

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(3)-05

УДК: 611018:616329:57:017.642

ГІСТОХІМІЧНА ОЦІНКА РОЗПОДІЛУ МУЦИНІВ СТРАВОХІДНОГО ЕПІТЕЛІЮ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ ЗОНИ В ЕМБРІОНАЛЬНОМУ ТА ФЕТАЛЬНОМУ ПЕРІОДАХ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ (ЧАСТИНА 1)

Реун Т.О., Вернигородський С.В., Кисельова Т.М., Татаріна О.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: vernset@ukr.net

Статтю отримано 28 червня 2018 р.; прийнято до друку 30 липня 2018 р.

Анотація. З метою вивчення кількісного та якісного складу муцинів епітелію гастроєзофагеальної зони (ГЕЗ) на етапах ембріонального та фетального періодів онтогенезу нами були проведені морфометричні та гістохімічні дослідження епітеліального диферону стравохідно-шлункового переходу (СШП). Дослідження виконано на 169 ембріонах та плодах людини віком від 4-5 до 38 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Встановлено, що на ранньому ембріональному періоді (5-6 тижнів) спостерігається поступове збільшення секреції нейтральних та кислих муцинів у стравохідному відділі епітеліального диферону СШП. Для раннього фетального періоду (10-28 тижнів) характерним було зникнення кислих сіаломуцинів в епітеліоцитах ГЕЗ з 10 по 18 тижнів та зростання до $7,65 \pm 0,18\%$ нейтральних муцинів з падінням їх рівня у 18-20 тижневий період та зниженням до $2,4 \pm 0,10\%$ у 28 тижнів ($p < 0,001$). Пізній фетальний період - з 28 до 38 тижня характеризувався завершеною структурною перебудовою епітеліального диферону багаточарового плоского незроговілого епітелію ГЕЗ з формуванням двох функціональних зон: захисної і гермінативної в стравохідному відділі СШП з певним гістохімічним цитодиференціюванням стравохідного епітелію гастроєзофагеальної зони, про що свідчили залишки кислих муцинів (сіаломуцинів), які не характерні для зрілого стравохідного епітелію. Таким чином, отримані дані щодо гістологічних особливостей епітеліального диферону ГЕЗ в пренатальному періоді онтогенезу дозволять підвищити точність діагностики та оцінку патологічних змін слизової оболонки СШП.

Ключові слова: гастроєзофагеальне з'єднання, муцини, гістохімічний аналіз, морфологія.

Вступ

Вивчення морфологічних властивостей та структурно-функціональної перебудови епітеліального диферону слизової оболонки гастроєзофагеальної зони (ГЕЗ) має принципове значення у зв'язку з виконанням нею життєво-важливих функцій та активною участю компонентів езофагогастроінтестинального бар'єру в клітинній адгезії, міграції, диференціації і малігнізації. Останнім часом швидко зростає цікавість до муцинів, що зумовлене важливою функціональною роллю слизу в діяльності шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і тим, що великі муциноподібні домени приймають участь у міжклітинних та клітинно-середовищних взаєминах у складі глікопротеїнів зв'язаних з мембранами багатьох епітеліальних клітин. Пре- та епітеліальний бар'єри ШКТ складаються з великої групи глікопротеїнів або муцинів, які розподіляються на дві групи - секреторні та трансмембранні. Трансмембранні глікопротеїни вбудовані у мембрани епітеліоцитів і виконують "якірну" функцію. Секреторні муцини прикріплюються до трансмембранних та формують прошарок, або слизову плівку [8]. Інші захисні білки включають простагландини (PGE₂), епідермальний фактор росту (EGF) та трансформуючий фактор росту - альфа (TGF ?) [19, 18, 15]. Муцини мають високу молекулярну масу, складаються з центрально локалізованої білкової молекули, з'єднаної з олігосахаридами. Сегмент білкового центра має множинні вуглеводні ланцюги і нагадує йоржик для миття пляшок. Вуглеводні компоненти в ньому мають вигляд прямих або розгалужених структур, можуть бути кислими (містити сілову кислоту або сульфатні групи)

або нейтральними. Тут можлива велика кількість варіантів. При цьому олігосахариди мають відношення до формування трьох різних зон. Одна з них - це ділянка, де вуглеводи приєднуються прямо до пептиду, потім йдуть зони центру і периферична, яка зазвичай містить сілову кислоту, речовини групи крові або сульфатовані речовини [3, 5, 6]. Участь муцинів у формуванні, дозріванні, клітинній міграції та диференціації епітелію ГЕЗ ембріонів та плодів залишається до кінця не з'ясованою.

Ось чому *метою* нашого дослідження стало вивчити кількісний та якісний склад муцинів епітелію гастроєзофагеальної зони на етапах ембріонального та фетального періодів онтогенезу.

Матеріали та методи

Дослідження виконано на ембріонах та плодах людини віком від 4-5 до 38 тижнів внутрішньоутробного розвитку, що розвивалися у матці за відсутності явно виражених чинників зовнішнього і внутрішнього середовища, одержаних при медичних абортах, або мертворождалих у відносно здорових жінок у Вінницькому обласному патологоанатомічному бюро (ВОПАБ) та пологових будинках м. Вінниця і які загинули від причин, не пов'язаних із захворюваннями ШКТ.

Препарати плодів вагою понад 500,0 г вивчали безпосередньо у ВОПАБ м. Вінниця (наказ МОЗ України "Про затвердження Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертво-народженості. Порядку реєстрації викиднів і мертворождалих

Таблиця 1. Розподіл ембріонів та плодів людини за віковими групами.

№	Вік (тижні)	Кількість	ТКД, мм
1	4-5	6	6,1±0,3
2	6-7	6	15,1±0,6
3	8-9	7	19,4±0,5
4	10-11	10	39,02±0,5
5	12-13	11	58,72±2,27
6	14-15	12	93,11±5,1
7	16-17	15	122,17±2,7
8	18-20	19	152,9±3,5
9	21-24	20	192,14±1,8
10	25-28	13	230,96±3,1
11	29-32	14	264,83±1,7
12	33-36	20	302,92±1,4
13	37-38	16	341,5±5,7
Усього		169	-

них" № 179 від 29.03.2006). Вік суб'єктів дослідження визначали за таблицями Т. Садлер (2001) на підставі вимірювання тим'яно-куприкової довжини [10].

Загальна кількість ембріонів та плодів становила 169, які були розподілені за віком і тим'яно-куприковою довжиною (ТКД) на наступні групи (табл. 1).

Досліджувані об'єкти були розподілені також за віковою періодизацією А.В. Мазурина, І.М. Воронцова (1985) та Р.К. Данілова, Т.Г. Борової (2003) та включали наступні періоди пренатального розвитку людини [3, 5, 6]: ембріональний період - з 5 по 6 тиждень (35-42 діб); ембріофетальний (неофетальний) період - з 7 по 9 тиждень (43-62 діб); ранній фетальний період - з 10 до 28 тижня (63-196 діб); пізній фетальний період - з 28 до 38 тижня (197-266 діб за Р.К. Даніловим, Т.Г. Боровою, 2003).

Дослідження проведені згідно з методичними рекомендаціями "Дотримання етичних та законодавчих норм і вимог при виконанні наукових морфологічних досліджень" та "Порядок вилучення і використання біологічних об'єктів від померлих осіб, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі та патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей" [5, 7]. Для визначення морфологічних змін використовували наступні методи: загально-гістологічні (фарбування гематоксилін-еозином), гістохімічні: фарбування слизової оболонки ГЕЗ альдегід фуксином за Гоморі для виявлення сульфомуцинів, альціановим синім при рН 1,0 та 2,5 у поєднанні з ШИК-реакцією за Муурі для ідентифікації кислих та нейтральних муцинів [1]. Кількісну оцінку та якісну ідентифікацію муцинів виконували за допомогою власної розробленої корисної моделі з використанням фазового аналізу [2].

Мікроскопію і фотографування гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 при збільшеннях у 40, 100, 200 і 400 разів. Отримували і обробляли знімки, проводили морфомет-

рію та статистичну обробку за допомогою програми "Quick PHOTO MICRO 2.3". Вміст клітинних елементів визначали з розрахунку на одиницю умовної площі (1 мм²). При виконанні морфометричних досліджень керувалися основними засадами, викладеними в керівництві Г.Г. Автандилова (2002) [1].

Результати

На ранніх етапах ембріонального розвитку у ембріонів з тим'яно-куприковою довжиною (ТКД) до 5 мм епітелій головної кишки в структурному відношенні практично не відрізнявся від одношарового циліндричного епітелію, що вистилав інші відділи травної трубки. В подальшому нам вдалося встановити певні гістологічні та гістохімічні відмінності епітеліального диферону в залежності від строку гестації. Так, при гістологічному дослідженні стравоходу зародків 4-5 тижнів з середньою ТКД 6,1±0,3 мм вже починали осередково спостерігатися островці двох- і трьохрядного призматичного епітелію, ядра якого помітно видовжувалися, а епітеліоцити змінювали свою форму від високопризматичної до кубічної та низькопризматичної в апікальних відділах, ядерця в нуклеолемі, як правило не визначалися. Більшість ядер були зміщені ексцентрично, ближче до апікальної поверхні цитоплазми та знаходилися на різних рівнях (рис. 1).

Висота епітеліального пласту коливалася від 29 до 34 мкм та становила в середньому 31,5±0,846 мкм (табл. 2). На поверхні апікальної частини цитоплазми епітеліоцитів спостерігали утворення тонкої еозинофільної посмугованої облямівки, що давала позитивне забарвлення, як на нейтральні, так й на кислі муцини. За даними фазового аналізу переважали нейтральні муцини, які були добре помітні при використанні комбінованої ШИК-реакції з альціановим синім та давали малинове забарвлення з пурпурним відтінком та перевагою за даними фазового аналізу нейтральних, які були добре помітні при використанні комбінованої ШИК-реакції з альціановим синім і давали малинове забарвлення з пурпурним відтінком.

Середньостатистична площа ядер епітеліоцитів страво-



Рис. 1. Трьохрядний епітелій стравоходу, з ядрами, що розташовані на різних рівнях. Стравохід зародка 4-5 тижнів з ТКД 6,1±0,3 мм. Гематоксилін й еозин, x 100.

Таблиця 2. Висота, площа ядра, цитоплазми та ядерно-цитоплазматичний індекс епітелію нижньої третини стравоходу слизової оболонки СШП.

№	Вік (тижні)	Висота епітелію (мкм)	Площа ядра (мкм ²)	Площа цитоплазми, (мкм ²)	ЯЦІ
1.	4-5	31,5±0,846	102,8±3,206	53,5±1,492	1,92
2.	6-7	43,33±2,431*	94,3±2,328*	76,6±3,969*	1,23
3.	8-9	30±2,011	79±2,836	50,4±1,045	1,57
4.	10-11	29,1±1,709	71,6±3,037	38,2±1,474	1,87
5.	12-13	22,2±0,879	82,6±3,438	22,5±1,267	3,67
6.	14-15	25,2±1,103	63,4±1,808	28,6±1,557	2,21
7.	16-17	23,4±0,653	38,7±1,961*	25,1±1,048	1,54
8.	18-20	18,4±1,002	15,1±1,206*	12,6±0,733	1,19
9.	21-24	48±1,909	24,2±2,640*	18,3±1,751	1,32
10.	25-28	62,20±1,698	33,9±2,115	19,3±1,033	1,75
11.	29-32	208,6±8,005*	44±5,138	20,1±0,835	2,18
12.	33-36	306,8±9,363*	50,1±2,172	18,2±0,646	2,61
13.	37-38	248,8±5,615	59,5±3,646	17,6±0,971	3,38

Примітки: ЯЦІ - ядерно-цитоплазматичний індекс. * - $p < 0,001$ у порівнянні з попереднім терміном.

Таблиця 3. Вміст муцинів в епітелії стравоходу за даними фазового аналізу з розрахунку на 0,01 мм².

№	Вік (тижні)	КМ (%)	НМ (%)	СМ (%)
1.	4-5	0,74±0,05	4,85±0,31	-
2.	6-7	0,94±0,05	5,18±0,30	-
3.	8-9	0,70±0,01	6,18±0,15	-
4.	10-11	0,40±0,01	5,95±0,15	-
5.	12-13	-	4,95±0,2	-
6.	14-15	-	5,6±0,09	-
7.	16-17	-	7,65±0,18	-
8.	18-20	4,63±0,008	4,6±0,09	-
9.	21-24	5,8±0,10	7,45±0,009	-
10.	25-28	2,4±0,10	7,94±0,08	1,96±0,3
11.	29-32	2,1±0,10	2,15±0,11	2,18±0,34
12.	33-36	0,36±0,07	1,65±0,13	1,4±0,2
13.	37-38	0,24±0,01	1,02±0,03	0,93±0,12

Примітки: КМ - кислі муцини, НМ - нейтральні муцини, СМ - сульфомуцини - муцини відсутні.

ходу становила 102,8±3,206 мкм², цитоплазми - 53,5±1,492 мкм², ядерно-цитоплазматичний індекс (ЯЦІ) дорівнював 1,92 на даному терміні спостереження (табл. 2).

За даними гістохімічного аналізу цитоплазматичного вмісту клітин, як правило в субнуклеарних відділах переважали нейтральні муцини, які добре фарбувалися у малиновий колір при комбінованому забарвленні ШИК-реакції з алціановим синім (рис. 2). Оточуюча слизову оболонку мезенхіма мала інтенсивне синє забарвлення (альціанофілію), що свідчило про значну кількість у ній сіаломуцинів. При цьому середній вміст нейтральних

муцинів за даними фазового аналізу в епітелії стравоходу складав 4,85±0,31 % з розрахунку на 0,01 мм² (табл. 3). Сіаломуцини складали 0,74±0,05 %, сульфомуцини як правило не визначалися.

У ембріонів з гестаційним віком 6-7 тижнів (ТКД 15,1±0,6 мм) епітелій стравоходу в ділянці СШП залишався псевдобагатошаровим трьохрядним, найбільш глибокий його шар був утворений призматичними клітинами з базофільною цитоплазмою, які лежали у 2-3 ряди (рис. 3), загальна висота епітеліального пласта становила в середньому 43,33±2,431 мкм.

Межі між клітинами добре візуалізувалися. Ядра видовжені, розташовані перпендикулярно базальній мембрані, містять 1-2 ядерця. Середньостатистична площа ядер епітеліоцитів стравоходу зменшувалася до 94,3±2,328 мкм², попри зростання площі цитоплазми - 76,6±3,969 мкм², ядерно-цитоплазматичний індекс (ЯЦІ) дорівнював 1,23 (табл. 2). У ділянці з'єднання епітелію та мезенхіми на препаратах помітні еозинофільні волокна, орієнтовані уздовж довжини тіла зародка. Характерним для цього періоду було формування внутрішнього циркулярного м'язового шару.

Базальні клітини розташовувалися на безперервній тонкій мембрані (пластинці) товщиною 0,9-1,1 мкм, яка добре контурується, особливо при використанні ШИК-реакції. На відміну від інших авторів, за даними яких не характерні цитохімічні зміни для даного періоду спостереження [14], в нашому дослідженні, ми відмічали появу яскраво рожево-малинових гранул в субнуклеарних відділах цитоплазми дворядного призматичного епітелію (рис. 3), що свідчило про наявність вже на цьому терміні нейтральних глікопротеїнів та глікогену. При цьому оточуюча власна пластинка та підслизова основа проявляла значну алціанофілію, що було добре помітно при використанні комбінованої ШИК-реакції з альціановим синім (рис. 2).

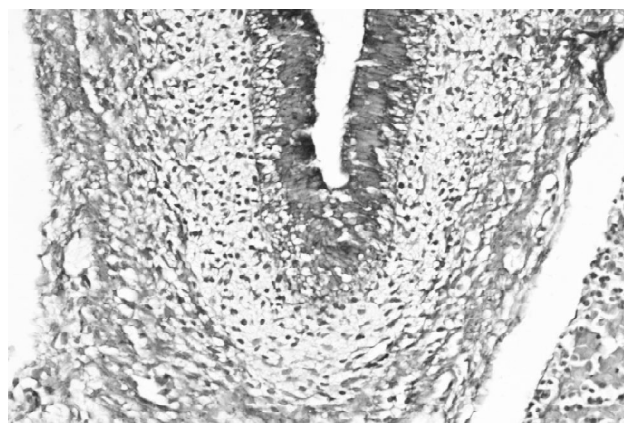


Рис. 2. Дрібні рожево-малинові гранули нейтральних глікопротеїнів в субнуклеарних відділах клітин. Тонка базальна мембрана (малинового кольору), що відмежовує епітеліоцити від підлеглої мезенхіми власної пластинки. Стравохід ембріона 6 тижнів, ТКД 15,1±0,6 мм. Комбінована ШИК-реакція з алціановим синім (pH 2,5), x 400.

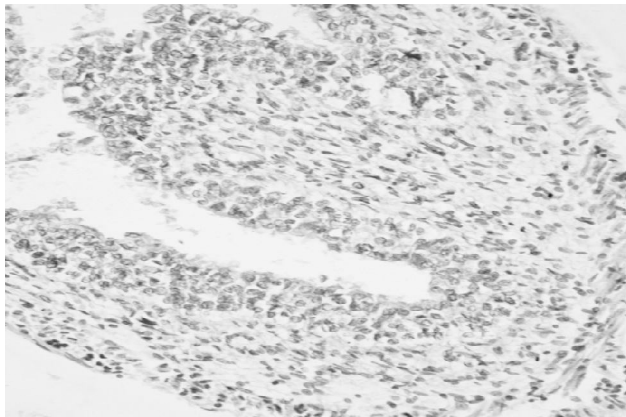


Рис. 3. Формування сосочкоподібних виростів власної пластинки з проліферуючим базальним епітелієм на їх верхівках. У цитоплазмі епітеліоцитів відсутні сульфомуцини. Плід 10 тижнів. ТКД $39,02 \pm 0,5$ мм. Альдегід-фуксин за Гоморі, $\times 100$.

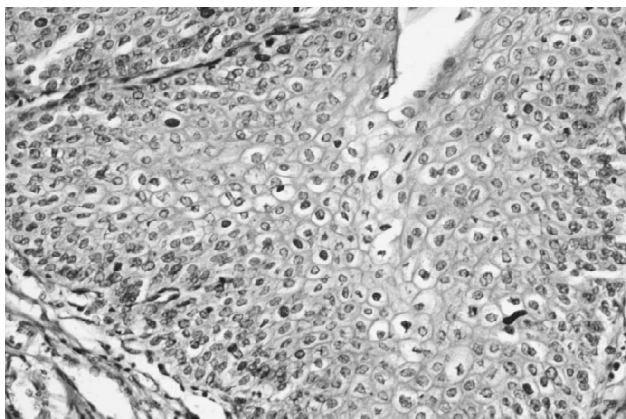


Рис. 4. Потовщення епітеліального пласту з проліферацією росткового шару та збільшенням до 23-24 рядів епітеліоцитів. 35 тижень. ТКД $302,92 \pm 1,4$. Гематоксилін й еозин, $\times 400$.

Рівень кислих муцинів достовірно зростав у порівнянні з попереднім терміном $0,94 \pm 0,05\%$ ($p < 0,01$), у той час як кількість нейтральних муцинів дещо підвищувалася до $5,18 \pm 0,30\%$, посилення їх секреції було недостовірним ($p < 0,05$), сульфомуцини на даному періоді спостереження не реєструвалися.

На восьмому і дев'ятому тижнях (ТКД $19,4 \pm 0,5$ мм) у просвіті стравоходу епітелій активно розмножувався зі звуженням просвіту, але повної оклюзії стравохідного просвіту проліферуючим епітелієм ми не спостерігали. Епітеліоцити розташовувалися як правило у 4 ряди, змінювали свою форму від призматичної до кубічної, мали слабо еозинофільну цитоплазму і великі світлі ядра. Зміна форми епітеліоцитів підтверджувалася морфометричним аналізом, так висота епітелію достовірно зменшувалася до $30 \pm 2,011$ мкм, площа ядер становила $79 \pm 2,836$ мкм², цитоплазми - $50,4 \pm 1,045$ мкм², ЯЦІ - 1,57. Для даного періоду розвитку СШП характерним була поява вакуолей у цитоплазмі епітеліоцитів стравоходу з їх дистрофічними змінами.

У плодів 10-11 тижнів з ТКД $39,02 \pm 0,5$ мм базальний

шар в окремих ділянках набував важливих структурно-функціональних особливостей внаслідок того, що в епітелії стравоходу проникає підлегла власна пластинка слизової оболонки у вигляді високих сполучнотканинних сосочків, які розташовуються закономірно на певній відстані один від одного (рис. 4). У результаті цього базальний шар поділяється на два компоненти: міжсосочковий, або інтерпапілярний базальний шар - МБШ, розташований між сосочками з порівняно лінійною конфігурацією, та сосочковий, або папілярний, базальний шар - СБС, що покриває сосочки.

Епітеліальні клітини, що проліферують довільно розподілені упродовж базального шару. Разом з тим, розташування клітин, що діляться і стовбурових клітин у стравоході людини було пов'язано з їх локалізацією щодо сосочків (рис. 3). Поряд з 4-х рядним розташуванням епітеліоцитів між сосочками, в ділянках над сосочками епітелій як правило 2-рядний призматичний. Серед епітеліоцитів зустрічаються округлі оптично пусті утворення, що як правило не містять секрету. Базальна мембрана тонка, погано візуалізується при забарвленні шиффодною кислотою та фарбується у малиновий колір. Місцями відзначаються безпосередні контакти епітеліоцитів і мезенхімальних клітин. Поряд з внутрішнім циркулярним м'язовим шаром, вже добре візуалізується зовнішній повздожний м'язовий шар.

Висота епітелію на даному терміні спостереження становила $29,1 \pm 1,709$ мкм, площа ядра - $71,6 \pm 3,037$ мкм², цитоплазми - $38,2 \pm 1,474$ мкм². Ядерно-цитоплазматичний індекс - 1,87. Також 10-11 тижень характеризувався як втрата кислих муцинів у цитоплазмі ($0,40 \pm 0,01\%$), так і зменшення кількості нейтральних ($5,95 \pm 0,15\%$) (див. табл. 3). Характерним для даного періоду була поява війок, епітелій за своєю гістоархітектонікою нагадував війчастий стовпчастий псевдобагатошаровий епітелій трахеї, проте справжніх келихоподібних клітин, що характерні для останнього, ми не зустрічали. Вставні епітеліоцити були з витягнутою клиноподібною формою, широкою основою лежали на базальній мембрані, війчасті епітеліоцити, високо диференційовані клітини витягнутої форми, вузькою частиною лежать на базальній мембрані, а широкою верхівкою досягають поверхні епітеліального пласту. Останні на апікальній поверхні мають велику кількість війок, ядро в них було зміщено до апікальної мембрани. Проте справжніх келихоподібні клітини з більш світлою цитоплазмою заповненою секреторними гранулами зміщеними до базальної мембрани ядрами, які характерні для трахеї, нами не реєструвалися в епітелії стравоходу. Ядра зазначених клітин були розташовані на різних рівнях, проте всі клітини знаходилися на базальній мембрані.

На третьому місяці (12-13 тижнів, ТКД $58,72 \pm 2,27$ мм) продовжується вакуольний розпад з дистрофічними змінами центрально розташованих клітин (стадія вакуолізації), що призводить до розширення просвіту, тобто формування стравоходу як порожнистого органу.

У період 12-13 тижнів спостерігали зниження висоти епітелію до $22,2 \pm 0,879$ мкм та площі цитоплазми до $22,5 \pm 1,267$ мкм², що співпадало з падінням секреції слизу, при цьому площа ядер складала $82,6 \pm 3,438$ мкм², останні змінювали свою форму і ставали більш округлими. Епітеліоцити мали призматичну та місцями кубічну форму, слабо еозинофільну цитоплазму і великі ядра з ядерно-цитоплазматичним індексом 3,67. Сіало- та сульфомуцини на даному періоді не реєструвалися, вміст нейтральних муцинів зменшувався до $4,95 \pm 0,2\%$ (табл. 3). Епітеліальний покрив нерівномірної товщини, розпушений, місцями десквамується аж до базальної мембрани.

У плодів з гестаційним віком 14-15 тижнів та ТКД $93,11 \pm 5,10$ мм поступово зникали вакуолі в епітеліоцитах. Ядерно-цитоплазматичний індекс складав 2,21, при цьому ядра займали більше половини цитоплазми з апікальними розташуванням. Середньостатистична площа ядер складала $63,4 \pm 1,808$ мкм², цитоплазми $28,6 \pm 1,557$ мкм². Сіало- та сульфомуцини в цитоплазмі епітеліоцитів не реєструються, нейтральні зустрічаються у вигляді осередкових гранул, за даними фазового аналізу $5,6 \pm 0,09\%$.

У 16 тижневих плодів з ТКД $122,17 \pm 2,7$ мм епітелій стравоходу багат шаровий, складається з 7-8 рядів, однак шари ще не диференціюються. Війчастий епітелій відтісняється підлеглим багат шаровим плоским. Проте починаючи з 17 тижня вже починається диференціація епітелію на базальний та остистий шари, цитоплазма його не містить сіаломуцинів. Кількість ШИК-позитивних речовин в клітинах епітелію і мезенхіми стравоходу починає достовірно зростати в основному за рахунок біосинтезу нейтральних глікопротеїнів $7,65 \pm 0,18\%$ ($p < 0,001$) та глікогену, які концентрується у вигляді гранул в цитоплазмі клітин. Проте, слід зазначити, що сіаломуцини та сульфомуцини на даному періоді розвитку не визначаються. Слід відмітити розширення зони базальних і парабазальних клітин до 5-6 шарів, ядра в них збільшені, гіперхромні. Висота епітелію складала $23,4 \pm 0,653$ мкм, площа ядер епітеліоцитів $38,7 \pm 1,961$ мкм², цитоплазми $25,1 \pm 1,048$ мкм², ядерно-цитоплазматичний індекс 1,54.

У плодів з гестаційним віком 18-20 тижнів та середньої ТКД $152,9 \pm 3,5$ мм окремі епітеліоцити втрачають облямівку, у цитоплазмі з'являються кислі муцини $4,63 \pm 0,008\%$, осередково зустрічаються нейтральні муцини $4,6 \pm 0,09\%$. Епітеліальні шари добре диференціюються, вже візуалізується базальний та остистий шари, війчасті клітини не зустрічаються. Висота епітелію $18,4 \pm 1,002$ мкм, площа ядер $15,1 \pm 1,206$ мкм², цитоплазми $12,63 \pm 0,733$ мкм², ядерно-цитоплазматичний індекс складав 1,19.

Слизова оболонка езофагеальної частини СШП у плодів з гестаційним віком 21-24 тижні (ТКД $192,14 \pm 1,8$ мм) характеризувалася втратою у більшості епітеліоцитів облямівки, незначним осередковим скупченням кислих $- 5,8 \pm 0,10\%$ (рис. 6) та нейтральних муцинів $7,45 \pm 0,009\%$.

Висота епітелію $48 \pm 1,909$ мкм, площа ядер $24,2 \pm 2,64$ мкм², цитоплазми $18,3 \pm 1,751$ мкм², ядерно-цитоплазматичний індекс становив 1,32.

У плодів з гестаційним віком 25-28 тижнів та ТКД $230,96 \pm 3,1$ мм. Багат шаровий плоский незроговілий епітелій складається з базального та проміжного шарів, що відповідають ростковому шару в епідермісі. Проміжний шар утворений 1-2 шарами клітин, цитоплазма яких гомогенна. У цьому шарі зустрічаються поодинокі мітози. Ядра розташовані в центральних відділах, мають або округлу (ті, що лежать глибше), або сплюснену (поверхневі) форму. В нуклеоплазмі ідентифікуються дрібні та великі глибокі хроматину. Кількість глибок хроматину зменшується у напрямленні від базального шару до поверхневого. Висота епітелію $62 \pm 2,0$ мкм, площа ядер $- 33,9 \pm 2,115$ мкм², цитоплазми $- 19,3 \pm 1,033$ мкм², ядерно-цитоплазматичний індекс становив 1,75. У цитоплазмі осередково з'являються гранули сульфомуцинів ($1,96 \pm 0,3\%$), а також виявляються сіаломуцини ($2,4 \pm 0,1\%$), на даному терміні дослідження переважають нейтральні муцини ($7,94 \pm 0,08\%$).

У плодів з гестаційним періодом 29-32 тижнів з ТКД $264,83 \pm 1,7$ мм морфометричний аналіз встановив, що з віком відбувається збільшення кількості шарів клітин базального та проміжного шарів, внаслідок чого епітелій стає товщим. Різниця у ядерно-цитоплазматичному співвідношенні упродовж даного терміну гестації на одних та тих самих ділянках епітеліального пласту дозволяє встановити, що специфічне диференціювання епітеліальних клітин на сосочках настає швидше, ніж між ними. Епітелій стравоходу добре диференціюється, при цьому визначаються базальний, зернистий та остистий шари, останній зі значними дистрофічними змінами та збільшенням об'єму цитоплазми. Слід зазначити різке достовірне зростання висоти епітеліального пласту стравоходу в порівнянні з попереднім строком до $208,6 \pm 8,005$ мкм. Висота епітелію не скрізь однакова та коливається від 177 мкм до 251 мкм, в середньому $208,6 \pm 8,005$ мкм, площа ядер $44 \pm 5,138$ мкм², цитоплазми $20,1 \pm 0,83$ мкм², ядерно-цитоплазматичний індекс складав 2,18.

У цитоплазмі в незначній кількості виявляються сіаломуцини ($2,1 \pm 0,1\%$ та $2,18 \pm 0,34\%$ відповідно), зменшується кількість нейтральних муцинів до $2,18 \pm 0,34\%$. Сіаломуцини не визначаються в базальному шарі, проте в невеликій кількості реєструються цитоплазматичних мембранах остистих епітеліоцитів. Базальний шар складається з одного диферону клітин - кератиноцитів, на відміну від епідермісу, меланоцити між базальними епітеліоцитами на даному терміні дослідження ми не спостерігали.

У багат шаровому плоскоклітинному епітелії відзначається кілька шарів клітин, які поступово переходять один в іншій: базальний, парабазальний, проміжний (остистий), поверхневий. Ростковий шар лежить на базальній мембрані і представлений одним рядом дрібних клітин з великими ядрами як еліпсоїдної, так і круглястої

форми. Серед епітеліоцитів зустрічаються стовбурові клітини, які піддаються постійному поділу. Частина дочірніх клітин, що утворилися, витісняється у наступний парабазальний шар. Парабазальний шар, представлений 2-3 рядами більших клітин з відносно великою кількістю цитоплазми і великими ядрами. Подекуди визначаються поодинокі правильні фігури мітозів. Проміжний шар частіше складається з 8-10 рядів більш великих полігональних клітин з невеликими ядрами. Поверхневий шар складається з 10-12 рядів великих плоских клітин, що розташовуються окремо або невеликими групами, зі значною кількістю цитоплазми й більш дрібними ядрами.

У плодів з гестаційним віком 33-36 тижнів та ТКД 302,92±1,4 слід відмітити значне потовщення епітеліального пласту з проліферацією росткового шару та збільшенням до 23-24 рядів епітеліоцитів (рис. 4). Висота епітелію 306,8±9,363 мкм, площа ядер 50,1±2,172 мкм², цитоплазми 19,2±0,646 мкм², ядерно-цитоплазматичний індекс становив 2,61.

Клітини базального й остистого шарів мали округлу форму, добре забарвлювалися еозином, ядра їх мали різну площу (50,1±2,172 мкм² та 45,3±1,667 мкм² відповідно), щільно прилягали один до одного. Площа цитоплазми також відрізнялася, так для базального шару середньостатистичний показник складав 18,2±0,646 мкм², у той час як для остистих епітеліоцитів - 79,6±2,130 мкм². Овальні ядра розташовувалися біля основи цих клітин і містили нечисленні мітози, ядерно-цитоплазматичний індекс для базальних епітеліоцитів становив 2,61, для остистих епітеліоцитів - 0,56. Базальна мембрана була чітко виражена. Внутрішньоепітеліальні лімфоцити не виявлялися.

У плодів з гестаційним віком 37-38 тижнів та середньому ТКД 341,5±5,7. При морфометричному аналізі СО стравоходу ГЕЗ встановив певну стабілізацію висоти епітеліального пласту, він зменшується у порівнянні з попереднім строком до 248,8±5,615 мкм, площа ядер 59,5±3,646 мкм², цитоплазми 17,6±0,971 мкм². Фазовий аналіз гістохімічного складу глікопротеїнів виявляє на даному періоді різке зниження сіаломуцинів до 0,24±0,01%, які практично не виявляються в базальному та остистому шарі, незначну кількість нейтральних муцинів - 1,02±0,03%, які були локалізовані в основному в поверхневих відділах базального шару та осередкове скупчення сульфомуцинів у цитоплазмі остистих епітеліоцитів - 0,93±0,12%. При вивченні серійних зрізів також нами виявлена мала кількість рівномірно і дрібно розпорошеного глікогену по цитоплазмі переважно остистих епітеліоцитів. У цій групі спостереження гіперплазія клітин базального шару добре виражена - ядра великі, гіперхромні, "лінійність" клітин базального шару порушена. У центрі епітеліоцитів розташовувалося одне округло-овальне ядро з рівномірно розподіленим хроматином. Виявляються добре виражені акантотичні тяжі. Ядра розташовуються перпендикулярно до базальної

мембрани, з підвищеною кількістю мітозів, з нерівними обрисами, а також скупченням великих грудочок хроматину в центрі ядра. Виявлено пристінкове розташування ядерного хроматину у вигляді оптично щільних грудочок (його конденсація).

Отже на 38 гестаційному тижні ми спостерігали завершену структурну перебудову стравохідної частини ГЕЗ з наявністю двох різних за функціональними властивостями зон: захисної (поверхневі відділи остистого шару), для якої характерним є наявність нейтральних муцинів в остистих епітеліоцитах та гермінативної (базальні епітеліоцити), в якій нейтральні глікопротеїни не виявлялися.

Обговорення

Вивчення гістогенезу клітин (тобто перетворення клітин, що експресують риси специфічної диференціації, в інший клітинний тип, відмінний від початкового набором нових морфологічних ознак) є актуальним, як мінімум, з двох причин. Ця проблема - одна з фундаментальних, по-перше, в області вивчення клітинного диференціювання, по-друге - при дослідженні регенерації органів і тканин. Саме пластичність клітинного фенотипу є одним із механізмів (поряд з участю недиференційованих, або стовбурових клітин), які забезпечують регенерацію багатьох органів і тканин у безхребетних та нижчих хребетних тварин. Як відомо, секреторні муцини, що продукуються епітеліоцитами ШКТ, грають важливу роль у підтримці клітинного гомеостазу, а також у формуванні захисних бар'єрів [9, 20].

Зі специфічною структурою вуглеводних детермінант глікопротеїнів пов'язані механізми, що забезпечують орієнтацію білкових молекул у ліпідному шарі цитомембран, стабілізацію просторової структури білків, трансмембранний і внутрішньоклітинний транспорт (зокрема, перенесення гідролітичних ферментів з комплексу Гольджі до лізосом), а також молекулярні механізми міжклітинного розпізнавання. Останнє відіграє важливу роль щодо дозрівання та диференціації клітин, гістогенезу й органного морфогенезу, контактного гальмування проліферації, забезпечення імунного нагляду. Сучасні уявлення про гастроінтестинальний бар'єр пов'язані зі здатністю поверхневих і залозистих епітеліоцитів до синтезу муцинів [8, 9].

Характер і ступінь глікозилювання муцинів ШКТ варіюють. Утворення олігосахаридних ланцюгів регулюється серією глікозилтрансфераз, кожна з яких специфічна для одного з них. В умовах розвитку запального процесу муцини зазнають ряд важливих перетворень, які пов'язані з глікозилюванням і сульфатуванням. При цьому якщо ступінь сульфатування макромолекул знижується, то ефект сіалування збільшується. Сульфатування і сіалування відіграють важливу роль в забезпеченні ступеня резистентності муцина до бактеріального пошкодження.

Вивчення розподілу муцинів у цитоплазмі епітеліоцитів ГЕЗ показало, що певному типу муцина відповідає свій клітинний фенотип. Кожний етап диференціації, доз-

рівняння та заміни одного епітелію іншим проходить цитодиференціювання, яке характеризується появою, зменшенням або збільшенням кількості певного типу муцину в цитоплазмі епітеліоцитів ГЕЗ.

Так, на ранніх стадіях (ембріональний період) призматичний псевдобагатощаровий епітелій продукує переважно нейтральні муцини, кількість яких збільшується до 10 тижня, а з 10 до 15 залишається низьким, дещо підвищується на 16-17 тижні та знову падає на 18-20 тижні. Починаючи з 21 та до 28 тижня залишається на високому рівні. Після 29 тижня спостерігали зниження рівня нейтральних муцинів маже у 3,5 рази у порівнянні з попереднім строком (28 тижнів), яке продовжувалося до 38 тижня. Рівень кислих муцинів дещо зростав на 6-7 тижні з наступним достовірним падінням ($p < 0,001$) до $0,40 \pm 0,01\%$ на 10-11 тижнях та практично повним зникненням у період з 12 до 17 тижня. Наступний етап зміни гістохімічної цитодиференціації співпадав зі структурною перебудовою епітелію та характеризувався появою кислих муцинів на 18 тижні з їх поступовим падінням до найбільш низького рівня $0,24 \pm 0,01\%$ на 38 тижні.

Сульфомуцини у стравохідному епітелії починали виявлятися з 25 гестаційного тижня, при цьому їх поява з наступним незначним підвищенням відповідала падінню рівня сіаломуцинів з $2,40 \pm 0,01\%$ до $0,36 \pm 0,07\%$ та $0,34 \pm 0,01\%$ на 33 та 37 тижнях відповідно. Досить цікавим у нашому дослідженні була виявлена структурна перебудова епітеліального диферону ШП, так висота епітеліального пласта стравохідної частини ГЕЗ зростала в 4-5 тижнів з $31,5 \pm 0,846$ мкм до $43,33 \pm 2,341$ мкм в 6-7 тижнів, що супроводжувалося зменшенням ядерно-цитоплазматичного індексу з 1,92 до 1,23 за рахунок зменшення площі ядер з $102,8 \pm 3,206$ мкм² до $94,376,6 \pm 2,328$ мкм² та збільшення площі цитоплазми з до $76,6 \pm 3,969$ мкм², що супроводжувалося відповідним зростанням рівня кислих та нейтральних муцинів (див. табл. 2, 3). Поряд з цим за своєю структурою епітелій залишався однорядним псевдобагатощаровим призматичним з переважною локалізацією ядер в центральних відділах цитоплазми та місцями зміщенням їх в апікальну частину. Починаючи з 8 тижня відбувалося достовірне зменшення висоти епітелію у порівнянні з попереднім строком, при цьому структурна перебудова його характеризувалася зміною форми від призматичного до кубічного зі зростанням кількості рядів до 4, що співпадає з даними Kaiyo Takubo (2007) [16]. Для даного періоду розвитку стравоходу характерним була поява вакуолей в цитоплазмі епітеліоцитів з їх дистрофічними змінами. 10-11 тиждень характеризувався трансформацією псевдобагатощарового призматичного епітелію у слизовий частий варіант, що нагадував епітелій трахеї, але слизові та келихоподібні клітини, як правило не зустрічалися на відміну від трахеального епітелію. Цей період супроводжувався зниженням вмісту як кислих, так й нейтральних муцинів, що співпадає з дослідженнями [16, 17]. 12-13 тиждень характеризувався перевагою дист-

рофічних змін з вакуолізацією та десквамацією епітеліоцитів. Епітелій ще залишається призматичним, проте місцями вже втрачає війки. Починаючи з 17 тижня знову відбувається зміна епітелію при цьому вже з'являється диференціація на базальні та остисті шари. Після 28 тижня як правило вже чітко візуалізуються базальний, остистий та поверхневий шари. Проте проліферативна активність базального шару залишається високою, про що свідчить досить велика кількість проліфератів та акантотичні розростання епітелію на 37-38 тижні. За даними М.Р. Сапина та співав., (2013) закладка шлункових залоз починається на 10 тижні внутрішньоутробного розвитку дитини [11], проте в нашому дослідженні в зоні ШП ми не спостерігали залозистих структур на даному терміні спостереження. Зачатки кардіальних залоз стравоходу починали з'являтися за нашими даними з 21 тижня, щодо власних залоз то їх зачатки нами не виявлялися до 36 тижня, проте вже сформовані власні залози ми реєстрували у плодів на 36-37 гестаційному тижні. Kaiyo Takubo (2007) виявляли їх на 29 тижні внутрішньоутробного розвитку [16]. Упродовж пренатального періоду у СО нижньої третини стравоходу ГЕЗ нами було зареєстровано зміна 3-х типів епітелію: псевдобагатощарового призматичного після 7-го тижня на війчастий багаторядний стовпчастий та починаючи з 12 тижня до 17 тижня - на багатощаровий плоский незроговілий.

Щодо факторів, які впливають на диференціацію епітеліоцитів, то вони на сьогоднішній день залишаються невідомими, одним з них може бути поява ковтального рефлексу з проникненням амніотичної рідини у ШКТ, за даними різних авторів вперше плід починає ковтати з 11 [17], інших з 16 тижня [12], смоктальний рефлекс з'являється з 18-20 тижня та, як правило, повністю формується до 34-35 тижнів. Кількість амніотичної рідини, що ковтається плодом, поступово збільшується з декількох мілілітрів до 13 мл у 20 тижнів гестації та до 450 мл у третьому триместрі вагітності [12]. Враховуючи наявність різних білків, ферментів та факторів росту, амніотична рідина цілком ймовірно може впливати на дозрівання, диференціацію та спеціалізацію епітелію ШКТ [13]. У нашому дослідженні період появи ковтальних та смоктальних рефлексів у плода співпадав з суттєвою структурною та гістохімічною перебудовою епітелію. Щодо подальшого дослідження епітеліального диферону ГЕЗ, то для більш глибокого розуміння необхідно поряд з гістохімічними методами залучати і молекулярно-генетичні маркери, зокрема транскрипційні фактори, що безпосередньо приймають участь у диференціації епітелію ГЕЗ.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Вікова зміни вуглеводних компонентів слизової оболонки стравохідного відділу ГЕЗ ембріонів та плодів проявляється варіабельністю якісного та кількісного складу його структурних компонентів.
2. Ранній ембріональний період - з 5 по 6 тиждень

характеризувався поступовим збільшенням продукції нейтральних та кислих муцинів у стравохідній частині епітеліального диферону СШП. Для раннього фетального періоду - з 10 до 28 тижня характерним була перебудова з вакуолізацією, дистрофічними змінами та десквамацією стравохідного епітелію на 12 тижні гестаційного періоду, зникнення кислих сіаломуцинів - з 10 по 18 тижнів та зростанням до $7,65 \pm 0,18$ % нейтральних муцинів з падінням їх рівня у 18-20 тижневий період та зниженням до $2,4 \pm 0,10$ % у 28 тижнів.

3. Пізній фетальний період - з 28 до 38 тижня характеризувався завершеною структурною перебудовою епітеліального диферону багат шарового плоского незроговілого епітелію ГЕЗ з формуванням двох функціональних зон: захисної і гермінативної в стравохідному відділі СШП з неповним гістохімічним цитодиференці-

юванням епітелію гастроєзофагеальної зони, про що свідчили залишки кислих муцинів (сіаломуцинів), які не характерні для зрілого езофагеального епітелію.

Отримані дані щодо гістологічних особливостей епітеліального диферону ГЕЗ в пренатальному періоді онтогенезу дозволять підвищити точність діагностики та оцінку патологічних змін слизової оболонки СШП для виконання оптимальних хірургічних втручань.

Подальші дослідження та встановлення закономірностей секреції вуглеводних компонентів епітеліального диферону ГЕЗ людини в пренатальному періоді онтогенезу є перспективними, тому що вони поповнять сучасні дані про його морфологію, що буде слугувати підґрунтям для встановлення та диференціації патологічних змін, які виникають у слизовій оболонці СШП при різних захворюваннях.

Список посилань

1. Автандилов, Г. Г. (2007). *Основы патологоанатомической практики. Руководство (издание третье дополненное)*. Москва: Российская медицинская академия последипломного образования.
2. Вернигородський, С. В. & Рекун, Т. О. Патент України 127437, МПК G01N 1/30. - № у 201803396; Державне патентне відомство України.
3. Воронцов, И. М. & Мазурин, А. В. (2009). *Пропедевтика детских болезней*. (3-е изд). СПб.: Фолиант.
4. Данилов, Р. К. & Боровая, Т. Г. (2003). *Общая и медицинская эмбриология*. СПб.: СпецЛит.
5. Кулініченко, В. Л., Мішалов, В. Д., Чайковський, Ю. Б., Пустовіт, С. В., & Войченко, В. В. (2007). Дотримання етичних та законодавчих норм і вимог при виконанні наукових морфологічних досліджень. *Морфологія*. 1(4), 134-135.
6. Мазурин, А. В. & Воронцов, А. В., (1985) *Пропедевтика детских болезней*. Медицина, 432.
7. Мішалов, В. Д., Войченко, В. В., Малишева, Т. А., Діброва, В. А., Кузык, П. В. & Юрченко, В. Т. (2018). Порядок вилучення і використання біологічних об'єктів від померлих осіб, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі та патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей. *Спецвипуск газети "Освіта України"*, с. 3-13.
8. Могильная, Г. М. & Могильная, В. Л. (2007). Гастроинтестинальний захисний бар'єр. *Морфологія*, 132(6), 9-16.
9. Могильная, Г. М., Дурлештер, В. М., Могильная, В. Л. & Игнатенко, В. В. (2014). Муцины в оценке биологического потенциала опухоли. *Кубанский научный медицинский институт*, 4 (146), 88-92.
10. Садлер, Т. В. (2001). *Медицина эмбриология за Лангманом* (підручник). Львів: Наутілус.
11. Сапин, М. Р., Николенко, В. Н., Чава, С. В., Алексеева, Т. Н., & Никитюк, Д. Б. (2013). Вопросы классификации и морфогенез желез стенок полых внутренних органов. *Журнал анатомии и гистопатологии*, 1, 9-17.
12. Bisset, W. M. (1991). Development of intestinal motility. *Arch. Dis. Child*, 66 (1), 3-5. Retrieved from https://adc.bmj.com/content/archdischild/66/1/Spec_No/3.full.pdf.
13. Chimmalgi, M. & Sant, S. M. (2005). Study of fetal stomach under light microscope. *J. Anat. Soc. Ind.*, 54, 7-12. Retrieved from <http://medind.nic.in/jae/t05/i2/jaet05i2p22.pdf>.
14. Ecrefoglu, M., Taslidere, E. & Cetin, A. (2017). Development of the esophagus and stomach. *Ozefagus, ve Mide Gelisimi. Bezmialem Science*, 5, 175-82. DOI: 10.14235/bs.2017.811.
15. Gunther, C., Neumann, H. & Vieth, M. (2014). Esophageal epithelial resistance. *Dig. Dis.*, 32 (1-2), 6-10. doi: 10.1159/000357001.
16. Kaiyo Takubo. (2007). *Pathology of the Esophagus: An Atlas and Textbook*. (2nd ed.). Springer.
17. Montgomery, R. K., Mulberg, A. E. & Grand, R. J. (1999). Development of the human gastrointestinal tract: twenty years of progress. *Gastroenterology*, 116, 702-731. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10029630>.
18. Namiot, Z., Sarosiek, J., Marcinkiewicz, M., Meade, C., & Edmunds, R. W. (1994). McCallum Declined human esophageal mucin secretion in patients with severe reflux esophagiti. *Digestive Diseases and Sciences December*, 39 (12), 2523-2529. Retrieved from <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02087685>.
19. Rishniw, M., Rodriguez, P., Que, J., Burke, Z. D., Tosh, D., Chen, H. & Chen, X. (2011). Molecular aspects of esophageal development. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 1232, 309-315. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06071.x.
20. Vernygorodskiy, S. (2013). Immunohistochemical evaluation of mucin expression in precancerous tissue of stomach. *Experimental Oncology*, 35 (2), 114-117. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23828387>.

References

1. Avtandilov, G. G. (2007). *Osnovy patologoanatomicheskoy praktiki. Rukovodstvo (izdanie trete dopolnennoe) [Fundamentals of pathological practice. Manual (third edition amended)]*. Moskva: Rossijskaya medicinskaya akademiya poslediplomnogo obrazovaniya.
2. Vernygorodskiy, S. V. & Rekun, T. O. Patent Ukrainy 127437, MPK G01N 1/30. - № у 201803396; Derzhavne patentne vidomstvo Ukrainy [Patent of Ukraine 127437, IPC G01N 1/30. - No. u 201803396; State Patent Office of Ukraine].
3. Voroncov, I. M. & Mazurin, A. B. (2009). *Propedevtika detskih boleznej [Propedeutics of childhood diseases]*. (3-e izd). SPb.: Foliant.
4. Danilov, R. K. & Borovaya, T. G. (2003). *Obshaya i medicinskaya embriologiya [General and medical embryology]*. SPb.: SpecLit.
5. Kulinichenko, V. L., Mishalov, V. D., Chaikovskiy, Yu. B., Pustovit, S. V., & Voichenko, V. V. (2007). Dotrymannia etychnykh ta zakonodavchykh norm i vymoh pry vykonanni naukovykh morfolohichnykh doslidzhen [Compliance with ethical and legislative norms and requirements in the course of scientific morphological research]. *Morfolohiia - Morphology*, 1(4), 134-135.
6. Mazurin, A. B. & Voroncov, A. B. (1985). *Propedevtika detskih boleznej [Propedeutics of childhood diseases]*. Medicina - The medicine, 432.
7. Mishalov, V. D., Voichenko, V. V., Malysheva, T. A., Dibrova, V. A., Kuzyk, P. V. & Yurchenko, V. T. (2018). Poriadok vyluchennia

- i vykorystannia biolohichnykh ob'ektiv vid pomerykh osib, tila yakykh pidlihaiut sudovo-medychnii ekspertyzi ta patolofoanatomichnomu doslidzhenniu, dlia naukovykh tslei [The procedure for the extraction and use of biological objects from dead persons, whose bodies are subject to forensic examination and pathologoanatomical research, for scientific purposes]. *Spetsvyypusk hazety "Osvita Ukrainy" - Special issue of the newspaper "Education of Ukraine"*, 3-13.
8. Mogilnaya, G. M. & Mogilnaya, V. L. (2007). Gastrointestinalnyj zashitnyj barter [Gastrointestinal protective barter]. *Morfologiya - Morphology*, 132 (6), 9-16.
 9. Mogilnaya, G. M., Dureshter, V. M., Mogilnaya, V. L. & Ignatenko, V. V. (2014). Muciny v ocenke biologicheskogo potentsiala opuholi [Mucins in assessing the biological potential of the tumor]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij institut - Kuban Scientific Medical Institute*, 4 (146), 88-92.
 10. Sadler, T. V. (2001). *Medychna embriolohiia za Lanhmanom (pidruchnyk) [Medical Embryology by Langman (textbook)]*. Lviv: Nauktilus.
 11. Sapin, M. R., Nikolenko, V. N., Chava, S. V., Alekseeva, T. N., & Nikityuk, D. B. (2013). Voprosy klassifikacii i morfogenezy zhelez stenok polyh vnutrennih organov [Questions classification and morphogenesis of the glands of the walls of hollow internal organs]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii - Journal of Anatomy and Histopathology*, 1, 9-17.
 12. Bisset, W. M. (1991). Development of intestinal motility. *Arch. Dis. Child*, 66 (1), 3-5. Retrieved from https://adc.bmj.com/content/archdischild/66/1/Spec_No/3.full.pdf.
 13. Chimmalgi, M. & Sant, S. M. (2005). Study of fetal stomach under light microscope. *J. Anat. Soc. Ind.*, 54, 7-12. Retrieved from <http://medind.nic.in/jae/t05/i2/jaet05i2p22.pdf>.
 14. Ecrefoğlu, M., Taslidere, E. & Cetin, A. (2017). Development of the esophagus and stomach. *Ozefagus, ve Mide Gelisimi. Bezmialem Science*, 5, 175-82. DOI: 10.14235/bs.2017.811.
 15. Gunther, C., Neumann, H. & Vieth, M. (2014). Esophageal epithelial resistance. *Dig. Dis.*, 32 (1-2), 6-10. doi: 10.1159/000357001.
 16. Kaiyo Takubo. (2007). *Pathology of the Esophagus: An Atlas and Textbook*. (2nd ed.). Springer.
 17. Montgomery, R. K., Mulberg, A. E. & Grand, R. J. (1999). Development of the human gastrointestinal tract: twenty years of progress. *Gastroenterology*, 116, 702-731. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10029630>.
 18. Namiot, Z., Sarosiek, J., Marcinkiewicz, M., Meade, C., & Edmunds, R. W. (1994). McCallum Declined human esophageal mucin secretion in patients with severe reflux esophagiti. *Digestive Diseases and Sciences December*, 39 (12), 2523-2529. Retrieved from <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02087685>.
 19. Rishniw, M., Rodriguez, P., Que, J., Burke, Z. D., Tosh, D., Chen, H. & Chen, X. (2011). Molecular aspects of esophageal development. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 1232, 309-315. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06071.x.
 20. VERNYGORODSKYI, S. (2013). Immunohistochemical evaluation of mucin expression in precancerous tissue of stomach. *Experimental Oncology*, 35 (2), 114-117. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23828387>.

ГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МУЦИНОВ ПИЩЕВОДНОГО ЭПИТЕЛИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ В ЭМБРИОНАЛЬНОМ И ФЕТАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ ОНТОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА (ЧАСТЬ 1)

Рекун Т.А., Вернигородский С.В., Киселева Т.Н., Татарина О.В.

Аннотация. С целью изучения количественного и качественного состава муцинов эпителия гастроэзофагеальной зоны (ГЭЗ) на этапах эмбрионального и фетального периодов онтогенеза нами были проведены морфометрические и гистохимические исследования эпителиального дифферона пищеводно-желудочного перехода (ПЖП). Исследование выполнено на 169 эмбрионах и плодах человека в возрасте от 4-5 до 38 недель внутриутробного развития. Установлено, что на раннем эмбриональном периоде (5-6 недель) наблюдается постепенное увеличение секреции нейтральных и кислых муцинов в пищеводном отделе эпителиального дифферона ПЖП. Для раннего фетального периода (10-28 недели) характерно исчезновение кислых сиаломуцинов в эпителиоцитах ГЭЗ с 10 по 18 неделю и ростом до $7,65 \pm 0,18\%$ нейтральных муцинов с падением их уровня в 18-20 недель и снижением до $2,4 \pm 0,10\%$ в 28 недель ($p < 0,001$). Поздний фетальный период - с 28 до 38 недели характеризовался завершённой структурной перестройкой эпителиального дифферона многослойного плоского неороговевающего эпителия ГЭЗ с формированием двух функциональных зон: защитной и герминативной в пищеводном отделе ПЖП с неполным гистохимическим цитодифференцированием пищеводного эпителия гастроэзофагеальной зоны, о чем свидетельствовали остатки кислых муцинов (сиаломуцинов), которые не характерны для зрелого пищеводного эпителия. Таким образом, полученные данные о гистологических особенностях эпителиального дифферона ГЭЗ в пренатальном периоде онтогенеза позволят повысить точность диагностики и оценку патологических изменений слизистой оболочки ПЖП.

Ключевые слова: гастроэзофагеальное соединение, муцины, гистохимический анализ, морфология.

HISTOCHEMICAL EVALUATION OF MUCINS DISTRIBUTION OF THE GASTROESOPHAGEAL ZONE ESOPHAGEAL EPITHELIUM IN THE EMBRYONAL AND FETAL PERIODS OF HUMAN ONTOGENESIS (PART I)

Rekun T., Vernygorodskiy S., Kyselova T., Tataryna O.

Annotation. To study the quantitative and qualitative mucins profile of gastroesophageal zone (GEZ) epithelium during stages of the embryonal and fetal ontogenesis periods we have performed morphometrical and histochemical researches of the gastroesophageal junction (GEJ) epithelial differon. The current study was carried out on 169 human embryos and fetuses of gestational age from 4-5 till 38 weeks. It was established that during early embryonal period (5-6 weeks) gradual increase of neutral and acid mucins in esophageal part of the GEJ epithelial differon is observed. For early fetal period (10-28 weeks) disappearance of acid syalomucins in the GEJ enterocytes from 10 till 18 week and increasing of neutral mucin till $7,65 \pm 0,18\%$ with falling of its level in 18-20 weeks period and decreasing till $2,4 \pm 0,10\%$ in 28 weeks ($p < 0,001$) was typical. Late fetal period from 28 till 38 weeks is characterized by complete structural rearrangement of epithelial differon of the GEZ stratified squamous nonkeratinized epithelium with formation of two functional zones: protective germinative in esophageal part of GEJ with incomplete histochemical cytodifferentiation of the GEJ esophageal epithelium. It was proved by remains of acid mucins (syalomucins) which are untypical for mature esophageal epithelium. Thus, the obtained data on the histological features of the GEZ epithelial differon in the prenatal period of ontogenesis will improve the accuracy of diagnosis and assessment of pathological changes in the mucous membrane of the GEJ.

Keywords: gastroesophageal junction, mucins, histochemical analysis, morphology.