетальная окклюзия пищевода у человека 9
Материал исследования 12
Роль физиологической атрезии пищевода в морфогенезе зародыша 19
Фетальная окклюзия пищевода у млекопитающих . 29
Значение физиологической атрезии пищевода в возникновении его врожденных обструкций 34
Развитие 12-перстной кишки и формирование ее полости в эмбриогенезе человека 36
Материал исследования 37
Фетальная окклюзия — функциональная структура в развитии 12-перстной кишки 53
Кранио-каудальный градиент и индивидуальная вариабельность в органогенезе кишки 60
Обратное развитие фетальной окклюзии 63
Значение физиологической атрезии в возникновении врожденных обструкций 65
Удвоение тонкой кишки в эмбриогенезе 70

Глава 2. **Физиологическая атрезия в органах дыхания** 75

Образование полости гортани в эмбриогенезе . . . 75
Фетальная окклюзия гортани у человека 78
Образование полости гортани у зародышей млекопитающих 90
Значение физиологической атрезии гортани 94
Развитие полости носа и наружных носовых отверстий в эмбриогенезе человека 100
Материал исследования 100
Особенности течения фетальной окклюзии носа . . 108
Значение эпителиального закрытия ноздрей 111

Глава 3. **Физиологическая атрезия в мочеполовых органах** 117

Органогенез мочевыводящих путей у человека . . . 117
Развитие мочеточников 125
Формирование мочевого пузыря и мочеиспускательного канала 130
Пороки развития мочеполовых органов у зародышей человека 142
Органогенез мочевыводящих путей у кошки 149
Эмбриогенез мочеточников 150

Развитие мочевого пузыря и уретры 153
Пороки формирования мочеполовых органов и прямой кишки у зародышей кошки 160
Органогенез мочевыводящих путей у белой крысы 163
Развитие мочеточников 164
Формирование мочевого пузыря и мочеиспускательного канала 168
Нарушение развития мочевыводящих путей и прямой кишки у белых крыс под влиянием рентгеновского облучения 177
Аномалии почек 179
Нарушения развития мочеточников 181
Аномалии мочевого пузыря и уретры 187
Пороки развития прямой кишки 193
Развитие влагалища у белой крысы в норме и под влиянием рентгеновского облучения 196

Глава 4. **Функциональная анатомия физиологической атрезии органов в эмбриогенезе** 217

Параметры фетальной окклюзии 217
Эпителиальные мембраны и физиологическая атрезия 224
Причины и значение физиологической атрезии . . . 228
Видовые особенности фетальной окклюзии 231
Реканализация органов как результат физиологической деструкции клеток 232
Эмбриональная окклюзия и врожденные пороки . 234

Литература 239

Contents

Preface 5

Chapter 1. **Physiologic atresia in digestive organs** 9

Esophagus fetal occlusion in man 9
Research material 12
The role of esophagus physiologic atresia in embryo morphogenesis 19
Esophagus fetal occlusion in mammals 29
Esophagus physiologic atresia and its role in origin of congenital obstruction 34
Duodenum development and its cavity formation in human embryogenesis 36
Research material 37
Fetal occulusion as a functional structure in duodenum development 53
Cranio-caudal gradient and individual variability in intestine organogenesis 60
Reverse development of a fetal occlusion . . . 63
Physiologic atresia and its role in congenital malformations development 65
Doubling of the small intestine in embryogenesis 70

Chapter 2. **Physiologic atresia of the respiratory organs** 75

Larynx cavity formation in embryogenesis . . . 75
Fetal larynx occlusion in man 78
Larynx cavity formation in mammal embryogenesis 90
Significance of larynx physiologic atresia 94
Nasal cavity and external nasal foramen development in human embryogenesis 100
Research material 100
Peculiarities of the nasal fetalocclusion 108
The role of epithelial nostril closing 111

Chapter 3. **Physiologic atresia of urinogenitals** 117

Urinary organogenesis in man 117
Ureter development 125
Bladder and urethra formation 130
Urinogenital pathology in human embryogenesis 142
Urinary organogenesis in cats 149
Ureter embryogenesis 150
Bladder and urethra development 153
Urinogenital and rectal malformations in cat embryo 160
Urinary organogenesis in white rats 163
Ureter development 164

Bladder and urethra formation 168
Roentgen imposed urinary and rectal pathogenesis in white rats 177
Kidney anomalies 179
Ureter malformations 181
Bladder and urethra anomalies 187
Rectum anomalies 193
Normal and Roentgen imposed vaginal development in white rats 196

Chapter 4. **Functional anatomy of organ physiologic atresia in embryogenesis** 217

Fetal occulusion parameters 217
Epithelial membranes and physiologic atresia . 224
Causes and role of physiologic atresia 228
Species peculiarities of fetal occlusion 231
Recanalization of organs as a consequence of physiologic cell destruction 232
Embryonic occlusion and congenital malformations 234

References 239

P. I. Lobko, R. M. Petrova, E. N. Chaika. Physiologic atresia: Embryogenesis, functional anatomy.— Minsk.: Belarus, 1983.— 254 p., ill.

The monograph elucidates one of the questions but little studied in embryology — physiologic atresia in the digestive, respiratory and urogenital systems. Physiologic atresia or fetal occlusion is a proliferation of epithelium, regularly appearing in the indicated systems at a definite stage during embryologic life. Tubular organs and systems temporarily lose their lumen, then recanalization — the reappearance of the organ lumen or the reopening of the apertures — occurs.

The problem of physiologic atresia is examined in the book in many of its aspects. Not only is factual material presented on the course of epithelial obstruction, but also a functional evaluation is given of this phenomenon. A comparison of morphological and time parameters in fetal occlusion in the organs of various systems allowed us to substantiate the significance of this phenomenon: physiologic atresia is one of the mechanisms that makes it possible for the fetus to adapt itself to the amniotic fluid. Solidification in organogenesis, qualified as histogenetic recapitulation, plays an important role in the formation of the fetus. Specifically, physiologic atresia in the esophagus, the larynx and external nasal apertures is one of the factors of palatal genesis — a most important moment in individual development. Physiologic closure of the organs of the urinary system influences the histogenesis of the urinary bladder. Thus, parallelly to existing opinion on the significance of fetal occlusion in confining the fetus to the sur-

rounding amniotic medium, the authors give a new appraisal of this phenomenon in fetal morphogenesis.

The book examines the role of physiologic atresia in the appearance of congenital defects during development. A number of indirect proofs are presented, testifying to a common physiological and congenital atresia. A directed experimental teratogenetic influence on the fetus of a white rat with radio-active rays causes a delay in recanalization or congenital atresia at the site where physiological formations occur. These results confirm the hypothesis that congenital atresias arise due to persisting physiologic obstructions during embryogenesis.

The given embryological data are of importance not only for morphologists, but also for a number of clinical specialities: pediatrics, surgery, obstetrics, urology and stomatology.

ПЕТР ИОСИФОВИЧ ЛОБКО,
РАИСА МАРКОВНА ПЕТРОВА,
ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА ЧАЙКА

Физиологическая атрезия

Заведующий редакцией Л. И. ЯНОВИЧ
Редакторы Т. И. ВОЙНОВА, В. А. СКОРОБОГАТАЯ
Художник О. И. РОМАНЦОВ
Художественный редактор В. П. БЕЗМЕН
Технический редактор М. А. ШАБАЛИНСКАЯ
Корректоры Л. П. МОРОЗОВА, Р. П. ИВАНЕНКО

ИБ № 1676
Сдано в набор 01.12.81. Подп. в печать 23.12.82.
АТ 07835. Формат 84×108 1/32. Бумага мел.
Гарнитура литературная. Высокая печать.
Усл. печ. л. 13,44. Усл. кр.-отт. 67,99. Уч.-изд. л. 12,3.
Тираж 2000 экз. Зак. 2161. Цена 2 р. 20 к.

Ордена Дружбы народов издательство «Беларусь»
Государственного комитета БССР по делам издательств,
полиграфии и книжной торговли.
220600, Минск, проспект Машерова, 11.

Минский
ордена Трудового Красного Знамени
полиграфкомбинат МППО
им. Я. Коласа. 220005, Минск, ул. Красная, 23.

Лобко П. И. и др.

Л 68 Физиологическая атрезия: Эмбриогенез, функцион. анатомия/П. И. Лобко, Р. М. Петрова, Е. Н. Чайка.— Мн.: Беларусь, 1983.— 254 с., ил.

В пер.: 2 р. 20 к.

В монографии приведены материалы, позволяющие обосновать некоторые общие закономерности возникновения, становления и инволюции физиологической атрезии — временного закрытия в эмбриогенезе полых органов в результате пролиферации эпителиальной ткани. Изданий, в которых проблема эпителиальной обструкции рассматривалась бы в аспекте функциональной анатомии, в литературе нет.

Для морфологов, эмбриологов, педиатров, хирургов.

Л $\frac{4106000000-044}{M301(05)-83}$ 112—82

ББК 52.5
615.0