

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ШИДИН ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ
ДИВЕРГЕНЦИЯ ОРГАНОГЕНЕЗА НА ЭТАПАХ ФОРМИРОВАНИЯ
ПРОВИЗОРНЫХ СТРУКТУР В ОНТОГЕНЕЗЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ

03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология

14.03.01 - анатомия человека

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители: д.м.н.,
профессор Г.С. Соловьев д.м.н.,
профессор С.М. Пантелеев

Тюмень, 2016 год

ВВЕДЕНИЕ	3-8
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9-34
1. Феномен дивергенции и дивергентная теория эволюционирования тканей академика Н.Г. Хлопина.....	9-18
2. Современное представление о феномене дивергенции и его значении в морфогенезах в норме, патологии и экспериментальных условиях.....	18-34
Глава II. Материалы и методы исследования	35-39
Глава III. Результаты собственных исследований	39-107
1. Органотипическая дифференцировка мезонефральной промежуточной мезодермы при развитии первичной почки человека.....	39-74
2. Органотипическая дифференцировка промежуточной мезодермы при развитии первичной почки птицы.....	74-90
3. Органотипическая дифференцировка при репаративной регенерации кожи.....	91-101
4. Органотипическая дифференцировка биологического субстрата (конъюнктивы глаза) при культивировании в организме по методу Ф.М. Лазаренко (в условиях имплантации).....	101-107
Глава IV. Обсуждение полученных результатов	107-119
Выводы	119-120
Библиографический список цитируемой литературы	121-141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Принципы параллелизма и дивергенции, лежащие в основе механизмов эволюционирования многоклеточных животных, декларированные в трудах И.И. Мечникова по проблемам истории паразитизма (Каленова Л.Ф., 2006), в последствие были переосмыслены и взяты А.А. Заварзиным и Н.Г. Хлопиным для формулирования фундаментальных теорий эволюционирования тканей. Не случайно, поэтому сам Н.Г. Хлопин указывал: «Так как дивергентное развитие организмов достаточно хорошо известно, мы ограничимся рассмотрением некоторых гистологических фактов, показывающих, что дивергентное развитие наблюдается и в области тканевых структур» (Хлопин Н.Г., 1946).

Общепризнанного звучания термина «ткань» не нашло отражения в гистологической номенклатуре 2009 года (Банин В.В., 2009). Ряд морфологов отрицает существование тканей как формы организации морфологического субстрата, объективность тканевого уровня объясняют провизорным состоянием, которое в дефиниции становится обыденным компонентом какого-либо органа (Пантелеев С.М., 2008) или же при подробной характеристике клеточного дифферона адресуют сведения не к тканевому, а органному уровню субстрата (Банин В.В., 2013).

По мнению А.Г. Кнорре «эволюция тканей продолжается рука об руку с эволюцией органов» (Кнорре А.Г., 1971). Суть данного высказывания перемещает научные проблемы из тканевого субстрата в органнй, а это позволяет предполагать, что механизмы эволюционирования гистогенезов и органогенезов могут равнозначно участвовать в становлении морфологического субстрата.

Феномен дивергенции к настоящему времени выявлен рядом автором при расшифровке органогенезов в нормальных, экспериментальных и патологических условиях (Стадников А.А. 1999; Колесников Л.Л., 2004; Семченко В.В., 2013; Ярыгин К.Н., 2015).

Предпосылкой к проведению настоящего исследования послужило также правило «равновесия Нэша» (Nash J., 1950; Shoam Y., 2009), согласно которому во всех процессах развития непременно имеется критическая стадия (стадия отсчета), определяющая инициацию различных вариантов трансформации исходного материального субстрата. Исследования, проведенные учеными Тюменской школы морфологов, показали, что провизорный уровень соответствует состоянию «равновесия» морфологического субстрата (Богданов А.В., 2005; Струихина О.В., 2006; Молокова О.А., 2009; Шилин К.О., 2010; Маркелова П.П., 2014; Иванова Н.В., 2015).

Все выше отмеченное убеждает в необходимости дальнейшего привлечения внимания научного сообщества к феномену дивергенции и его значимости при изучении органогенезов.

Цель:

Выявить морфологические и морфометрические показатели феномена дивергенции органогенеза на примере развития провизорных органов мочеобразования, заживления дефекта кожи и в условиях имплантационного роста.

Задачи:

1. Выявить проявления дивергенции органогенеза при развитии первичной почки человека.
2. Выявить проявления дивергенции органогенеза при развитии первичной почки птицы.
3. Проанализировать варианты репаративной регенерации кожи в зоне дефекта после термического и химического ожогов.
4. Обозначить варианты органотипического роста эпителия конъюнктивы в условиях культивирования “in vivo” в организме по методу Ф.М. Лазаренко.

Научная новизна

Представлены материалы, подтверждающие универсальность принципа дивергенции на этапах морфогенеза ряда органов человека, млекопитающих и птиц. Показано, что феномен дивергенции реализуется не только на тканевом, но и органном уровне. Наиболее демонстративно дивергенция органогенеза проявляется на этапах эмбриогенеза при развитии провизорных органов - первичной почки человека и первичной почки птицы.

В постнатальном периоде онтогенеза объективное существование феномена дивергенции органогенеза продемонстрировано на примере заживления дефекта кожи и характера имплантационного роста конъюнктивы половозрелого животного.

Дивергенция органогенеза базируется на активности миграционных процессов клеток - производных дифферонов различного генеза, клеточной кооперации и формировании субстрата полидифферонного строения. Дивергенцию органогенеза следует классифицировать как один из адаптивных механизмов морфогенеза в эволюции и онтогенезе.

Выявлены особенности формирования мезонефронов различных генераций на стадиях витального цикла первичной почки птицы и человека.

Установлено, что процесс дифференцировки промежуточной мезодермы мезонефральных сегментов сопровождается формированием трех типов мезонефронов и очагов гемопоэза. Органогенез производных промежуточной мезодермы протекает симметрично с формированием однотипных органотипических структур.

Показано, что феномен дивергенции при развитии первичной почки птицы и человека осуществляется в соответствии с краниокаудальным, либо вентродорзальным вектором органогенеза.

В работе декларируется положение о том, что дивергенция является механизмом формирования вариантов морфогенеза на провизорной стадии развития морфологического субстрата. Показано, что органогенезы характеризуются различными формообразовательными процессами и

реализуются в онтогенезе, при репаративной регенерации и в условиях имплантационного роста, начиная с момента полидифференционного состояния источника развития.

Полидифференционное состояние развивающегося морфологического субстрата является облигатным условием для реализации дивергенции органогенеза.

Теоретическая и практическая значимость

Рассматривается вопрос о феномене дивергенции при развитии органов в онтогенезе, в условиях репаративной регенерации и культивирования «in vivo» по методу Ф.М. Лазаренко. Показано, что дивергенция органогенеза реализуется на провизорной стадии формирования морфологического субстрата. Выявлено, что провизорное состояние является «носителем равновесия» и критической стадией развития провизорного субстрата. Прагматичным выступает вопрос о прогнозировании репаративной регенерации с учетом возможности дивергенции органогенеза. Дивергенция органогенеза может классифицироваться как один из механизмов эволюционирования морфологического субстрата.

Реализация вариантов нефрогенеза определяется состоянием сосудистого бассейна развивающегося органа мочеобразования и зависит от этапности формирования сосудов магистрального уровня. Иницирующим фактором развития нефронов, способных к выполнению функции мочеобразования, следует считать становление органотипического сосудистого бассейна в сегментах промежуточной мезонефральной мезодермы. Формирование сегментарных артерий в зоне мезонефральной промежуточной мезодермы знаменует этап построения нефронов второй генерации и обеспечивает дивергенцию нефрогенеза.

Варианты органотипического роста эпителия конъюнктивы в культурах в организме подтверждают возможность дивергенции органогенеза.

Дивергенция органогенеза при заживлении дефекта кожи проявилась в виде двух механизмов регенерации – кожном и дермальном, что

сопровождалось полным восстановлением (реституцией) пораженного участка при кожном типе и неполным (субституцией) восстановлением с образованием рубца и покровного выстилающего слоя в виде пласта композитного состава.

Результаты исследования расширяют современные взгляды на механизмы органогенеза и позволяют рекомендовать их в учебный процесс в ВУЗы медицинского и биологического направлений.

Положения, выносимые на защиту:

1. Феномен дивергенции реализуется на провизорной стадии развития морфологического субстрата и является универсальным механизмом формирования структурно-функциональных единиц органов мочеобразования.
2. При заживлении дефекта кожи органогенез осуществляется дивергентно – по кожному, либо дермальному типу.
3. Преобразования морфологического субстрата в культурах в организме характеризуются дивергентными проявлениями органотипического роста.

Основные положения доложены на:

- 47-й Всероссийской научной конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации», г. Тюмень, 2013;
- Международной научно-практической конференции «Наука, образование, общество: проблемы и перспективы развития», г. Тамбов, 2013;
- VII терапевтическом форуме «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов», г. Тюмень, 2013;
- Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы морфологии, адаптогенеза, репаративных гистогенезов», посвященной памяти член-корреспондента АМН СССР профессора Ф.М. Лазаренко, г. Оренбург, 2013;

- Объединенном XII Конгрессе Международной Ассоциации Морфологов и VII Съезде Всероссийского научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов, г. Тюмень, 2014;
- 48-й Всероссийской научной конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации», г. Тюмень, 2014;
- 49-й Всероссийской научной конференции с международным участием «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации», г. Тюмень, 2015;
- Международной научной конференции «Актуальные вопросы морфологии», посвященной 70-летию Государственного медицинского и фармацевтического университета им. Николая Тестемицану, г. Кишинэу, Республика Молдова, 2015;
- 10th International Medical Student's Congress In Novi Sad, 16-19th of July, The Republic of Serbia, 2015;
- XIII Конгрессе Международной Ассоциации Морфологов, г. Петрозаводск, 2016.

Внедрение результатов работы:

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры гистологии с эмбриологией им. проф. П.В. Дунаева, кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Тюменского ГМУ» Минздрава России.

Объем и структура работы:

Диссертация изложена на 141 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 72 рисунками и 12 таблицами. Состоит из «Введения», глав «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований» и «Обсуждение полученных результатов», «Выводов». Библиографический список литературы содержит 198 источников (122 отечественных и 76 иностранных).

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. Феномен дивергенции и дивергентная теория эволюционирования тканей академика Н.Г. Хлопина

Приступая к выполнению работы, мы исходили из того положения, которое существует на протяжении длительного периода и до настоящего времени относительно определения «ткани», как категории в морфологической номенклатуре. В гистологической номенклатуре (Банин В.В., 2009) «ткань», а это основной предмет классификации, не получила номенклатурного определения, то есть термин «ткань» остался за стеной неведомого мнения.

Надо отметить, что дискуссия по поводу научного определения термина ткань продолжается до сих пор и транслируется морфологическому сообществу периодически, однако не прекращается и по сей день (Базитов А.А., 1979, 1982; Погорелов Ю.В., 1986; Михайлов В.П., 1984). Основоположник учения о дивергентной теории эволюционирования тканей Н.Г. Хлопин указывал: «Не все ткани еще могут получить в настоящее время одинаковое полное и обстоятельное освещение. Поэтому в отношении некоторых из них задачей автора является не столько решение, сколько постановка вопросов...» (Хлопин Н.Г., 1946, с.3).

Также необходимо отметить, что ряд морфологов вообще отрицают объективное существование тканей, как основных вариантов структурной организации, а объясняют существование субстрата тканевого уровня провизорным состоянием, которое в дефиниции становится обыденным компонентом какого-либо органа (Пантелеев С.М., 2008).

В своем фундаментальном труде «Общебиологические экспериментальные основы гистологии» Н.Г. Хлопин (1946) представил обширную научную информацию относительно дивергентного развития и дивергентной дифференцировки гистологических структур: «Так как дивергентное развитие организмов, результатом которого является все огромное разнообразие современных и ископаемых живых существ нашей

планеты, достаточно хорошо известно, то здесь нет необходимости останавливаться на отдельных иллюстрирующих его конкретных данных. Поэтому мы ограничимся кратким рассмотрением некоторых гистологических фактов, показывающих, что дивергентное развитие наблюдается и в области тканевых структур...» (Хлопин Н.Г., 1946, с.57).

По мнению А.Г. Кнорре «эволюция тканей продолжается рука об руку с эволюцией органов» (цит. по книге «Эмбриональный гистогенез (эмбриологические очерки), 1971, изд-во «Медицина», с.12). Суть данного высказывания перемещает научные аксиомы из тканевого субстрата в органнй, а это позволяет предполагать, что механизмы эволюционирования гисто- и органогенезов могут равнозначно участвовать в становлении и тканей и органов. Одним из примеров подобного «перемещения» является феномен провизорности, который, как оказалось, может реализовываться при совершенно неидентичных условиях: в онтогенезе, эксперименте, патологии (Соловьев Г.С. и др., 2011) и подтверждается результатами морфологических исследований (Янин В.Л. и др., 2000; Соловьев Г.С. и др., 2004; Пантелеев С.М. и др., 2006, 2014). Внимательное прочтение «принципа провизорности» позволило авторам высказать предположение об универсальности этого принципа и его реализации в онто- и филогенезе как одного из адаптивных морфогенетических механизмов эволюционирования морфологического субстрата. Экскурс в «принцип провизорности» позволил приблизить расшифровку дивергенций и их значение в органо- и системогенезах.

В нашем исследовании сделана попытка показать, что дивергентное развитие наблюдается и в области органнй структур. Сам автор принципа дивергентной теории эволюционирования тканей при анализе известных ему фактов допускает распространение дивергентного механизма на органнй и даже системный уровни. Анализируя варианты построения скелетных структур (спинная струна, внутренний скелет, наружный скелет у туникат, опорная функция энтодермы), Н.Г. Хлопин, фактически открывает «окно» в иной «мир» организации морфологического субстрата. Развитие желез и

эндокринных органов из эпителия головной кишки, на что ссылается Н.Г. Хлопин, свидетельствует не только и даже не столько о дивергентном гистогенезе, сколько о дивергентном характере органогенеза производных единого источника эпителиальной выстилки компонентов жаберного аппарата.

Поэтому углубленное изучение дивергенций на тканевом уровне, отнюдь не противоречит исследованиям феномена дивергенции на уровне органогенезов.

Методический приём автора теории дивергентного эволюционирования тканей, позволивший сформулировать стройную концепцию, а именно изучение исследуемого объекта в соответствии с геккелевской триадой (эмбриогенез, сравнительная анатомия, палеонтология), а также многочисленными экспериментальными исследованиями нацелил нас провести изучение дивергенции органогенеза на эмбриональном материале человека и птицы, а также в экспериментальных условиях по изучению имплантационного роста эпидермиса, при репаративной регенерации кожи. Как показали результаты работы, мы не ошиблись в выборе материала и методов исследования.

За последние 30 лет различные концепции и теории манипулирования информацией произвели настоящий переворот в различных научных сферах, в том числе оказали огромное влияние на биологические науки и, в частности, эволюционную биологию. Лауреат Нобелевской премии Джон Нэш разработал концепцию «обязательства» и стратегические ходы (Мазалов В.В., 2010). В основе равновесия Нэша заложены два метода анализа – наблюдение и эксперимент. Близко к нашим задачам, скорее всего, это анализ эмбриогенеза и репаративных регенератов. Например, мезонефрос и репарация кожи. Одной из главных сторон реализации концепции Нэша – это теория и реальность. Только объединив результаты анализов и морфологических картин, как нам представляется, можно вести расшифровку гисто- и органогенезов. Данный вариант рассуждений непременно приведет к

такому результату, раскрытие которого позволит проследить возможные пути преобразования «нулевой» точки, то есть преобразования равновесия Нэша. Приступая к исследованию, мы предположили, что развитие тканей и органов (морфогенезы в период эмбриональных и постнатальных стадий витального цикла индивида, а также морфологическая картина репарации) будет сопровождаться построением такой формы биологического субстрата, которая в полной мере будет укладываться в понятие «равновесие Нэша». И подобную «точку» морфогенезов мы выявили, обозначив ее как провизорную стадию морфогенеза, провизорное состояние ткани, провизорное состояние органа. Не снимая важности диалектического единства категории «структура-функция», мы, вместе с тем, целенаправленно вели поиск стартового этапа эстафеты в гисто- и органогенезах, без которого трудно, а, скорее, даже не возможно представить ход мысли и поиска дефинитивных вариантов адресного движения: зачаток – провизорная структура – дефиниция. Приняв за основу наших рассуждений широко известные фундаментальные труды отечественных гистологов (Северцов А.Н., 1939; Хлопин Н.Г., 1946; Дунаев П.В., 1998), в которых представлены материалы о значимости таких механизмов эволюционирования морфологического субстрата, как морфофизиологический прогресс, дивергенция и органотипическая детерминация тканей, мы сделали попытку проанализировать закономерности развития органов или структурно-функциональных единиц органов (они-то, собственно, и обеспечивают выполнение характерной функции) с позиций принципа дивергенции, описанного Н.Г. Хлопиным, применительно к эволюционированию тканей.

Предполагаемый нами феномен равновесия, будучи обыденным явлением в организации материи и ее преобразований, вместе с тем, по всей вероятности, повторяя закономерный набор качественных показателей, содержит в себе детерминированные компетенции, определяющие варианты динамичного развития компонентов объекта или даже всего объекта в целом.

Таким образом, планирование настоящей работы мы провели не столько с целью поиска субстрата «равновесия», сколько для того, чтобы подтвердить универсальность дивергенции не только с позиций эволюционирования тканей, но и с позиций эволюционирования механизмов органогенезов.

Н.Г. Хлопин (1946) представил неоспоримые сведения о том, что дифференцировка тканей в онтогенезе, как и эволюция целых организмов с их органами осуществляется дивергентно: из эмбриональных зачатков, простых и однообразных структур возникают сложные и разнообразные. «Чрезвычайно широкое распространение в животном мире имеют явления дивергентной дифференцировки гистологических структур в пределах отдельных крупных систематических групп... в индивидуальном развитии отдельных особей. Сюда относится появление неодинаковых дифференцировок в разных участках генетических единых эпителиальных пластов, а также изменение покровных эпителиальных структур при образовании из них многоклеточных желез и эндокринных органов (Хлопин Н.Г., 1946, с.60).

Учение Н.Г. Хлопина о дивергентном развитии тканевого субстрата ни в коем случае не стремится представить дивергенцию как единственный механизм изменчивости. Напротив, он подчеркивает, что такие процессы как параллелизм и конвергенция являются неотъемлемыми спутниками приобретения изменчивых приспособительных признаков любой организованной живой структуры организма человека и животного. Синергия научных концепций Заварзина А.А. (1934), А.Н. Северцова (1939), Н.Г. Хлопина (1946), позволяет интереснее и шире трактовать имеющиеся данные и прогнозировать результаты опытов по направленной дифференцировке культур клеток, тканей и органов. Например, можно закономерно ожидать усложнения уже имеющейся структуры любого уровня организации в организме человека или животного для обеспечения морфофизиологического прогресса, обусловленного все большим

ужесточением действий внешних и внутренних факторов воздействия. Однако можно наглядно проследить на представленной А.Н. Северцовым схеме онтогенетического развития индивидуума (Бирюков Д.А., 1967), что организм, а значит и совокупность органных систем и тканей в нем, может «пожертвовать» усложнением своей структуры, дивергентно развиваясь в сторону упрощения, как внешнего строения, так и внутренней организации, чтобы обеспечить максимально эффективное взаимодействие с окружающим миром.

Примечательно то, что подобный «синергический» взгляд на развитие живых систем остается актуальным и в современном научном мире, а уровень развития технических средств позволяет придать новый вид уже устоявшимся, по сути, не изменившимся, концепциям. Ярким примером можно считать теорию эпигенетического ландшафта Waddington С.Н. (1957). Использование постулатов вышеуказанной теории сделало возможным создавать прогностические модели поведения морфологического субстрата любого уровня организации (Gurdon J.B., 1962; Nusslein-Vollhard C., 1980; Takahashi K., 2006; Goldberg A.D. et al., 2007; Di Talia S., 2013).

Однако при более тесном знакомстве с математическими моделями морфофизиологического развития можно заметить, что основу описательной части («креоды» - траектории движения изменчивости, точки бифуркации, по сути являющиеся дивергентными и т.п.) заложили как раз труды Северцова А.Н., Хлопина Н.Г., Заварзина А.А. (почти за 20 лет до оформления окончательного варианта теории эпигенетического ландшафта), а более ранний период отечественной науки имел представления о данных процессах еще в трудах И.И. Мечникова XIX века о взаимоотношениях паразитирующего организма и его хозяина, как источника существования (Каленова Л.Ф., 2006).

Замечательно представлены в работах Н.Г. Хлопина последовательные действия клеточных дифферонов в экспериментах по репаративной регенерации эпидермиса кожи после термического ожога. Убедительно

показано постепенное вовлечение клеток базального и шиповатого слоев эпидермиса в процесс заживления дефекта, описаны взаимоотношения «струп-нормальная ткань», представлены прогностические признаки нормального течения регенерации (реституция): формирование тяжелой погружного роста, возможность «предопределить» форму и толщину регенерата по толщине эпидермиса, граничащего с краями дефекта, обязательным сохранением эпидермальной специфики регенерата и т.д.

Изучение процесса репаративной регенерации кожи с позиций дивергентной теории Н.Г. Хлопина позволили ученым Тюменской морфологической школы провести ряд принципиальных исследований и показать данный феномен на распространенном практическом примере, а именно смоделировав термический и химический ожог (Миллер Л.Г., 2004; Маркелова П.П., 2014; Иванова Н.В., 2015). Феномен дивергенции в данном случае был продемонстрирован в возможности течения регенеративного процесса по двум основным путям: дермальный тип (субституция пораженного участка) с формированием струпа композитного состава и кожный тип (реституция – полное восстановление дефекта с формированием дериватов кожи, обозначением четкой границы между слоями эпидермиса и дермы и т.п.).

Интересным представляет и тот факт, что в вышеуказанных работах Тюменских морфологов было четко описано появление тяжелой погружного роста, как обязательное условие реституции пораженного участка. В книге Хлопина Н.Г. «Общебиологические и экспериментальные основы гистологии» данный феномен был описан и при наблюдении за канальцевой частью эксплантированной развивающейся почки, что наводит на мысль об универсальности данного механизма построения элементов, казалось бы, таких разных систем как система мочевыделения и кожный регенерат. Более того, отдельные наблюдения за развитием мезонефроса позволяют сделать вывод о том, что между кожей и мочевыделительной системой на самом деле куда больше общего: (стр. 108) «.. у зародышей млекопитающих в составе

открывающегося в клоаку....Вольфова канала следует различать краниальную мезодермальную и каудальную эктодермальную части...».

Множество опытов и описаний Н.Г. Хлопина относительно развития почек стало основой для подтверждения важного значения провизорной стадии вышеуказанного органа, что подтверждается многочисленными исследованиями Тюменских морфологов (Янин В.Л., 2000; Соловьев Г.С., 2004; Вихарева Л.В., 2009б; Пантелеев С.М., 2014): «Таким образом, первичные собирательные трубки эмбриональной почки и система окончательных собирательных трубок сформированного органа не тождественны друг другу. Первичные собирательные трубки являются лишь провизорными образованиями, которым, возможно, принадлежит морфогенетическое значение при формировании дефинитивных собирательных трубок. Нефрогенный эпителий пользуется ими как моделью при своем росте в направлении к лоханке, до которой он и распространяется в конце концов...».

Дивергентная дифференцировка есть основной закон эмбрионального развития. «В первоначально однородном верхнем зародышевом пласте во второй фазе гастрюляции происходит обособление материала мезодермы и хорды, а эктодерма разделяется на нейральную и кожную. В нейроэктодермальном зачатке происходит дифференцировка на нервную трубку и ганглиозную пластинку. Столь же общеизвестны эмбриональная дифференцировка среднего пласта на сомит, нефротом и спланхнотом, деление сомита на дерматом, миотом и склеротом и дальнейшая дивергентная дифференцировка зачатков на их производные» (Кнорре А.Г., 1971, с.194). Таким образом, приступая к анализу эмбрионального гистогенеза, автор невольно смещает свои интересы к органному уровню морфологического субстрата. Вывод: дивергенцию органогенезов следует рассматривать как один из морфогенетических адаптивных механизмов эволюционирования морфологического субстрата в онтогенезе и эволюции.

Стоит отметить, что в некоторых наблюдениях Н.Г. Хлопин высказывает мысль о метаплазии как варианте дивергентного развития нормального морфологического субстрата тканевого уровня. Примечательно то, что это «предвидение» ситуации относительно развития опухолевого процесса, возможно, явилось иницирующим фактором, благодаря которому в современной научной среде культивируются две основные теории возникновения клеток-родоначальников опухолей: стохастическая (любая клетка данной опухоли может при метастазировании, трансплантации или переносе в условия *in vitro* стать родоначальницей новой опухоли) и иерархическая (в пределах опухоли сосуществует несколько типов клеток с разными свойствами, что делает её строение сходным с нормальными тканями по принципу организации) (Ярыгин К.Н. и др., 2015). Естественно, данный вопрос выходит за рамки настоящего исследования, но еще раз наталкивает на мысль о необходимости тщательного анализа эмбриональных периодов развития тканей и органов как обладающих наибольшим количеством дивергентных потенций, в том числе и патологических.

Анализ морфогенезов на фоне длительных дискуссий о различных нетривиальных формах построения морфологического субстрата не обходит стороной феномен метаплазии. Известный специалист в области тканевой гистологии и метаплазии В.П. Михайлов отмечал, что сведения из общей патологии позволяют считать метаплазию предтечей злокачественных опухолей (Бирюков Д.А., 1967).

Расшифровка онкогенеза с позиций феномена провизорности позволила предположить, что состояние провизорности является тем периодом равновесия, который определяет дальнейшее течение очага гистогенеза (своеобразной бластемой), которое может завершиться нормальным гистогенезом, либо привести к дивергентному варианту клеточных коопераций и формированию опухолевого дифферона (Соловьев Г.С. и др., 2011). По мнению ряда авторов механизм метастазирования

повторяет сальтаторный механизм органогенеза органов скелета, формирования хрящевых моделей скелетных структур или же в зеркальном отражении повторяется на этапах мезо- и метанефрогенеза при развитии первичной или окончательной почек в онтогенезе (Носова Н.П., 2010; Маргарян А.В., 2013, 2014; Гузенкова Д.В., 2016), а также в условиях культивирования в организме по методу Ф.М. Лазаренко (Пантелеев С.М. и др., 2014). «Допускавшуюся старыми патологами так называемую прямую метаплазию (Вирхов), т.е. непосредственный переход одной дифференцированной ткани в другую без явлений роста и пролиферации, в настоящее время, по-видимому, следует считать понятием, имеющим лишь историческое значение» (Хлопин Н.Г., 1946, с.91). Вместе с тем, в научной литературе довольно часто появляется информация об эпителиально-мезенхимальных отношениях и возможности трансформации клеток мезенхимы в эпителиальные или эпителиальные клетки на этапах морфогенезов (Гаршин В.Г., 1939; Репин В.С., 2006; Barasch J., 1999; Yu J., 2004; Schmidt-ott, 2006; Semedo P., 2009). Более того, неогенез сосудов в очагах метастазирования опухолей сегодня принимается научным сообществом вполне лояльно (Robert B., 1996; Woolf A.S., 2009; Usui J.I., 2012; Su Z., 2015). Неудивительны также известия о неогенезе сосудов при экспериментальном кератите (Liu G.Q., 2015).

2. Современное представление о феномене дивергенции и его значении в морфогенезах в норме, патологии и экспериментальных условиях

Сегодня уже, фактически, все формы морфогенезов при их расшифровке требуют ссылок на состояние апоптоза, его разновидности, поиск вариантов регуляции в постоянно действующей системе – активность пролиферации, активность апоптоза.

Апоптоз был впервые описан в качестве механизма для изменения ткани в процессе развития (Strich R., 2015), что подтвердилось многочисленными исследованиями, на уровне эмбриональных гисто- и

органогенезов, а также при изучении процессов канцерогенеза (Шилин К.О., 2010; Казачкина Н.И., 2013; Туманский В.А., 2014; Идрисов Р.А., 2016).

Экскурс в проблемы апоптоза выполнен преднамеренно, чтобы убедиться в универсальности феномена дивергенции органогенезов – ведь морфологическая основа любого органа – клеточные кооперации, «поведение» которых является предиктором органогенеза. Как показали исследования Богданова А.В. (2005), Шилина К.О. (2010), Идрисова Р.А. (2016), при апоптозе эпителиоцитов выстилки кармана Ратке, глоточной кишки и жаберных дуг на электронномикроскопическом уровне удается выявить показательные структурные преобразования на этапах апоптоза: гиперконденсация гетерохроматина, ундуляция и распад ядерной оболочки, образование апоптотических тел, демонтаж органелл общего и специального назначения. Весьма «чувствительным» способом оказалась ШИК-реакция по Мак-Манусу, причем сравнение топики апоптотических телец, выявленных гистохимической реакцией и методом электронной микроскопии показало их идентичность. В настоящее время углубленное изучение апоптоза позволило снять «завесу тайны» с белка p53, показать вариативность его содержания в клетках, оказавшихся в неодинаковых условиях витальности, а в ряде работ получены сведения о специфике развития апоптоза в неподвижных и перемещающихся клетках (Bhattacharaya S., 2014). Знакомство с литературой возвращает нас к исходному уровню морфологического субстрата – клетке, состояние которого, в конечном итоге, определяет активность морфогенеза и лежит в основе дивергенции органогенезов. Не всё однозначно в оценке биологических потенций клеток, значения гибели клеток в поддержании витальности клеточной кооперации и всего органа. Например, аутофагия помимо клеточной гибели подразумевает способ выживания (Ковалева О.В., 2015; Ferreira F.C., 2015). Смысл данного сообщения в том, что аутофагия, как процесс утилизации клеточных органелл и макромолекул, который сопровождает жизнедеятельность любой нормальной клетки, при определенных обстоятельствах может приводить к клеточной гибели.

Аутофагия может оказаться единственным механизмом гибели клеток, когда устанавливаются нарушения в индукции апоптоза (Скибо Ю.В., 2012; Oral O., 2016). В регуляции апоптоза участвуют рецепторы биологических мембран, внутриклеточные каспазо-зависимые и независимые пути, состояние внутриклеточного комплекса белков семейства Bcl-2 (Pietilä I., 2016). Изоформы антиапоптозных и проапоптозных форм семейства регулируют баланс между ускорением и ингибированием апоптоза, что свидетельствует о необходимости пристальной оценки Bcl-2 при анализе морфологической картины изучаемого объекта (Тяжелова В.Г., 2013). Зачастую, казалось бы, весьма незначительные преобразования в сложном комплексе структур – живой клетке, ведут за собой целый каскад клеточных реакций, в том числе переход из нормального состояния в состояние апоптоза (Clavier A., 2015). Так, потеря плазмалеммой сиаловых кислот, а сиаловые кислоты являются компонентом гликокаликса, приводит к нарушению целостности всей клетки. И если мы еще не наблюдаем «вспенивания» клеточной оболочки, то первые фазы нарушения клетки уже совершаются – клетка становится привлекательной для макрофага, внутри клетки «включаются» обменные процессы, приводящие к апоптозу (Фаллер Д.М., 2014).

«Единый процесс индивидуального развития целостного организма не может быть так глубоко и полно изучен без предварительного чисто аналитического исследования процессов развития его частей. Такой анализ осуществляется на разных уровнях: прослеживается формирование органов и систем (органогенез, нередко слишком не определенно именуемый «морфогенезом») изучаются изменения клеточной и тканевой структуры» (Кнорре А.Г., 1971, с.9-10). Пространственная дифференциация сопровождается значительными преобразованиями в компонентах миграционных потоков, что бывает при расселении гоноцитов или элементов нервного гребня неравномерными ростовыми процессами при формировании мозговых пузырей, появлением нового окружения, в котором оказываются

мигрирующие клетки (Волкова О.В., 1999; Larsen W.J., 1997; Gilbert S.F., 2006). Проявления органогенеза могут реализоваться на разных стадиях преобразования эмбрионального зачатка (Стадников А.А., 2006, 2009; Милованов А.П., 2006; Ярыгин К.Н. и др., 2015). Можно привести целый перечень морфологических показателей органогенезов *in vitro* и *in vivo*, полученный в исследованиях Н.Г. Хлопина (1946) и многочисленных работах авторов последующего периода (Дунаев П.В., 1976; Дунаев П.В., 1998; Стадников А.А., 1999; Чермных Э.С., 2010). Дискуссии по поводу независимости формообразования от гистологической дифференцировки, механики развития от локальных регуляторных систем ушли в прошлое, так как многообразие органогенезов в первую очередь и определяется состоянием морфогенетических потенциалов компонентов исходного материала эмбрионального зачатка и тех вариантов цитокиновой регуляции, которые реализуются в очаге формирования органа или его структурно-функциональных единиц (Янин В.Л. и др., 2000; Кетлинский С.А., 2008; Соловьев Г.С. и др., 2014; Пантелеев С.М. и др., 2014; Ярыгин К.Н., 2015; Schmidt-Ott K.M., 2006; Ren X., 2010).

Состояние ангиогенеза во многом определяет активность регенеративных процессов в очагах поражения различного генеза. Восстановление сосудистого бассейна сопряжено и с восстановлением объема функциональных отпарвлений. Так, при развитии коллатерального кровотока на фоне сосудистых тромбозов успех репарации определяется активностью коллатерального кровотока и реканализацией самого тромба. Направленность регенераторного процесса при подобном типа органных нарушений зависит от соотношения реализации генетически закрепленного объема биологических потенциалов нарушенного субстрата и конвергенцией клеток дифферонов мезенхимного генеза, включение которых в структуры регенерата меняет состояние исходного источника и может значительно преобразовать процесс регенерации, а значит и репаративного органогенеза. Известно, что красный костный мозг за счет наличия прогениторных клеток,

способных к формированию перицитов и клеток эндотелия сосудов, может принимать участие в регуляции локального регенераторного процесса независимо от его топологии в организме (Li X.Q., 2007; Gu Y., 2009; Meng Q.Y., 2010; Yokote S., 2013; Sims-Lukas S., 2013; Xia Y., 2014). Введение аутологичных мультипотентных стромальных стволовых клеток костномозгового происхождения обеспечивает быстрое развитие грануляций на участке операционной травмы, очищение раны от детрита, нежизнеспособных тканей и антигенных веществ (Майбородин И.В. и др., 2015; Modarai B., 2005; Tong Z., 2008; Santo S.D., 2009). В экспериментальных условиях установлено, что паравазальная инъекция стромальных клеток обеспечивает не только их участие в восстановлении органа, но и повышает активность миграционной способности клеток организма и их вовлечение в регенерат (Майбородин И.В., 2010, 2011; Maiborodin I., 2011).

Становление органов на этапах эмбриофетогенеза и постнатального периода у человека осуществляется в соответствии с закономерностями онтогенеза, однако характеризуется значительными проявлениями индивидуальности, поэтому неслучайно человека классифицируют как один из самых изменчивых видов (Савельев С.В., 2002; Струихина О.В., 2006; Гузенкова Д.В., 2016). Несмотря на достаточно четкие критерии органо- и системогенезов, определения стадий и этапов в развитии органов различного происхождения, остаются дискуссионные вопросы, вскрывающие нюансы преобразования эмбриональных зачатков, возможных вариантов их дальнейшего развития, в том числе дивергенции органогенеза или дивергенции развития структурно-функциональных единиц органа.

Состояние системы кровеносного русла зачастую не только обеспечивает витальность органа, но и выполнение его основных функций. Убедительно проявляется роль кровоснабжения при формировании органов мочеобразования. В период эмбрионального развития в теле развивающегося организма складываются условия одновременно происходящих процессов

преобразования эмбриональных зачатков целого ряда органов. Следует отметить, что эмбриональные органогенезы не только реализуют компетенции зачатка, но и обеспечивают параллельные ростовые процессы, активность которых обеспечивает построение нормальных органов, а при отклонениях от эволюционно закрепленных вектора и периодизации хронопоказателей эмбриогенеза замедляются гисто- и органогенетические преобразования морфологического субстрата. Исследованиями Смышляевой Р.К. (2006), Носовой Н.П. (2010), Яниной Д.В. (2012) убедительно показано, что нефрогенез при развитии первичной почки птицы и человека включает два наиболее важных формообразовательных процесса – построение эпителиального и сосудистого компонентов, наличие которых (почечное тельце, каналец, сосудистый клубочек) обеспечивает мочеобразование. При анализе мезонефрогенеза оказалось, что индуктивная роль организатора промежуточной мезодермы – мезонефрального протока всегда опережает становление магистрального, а затем и регионального сосудистого русла формирующихся производных различных эмбриональных закладок (Rymer.C., 2014). «Отставание» ангиогенеза при построении мезонефронов легло в основу дивергенции мезонефрогенеза, а при развитии первичной почки крысы и сирийского хомяка - формирование оригинальной формы аппарата мочеобразования, близкого по своей сути к построению локальных органов типа эккриновых потовых желез млекопитающих или целомодуктов примитивных вторично полостных животных (Молокова С.А., 2010; Янин В.Л., 2014).

Органогенезы в системе кровеносного русла и сердца сопровождаются сменой взаимоотношений между клеточными и тканевыми компонентами при развитии оболочек стенки сердца и их производных (клапанов, эндотелиальных «подушечек», складок эндокарда, распространение кардиомиоцитов в устья крупных вен – легочных и полых) (Демченко И.А., 2014; Кошарный В.В. и др., 2014; Заднипрный И.В., 2014; Якимов А.А., 2014; Козлов С.В., 2015; Tufro A., 1999; Hashimoto H., 2015; Takebe T., 2015).

Особенности очередности включения клеток различных дифферонов в структуры формирующихся органов, конечно, не определяют сущности дифференцировки эмбрионального зачатка, однако обеспечивают построение органов, характеризующихся индивидуальными особенностями (Шурыгина О.В., 2014; Юсупова Л.Р., 2014).

Процессы органогенеза и динамики структуры органа на этапах онтогенеза, в условиях различной функциональной нагрузки, биологической активности клеток и неклеточных компонентов органов, преобразование органных структур вследствие нарушений клеточных коопераций, преобразований «паспорта» рецепторного поля плазмалеммы клеток различных дифферонов, принимающих участие в ростовых процессах – вот далеко не полный перечень характеристик механики развития и последующих трансформаций органов на этапах жизни индивида.

Зачастую судьба органа определяется особенностями локализации клеток-источников построения органа и условий их пребывания в эмбриональном зачатке и на этапах витального цикла органа (Аврунин А.С., 2016). Исходя из основополагающего положения биологической науки о том, что строение органа скелета детерминировано генетическими факторами и зависит от адаптивных проявлений на действие экосистемы, взаимосвязь структуры и функции органов скелета в конечном итоге определяется состоянием генома и морфогенезом в соответствии с теорией механостата (Аврунин А.С., 2013а, 2013б; Frost Н.М., 2000; Nowlan N., 2007). При изучении особенностей становления органов скелета, развивающихся из провизорного хряща, и органов скелета, развивающихся из мезенхимных, скелетогенных островков при развитии накладных костей черепа, было показано, что прямой остеогенез и заместительный сопровождаются динамикой структурных и биохимических показателей не только в разных органах скелета, но и в различных зонах одного органа (Boyde A., 1990; Cadena E.A., 2012). Доминирующее мнение морфологов-остеологов о принципиально аналогичных костных тканях при различных формах

гистогенеза костной ткани, в настоящее время подвергается дискуссионному сомнению (Bishoff D.S., 2011; Duren D.L., 2011). В работах Ding M. (2000) и Heancy R.P. (2000) был представлен материал по исследованию объема костного скелета и прочности его структур у близнецов, где показано, что генетическая регуляция обеспечивает около 80% объема и прочности скелета, а 20% показателей приписывалось экзофакторам, включая механические нагрузки и питание. В экспериментах на животных выявлены фенотипические особенности диафиза бедренной кости – у мышей RF/J величины диаметра и поперечного сечения, механической прочности и плотности межклеточной основы костной ткани были различны с теми же показателями у мышей NZB/B1NJ (Wergedal J.E., 2002). Одним из вариантов объяснения отмеченного феномена оказалась различная скорость остеогенеза в области периоста диафиза и в периостальной зоне скелета черепа. В работе М.Я. Баскевича (1999; 2000) при исследовании активности формирования регенераторной мозоли при интрамедуллярном штифтовании трубчатой кости собак выявлены индивидуальные особенности экспериментальных животных – скорость и интенсивность остеогенеза в промежутках кортикальной пластинки и металлическим стержнем, что зависело от регенераторных проявлений эндоста и сохранившихся фрагментов костного мозга.

Существующая теория механостата (Frost H.M., 2000a, 2000б, 2000в) основным научным постулатом адаптивной реорганизации считает формирование запаса прочности, необходимого для выполнения локомоторной функции скелета. Отмеченный факт свидетельствует об объективности существования феномена равновесия (Шидин В.А. и др., 2015), функциональных систем П.К. Анохина (1978) и принципа провизорности, которые предполагают «поиск» оптимальных форм гисто- и органогенеза, формирования структурно-функциональных единиц провизорных органов, построения морфологической основы регенерата на уровне которого предопределяется направленность дальнейшего

регенераторного процесса. Оказалось, что мезонефроногенез как нельзя лучше демонстрирует возможности дивергенции органогенеза, когда один и тот же эмбриональный источник проявляет удивительные варианты построения своих производных из промежуточной мезонефральной мезодермы и мезонефрального протока, выполняющего роль организатора в многочисленных очагах эмбриональной индукции на уровне различных сегментов тела зародыша (Носова Н.П., 2010; Агафонова Н.А., 2011; Shidin V.A., 2015).

К сожалению, автор теории механостата отметил, что клиническое применение концепции не дало искомым результатов (Аврунин А.С., 2016). По мнению Lovejoy С.О. (2003) недостаточная оправданность применения гипотезы механостата в клинической практике, скорее всего, объясняется недооценкой генетических факторов регуляции процессов физиологической и репаративной регенерации опорных тканей и способности кости как органа преобразовывать режимы нагрузки в модификации внутренней архитектоники и внешней структуры в соответствии с математическими моделями бионики. Согласно представлениям настоящего времени генетика создает начальные этапы формирования органов скелета, всё остальное зависит от локальных условий и окружения заинтересованного участка исследуемого органа. Клетки остеоцитарного дифферона осуществляют механосенсорный контроль и при изменениях деформации могут инициировать механотрансдукцию. Деформации при сжатии и растяжении в теменной кости составляют 30 условных единиц, а при воздействии на диафиз трубчатой (локтевой) кости – от 1000 до 1300 условных единиц, что свидетельствует о различных прочностных свойствах костной ткани в накладных и трубчатых костях и своеобразных проявлениях дивергенции органогенеза (Rawlinson S.C.F., 1995).

Результаты работы Rawlinson S.C.F. (1995) показали, что клетки остеоцитарного дифферона накладных и трубчатых костей неодинаково реагируют на механические воздействия и, в частности, меняются их

синтетические и другие характеристики биохимического обмена. Так, было выявлено наличие химических мессенджеров типа простагландина E2 и простагландина Y2, которые функционируют как локальные сигнальные молекулы. Содержание 6-кето-простагландина F1a и простагландина E2 в культуре теменной кости практически не изменялось после механических воздействий, а в культурах локтевых костей увеличивалось соответственно на 28% и 23%. Кроме того выявлено нарастание глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в клетках остеоцитарного дифферона локтевой кости и отсутствие повышения активности этого же фермента в остеобластах и остеоцитах теменной кости. Интересными оказались также результаты изучения костной ткани теменных и локтевых костей в условиях лактации. Wysolmerski J.J. (2013) у лактирующих мышей выявил увеличение лакун в трубчатых костях и их отсутствие в плоских костях черепа. Лактация оказалась ассоциированной с обратимой активацией тартрат-резистентной кислой фосфатазы, катепсина К, карбоангидразы, субъединиц H⁺-АТФазы.

Представленные работы подтверждают феномен дивергенции при развитии скелета, существование регуляторно-метаболических особенностей прямого и непрямого остеогенеза, особенностей пролиферативной активности и состояния аппарата белкового и углеводного синтеза в клетках остеоцитарных дифферонов формирующихся в неодинаковых условиях микроокружения.

Морфометрические и гистохимические показатели тироцитов и интерфолликулярных клеток щитовидной железы половозрелого животного могут значительно перестраиваться при воздействии факторов внешней среды биогенного происхождения (Кулаева В.В., 2016). Пептидный морфоген гидры, который в настоящее время активно изучается благодаря его регуляторным свойствам, это вещество относится к группе эндогенных олигопептидов, влияющих на витальные процессы в организме человека и животных. Изначально выделенный из организма представителя кишечнополостных – гидры (*Hydra attenuata*), впоследствии был выявлен у

беспозвоночных, позвоночных и человека (Вараксин А.А., 1987; Schaller Н.С., 1989). Впоследствии было определено влияние морфогена на пролиферативные процессы и активность эндокринной, репродуктивной и нервной систем. В перечне регуляторных систем не нашлось места цитокиновой регуляции, что указывает на часто повторяющиеся пробелы в исследованиях, целью которых ставится модуляция регуляторного механизма контроля за развитием и последующим преобразованием основных компонентов эмбрионального зачатка комитированных и стволовых клеток дефинитивного субстрата. Влияние пептидного морфогена гидры обнаружено на синтез ДНК, митоз в клетках тканей различных органов – языка, трахеи, сократимых тканей (Лебедько О.А., 2000). Воздействие морфогена (внутрибрюшинные инъекции 100мкг/кг веса животного) приводило к нарастанию митотической активности в 1,2 раза тироцитов, статистически значимое нарастание интенсивности гистохимических реакций NADH-g в 1,7 раза, СДГ – в 1,3 раза, ЛДГ – в 1,5 раза. Стимулирующее влияние морфогена авторы объясняют его способностью брать на себя функции дистантного регулятора. К сожалению, в работе не говорится о состоянии паракринной регуляции, система которой также, по все вероятности, может перестраиваться при попадании во внутреннюю среду организма веществ, обладающих завидной транспортной активностью и биогенными эффектами. Важным итогом названного исследования является попытка анализирования наблюдаемых явлений с позиций адаптивных реакций щитовидной железы, как органа, а не отдельных компонентов эпителиального и мезенхимного генезов.

Органогенезы сопровождаются не только образованием различных вариантов структурно-функциональных единиц, но и резервными формами органических систем, состояние которых обеспечивает выполнение функциональных отпавлений органа на фоне гипернагрузок или развития патологического состояния. Имеются многочисленные примеры наличия временно выключенных из функции органических структур, возвращение

которых в процесс выполнения утраченной нагрузки общеорганизменного или специфического характера бывает необходимо для поддержания гомеостаза и нормального состояния всех морфологических структур простого и сложного строения. Особенности кровотока в корковом и мозговом веществе окончательной почки исследованы на примере рыб, амфибий, птиц, млекопитающих животных и человека (Каплунова О.К., 2015). Автор на 484 почках представителей различных классов животных и человека изучил становление юкстамедуллярного кровотока с позиций видовых особенностей и этапов онтогенеза. Используя окуляр-микрометр МОВ-1-15х определяли диаметр сосудистых клубочков и вокругканальцевых капилляров. Оказалось, что у млекопитающих имеются самые крупные сосудистые клубочки ($135,0 \pm 0,5$) и вместе с птицами наибольшее число вокругканальцевых капилляров на 1 мм^2 среза ($486,0 \pm 0,1$ у млекопитающих и $505,1 \pm 0,2$ у птиц).

Число сосудистых клубочков в мезонефроне рыб самое минимальное – $2,5 \pm 0,4$. Сосудистые клубочки млекопитающих развиты хорошо, особенно в юкстамедуллярных нефронах. Вокругканальцевые капилляры у млекопитающих характеризуются значительно большим диаметром по сравнению с птицами, а плотность вокругканальцевых капилляров у млекопитающих оказалась больше, чем у рыб ($486,0 \pm 0,1$ вместо $111,0 \pm 0,5$), у амфибий ($286,2 \pm 0,6$), рептилий ($296,0 \pm 0,7$). Четкое разделение почки на корковое и мозговое вещество определяется у млекопитающих, хотя этот процесс выявлен и у птиц. У человека с возрастом нарастает число сосудистых клубочков к зрелому и постепенно уменьшается в пожилом и старческом. Юкстамедуллярные клубочки подвержены склерозированию. У низших позвоночных формируется воротная венозная система почек (Tsuji T., 1990; Zemanova Z., 1992; Mirabella N., 1996; Narayanan K., 2013). У птиц значение воротной вены снижается, у млекопитающих воротная венозная система в почках полностью исчезает (Каплунова О.А., 2015). Существует воззрение об участии воротной системы в выполнении эндокринной функции

мезонефроса. У человека с редукцией первичной почки и началом плацентарного кровообращения воротная система атрофируется, а её функции берет на себя юкстамедуллярный кровоток. Укороченный юкстамедуллярный шунт кровотока обеспечивает при стрессе быстрое возвращение крови, минуя фильтрационный аппарат. Наличие резервного защитного варианта кровотока в почке свидетельствует об особенностях формирования сосудистой сети в нефронах корковой и юкстамедуллярной локализации и подтверждает роль феномена дивергенции в органогенезах.

Одним из иницирующих механизмов дивергенции органогенеза является продукция молекул клеточной адгезии E-кадгерина эпителиальными клетками компонентов эмбрионального зачатка или регенерата после нарушения структуры органа. Молекулы E-кадгерина локализуются на поверхности эпителиоцитов, участвуют в построении адгезионных контактов, активизируют процессы пролиферации и участвуют в реализации сигнального пути Wnt (Засадкевич Ю.М., 2014; Kobayashi T., 2005; Park J.S., 2007). Адгезионные контакты могут формироваться в неэпителиальных клетках в виде мелких точечных соединений или поясков – в зоне прилегания (Halbleb J.M., 2006). Wnt – аббревиатура, составленная из Wg (“wingless” – англ., бескрылый) и int (ген позвоночных, гомологичный гену wingless дрозофилы). Кадгеринины играют важную роль в формировании зачатков органов и эмбриональных закладок на этапах гаструляции, нейруляции, гисто- и органогенезов. Начальная экспрессия E-кадгерина обнаружена на стадии двух бластомеров, на стадии морулы отличается эпителиальная дифференцировка, и формируются эпителиоидные клетки. Весьма важной точкой приложения E-кадгерина является эпителиально-мезенхимальный переход, описанный Haу E.D. (Haу E.D., 1980). На ранних стадиях эмбриогенеза, когда тело зародыша представлено клетками зародышевых листков, устанавливающих контакты при оформлении эмбриональных зачатков, в части клеток меняется продукция кадгеринов, теряется полярность, и эти клетки ложатся в основу мезенхимы (De Vries

W.N., 2004). На этапах эпителиально-мезенхимальной трансформации снижается экспрессия эпителиальных маркеров и повышается экспрессия мезенхимальных маркеров (виментин) (Reuter C.W., 2000; Zeisberg M., 2009). В постэмбриональном периоде E-кадгерин участвует в соединениях разрозненных клеток в эпителиальные пласты, и активность построения эпителиальных компонентов органов во многом определяется процессами синтетической активности и цитокиновых вариантов клеточных коопераций (Репин В.С., 2007). Кадгерины в процессе поддержания целостности эпителиального пласта одновременно предотвращают апоптоз и выступают в качестве регуляторов внутриклеточных сигнальных путей (Stepniak E., 2009). Одним из вариантов участия кадгеринов в создании сигнальных путей является сигнальный путь Wnt. В основе Wnt заложена стабилизация цитозольной формы β -катенина. Активированный Wnt блокирует GSK-3 β , обеспечивает перемещение β -катенина в ядро и активирует экспрессию таргетных генов (матриксная металлопротеиназа-7, CD44) ответственных за клеточную пролиферацию. Участие Wnt в развитии опухолевых клеток и очагов онкогенеза является объективным доказательством существования феномена дивергенции, как одного из определяющих механизмов развития и преобразования органного уровня организации биологического субстрата.

Обобщая проведенный анализ научной литературы мы пришли к убеждению, что реальность закономерностей магистральных путей эволюционирования морфологического субстрата характеризуется широким набором механизмов, среди которых находится и такой важный механизм как дивергенция органогенезов.

В XX веке в экспериментальных лабораториях морфологов достойное место уделялось методу культивирования биологического субстрата в организме (“in vivo”), разработанный Ф.М. Лазаренко (1959). Культивирование эпителия, производного различных эмбриональных закладок, позволило авторам выявить «реактивные и пластичные свойства тканей» (выражение, побывавшее, практически, во всех текстах работ и

материалов научных форумов того периода), становление органотипической детерминации, особенностях гистотипических разрастаний эпителия и объема репаративной регенерации в условиях очага асептического воспаления (Хлыстова З.С., 1971а; Бажанов А.Н., 1978; Дунаев П.В., 1976, 1977). Моделирование процессов гисто- и органогенезов базировалось на основе создания оптимальных условий трофики в очаге асептического воспаления. Ранние работы Ф.М. Лазаренко по изучению реакции клеток эндолимфы организма насекомого на внедрение целлоидиновых трубочек (опыты проводились на жуке-носороге – *Oryctes Nasicornis*) были затем перенесены на млекопитающих и птицу (Хлыстова З.С., 1953; Хлыстова З.С., 1961; Семченко Ю.П., 1968; Володина Е.П., 1970; Хлыстова З.С., 1971б).

Культивирование эпителия, собственно, было культивированием кусочков органов, то есть по существу соответствовало органной культуре, так как освобождение эпителиального пласта от подлежащей соединительной ткани не производили, а результаты экспериментов, конечно же, были зависимы о состояния соединительно-тканной основы и от возраста донора (Гиновкер А.Г., 1972). Примером эффективности метода культивирования в организме является решение вопроса о генетической природе тимуса – обнаружение в имплантах многослойных эпителиальных пластов подтвердило эпителиальное происхождение вилочковой железы (Галустьян Ш.Д., 1949; Пантелеев С.М. и др., 2014). Исследование генетической природы тиреоидного эпителия щитовидной железы позволило П.В. Дунаеву высказать предположение о его прехордальном происхождении (Дунаев П.В., 1998). Отмеченный вывод после анализа имплантационного роста эпителия щитовидной железы автор сделал после обнаружения в имплантатах участков многорядного мерцательного эпителия, а точнее – мерцательных ресничек на апикальной поверхности эпителиоцитов, выстилающих полости новообразованных в имплантате кист и фолликулов. Сугубо тканевый уровень культивирования в организме был связан с изучением

имплантационного роста мезенхимы и тканей мезенхимного генеза (Хлыстова З.С., 1961; Соловьев Г.С., 1968, 1969).

Особое место среди экспериментальных методов изучения биологических потенций органов эндокринного аппарата занимают органнне культуры “in vivo” аденогипофиза и структур гипоталамуса (Стадников А.А., 1999). Опыты А.А. Стадникова по изучению имплантационного роста аденогипофиза были одномоментно ориентированы на решение ещё одной важной задачи экспериментальной гистологии – возможности органогенеза и длительного функционирования трансплантатов желез внутренней секреции, которая бы оказалось более оптимальной с клинических позиций, нежели постоянная медикаментозная терапия, предусматривающая заместительные инъекции гормональных препаратов. С позиций изучения феномена дивергенции органогенезов метод культивирования оказался удобным вариантом экспериментальных приемов, так как позволял в краткие сроки наблюдать процессы тканево- и органотипической дифференцировки исследуемого субстрата, проследить особенности органогенеза в различных условиях межтканевых взаимодействий трансплантированных кусочков органов и соединительной ткани имплантата (то есть реципиента). К подобным особенностям имплантационного роста автор метода и его приверженцы относили этапность формирования грануляционной соединительной ткани и сосудистого бассейна, характер становления которых в дальнейшем определял условия трофики трансплантированных кусочков органа, ростовых процессов за счет сохранившихся эпителиальных структур. По мере трансформации воспаления и переход из одной стадии в другую, соединительно-тканый каркас замещался рубцовой тканью, гистобластические ростовые процессы замедлялись, новообразованные атипичные органнне структуры подвергались атрофии. Наличие васкуляризированной соединительной ткани обеспечивает активизацию пролиферативных потенций клеток пересаженной и воспринимающей тканей, создает возможности формирования локальных индуктивных систем,

аналогичных очагам эмбриональной индукции, как это было продемонстрировано при изучении имплантационного роста нефродермального эпителия (Пантелеев С.М., 2014) и скелетогенной мезенхимы (Гиновкер А.Г., 1972). При изучении имплантационного роста почки новорожденных животных была выявлена способность трансплантированного материала формировать в отдельных участках имплантата структуры, соответствующие по своей морфологической характеристике очаги индуктивной сегментации промежуточной мезодермы (Пантелеев С.М, и др., 2014).

Также уместно напомнить, что результаты изучения имплантационного роста кусочков окончательной почки позволили прийти к выводу о том, что метанефрос млекопитающих не достиг стадии палингенетического уровня эволюционирования, а находится на ценогенетическом этапе (Соловьев Г.С., 2011). Тривиальный анализ морфологических картин срезов имплантатов позволяет выявить совершенно неидентичные ростовые процессы и проявления органогенеза. Особенно убедительно неидентичность органотипических проявлений имплантационного роста отмечается при культивировании органов, в составе которых содержатся дериваты. Например, при пересадке кожи в условиях имплантационного роста обнаруживаются эпителиальные пласты, кисты, волосяные фолликулы, сальные железы; при трансплантации кусочков почки – атипические почечные тельца, канальцы нефрона, эпителиальные полости и трубочки, соответствующие по своему строению различным отделам мочевыводящих путей. Анализируя небольшой по объему материал об особенностях имплантационного роста органов различного генеза, мы пришли к убеждению, что одним из оптимальных методов изучения феномена дивергенции органогенеза является незаслуженно предаваемый забвению метод культивирования тканей и органов по Ф.М. Лазаренко (Пантелеев С.М. и др., 2014).

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для подтверждения положений, выносимых на защиту, требовался разнообразный материал и соответствующий метод его изучения. Провизорные органогенезы в онтогенезе изучались на мезонефросе человека и птицы.

Для анализа витального цикла первичной почки человека были взяты эмбрионы и плоды, полученные в результате проведения медицинских аборт по социальным показаниям в лечебных учреждениях г. Тюмени. Всего изучено 118 эмбрионов и 28 плодов, полученных от анамнестически здоровых женщин с их информированного согласия (процедура соответствовала действующему законодательству Российской Федерации). Возраст зародыша определяли по комплексу признаков, включающих данные акушерского анамнеза, результаты визуальной оценки развития тела зародыша и измерения теменно-копчиковой длины зародыша и длины стопы со срока 5,5 недель эмбриогенеза (16 стадия Карнеги). Результаты сопоставлены с таблицами размеров длины зародышей человека (Фалин Л.И., 1976; Савельев С.В., 2002; Hamilton W.I., 1972), длиной стопы и теменно-копчиковой длиной тела зародыша, стадийности зародышей человека по А.И. Брусиловскому (Брусиловский А.И., 1982), включающей критерии стадий развития человека, принятые на 11 международном анатомическом конгрессе (Мексика, 1980), X Всесоюзном съезде анатомов, гистологов и эмбриологов (Винница, 1986), критерии Стритера (Брусиловский А.И., 1986; Савельев С.В., 2002; Милованов А.П., 2006). Стадии эмбрионального периода пренатального онтогенеза человека определяли в соответствии с классификацией Стритера (Streeter G.L., 1942, 1945, 1948, 1951) по Карнеги (табл. 1).

Фетогенез классифицировали с периодизацией 0,5 недели, что рекомендовано авторами, изучавшими закономерности нефрогенеза и развития структурно-функциональных единиц органов мочеобразования (Янин В.Л., 2001; Пантелеев С.М. и др., 2006; Вихарева Л.В., 2009) (табл.2).

Таблица 1.
Распределение эмбрионального материала по стадиям Карнеги

Материал	Стадии Карнеги											
	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Сутки от момента оплодотворения	25-	28-	30-	33-	37-	41-	44-	47-	50-	52-	54-	56-
	27	29	32	36	40	43	46	49	51	53	55	57
Число эмбрионов	5	10	13	17	19	12	10	8	7	7	6	4

Таблица 2.
Распределение плодного материала с периодизацией 0,5 недели

Возраст плодов							
Недели	9	9,5	10	10,5	11	11,5	12
Число плодов	6	6	3	3	3	3	4

Первичная почка птицы изучена со стадии от 48 часов инкубации выводковой камеры до 20 суток включительно. В качестве объекта были выбраны эмбрионы кур мясного направления (кросс Гибро PG+), полученные в результате инкубирования яйца на Каскаринской птицефабрике Тюменской области. Забор материала проводили с интервалом 4 часа до 7-х суток инкубации и через 12 часов после 7-х суток. На каждый срок забирали по 3 зародыша. Всего изучено 268 куриных зародышей. Со стадии 8 суток забирали развивающийся мезонефрос.

Объектом для построения модели репаративной регенерации кожи стали лабораторные аутбредные мыши-самцы (массой 20-30 г), всего 51 животное. В качестве внешнего воздействия использовали температурный и химический факторы для создания моделей термического ожога и контактного дерматита соответственно. Термический ожог моделировали с помощью аппарата «Терцик» RS-232С (Россия) с выносным модулем площадью 1 см². Экспозиция воздействия составляла 3 минуты, температура 80°С, что соответствовало ожогу II степени (Маркелова П.П., 2014).

Контактный дерматит моделировали с помощью втирания в кожу спины лабораторных мышей спиртово-ацетонового раствора 2,4-динитрохлорбензола (2,4-ДНХБ) 1 раз в сутки в течение 5 дней. Сразу после термического ожога и на 5 сутки втирания раствора 2,4-ДНХБ на пораженные участки кожи наносили препарат гель «Эйковит» (ТУ 9158-001-34458166-95) производства Салехардского рыбоконсервного завода. Мыши содержались в стандартных условиях вивария. Материал забирали после декапитации животных под эфирным наркозом на стадиях 3, 7, 20, 30 суток опыта.

Материал фиксировали в 10-% нейтральном формалине, заливали в парафин. Серийные гистологические срезы 4 мкм окрашивали гематоксилином Майера и эозином, ШИК-реакцией по Мак-Манусу.

Иммуногистохимические исследования регенерата кожи проводились на парафиновых срезах, покрытых полилизинном, которые помещали на стекла Menzel-Glasser (Германия). Анализ проводили с использованием непрямого иммунопероксидазного метода в соответствии с рекомендациями фирмы-изготовителя. Для постановки иммуногистохимической реакции использовали антитела фирмы Neo Markers Fremont (США): выявляли антиген Ki-67 - маркер ядер пролиферирующих клеток в эпидермисе, волосяных фолликулах, сальных железах, а также тканях мезенхимного происхождения регенерата, CD3⁺ - маркер Т-лимфоцитов и CD1 α ⁺ - маркер клеток Лангерганса.

Приготовление иммуногистохимических срезов требовали строго соблюдения ряда правил: срезы были ровные, толщиной 4 мкм, расправлялись в теплой дистиллированной воде (+25°C) и не подвергались перегреванию (температура выше +56°C разрушает антиген, что приводит к ложному результату реакции). Срезы после постановки гистохимической реакции докрашивались гематоксилином Майера, подвергались дегидратации и заключались в канадский бальзам.

Дополнительным приемом для изучения дивергенции органогенеза в нашей работе послужило культивирование «in vivo» конъюнктивы половозрелого животного по методу Ф.М. Лазаренко (1959). В стерильных условиях забирали конъюнктиву трехмесячных кроликов-самцов, выделенный материал помещали в стерильную чашку Петри с питательной средой 199. С помощью хирургических инструментов отпрепаровывали эпителий с подлежащим слоем соединительной ткани от тарзальной пластинки и измельчали до размеров $2/3$ мм³. Кусочки тканей смешивали с аналогичными по размеру кусочками целлоидина в соотношении 1 к 2 (1 часть имплантированной ткани, 2 части целлоидина). Из полученной массы готовили материал для имплантатов и симметрично помещали по одному имплантату (слева и справа) под кожу передней брюшной стенки реципиента (кролика). На каждый срок эксперимента были взяты по 3 животных (всего 12), и было изучено 24 имплантата. На стадиях 3, 7, 10, 16 суток они были извлечены у животных под эфирным наркозом, фиксированы в жидкости Карнуа, залиты в парафин. Гистологические срезы также окрашивались гематоксилином Майера и эозином, ШИК-методом по Мак-Манусу.

Все гистологические препараты подвергнуты светооптическому и морфометрическому анализу. Их изображения получали двумя способами, выбор зависел от определенного визуального эффекта: с помощью медицинского микровизора проходящего света mVizo-101 («ЛЮМО», г. Санкт-Петербург, Россия) и микроскопа «МЕИЛ» (Япония) с переходником для цифровой фотокамеры Canon EOS 5D (Япония). Полученные изображения переносились на персональный компьютер, подвергались морфометрическому анализу с помощью пакета программ UTHSCSA «Image Tool for Windows v.2.0» (США): для первичных почек измерялись площади мезонефральных телец, сосудистых клубочков, высота эпителиальных клеток наружной капсулы тельца и мезонефральных канальцев разного типа. В каждом объекте исследования измеряли 50-100 телец и 100-150 канальцев каждого типа. Результаты иммуногистохимической реакции в регенерате

кожи оценивались методом полуколичественного анализа: слабая очаговая реакция оценивалась (+), что соответствовало слабой экспрессии; реакция средней интенсивности оценивалась (++) и обозначалась как средняя экспрессия; интенсивная реакция оценивалась (+++) и характеризовалась как высокая экспрессия. Для оценки качества реакции использовали стекла с позитивным контролем для каждого антигена. При оценке экспрессии Ki-67 рассчитывали индекс пролиферации (Iki – 67) по формуле: $I = (n+/N) \times 100\%$, где n+ - количество меченых ядер, N – общее число ядер в базальном и шиповатом слоях в поле зрения микроскопа. Исследования проводили при объективе x100, окуляре x10 в 20-30 полях зрения среза (Ланичева А.Х., Семченко В.В., Мурзабаев Х.Х., 2013). Данные получали при анализе материала от трех животных на каждом сроке эксперимента. Проводили измерение 220 клеток эпидермиса и дермы у каждого животного.

Статистическая обработка результатов морфометрии проведена на персональном компьютере с использованием двух независимых программных продуктов «StatSoft Statistica 12» и «IBM SPSS Statistics Standart»: выбран был оптимальный параметрический критерий - t-критерий Стьюдента для зависимых выборок, его мощность, среднее квадратичное отклонение (σ), показатель точности опыта ($p < 0,05$), определяемый по формуле $P = (m:M) \times 100\%$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего (Автандилов Г.Г., 1990). Для оценки достаточности набора объектов исследования и количества измерений использовали формулу расчета предельной ошибки выборки: $\Delta = t \sqrt{\frac{\sigma^2}{n}}$, где t-критерий Стьюдента, σ^2 – дисперсия генеральной совокупности, n - объем выборки.

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Органотипическая дифференцировка мезонефральной промежуточной мезодермы при развитии первичной почки человека.

Фундаментальным трудом, в котором, фактически, реанимирован интерес эмбриологов к Вольфову телу, стала монография Янина В.Л. с

соавторами (2000). Многие вопросы, касающиеся морфологических, морфогенетических и эргонических корреляций при развитии, функционировании и атрофии первичной почки человека в последующем были изучены более подробно, поэтапно, с учетом расшифровки формирования структурно-функциональных единиц – мезонефронов в различных сегментах («этажах») промежуточной мезонефральной мезодермы в соответствии с сальтаторным механизмом и хроновектором органогенеза.

Тюменские морфологи в качестве объекта наблюдения брали эмбрионы человека со стадии 4,5 недель внутриутробного развития. Величина «шага» возрастных этапов в то время (Волощенко А.А., 1970; Георгиев И., 1975; Волкова О.В., 1976) обычно измерялась неделями. Исследователи Тюменской и ряда других отечественных школ при изучении эмбрионального развития человека перешли на более короткие промежутки на 0,5 недельный срок (Мельман Е.П., 1981; Пантелеев С.М., 1994; Вихарева Л.В., 1999). Сопоставление размерных величин тела, его отдельных частей, визуальная оценка эпигенетических показателей чаще всего была взята за основу при оценке возраста зародыша (Пэттен Б., 1959; Фалин Л.И., 1976; Станек И., 1977; Петренко В.М., 2003). Мы в своих исследованиях ориентировались на стадии Карнеги (Савельев С.В., 2002) и смогли провести набор материала, начиная с 12а стадии по классификации Стритера.

Учитывая длительность витального цикла первичной почки человека до 11-12 недель, когда в ней развивается состояние инволютивного мезогидронефроза, мы забирали для исследования и плодный материал 9-12 недель с «шагом» 0,5 недель с наличием не менее трех объектов на каждой стадии. Трудности при получении тотальных эмбрионов вынудили проводить медицинский аборт по методу «abrasio». Что касается эмбрионов более ранних стадий, то это оказалось нереальным по причине невозможности получения таких зародышей. Периодизацию стадий эмбриогенеза обеспечивали комплексом показателей, начиная с описательной стороны внешнего вида тела зародыша, визуализации тех

структур, которые входят в перечень признаков, указанных в табличном фонде морфологических критериев, измерения основных размеров тела и органов, сопоставления этих показателей с источниками научной литературы (Фалин Л.И., 1976; Брусиловский А.И., 1986; O’Rahilly R., 1993; Gilbert S., 2006).

Эмбрион человека на 12 СК характеризуется рядом морфометрических и эпигенетических признаков, подтверждающих состояние зародыша в возрасте 25-27 дней после оплодотворения. Длина зародыша равняется 4,5 мм. Внешне эмбрион просматривается как личиночная форма любого организма животных типа хордовых. У зародыша четко выявляются три основных части тела: головной, туловищный и хвостовой отделы. Дорзальная сторона выпуклая, вентральная вогнута, при этом формирующийся головной отдел направлен к хвостовому. Определяются глубокие поперечные борозды крупных размеров в зоне перехода головного отдела в жаберный аппарат, в зоне соприкосновения жаберного аппарата с сердечно-пупочным выступом, в зоне перехода сердечно-пупочного выступа в хвостовой отдел зародыша. Продольно направленные борозды ограничивают жаберные дуги, боковые границы сердечно-пупочного выступа и контуры почек роста конечностей. На вентральной стороне хвостового отдела также определяются продольные борозды и валики, определяющие внешние контуры формирующихся первичных почек.

В жаберном аппарате выявляются три пары жаберных дуг – мандибулярная, гиоидная, глоссофарингеальная. Фарингеальная дуга не выражена, в мандибулярной дуге отсутствует максиллярный отросток. Почки роста верхних конечностей имеют вид продольных валиков, сросшихся основанием с телом зародыша, свободная поверхность (латеральная часть почки роста) выпуклая, завершается конусовидной верхушкой в каудальном отделе (рис.1).



Рис. 1. Эмбрион человека 12б стадии Карнеги. Тотальный препарат. Масштаб 1:20

- Головной отдел (1)
- Жаберный аппарат (2)
- Сердечно-пупочный выступ (3)
- Почка роста конечности (4)
- Хвостовой отдел (5)
- Выпуклая дорзальная поверхность (6)
- Круговая борозда (7)

Формирующийся головной отдел на 12 СК по форме напоминает дефинитивный орган, отделяется от туловищного отдела круговой бороздой, однако не содержит компонентов развитого челюстно-лицевого аппарата, органов чувств, производных мозговых пузырей.

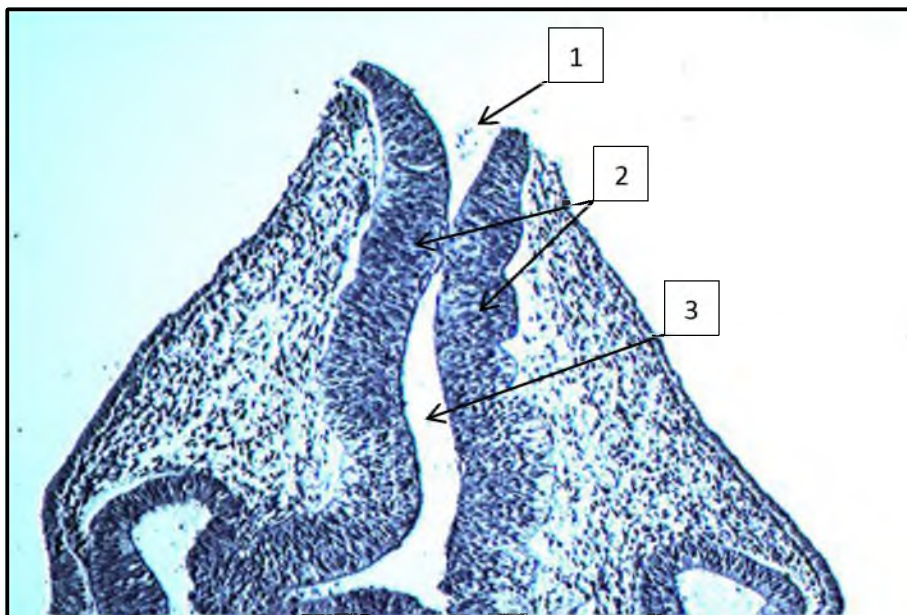


Рис. 2. Эмбрион человека 12а стадии Карнеги. Зона нервного гребня. Задний нейропор (1); боковые участки волны нейруляции (2); полость формирующейся нервной трубки (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

Головной отдел в своей основе содержит мозговые пузыри формирующегося ствола головного мозга, в ростральном участке представлен бугорком (утолщением), который разрастается в проксимальном направлении. Одним из эпигенетических показателей 12 СК эмбриона является незамкнутый задний нейропор (рис. 2). Кроме того заслуживает внимания исследователей наличие эпителиальных «шапочек» в апикальной части зачатка конечностей и в апикальной части нарастающего головного мозга (рис. 3).

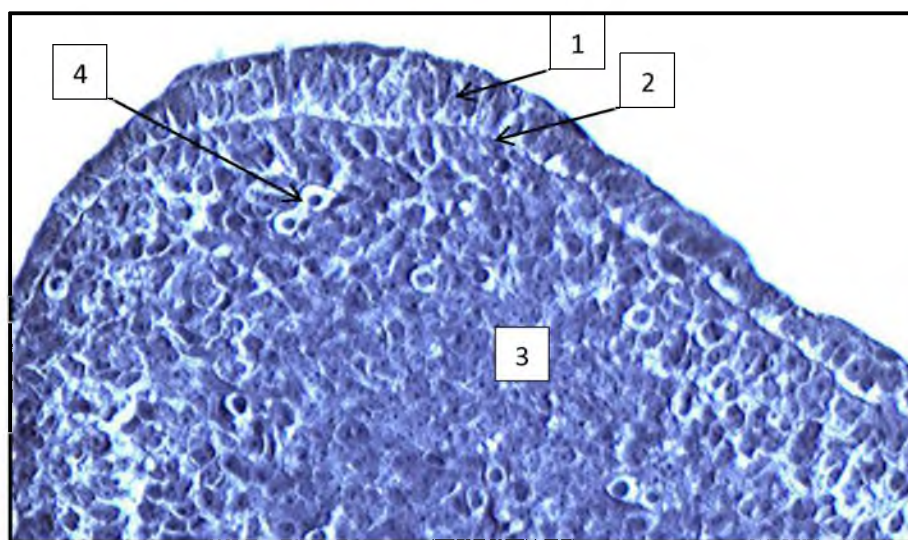


Рис. 3. Эмбрион человека 126 стадии Карнеги. Зачаток верхней конечности. «Эпителиальная шапочка» (феномен Балинского) (1); базальная пластинка эпителия (2); мезенхима (3); кровеносный сосуд (4). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

Феномен Балинского (эпителиальная «шапочка») также как и незамкнутый задний нейропор может быть классифицирован в качестве показателя эпигенеза.

При исследовании гистологических срезов в головном отделе определяется нервная трубка, её продолжение в ствол головного мозга, мозговые пузыри. Разрастающийся головной отдел приближается к телу зародыша, намечается вход в стомодеум, ограниченный жаберным аппаратом, стенкой грудной клетки (перикард) и ростральным участком головного отдела. Стомодеальная ямка переходит в глоточную кишку, в стенке которой определяются выступающие внутрь кишки остатки ротоглоточной мембраны. Дорзальная стенка глоточной кишки неровная,

особенно демонстративно в ней определяется карман Сесселя, располагающийся каудально от стомодеально-фарингеальной перепонки. Нижняя стенка стомодеума еще не сформирована. Вентральная и боковые стенки глоточной кишки образованы жаберным аппаратом.

К этому времени активируются процессы перестройки камер сердца, формируется ушковый канал, обеспечивается гистогенез оболочек (рис. 4).

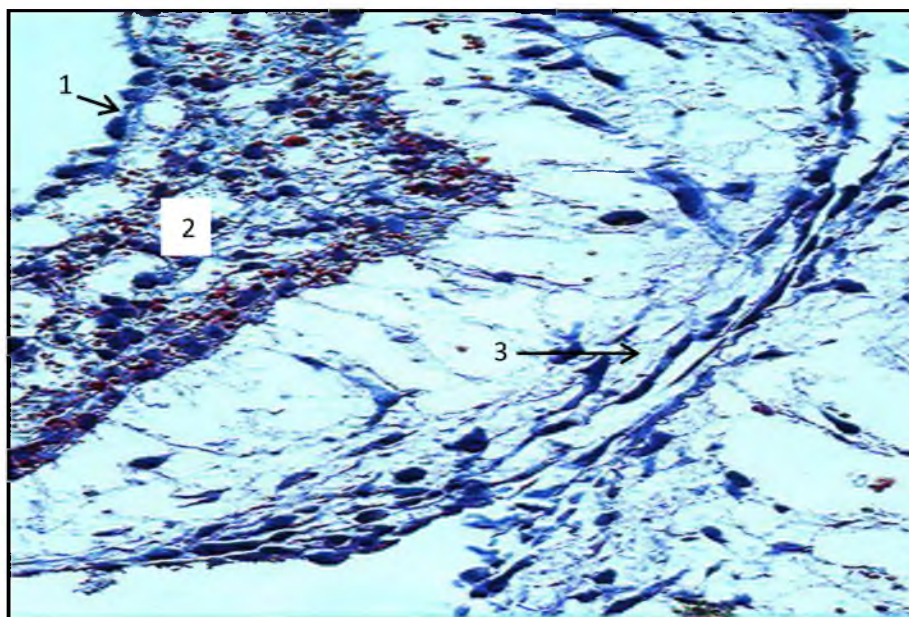


Рис. 4. Эмбрион человека 126 стадии Карнеги. Сердце. Накопление ШИК-позитивного субстрата в зоне формирования миокарда. Эндокард (1); миокард (2); эпикард (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 100x10

В миокарде предсердий и желудочков, а также в устьях кардинальных вен выявляется значительное содержание ШИК-позитивного материала – гликогена, что указывает на дифференцировку кардиомиоцитов и оформление волокон сердечной мышечной ткани. Формирующиеся эндокард и эпикард не характеризуются высоким содержанием ШИК-позитивного гранулярного материала (рис. 5). Четко выявляется перикардиальная полость, предсердия, желудочки сердца. На 12 СК активно осуществляется органогенез магистральных кровеносных сосудов артериального и венозного типов, разрастаются жаберные артерии, формирующие основу жаберных дуг (рис. 6).



Рис. 5. Эмбрион человека 126 стадии Карнеги. Распределение ШИК-положительного субстрата в оболочках сердца и стенке кардинальных вен. Желудочек (1); предсердие (2); ушковый канал (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 20x10



Рис. 6. Эмбрион человека 12а стадии Карнеги. Формирование магистральных сосудов жаберного аппарата. Дорзальная аорта (1); жаберные артерии (2); глоточная кишка (3); полость перикарда (4). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 5x10

Каудальный отдел глоточной кишки имеет вид мешковидного расширения. Осевой орган – хорда простирается до границы перехода

нервной трубки в ствол головного мозга, после чего разрыхляется и утрачивает функцию органа опорного скелета (рис. 7).

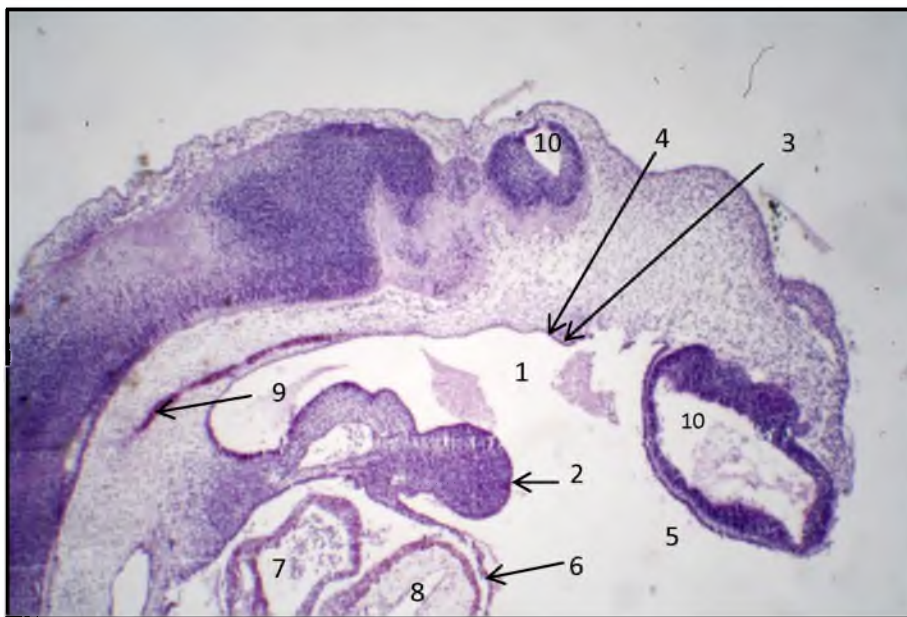


Рис. 7. Эмбрион человека 12б стадии Карнеги. Головной отдел. Глоточная кишка (1); жаберный аппарат (2); остатки ротоглоточной перепонки (3); карман Сесселя (4); вход в стомодеум (5); перикард (6); предсердие (7); желудочек сердца (8); хорда (9); мозговые пузыри (10). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 10x2,5

При более подробном наблюдении удастся проследить некоторые особенности в структуре хордального тяжа на уровне жаберного аппарата и проксимальнее ротоглоточной перепонки. В дорзальной стенке глоточной кишки хордальный тяж на уровне ротоглоточной перепонки (зона кармана Сесселя) состоит из крупных хордоидных клеток, цитоплазма которых пересыщена гранулярным ШИК-позитивным субстратом. Перемещение хорды в краниальном направлении за пределы уровня ротоглоточной мембраны сопровождается значительной перестройкой её структуры (рис.8). Хорда не имеет четкой оболочки и без резких границ «рассеивается» в мезенхимной основе дорзальной стенки глоточной кишки (рис. 9).

Краниальные сегменты туловища характеризуются бурными гисто- и органогенезами. В них устанавливаются зональные контуры дифференцирующейся миотомной и мезонефральной промежуточной мезодермы. Изучение срезов эмбрионов показывает, что в головном и

туловищном отделах процессы становления органов пищеварительной и дыхательной систем осуществляются в краниокаудальном векторе.

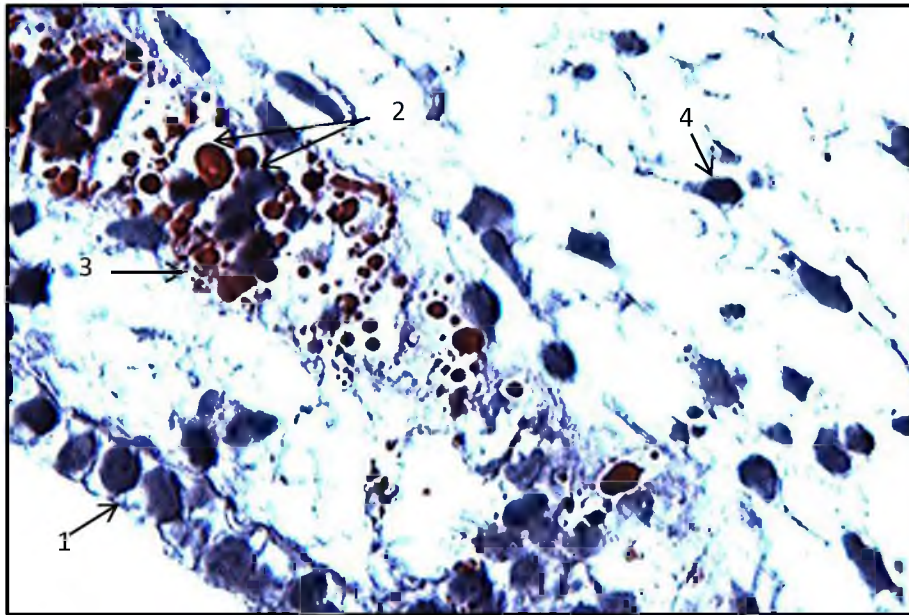


Рис. 8. Эмбрион человека 126 стадии Карнеги. Дорзальная стенка глоточной кишки. Эпителий глоточной кишки (1); клетки хордального тяжа (2); оболочка хорды в состоянии деструкции (3); мезенхима (4). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 100x10

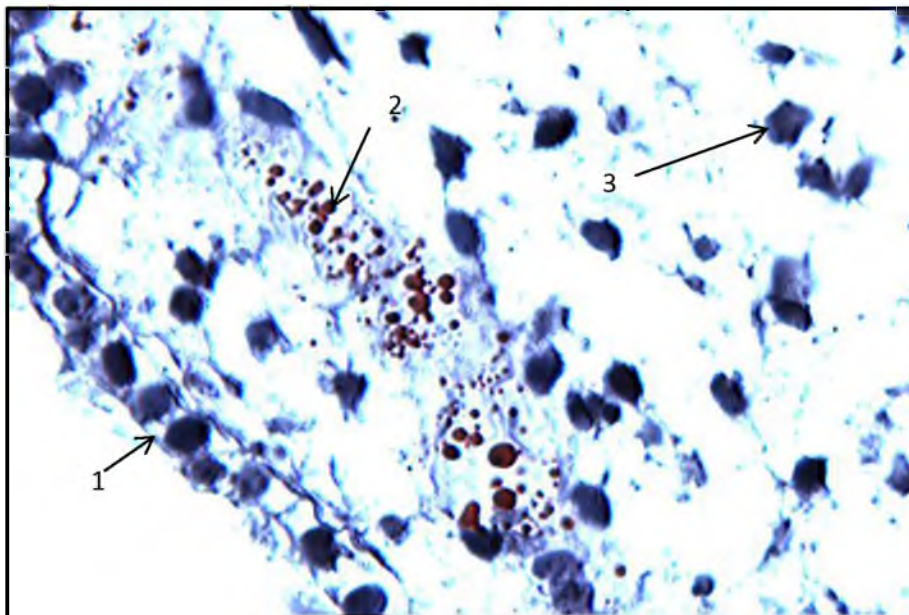


Рис. 9. Эмбрион человека 126 стадии Карнеги. Дорзальная стенка глоточной кишки. Эпителий глоточной кишки (1); клетки хордального тяжа (2); мезенхима (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 100x10

Что касается сердечно-сосудистой системы, она проявляет при своем развитии иную направленность органогенеза, обеспечивает формирование

дистального и краниального отделов, исходящих от сердечной трубки. Отмеченная ситуация складывается при формировании системы жаберных артерий. Нетрадиционно по отношению к системогенезу пищеварительной и дыхательной систем осуществляется преобразование ствола мозга: новые органые структуры оформляются по мере дистально-проксимального разрастания и построения органов в локусах контактов нейроэктодермы ствола с кожной эктодермой и стомодеальным эпителием.

Система органов мочеобразования повторяет аналогичную направленность развития органов пищеварительного канала и дыхательной трубки, осуществляется в проксимодистальной направленности. Посегментно, в соответствии с салтаторным эмбриональным органогенезом, в мезонефральной мезодерме протекают процессы нефрогенеза, организующей структурой которого выступает мезонефральный (Вольфов) проток. Дальнейшее изучение процессов развития органов мочеобразования убедило нас в том, что мезонефральный проток является важным показателем эпигенеза и, более того, может быть классифицирован как парный осевой орган зародышей амниотов, а возможно зародышей всех представителей черепных хордовых.

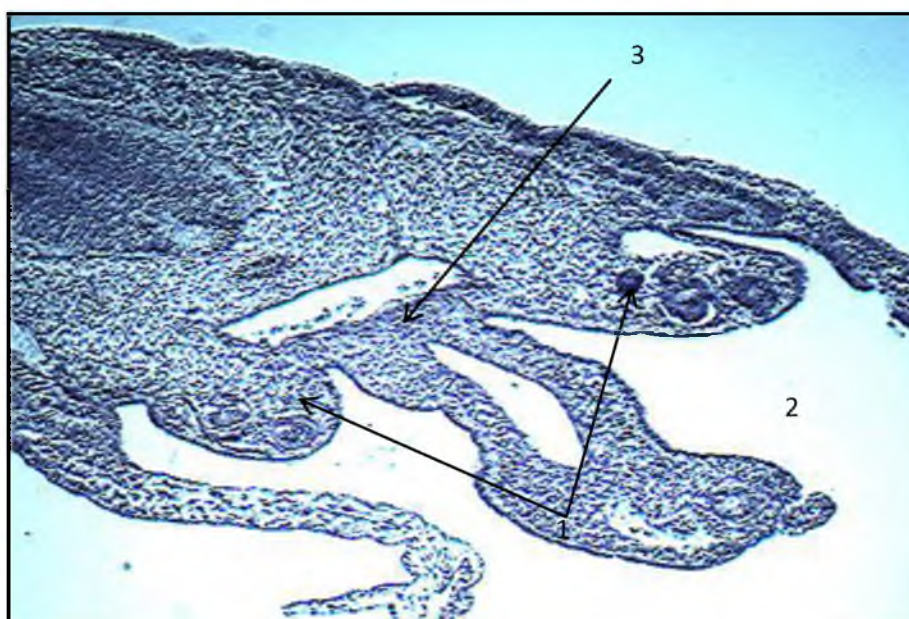


Рис. 10. Эмбрион человека 13 стадии Карнеги. Горизонтальный срез. Гистологическая структура мезонефральных сегментов промежуточной мезодермы. Первичные почки (1); целом (2); дорзальная брыжейка (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 7x10

Первичные почки приобретают вид продольно расположенных по обеим сторонам тела зародыша валиков и занимают парасагиттальные зоны от нервной трубки, хорды, аорты и дорзальной брыжейки (рис. 10). Первичная почка покрыта целомическим эпителием, в основе содержит дифференцирующиеся структуры мезонефронов, мезенхиму, систему кровеносных сосудов (рис. 11).

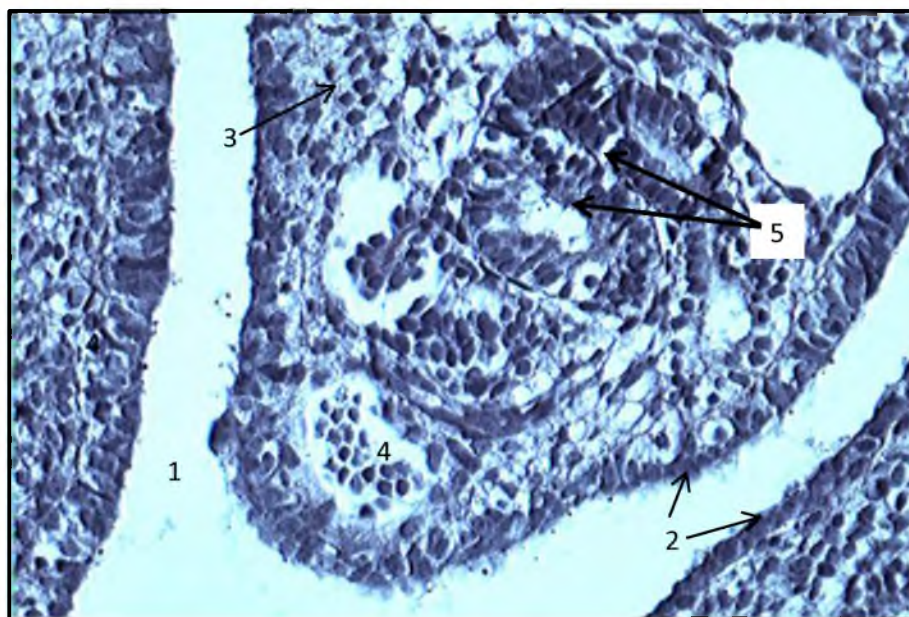


Рис. 11. Эмбрион человека 13 стадии Карнеги. Первичная почка на уровне зачатка верхней конечности. Целом (1); целомический эпителий (2); мезенхима (3); кровеносные сосуды (4); дифференцирующиеся структуры мезонефронов (5). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу.40x10

При анализе срезов в различных плоскостях удастся проследить направленность органотипической дифференцировки компонентов первичной почки по длинику органа от проксимального до каудального отделов. На горизонтальных срезах демонстрируется характер расположения осевых органов эмбриона и зона формирования зачатка верхней конечности на уровне первичной почки (рис. 12). Просмотр среза тела эмбриона в парасагиттальной плоскости позволяет безошибочно констатировать проксимодистальный вектор становления первичной почки как органа и формирование её структурно-функциональных единиц – мезонефронов (рис. 13).

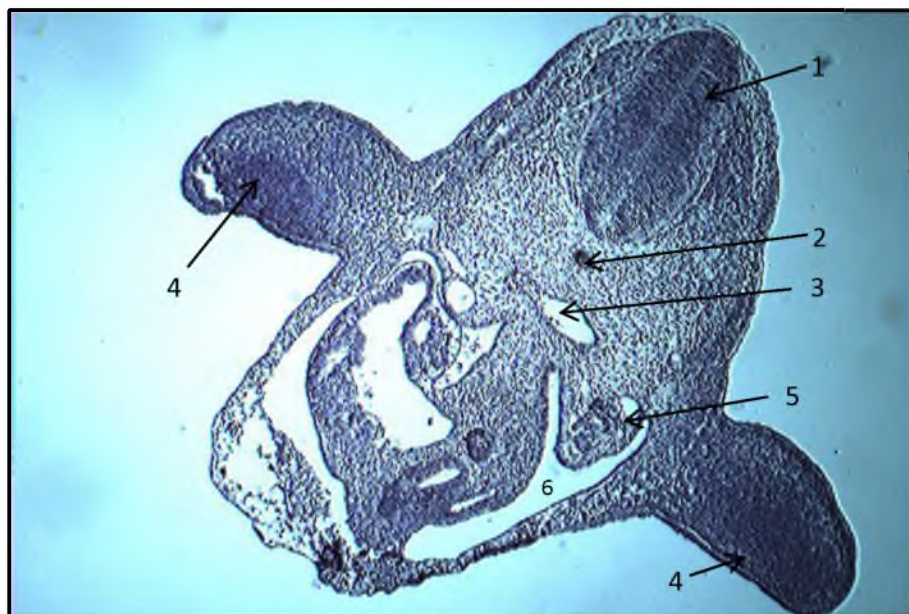


Рис. 12. Эмбрион человека 13 стадии Карнеги. Горизонтальный срез. Нервная трубка (1); хорда (2); дорзальная аорта (3); почки роста верхней конечности (4); мезонефрос (5); целом (6). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 2,5x10



Рис. 13. Эмбрион человека 13 стадии Карнеги. Парасагиттальный срез. Первичная почка;

Целом (1);
мезенхима (2);
зачатки нефронов (3).

Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 5x10

В дистальном отделе выявляются только шаровидные зачатки, мезонефральный проток, немногочисленные мелкие кровеносные сосуды, мезенхима, целомический эпителий. По мере смещения к центральному отделу по длинику органа кроме шаровидных зачатков определяются S-образные зачатки в начальной стадии построения почечного тельца и

канальцевого отдела (рис. 14). Организатором преобразования промежуточной мезодермы является Вольфов проток, вокруг которого осуществляются процессы инициации и формируются органотипические структурные компоненты мезонефронов.

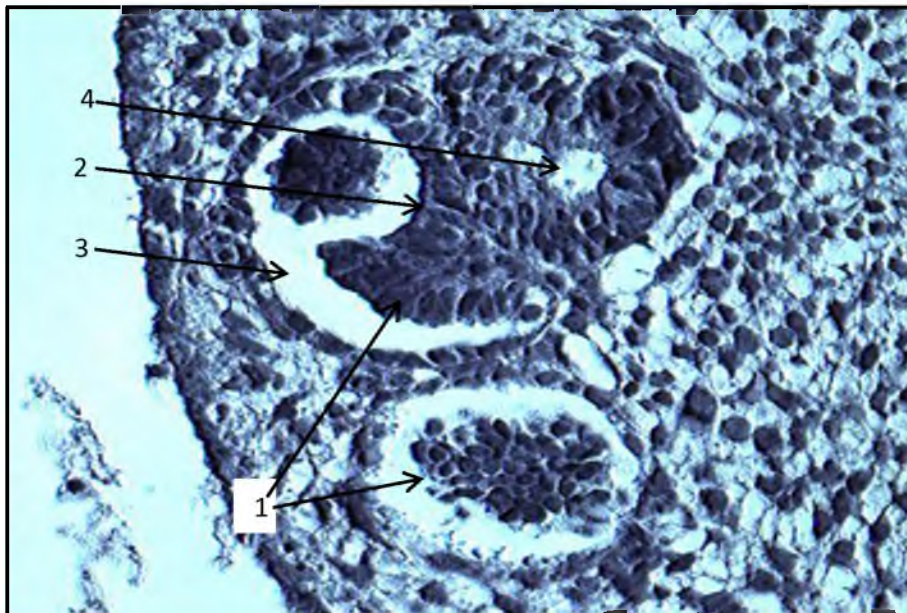


Рис. 14. Эмбрион человека 13 стадии Карнеги. Первичная почка. Формирующиеся мезонефроны (1); мезонефральное тельце (2); мезонефральный каналец (3); мезонефральный проток (4). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x7

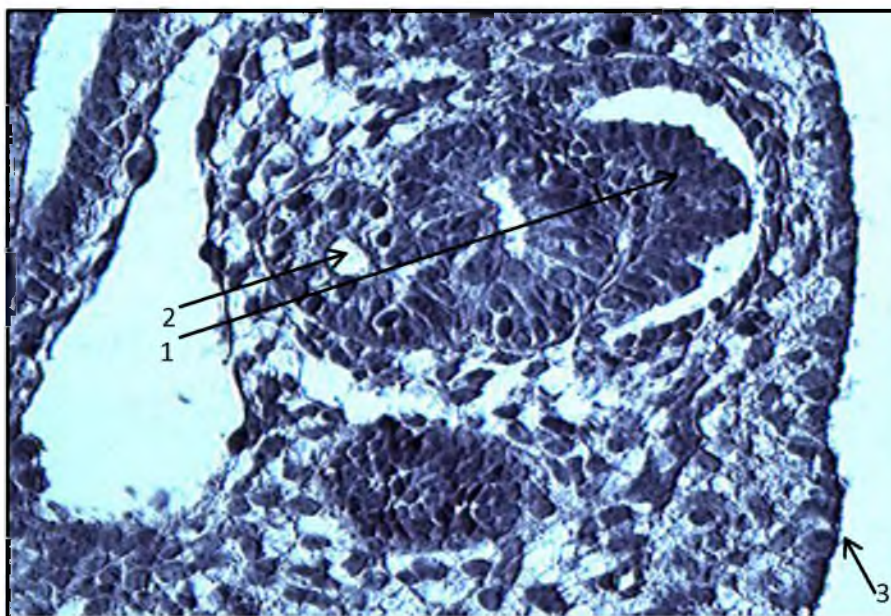


Рис. 15. Эмбрион человека 13 стадии Карнеги. Первичная почка. Краниальные сегменты. Формирующееся тельце (1); каналец (2); целомический эпителий (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x7

В краниальных сегментах мезонефральной мезодермы процессы нефрогенеза начинаются раньше, поэтому в них выявляются не только S-образные зачатки, но и тельца и каналцы нефронов (рис. 15).

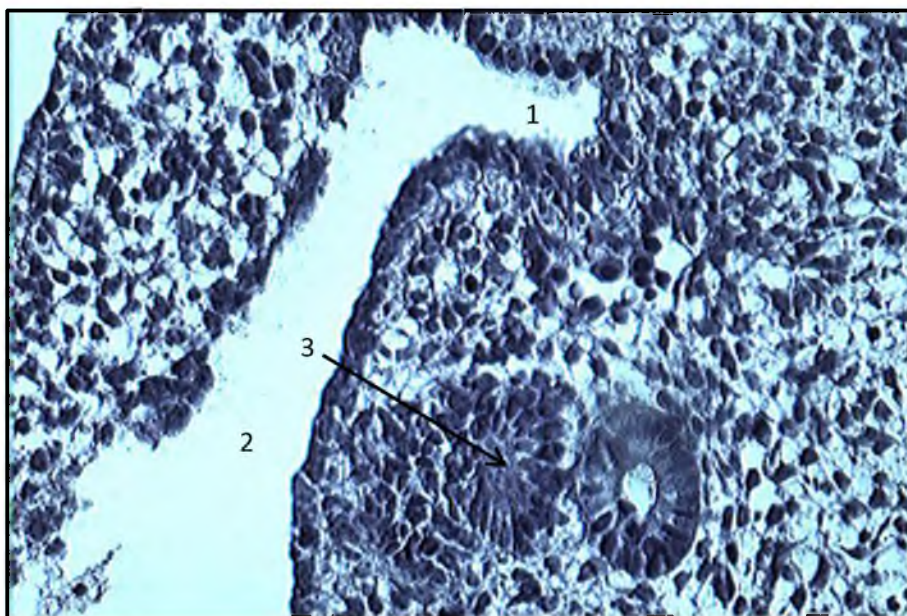


Рис. 16. Эмбрион человека 13 стадии Карнеги. Мезонефральный карман (1); целом (2); первичная почка (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

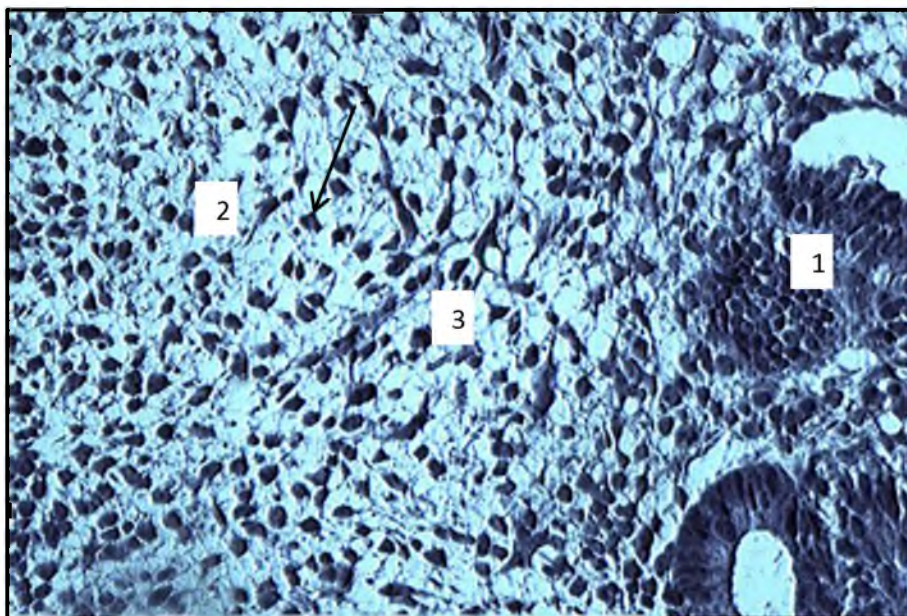


Рис. 17. Эмбрион человека 13 стадии Карнеги. Первичная почка (1); мезенхима перифокальной зоны дорзальной аорты (2); мезенхима формирующейся капсулы первичной почки (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

К этому периоду мезонефрос приобретает строение органа, начинается оформление его гонадной зоны (часть органа, прилежащая к целомическому

эпителию), инвагинатов (карманов), определяющих границы краниального и каудального полюсов первичной почки. Мезонефральный «валик» преобразуется в органную структуру (рис. 16). Постепенно оформляется «дорзальная граница» первичной почки (будущая капсула), в основе которой лежит мезенхима с низкой клеточной плотностью. Отмеченная зона визуально и морфометрически отличается от мезенхимной основы первичной почки и перифокальной мезенхимы дорзальной аорты (рис. 17).

Последующие стадии развития зародыша сопровождаются дальнейшим морфогенезом нефронов и первичной почки как органа. Мезонефрос реализует свой витальный цикл по градиенту: формирование зачатка, органотипическая дифференцировка зачатка, период морфофункциональной стабильности и инволюция. На протяжении этого временного отрезка пренатального онтогенеза, то есть время, начиная с момента изучения фактического материала (12а стадия Карнеги) и до завершения 12 недели плодного периода, первичная почка человека «успевает» пройти весь жизненный цикл, выполняя функцию органа мочеобразования. Каждая стадия Карнеги или этап фетального периода сопровождается динамикой морфологических и морфометрических показателей, которые объективно свидетельствуют о кранио-дистальной направленности дифференцировки органа. Следует отметить, что процесс построения нефронов первичной почки человека согласуется с этапами витального цикла органа и осуществляется салътаторно. Это означает, что каждый мезонефрон в ходе морфогенеза, также как и весь орган проходит стадии формирования зачатка, дифференцировки зачатка, морфофункциональной стабильности и инволюции. Анализ материала позволил выявить три генерации качественно различных нефронов. Несмотря на значительные отличительные особенности во всех генерациях формируется почечное тельце и канальцевая часть, все генерации изначально проходят стадию шаровидного зачатка, S-образного зачатка, формирования зоны роста канальцевого отдела, установления канализирующей связи с

мезонефральным протоком. Оказалось, что нефроны 1-й генерации (краниальные сегменты мезонефральной промежуточной мезодермы) не содержат сосудистого клубочка, в них нет фильтрационного барьера, они не выполняют функцию мочеобразования и скоротечно атрофируются путем апоптоза. Нефроны 2-й генерации проходят полный цикл формирования мочеобразующей структурно-функциональной единицы, содержат мезонефральное тельце с необходимыми компонентами, развитую канальцевую часть, представленную четырьмя неодинаковыми по структуре участками (канальцы I-IV типов), выполняют главную функцию органа мочеобразования и обеспечивают гомеостаз развивающегося эмбриона. Нефроны 3-й генерации (каудальные сегменты мезонефральной мезодермы) формируются по мегалотипическому варианту, состоят из макротелец и канальцев, являются критерием, определяющим провизорное состояние морфологического субстрата. Таким образом, несмотря на единую схему жизненного цикла каждая генерация нефронов характеризуется совершенно неидентичным строением, то есть может быть классифицирована как итог различных морфогенезов. Учитывая то обстоятельство, что нефроны разных генераций формируются из единого эмбрионального зачатка, вправе ставить вопрос о дивергентных вариантах развития структурно-функциональных единиц, а значит о дивергенции органогенеза. Более подробное изложение феномена дивергенции в процессе органогенеза нефронов мы попытались представить при характеристике различных генераций мезонефронов.

В работах авторов Тюменской морфологической школы было оглашено одно из значимых качеств феномена провизорности – детерминация какого-либо механизма формообразования и эстафетная передача этого механизма дефинитивной структуре при её развитии (Соловьев Г.С. и др., 2014). Самым важным моментом в отмеченной ситуации является моделирование вариантов морфогенеза. По нашему убеждению именно феномен «поиска» новых механизмов органогенезов, по всей вероятности, является системообразующим фактором принципа

провизорности, а провизорное состояние морфологического субстрата (ткани или органа) служит той средой, на базе которой может реализоваться системообразующий фактор, итогом воздействия на систему которого является приобретение позитивного, полезного для системы результата (Анохин П.К., 1970; Погорелов Ю.В., 1986). Анализ фактического материала позволил нам проследить динамику структурных и морфометрических проявлений на этапах витального цикла нефронов (Маргарян А.В., ... Шидин В.А., 2013) и показал, что мезонефроны 1-й генерации формируются в краниальной части первичной почки, развиваются стремительно в соответствии с принципом сальтаторности и краниокаудальным вектором морфогенеза органа.



Рис. 18. Эмбрион человека 13 стадии Карнеги. Первичная почка.

Формирование нефронов первой генерации (1); целомический карман (2).

Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 10x10

13 стадия Карнеги характеризуется процессами формирования нефронов первой генерации. Следует отметить, что в краниальной части первичной почки органотипическая дифференцировка промежуточной мезодермы осуществляется однотипно не в одном, а в нескольких сегментах

по градиенту длиника органа (рис. 18). В каждом нефроне определяется почечное тельце, эпителий стенки которого подвергается апоптозу в стороне, обращенной к оболочке органа – целомическому эпителию (рис. 19).

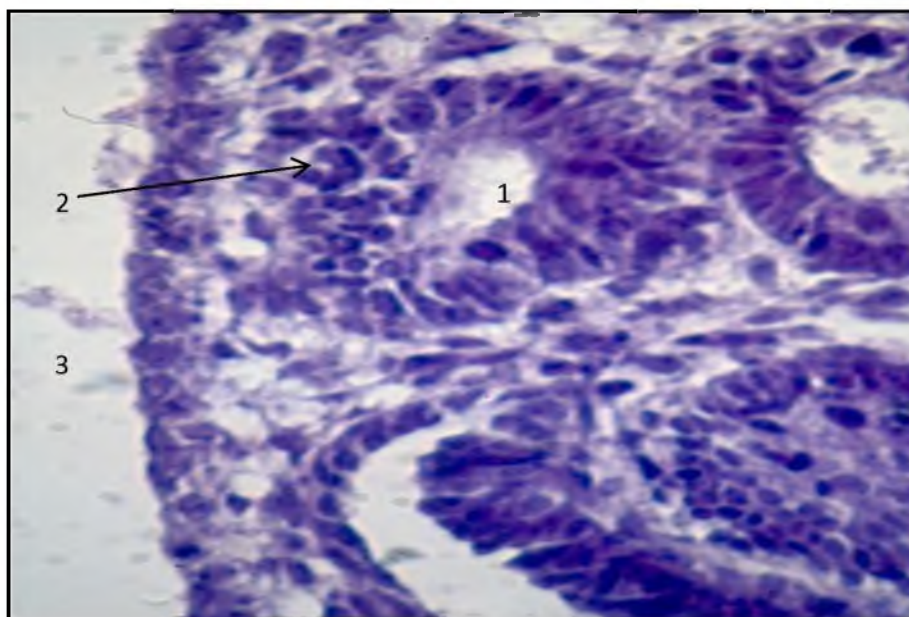


Рис. 19. Эмбрион человека 13 стадии Карнеги. Первичная почка. Апоптоз клеток эпителия в стенке почечного тельца нефрона первой генерации. Почечное тельце (1); зона апоптоза (2); целом (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

Процесс разрушения участка стенки тельца приводит к образованию открытой полости, имеющей доступ клеток из подлежащей мезенхимы. Базальная пластинка эпителия в зоне активного апоптоза теряет непрерывность, фрагментируется, и в последующем её материалы утилизируются макрофагами. Эпителиальный пласт при этом разрыхляется, нарушается система межклеточных контактов, образуются межклеточные щели и полости. Эпителиальный пласт стенки тельца теряет способность к выполнению разграничительной функции, в нем выявляется значительный по размеру дефект (рис. 20). Полость тельца заполняется продуктами распада клеток, базальной пластинки эпителия и тканевой жидкостью. Через дефект в стенке почечного тельца проникают клетки мезенхимного генеза и фагоцитируют остатки клеточного детрита. Механика морфогенеза тельца напоминает формирование нефростомы при развитии мочевых канальцев

первичной почки анэмбрионий. Артериального сосудистого компонента в тельце нефронов первой генерации не формируется.

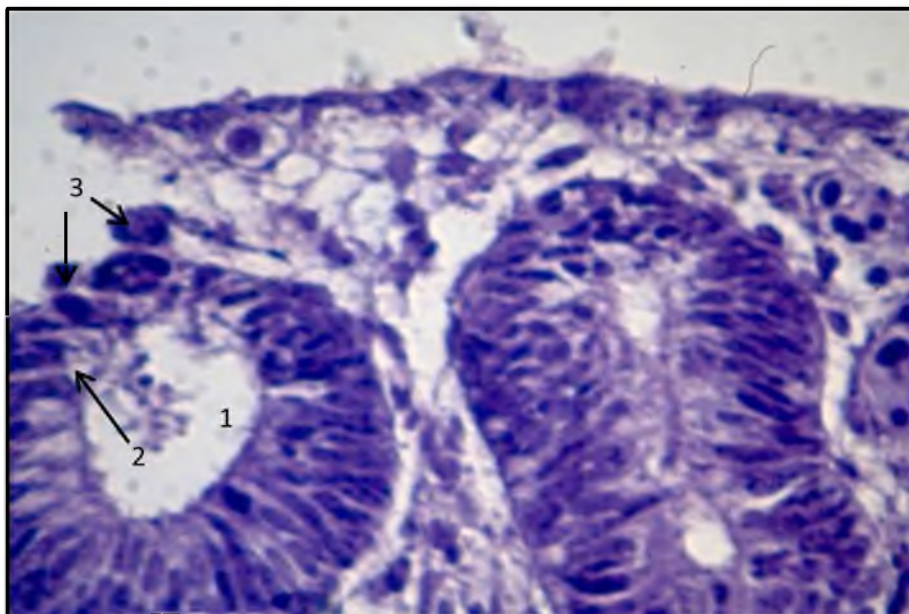


Рис. 20. Эмбрион человека 13 стадии Карнеги. Первичная почка. Формирование дефекта в стенке почечного тельца нефрона первой генерации. Детрит в полости почечного тельца (1); формирующийся дефект (2); апоптотные тельца (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

Зачаток тельца приобретает вид «бокала», обращенного входом к целомическому эпителию. Отсутствие артериального клубочка при формировании тельца мезонефрона, по всей вероятности, объясняется состоянием артериального звена в теле эмбриона – сегментарные артерии в проксимальном отделе мезонефроса еще не обнаруживаются. Последнее приводит к убеждению, что мезонефроны первой генерации неспособны к выполнению функции мочеобразования, а проходят цикл морфогенеза целомодуков, либо железистых структур, повторяя один из вариантов эволюционирования механизмов органотипической дифференцировки промежуточной мезодермы туловищных сегментов. В участке зачатка нефрона, прилежащем к почечному тельцу, образуется зона роста с последующей трансформацией в канальцевую часть нефрона (рис. 21).

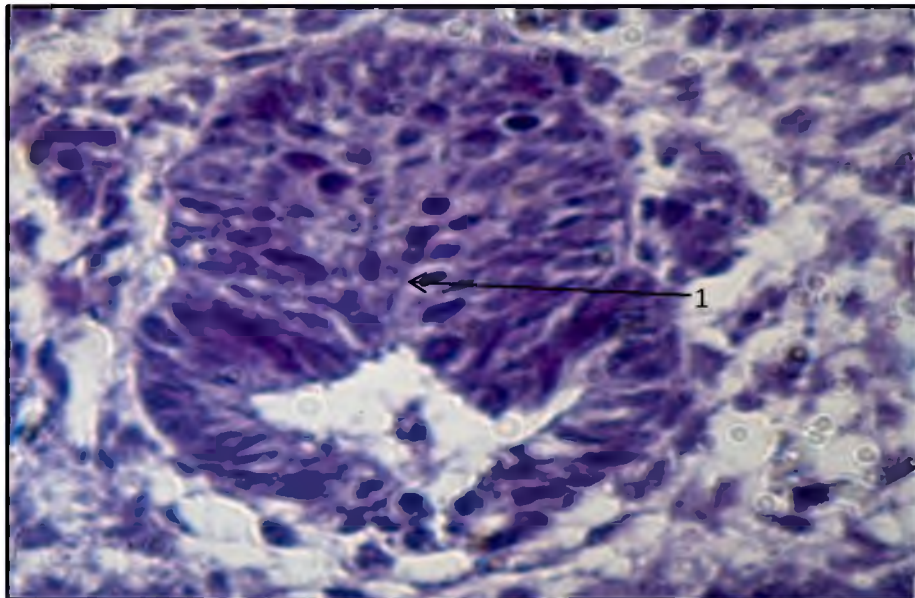


Рис. 21. Эмбрион человека 13 стадии Карнеги. Первичная почка. Зона роста канальцевой части мезонефрона (1). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

Отдельные тельца нефронов первой генерации характеризуются способностью к построению основания сосудистого полюса, приобретают начальную форму тельца с «мочевым пространством», приближающимся к уплощенной форме, однако капиллярного клубочка не содержат. В нефронах подобного типа полость тельца продолжается в канальцевый отдел (рис. 22).

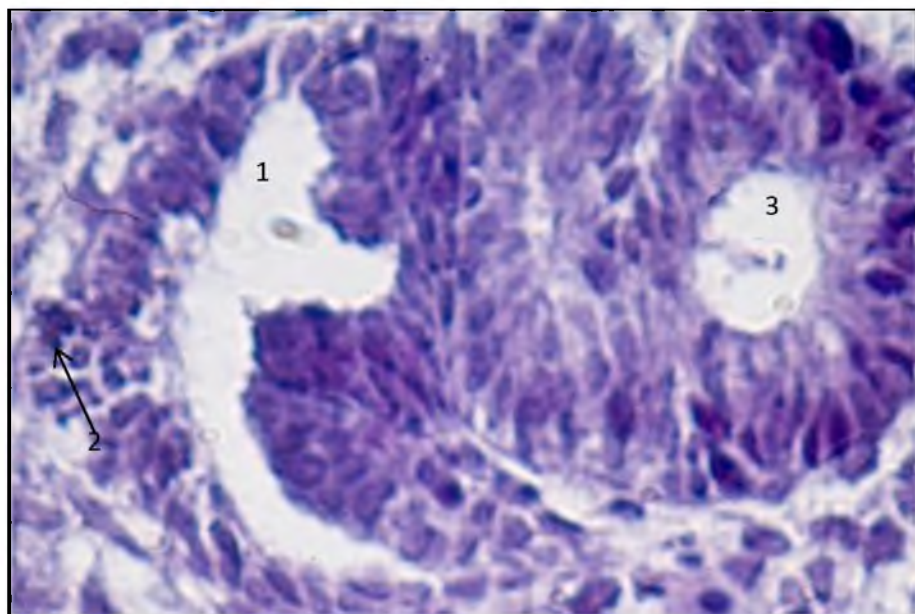


Рис. 22. Эмбрион человека 13 стадии Карнеги. Первичная почка. Нефроны первой генерации. Почечное тельце (1); зона апоптоза эпителия (2); канальцевый отдел (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

Каналец выстилается многорядным столбчатым эпителием, в просвете обычно содержит компоненты субстратов, источником которых является секреторная деятельность клеток выстилающего эпителия, а также продукты распада апоптотических клеток стенки тельца. Канальцевая часть мезонефрона первой генерации представлена короткой эпителиальной трубкой, сохраняющей контуры и топики изгибов S-образного зачатка, и завершается в зоне перехода в мезонефральный проток. Нефроны первой генерации быстро атрофируются, поэтому эпителий их выстилки не проявляет способности к различным вариантам клеточной дифференцировки, подвергается апоптозу и лизису (рис. 23).

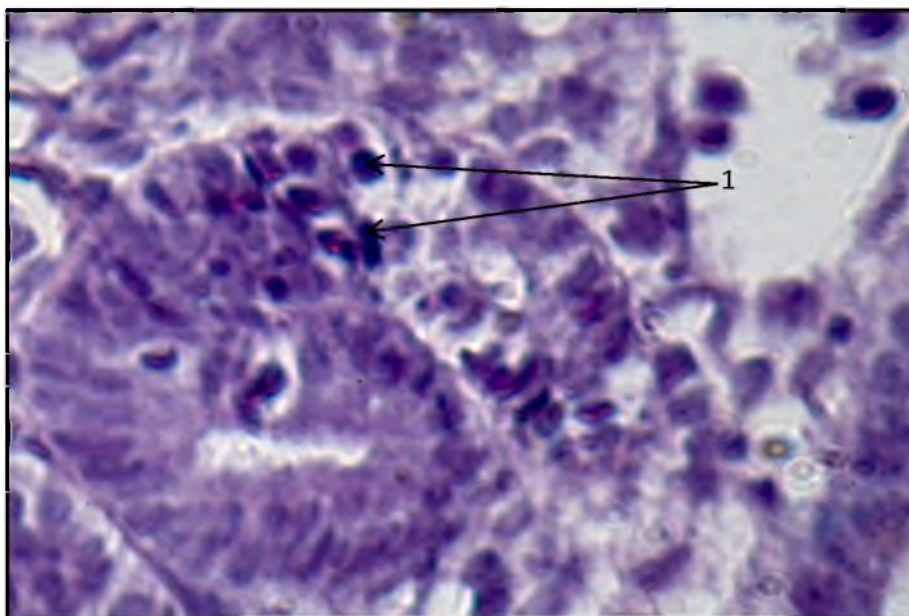


Рис. 23. Эмбрион человека 13 стадии Карнеги. Первичная почка. Апоптоз клеток канальцевого отдела нефрона первой генерации (1). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

С 14 стадии Карнеги начинается процесс формирования нефронов второй генерации. Развитие мезонефронов второй генерации реализуется в соответствии с «классической схемой» нефрогенеза, характеризуется формированием структур, необходимых для выполнения фильтрационного механизма мочеобразования: артериолы, артериальный клубочек, фильтрационный барьер, мочевое пространство и наружный листок капсулы почечного тельца.

Наличие фильтрационного барьера в первичной почке человека было показано на электронномикроскопическом уровне В.Л. Яниным с соавторами (2000). То есть сомнения в построении фильтрационного барьера не существует. Канальцевая часть нефронов второй генерации специализируется на секреторной и реабсорбционной функции, для чего имеет хорошо развитые цитоплазматические и цитолеммальные аппараты в клетках, выстилающих каналцы, также достаточно полно охарактеризованные в монографии В.Л. Янина с соавторами (Янин В.Л. и др., 2000).

Нефроногенез первичной почки смещается в нижележащие сегменты мезонефральной мезодермы и по времени совпадает с периодом становления сегментарных артериальных стволов в туловищном отделе эмбриона. Следует отметить, что появление в сегментах промежуточной мезодермы сегментарных артерий совпадает с формированием нефронов, способных к выполнению функции мочеобразования. Активность процессов нефроногенеза определяется состоянием сосудистого русла первичной почки и его архитектурой.

Одним из выводов, к которому мы пришли по итогам изучения первичной почки человека, является убежденность в том, что реализация феномена дивергенции органогенеза мезонефронов зависит, а, возможно, даже определяется состоянием сосудистого бассейна региона и состоянием окружающей мезенхимы или формирующейся соединительной ткани. Изучение динамики васкуляризации провизорного органа на этапах его витального цикла заслуживает особого внимания исследователей, так как позволяет расшифровать закономерности органотипической дифференцировки при развитии структурно-функциональных единиц в системе мочеобразования.

Сосудистый бассейн заполняется кровью, что подтверждается выявлением в просвете сосудов форменных элементов крови (рис. 24).

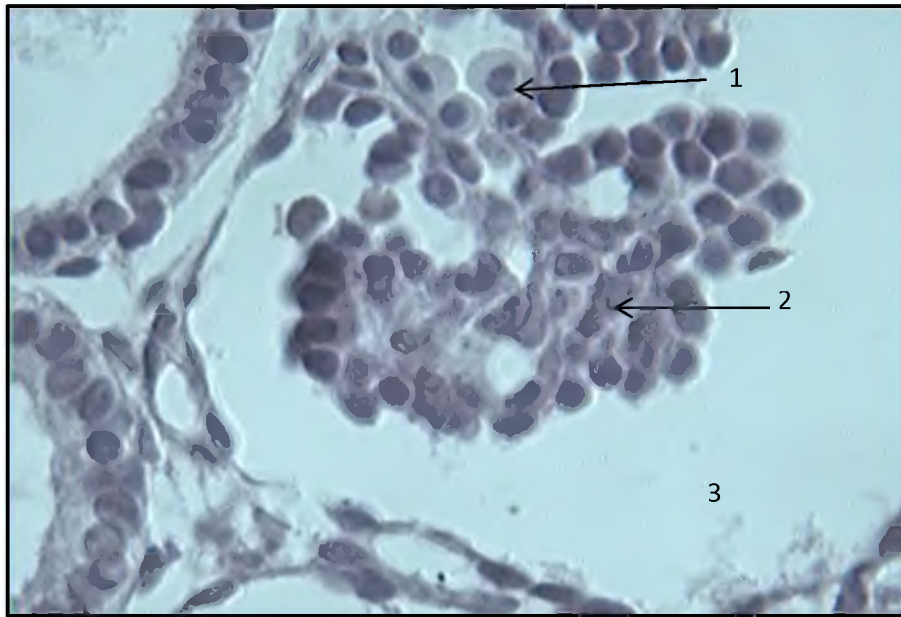


Рис. 24. Эмбрион человека 14 стадии Карнеги. Заполнение форменными элементами крови кровеносных сосудов первичной почки. Клетки крови (1); формирующийся капиллярный клубочек (2); мочевое пространство (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

В мезонефральных тельцах формируется артериальный клубочек, сосудистый и канальцевый полюсы, мочевое пространство. Клетки наружного листка капсулы тельца приобретают характерную уплощенную форму.



Рис. 25. Эмбрион человека 14 стадии Карнеги. Первичная почка. Строение эпителия наружного листка капсулы формирующегося почечного тельца. Плоский эпителия (1); кубический эпителий (2); капиллярный клубочек (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

В зоне перехода наружного листка в канальцевую часть нефрона прослеживается трансформация эпителия, клетки характеризуются низкопризматической или кубической формой (рис. 25).

На 14 стадии Карнеги (заключительная стадия сомитного периода эмбриогенеза) зародыш человека обретает размер от 5 до 7 мм, по форме приближается к овоиду, наружный контур зародыша стремится к замыканию, значительно укорачивается хвостовой отдел, зародыш условно обозначается как С-образный. В теле содержатся 44 пары сомитов, в каудальной части зародыша продолжается сегментация промежуточной мезодермы (рис. 26).

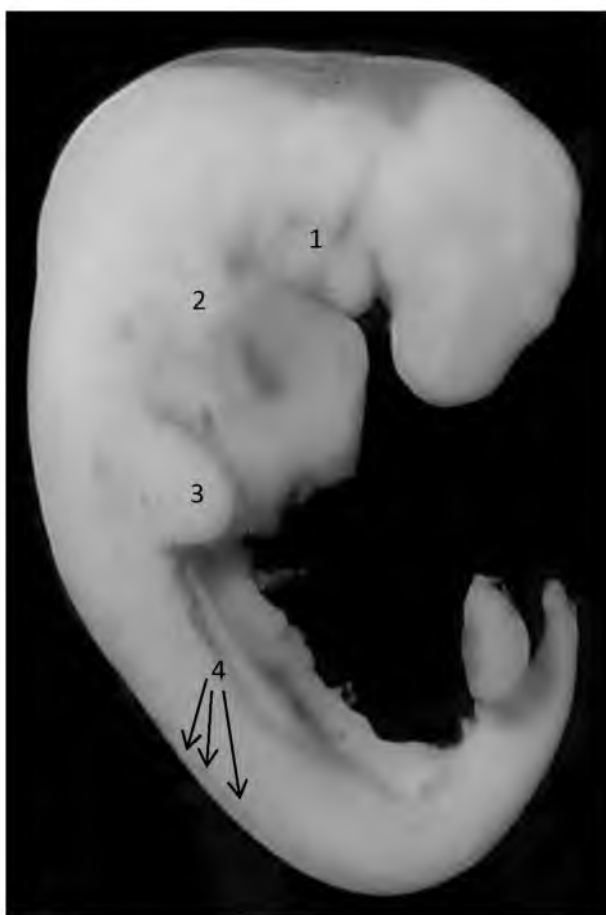


Рис. 26. Эмбрион человека 14 стадии Карнеги. С-образный зародыш. Тотальный препарат.

Жаберный аппарат (1)

Зачаток верхней конечности (2)

Зачаток нижней конечности (3)

Сохранившиеся поперечные валики – сегментация (4)

Масштаб 1:20

Развитие нефронов второй генерации начинается с формирования шаровидного зачатка, который трансформируется в зачаток S-образный, а затем совершаются органотипические ростовые процессы, оформляется тельце с его структурными компонентами и канальцевая часть нефрона. В канальцевом отделе выделяются по протяженности от тельца к мезонефральному протоку четыре участка (четыре типа канальцев), каждый

из которых характеризуется различными структурными и морфометрическими показателями.

Каналец первого типа по положению соответствует проксимальному каналцу метанефрона, начинается от устья полости почечного тельца (рис. 27), выстилается однослойным столбчатым эпителием, в составе которого содержатся клетки, секретирующие по апокринному типу, и клетки, на апикальной поверхности которых выявляется ШИК-позитивная кайма, которая по гистохимическим критериям и топике может соответствовать щеточной каемке эпителиоцитов проксимального каналца метанефрона (рис. 28).

Каналец второго типа является продолжением каналца первого типа, выстилается однослойным столбчатым эпителием, в составе которого выявляются неодинаковые по тинкториальным свойствам клетки. Среди эпителиоцитов содержатся «светлые» клетки, характеризующиеся слабой ШИК-позитивной окраской цитоплазмы, и «темные» клетки, интенсивно реагирующие с ШИФ-реактивом.

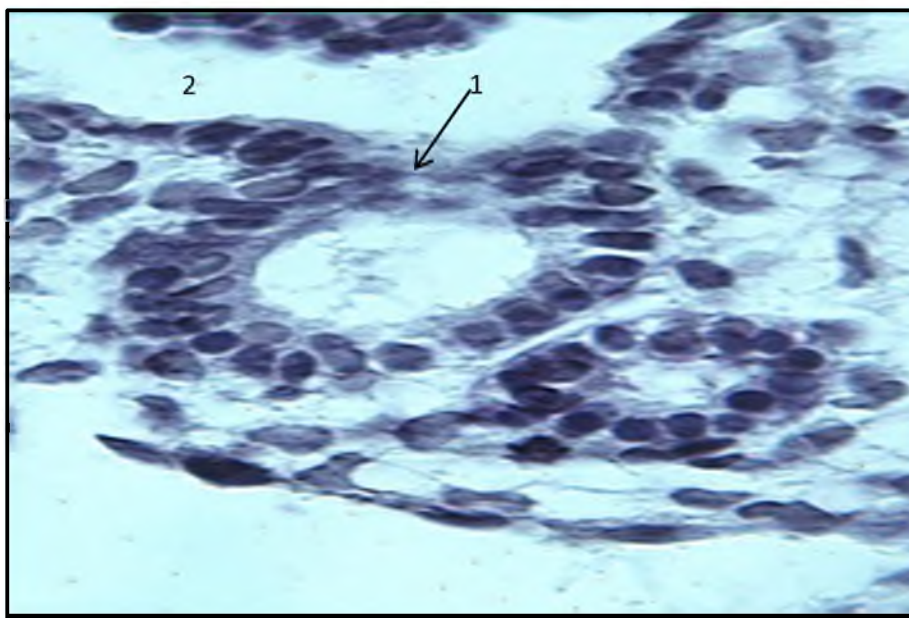


Рис. 27. Эмбрион человека 15 стадии Карнеги. Первичная почка. Канальцевый полюс почечного тельца мезонефрона второй генерации. Место выхода каналца (1); полость тельца (2). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

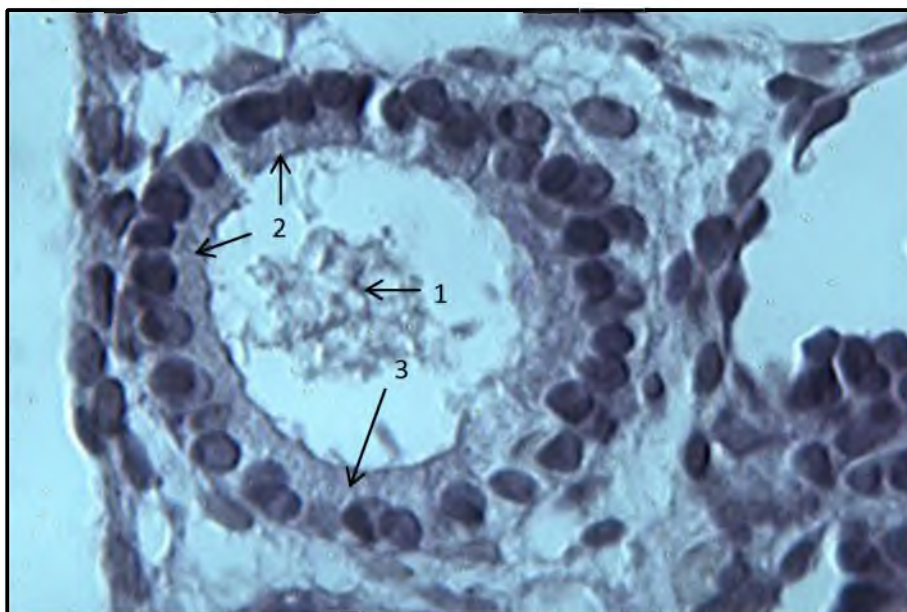


Рис. 28. Эмбрион человека 14 стадии Карнеги. Первичная почка. Каналец первого типа мезонефрона II генерации. Содержимое в просвете канальца (1); ШИК-позитивная каемка (2); Секретирующие клетки (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

По всей вероятности, различные по интенсивности окрашивание ШИФ-реактивом цитоплазмы клеток может свидетельствовать о цикличности (мозаичности) секреторного процесса в канальце и цикличности секреторной активности в отдельных эпителиоцитах (рис. 29).

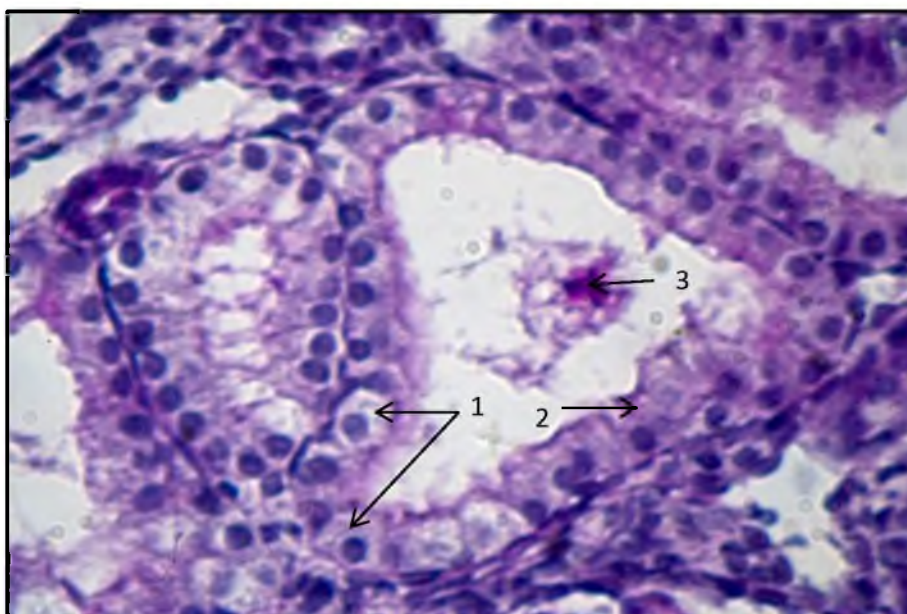


Рис. 29. Эмбрион человека 15 стадии Карнеги. Первичная почка. Каналец второго типа мезонефрона II генерации. «Светлые» клетки (1); «темные» клетки (2); содержимое канальца (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

По мере продвижения эмбриона по стадиям Карнеги секреторная активность в канальце второго типа значительно возрастает. В результате канальцы переполняются секретом, что приводит почти к полному закрытию просвета (рис. 30).

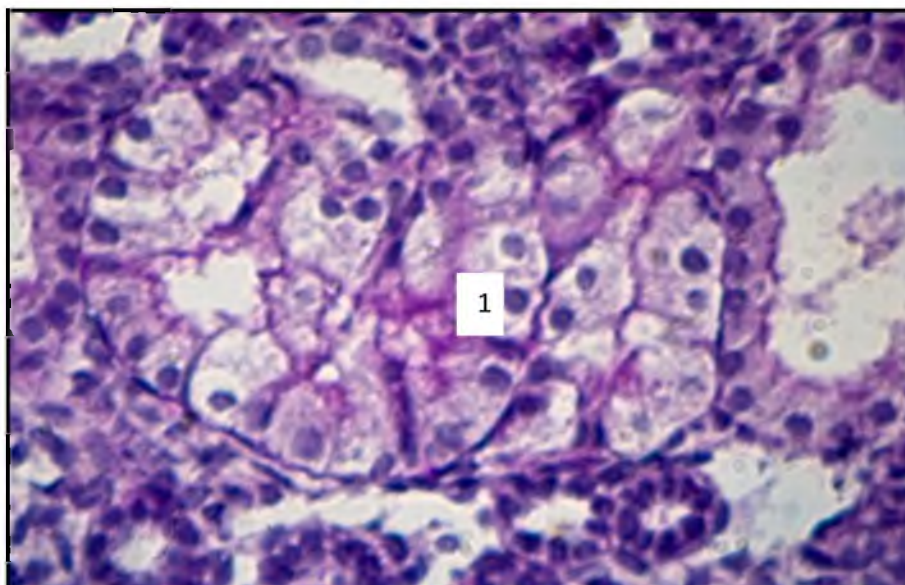


Рис. 30. Эмбрион человека 16 стадии Карнеги. Первичная почка. Каналец второго типа мезонефрона II генерации. Гипертрофированные секреторные клетки в просвете канальца (1). Фиксация 10% нейтральной формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

Секрет мезонефроса, поступающий в клоаку, по всей вероятности, утилизируется и служит трофическим субстратом для развивающегося зародыша. Не исключено, что компоненты секрета реабсорбируются в самом канальце и поступают в сосудистый бассейн первичной почки, а значит, тоже участвуют в обеспечении трофики тела эмбриона. Одним из подтверждений высказанного мнения является состояние канальцев третьего типа, которые являются продолжением канальцев второго типа, но не характеризуются переполнением просвета секреторным содержимым. Каналец третьего типа, как правило, имеет значительно меньший диаметр, выстлается однослойным столбчатым эпителием, лишенным ШИК-позитивной каймы в апикальной части клеток. Каналец выполняет транспортную функцию и обычно прилежит к сосудистому полюсу близлежащего (скорее всего «своего») почечного тельца. По строению каналец близок к дистальному канальцу метанефрона, и не исключено, что в его составе может находиться

аппарат ЮГА мезонефроса. Это подтверждается обнаружением в стенке канальца структуры, близкой по организации к плотному пятну (рис. 31).

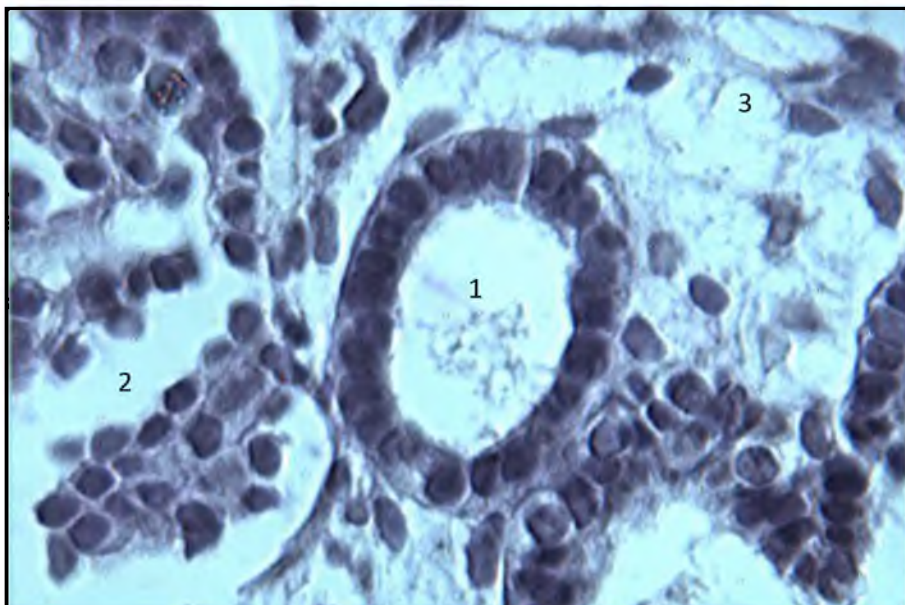


Рис. 31. Эмбрион человека 15 стадии Карнеги. Первичная почка. Каналец третьего типа мезонефрона II генерации (1); почечное тельце (2); мезенхима (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

Каналец четвертого типа завершает канальцевый отдел, выполняет транспортную функцию, открывается в мезонефральный проток, и, по всей вероятности, является прообразом провизорной структуры мочевыводящих путей. Период 15-20 стадий Карнеги характеризуется состоянием морфофункциональной стабильности первичной почки, атрофией нефронов первой генерации, смещением нефрогенеза в каудальные отделы зачатка органа. Проксимодистальный вектор нефрогенеза и становление первичной почки как органа сохраняется до конечных стадий эмбрионального периода (23 стадия Карнеги, 8 недель биологического возраста эмбриона) и начальных стадий фетогенеза (9-12 недель). Следует отметить, что формирование нефронов второй генерации начинается с четвертого или пятого сегментов промежуточной мезонефральной мезодермы, а формирование нефронов третьей генерации происходит в каудальной части эмбрионального зачатка мезонефроса. Таким образом, в

первичной почке одновременно осуществляется атрофия, функционирование и формирование новых нефронов.

На 16 стадии Карнеги в теле зародыша оформляется аортально-мезо-мета-эпинефрально-гонадный комплекс, который является носителем стволовых клеток, источником формирования гонад, надпочечников, первичных и окончательных почек. Первичная половая железа (на примере яичника женщины), развиваясь как орган смешанного генеза, при участии различных механизмов (миграционные клеточные потоки, адгезия, формирование множественных локусов кластерного расположения клеток овоцитарного дифферона в подмезотелиальной основе первичной почки и корковом веществе надпочечника, моделирование провизорных механизмов овуляции) обеспечивает развитие гонады, моделирует варианты формирования нефрона, то есть реализует феномен дивергенции органогенеза, а затем атрофируется. Зона перехода первичной почки в гонаду (половой валик) на 16 стадии Карнеги не имеет четкой границы. Гонада на 16 стадии Карнеги индифферентная. Целомический эпителий в удаленных от мезонефрального протока участках имеет строение однослойного плоского, а в прилежащих к протоку участках приобретает анизоморфный принцип организации, трансформируется в столбчатый. Подэпителиальная основа в мезонефросе является местом формирования гонады: здесь содержатся элементы соматического и полового дифферонов. Весьма демонстративно процесс гонадогенеза прослеживается на примере яичника человека (Соловьев Г.С. и др., 2015). Соотношение половых и соматических клеток на ранних стадиях гонадогенеза свидетельствуют о периоде активной миграции клеток полового дифферона в зачаток яичника, формирования кластерных очагов и моделирования провизорной овуляции. Постепенно к 21 стадии Карнеги оформляется капсула первичной почки, но связь её с гонадой не прерывается.

Организующими структурами этого сложного органокомплекса являются мезонефральный (Вольфов) проток и метанефритический

дивертикул, который затем преобразуется в метанефральный проток и обеспечивает индуктивную сегментацию промежуточной мезодермы на этапах органогенеза окончательной почки. Мезонефральный проток, выполняя роль парного осевого органа, в латеральных отделах туловища эмбриона одновременно берет на себя функцию локального регулятора процессов гисто- и органогенезов в промежуточной мезодерме на уровне первичной почки (рис. 32).

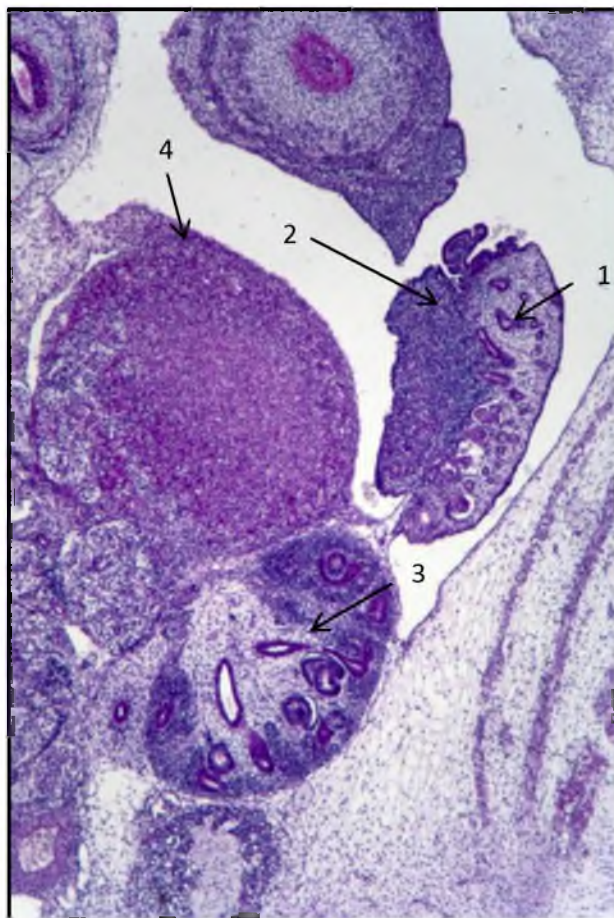


Рис. 32. Эмбрион человека 16 стадии Карнеги. Формирование аортально-мезо-мета-эпинефрально-гонадного комплекса.

Мезонефрос (1); гонада (2); метанефрос (3); надпочечник (4).

Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 2,5x10

При развитии первичной почки человека феномен дивергенции наблюдается не только в вариантах генераций нефронов. Необычным проявлением морфогенетических процессов является дифференцировка материала промежуточной мезодермы в отдельных мезонефральных сегментах в очаги гемопоэза. В данном случае, по всей вероятности, проявляется приоритет стволовых клеток мезенхимного генеза, и локус несостоявшегося мезонефрона строит гемопоэтический островок. В сегменте сохраняется мезонефральный проток, а перифокальная промежуточная

мезодерма меняет вектор органотипической дифференцировки, теряет способность к формированию эпителиальных производных. Отдельные сегменты мезонефральной мезодермы, по всей вероятности, вовлекаются в систему оригинальных сигнальных путей, что в конечном итоге реализуется в виде необычных гистогенезов (рис. 33).

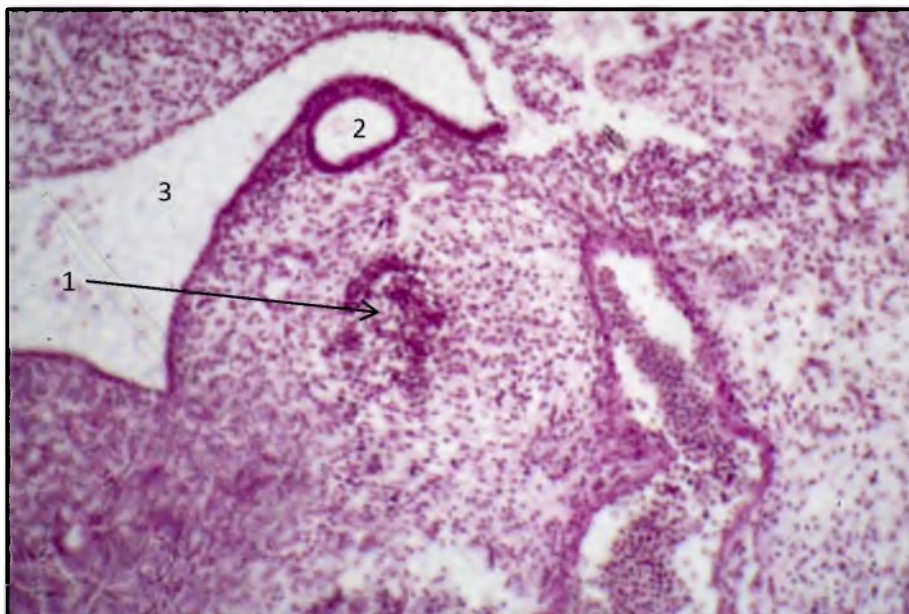


Рис. 33. Эмбрион человека 16 стадии Карнеги. Первичная почка. Очаг гемопоэза в сегменте промежуточной мезодермы (1); Вольфов проток (2); целом (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

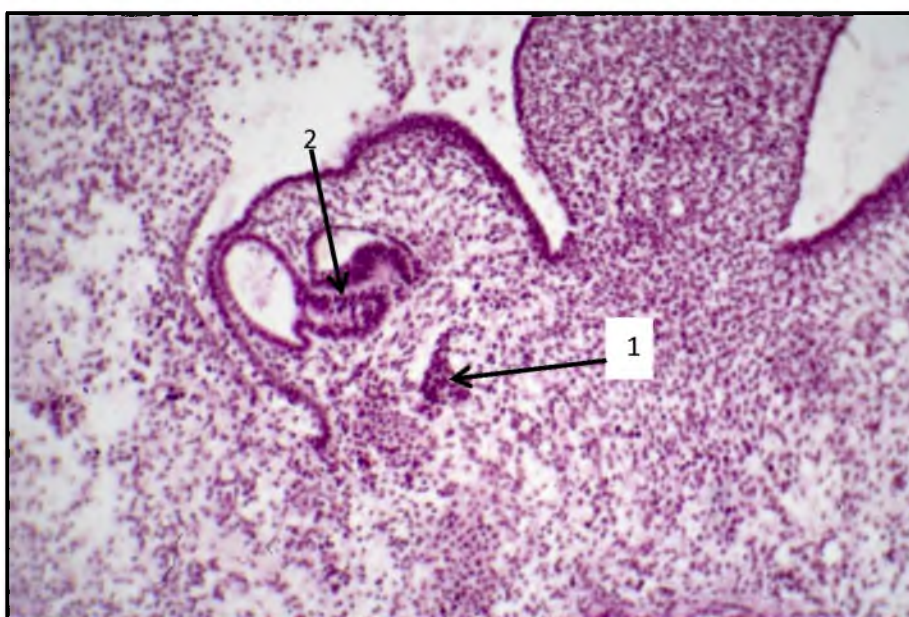


Рис. 34. Эмбрион человека 16 стадии Карнеги. Первичная почка. Смещение очага гемопоэза (1) в сегмент мезонефральной промежуточной мезодермы на фоне нормального мезонефроногенеза (2). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 10x10

То, что отмеченный вариант дифференцировки промежуточной мезодермы контролируется регуляторными системами развивающегося эмбриона, несомненно, так как подобная ситуация прослеживается и в соответствующих сегментах противоположной стороны тела. Гемопоз может распространяться в прилежащие проксимальные и дистальные сегменты, занимая общий объем до трех сегментов мезонефральной мезодермы по длине органа. В этом случае очаги клеток гемопоза обнаруживаются вблизи формирующихся структур мезонефрона (рис. 34).

Заключительная стадия витального цикла первичной почки характеризуется формированием нефронов третьей генерации и атрофией нефронов предшествующей генерации. Структурные компоненты нефронов третьей генерации характеризуются значительными большими размерами, нефрон состоит из почечного тельца и канальцевой части (рис. 35). По метрическим показателям отмеченные нефроны могут быть охарактеризованы как мегалотипические. Плотность расположения телец и канальцев таких нефронов в каудальном отделе первичной почки значительно уменьшается.

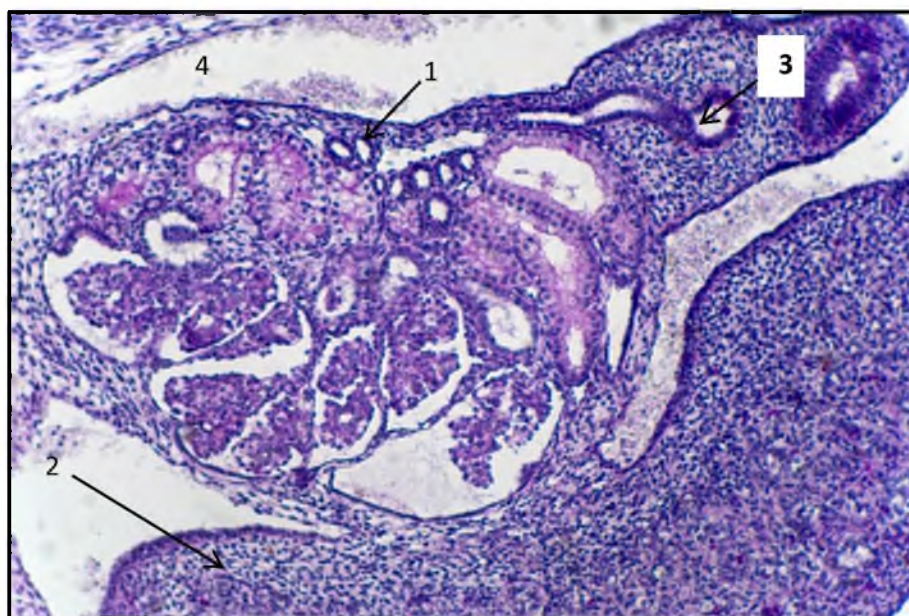


Рис. 35. Эмбрион человека 21 стадии Карнеги. Мезонефрос (1); гонада (2); Вольфов проток (3); целом (4). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 4x10

Это связано с изменениями индуктивного воздействия мезонефрального протока, а также с образованием меньшего числа зачатков мезонефронов и невозможностью расположения большого количества мегалотипических нефронов в ограниченном объеме провизорного органа. Тельца нефронов третьей генерации содержат капиллярные клубочки, расширено мочевое пространство. Наружный листок капсулы нефрона трансформируется, приобретает строение столбчатого эпителия. Столбчатый эпителий канальца смещается в устья капсулы почечного тельца. Постепенно уменьшаются размеры клубочков (табл.3, рис. 36).

Таблица 3.
Площадь компонентов мезонефральных телец
первичной почки человека во внутриутробном периоде.

Возраст (стадии Карнеги / сутки)	Общая площадь тельца, М±m (мкм²)	Площадь сосудистого клубочка тельца, М±m (мкм²)
12 / 25-27	3998,53±110,6	2149,32±50,7
13 / 28-29	4659,23±96,4*	2256,58±55,6
14 / 30-32	5118,23±98,5	2589,49±60,3
15 / 33-36	4548,13±179,6*	4268,59±128,2*
16 / 37-40	4885,36±189,4	4435,86±125,6
17 / 41-43	4875,65±123,4*	4223,98±87,8
18 / 44-46	5485,06±179,7*	3850,32±124,7*
19 / 47-49	5857,62±185,9	4246,42±114,6*
20 / 50-51	8975,05±200,3	4145,27±119,4
21 / 52-53	9490,65±211,9*	4147,07±131,5
22 / 54-55	10052,42±264,4	4500,02±129,7
23 / 56-57	8922,81±186,4*	4121,85±132,9*
Возраст (недели)	Общая площадь тельца, М±m (мкм²)	Площадь сосудистого клубочка тельца, М±m (мкм²)
9	9216,62±272,2	4366,92±131,6
9,5	9344,51±226,9	4230,44±157,8
10	9273,06±202,2	3956,46±131,8
11	9198,15±198,1	3440,46±129,3*
12	9439,64±280,9	2727,55±89,5*

Примечание: здесь и далее * - означает, что изменение статистически достоверно (p < 0.05)

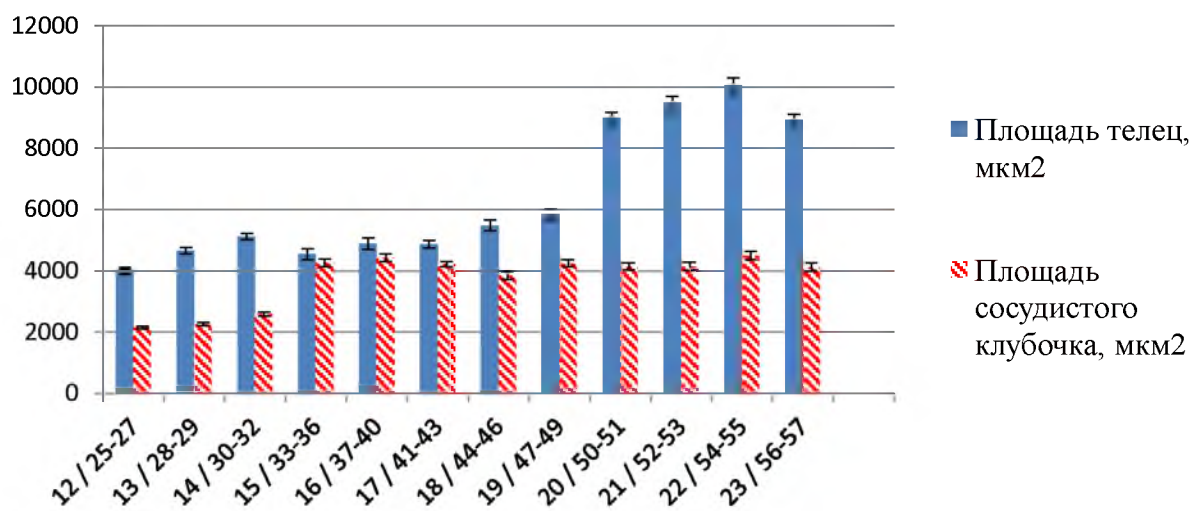


Рис. 36. Динамика площадей компонентов мезонефрального тельца первичной почки человека на стадиях Карнеги.

Секреторная и реабсорбционная функция эпителия канальцев снижается. В отдельных канальцах стенки сближаются, просвет значительно сокращается, канальцы приобретают фактически форму эпителиальных тяжей. Атрофия нефронов второй и третьей генерации происходит по краниокаудальному градиенту и начинается с процессов перестройки почечного тельца. Одним из механизмов деструкции телец является трансформация эпителия наружного листка из плоского в столбчатый и генерализация секреторной функции эпителиоцитов наружного листка. Фактически, осуществляется смещение секретирующего эпителия из канальцев в полость капсулы, что обеспечивает накопление секрета в мочевом пространстве. Переполнение полости тельца секреторным содержимым приводит к невозможности реализации фильтрационного механизма, функционирования сосудисто-подоцитарного комплекса и, как следствие, запустевание капиллярного клубочка (рис. 37).

Сведения, полученные при анализе морфогенеза нефронов первичной почки, были подкреплены результатами морфометрии канальцевой части мезонефронов. В качестве морфометрического показателя для этого компонента мы избрали площадь сечения канальцев I-IV типов нефронов разных генераций (табл. 4).

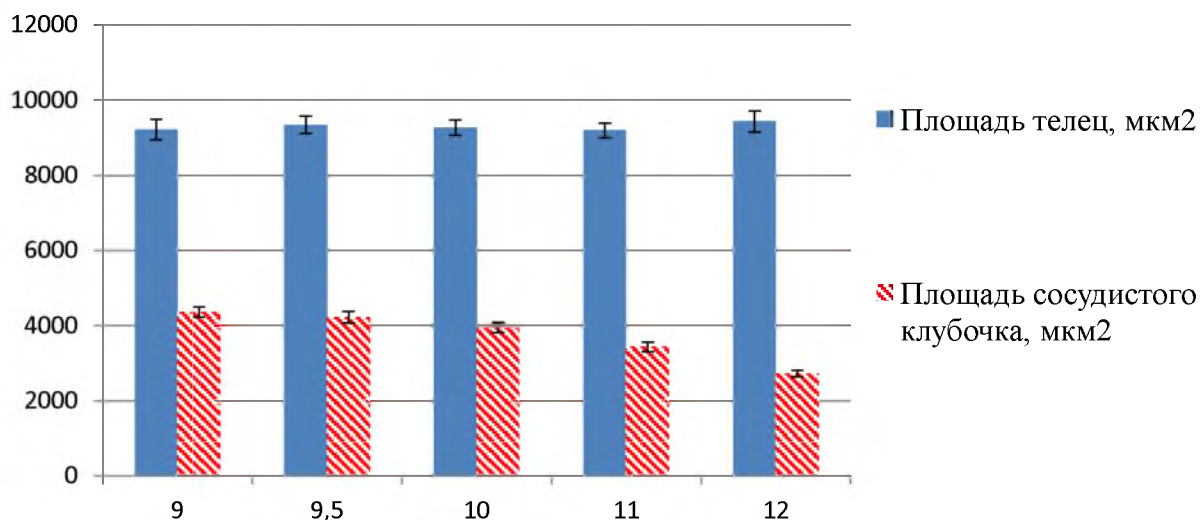


Рис. 37. Динамика площадей компонентов мезонефрального тельца первичной почки человека в период фетогенеза.

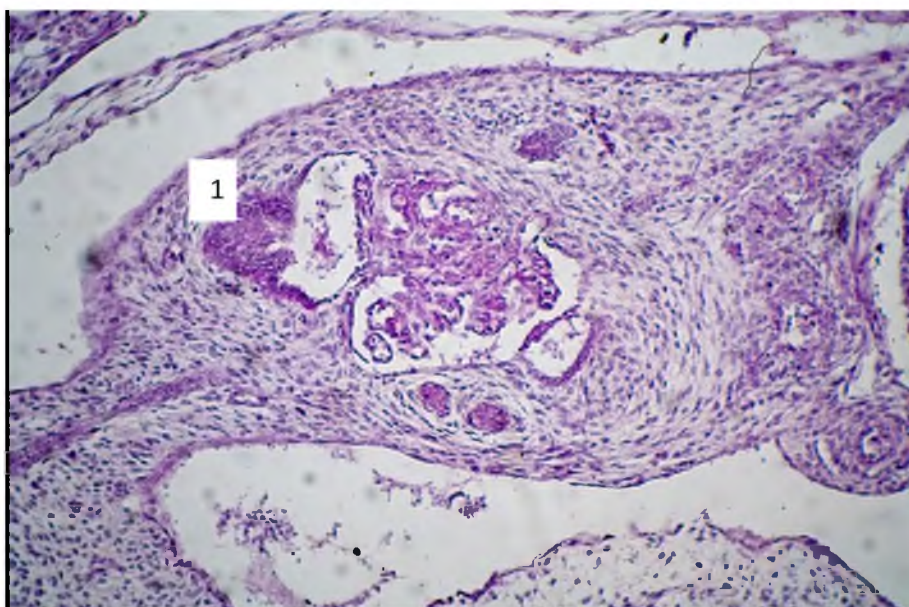


Рис. 38. Плод человека, 12 недель внутриутробного развития. Первичная почка. На фоне атрофии мезонефроса выявляются единичные мегалотипические мезонефроны (1). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 4x10

Таблица 4.
Морфометрические показатели площади поперечного сечения канальцев мезонефронов в первичной почке человека

Генерация нефрона	Морфометрические показатели, М±m (мкм ²)			
	Каналец I типа	Каналец II типа	Каналец III типа	Каналец IV типа
I генерация	580±40	1700±120	1150±30	320±20
II генерация	570±30	1950±90	1320±40	230±30
III генерация	480±20	2360±130	1120±35	200±20

Подводя итоги изучения процессов развития первичной почки человека, мы пришли к убеждению, что дивергенция органогенеза объективно существует. Дивергенция подтверждается формированием из одного эмбрионального зачатка различных по своей структурной организации нефронов и очагов гемопозза, реализуется на этапах витального цикла провизорного органа.

2. Органотипическая дифференцировка промежуточной мезодермы при развитии первичной почки птицы.

Вторым объектом исследования стала первичная почка цыпленка. Забор материала проводился на Каскаринской птицефабрике (г. Тюмень). В работе использованы эмбрионы кур мясного направления (кросс Гибро PG+) на стадиях инкубации яйца бройлера от 48 часов до 20 суток. Применяли одноступенчатую программу и дифференцированный режим инкубации. На этапах 2-4 суток инкубации материал забирали с интервалом 2 часа, на этапах 4-7 суток включительно с интервалом 4 часа, после 7 суток инкубирования выводковой камеры и до конца 20 суток – через 12 часов. Каждый срок состоял из трех объектов.

Развитие и последующие периоды витального цикла мезонефроса птицы соответствуют этапам жизнедеятельности первичной почки человека и также характеризуются формированием зачатка, дифференцировкой зачатка, этапом структурно-функциональной стабильности, этапом инволюции. Аналогичные преобразования проходят нефроны первичной почки птицы, несмотря на значительные отличия морфофизиологических качеств нефронов разных генераций. В течение жизненного цикла мезонефроса птицы осуществляется морфогенез трех генераций нефронов. Одной из отличительных особенностей нефроногенеза птицы является иной, по сравнению с морфогенезом первичной почки человека, механизм, связанный с формированием новых локусов нефроногенеза в виде вентродорзальных нефронов. Вентро-дорзальные нефроны образуются благодаря реализации феномена индуктивной сегментации в тех участках мезонефральной

мезодермы, которые не вошли в состав нефронов краниокаудального осевого направления и сохранили строение эмбриональной бластемы. Подобная ситуация проявляется при формировании метанефронов окончательной почки (Соловьев Г.С., 2011; Пантелеев С.М., 2014). Иницирующим агентом индуктивной сегментации является мезонефральный проток и его вторичные разветвления, каждое из которых способно выполнять роль индуктора в составе очага нефроногенеза, а индуктивной средой в этом случае является мезонефральная мезодерма, сохранившая строение эмбриональной бластемы.

На стадиях от 8 до 20 суток проводили извлечение первичной почки и исследовали орган отдельно, вне тела зародыша. Согласно существующей классификации период 45-49 часов инкубации определяется как стадия 12 (Детлаф Т.А., 1975). На сроке 48 часов в теле зародыша выявляются осевые органы: нервная трубка, хордальный тяж, кишечная и желточная энтодерма, целом. Разделения энтодермы в зоне перехода в желточный мешок еще не произошло. В мезодерме определяются сомиты, листки спланхнотома, промежуточная часть. На вентральной стороне тела располагаются валикообразные выпячивания в целом, начальные этапы мезонефрогенеза (рис.39).

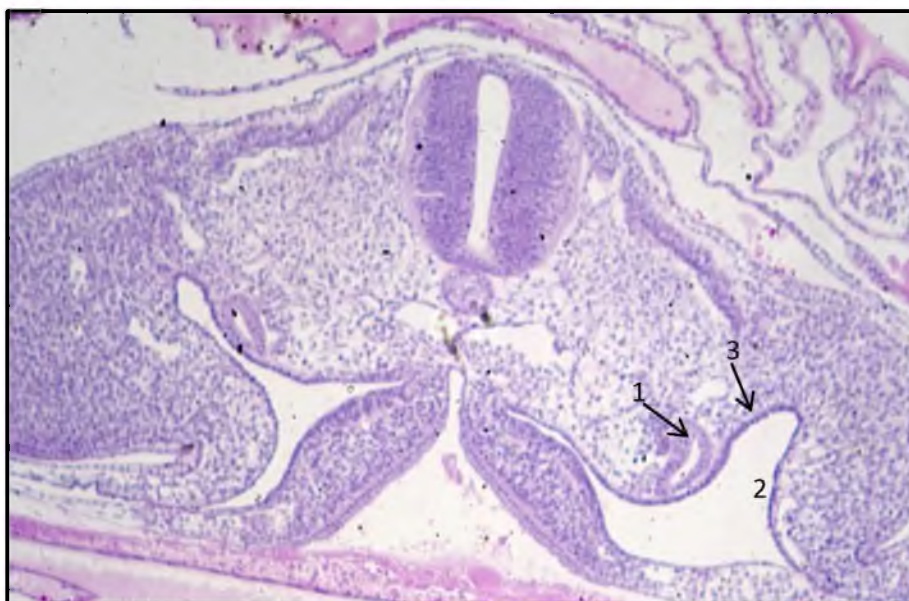


Рис. 39. Эмбрион курицы 48 часов инкубации выводковой камеры. Краниальный отдел первичной почки. Начальные этапы мезонефрогенеза. Первичная почка (1); целом (2); целомический эпителий (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 2,5x10

В первичной почке присутствует мезонефральный проток и компоненты промежуточной мезодермы – источник формирования структурно-функциональных единиц – мезонефронов. Стенка Вольфова протока еще не сформирована по периметру и длинику, нет четкой базальной пластинки эпителия, клетки протока постепенно смещаются в клеточную массу промежуточной мезодермы. Весь орган находится в состоянии эмбриональной бластемы (рис. 40).

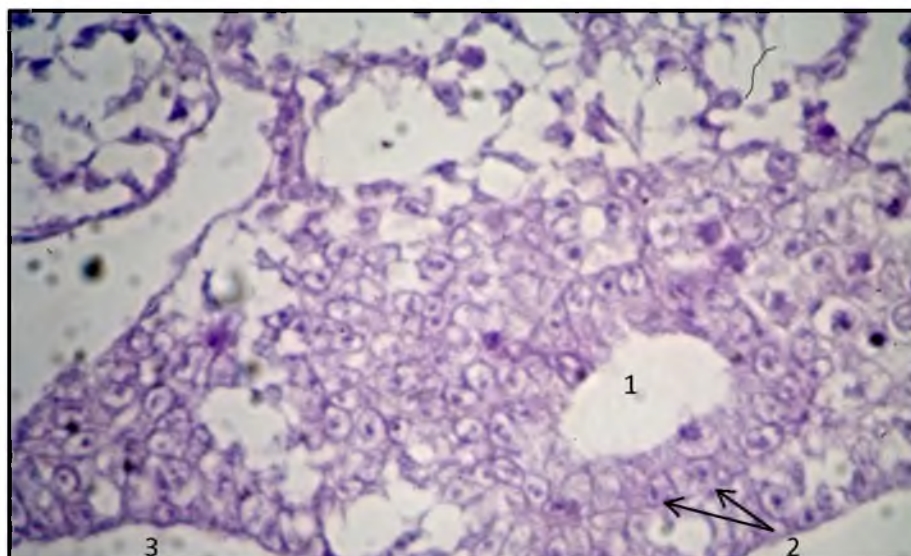


Рис. 40. Эмбрион курицы 48 часов инкубации выводковой камеры. Вольфово тело. Краниальный отдел. Мезонефральный проток (1); базальная пластинка эпителия (2); целом (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

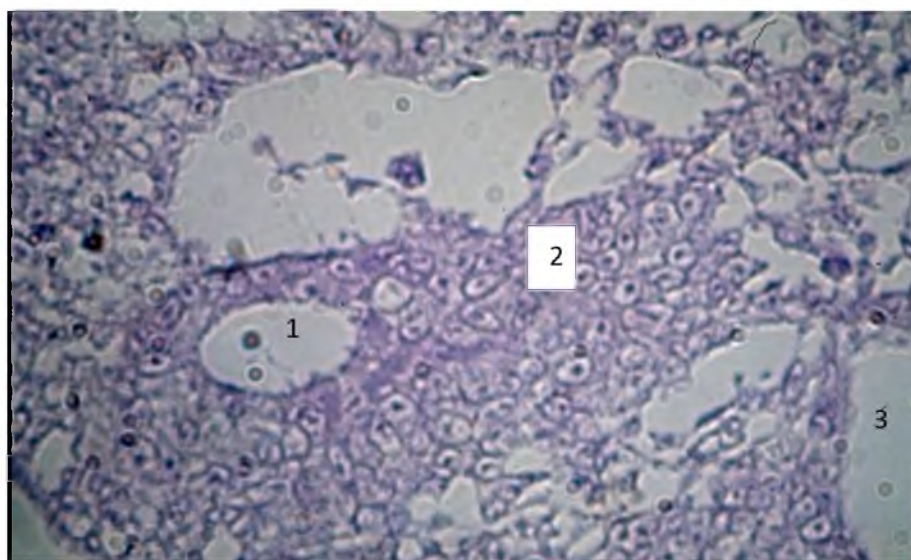


Рис. 41. Эмбрион курицы 48 часов инкубации выводковой камеры. Вольфово тело. Каудальный отдел. Начало формирования мезонефрального протока (1); клетки эмбриональной бластемы (2). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

Дистальный отдел мезонефроса менее дифференцирован, нежели проксимальный. Мезотелий не сформирован, эмбриональная бластема ограничивает контуры мезонефроса со стороны вторичной полости тела (рис.41). Мезотелий в краниальной части первичной почки характеризуется клетками кубической формы и базальной мембраной. Высота эпителиоцитов целомической выстилки, покрывающей Вольфово тело, выражена больше по сравнению с эпителием прилежащих участков тела и формирующейся стенки пищеварительного канала.

Витальный цикл мезонефроса птицы не завершается после проклеывания цыпленка, а в соответствии с литературными сведениями продолжается вплоть до месячного возраста (Рольник В.В., 1968; Кричинская Е.Б., 1965; Молчанова В.В., 1972, 1975; Смышляева Р.К., 2006). Однако следует отметить, что этапы формирования первичной почки птицы соответствуют этапам витального цикла мезонефроса человека, хотя период атрофии органа является более продолжительным, что, по всей вероятности, определяется условиями существования особи в окружающей среде и необходимости сохранения функционирующей первичной почки после проклеывания цыпленка. Сальтаторный механизм мезонефрогенеза сохраняется. Инициация формирования зачатков нефронов обеспечивается компонентами Вольфова протока. В отличие от человека при развитии мезонефроса птицы взаимодействие эпителия выстилки мезонефрального протока и прилежащих клеток бластемы осуществляется раньше, до дефинитивной органотипической дифференцировки стенки протока, и объясняется, по всей вероятности, паракринным механизмом регуляции локального органогенеза. Клетки бластемы образуют кластерные очаги по границе с мезонефральными протоками, из которых впоследствии оформляются шаровидные зачатки нефронов (рис. 42). К 56 часам инкубации оформляется пупочный стебелек, проявляются границы желточной и пупочной энтодермы (рис. 43), Вольфов протока принимает вид трубочки с

дифференцированной выстилкой однослойного столбчатого эпителия (рис. 44).

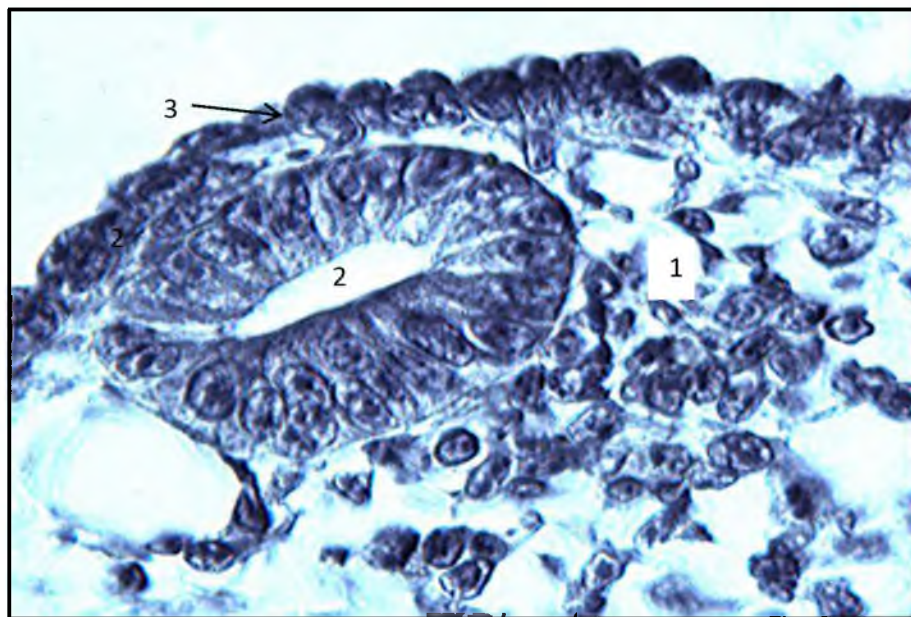


Рис. 42. Эмбрион курицы 56 часов инкубации выводковой камеры. Начальная стадия формирования шаровидного зачатка. Шаровидный зачаток (1); Вольфов проток (2); целомический эпителий (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. Гематоксилин Майера и эозин. 100x10



Рис. 43. Эмбрион курицы 56 часов инкубации выводковой камеры. Горизонтальный срез. Первичная почка (1); Вольфов проток (2); пупочный стебелек (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. Гематоксилин Майера и эозин. 10x10

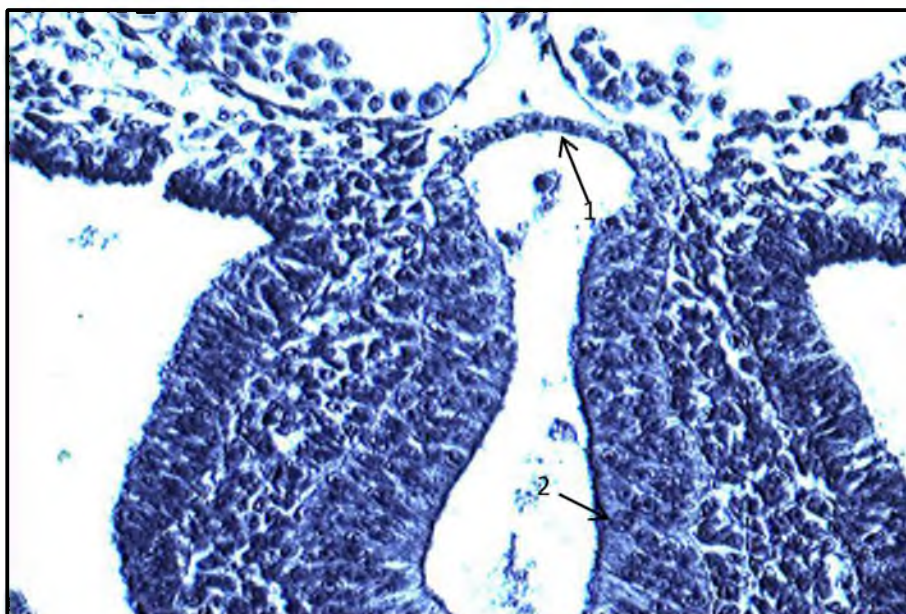


Рис. 44. Эмбрион курицы 56 часов инкубации выводковой камеры. Горизонтальный срез. Пупочный стебелек. Кишечная энтодерма (1); аллантаидный эпителий (2). Фиксация 10% нейтральный формалин. Гематоксилин Майера и эозин. 10x10

Эмбриональные зачатки преобразуются в S-образные. На этой стадии формируется дочерний эпителиальный тяж – источник канальцевой части мезонефронов (рис.45).

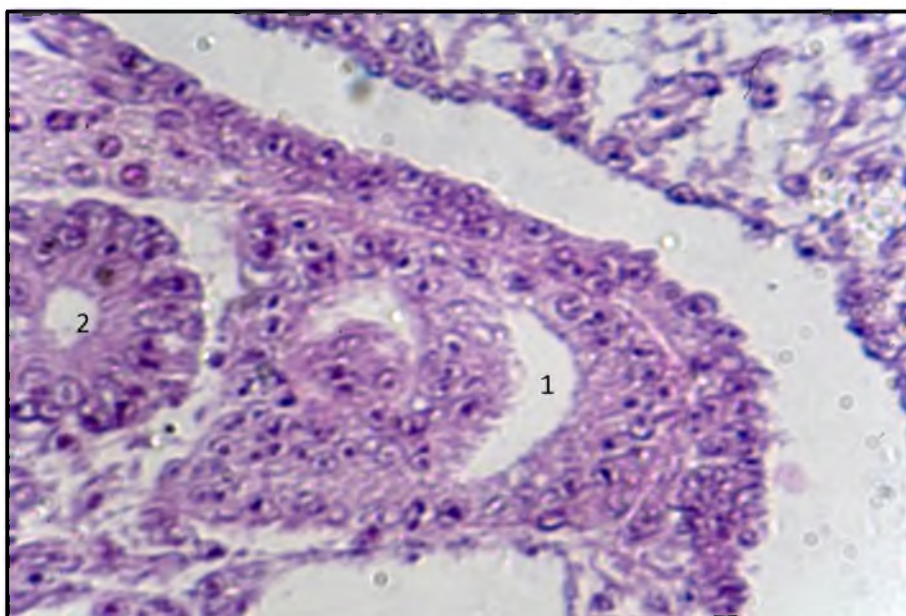


Рис. 45. Эмбрион курицы 56 часов инкубации выводковой камеры. Первичная почка. Формирование почечного тельца (1); канальцевая часть мезонефрона (2). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

Основа шаровидного зачатка преобразуется в последствие в почечное тельце. Становление первичной почки как органа обеспечивается процессами поsegmentной органотипической дифференцировки промежуточной мезодермы, формированием сосудистого бассейна, преобразованием вентральных и дорзальных участков формирующегося органа, оформлением тела удлинненной формы, сросшегося дорзальной частью со стенкой брюшной полости.

На стадии 84 часов инкубации в первичной почке определяются краниальный, центральный и каудальный отделы. В каждом отделе промежуточная мезодерма включается в процессы формирования нефронов. Определяющим вектором нефроногенеза является краниокаудальный, поэтому в различных отделах органа находятся нефроны на неодинаковых стадиях развития. Вентрально расположенные участки первичной почки характеризуются активными процессами морфогенеза нефронов. Дорзальные участки, направленные к магистральным кровеносным сосудам, обеспечивают формирование собственного сосудистого бассейна органа. На стадии 88 часов инкубации первичные почки располагаются близко к аорте и, по всей вероятности, еще являются компонентом аортально-мезонефрального комплекса (рис. 46).

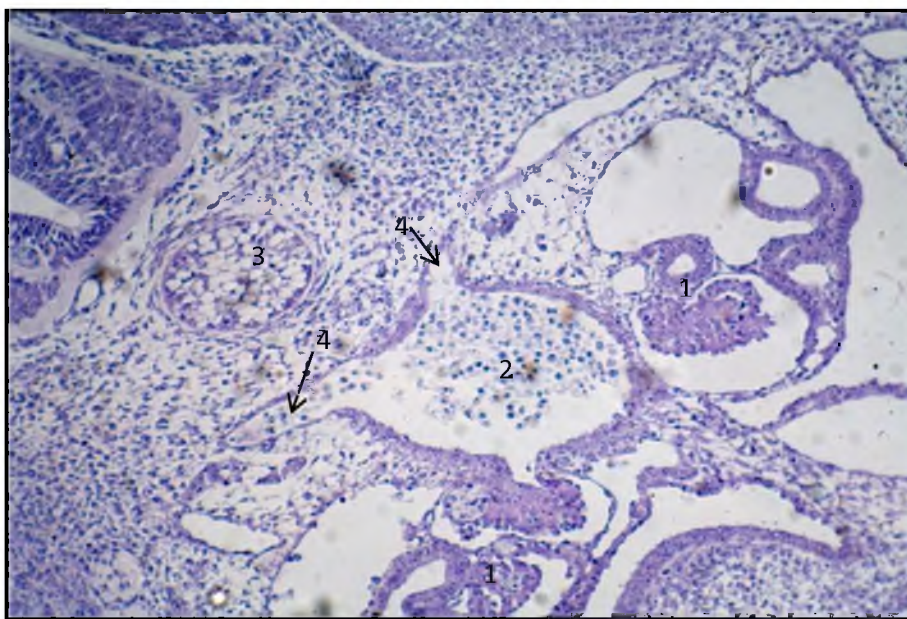


Рис. 46. Эмбрион курицы 88 часов инкубации выводковой камеры. Первичная почка (1); дорзальная аорта (2); хорда (3); сегментарные артерии (4). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 10x10

Аорта принимает активное участие в становлении сосудистого бассейна первичной почки. Одним из характерных проявлений формирования сосудистого русла мезонефроса следует отметить отрастание от основного аортального ствола сегментарных артерий. При этом зачастую сегментарная артерия, фактически, выполняет роль приносящей артериолы почечного тельца (рис. 47) и ложится в основу капиллярного клубочка и сосудистой сети васкулярного полюса тельца. Вокруг клубочка и сосудистого полюса тельца формируется мочевое пространство.

Эпителий наружной стенки капсулы тельца однослойный плоский, в зоне устья канальцевого отдела еще представлен однослойным кубическим. В отдельных сегментах одна сегментарная артерия может оказаться в окружении 3-4 мезонефронов, что не исключает её участия в формировании сосудистых сетей нескольких мезонефронов. Сегментарные артерии принимают одновременно участие в трофике мезонефрального протока. В канальцевом отделе мезонефрона содержатся по градиенту движения от почечного тельца к мезонефральному протоку четыре неравнозначных участка, классифицируемых нами и исследователями Тюменской морфологической школы как канальцы I – IV типов.

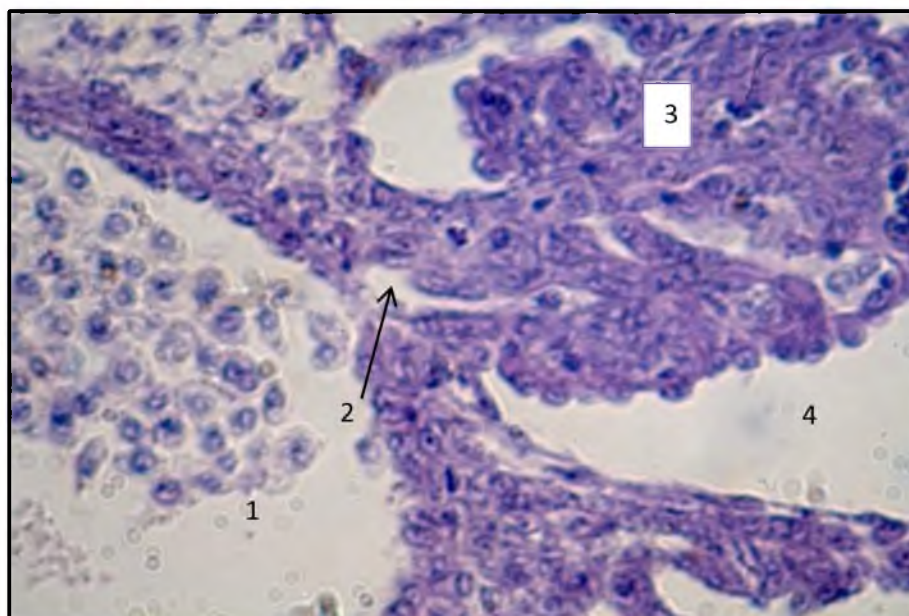


Рис. 47. Эмбрион курицы 92 часа инкубации выводковой камеры. Первичная почка. Дорзальная аорта (1); сегментарная артерия (2); сосудистый полюс почечного тельца (3); мочевое пространство (4). Фиксация 10% нейтральный формалин. Гематоксилин Майера и эозин. 40x10

Каналец I типа выходит из канальцевого полюса почечного тельца и является продолжением полости мочевого пространства (рис. 48).

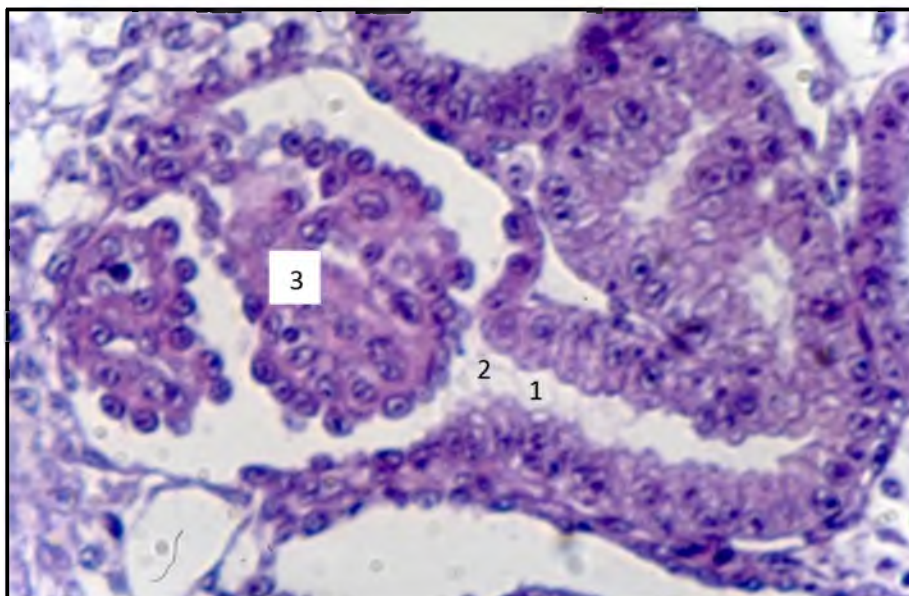


Рис. 48. Эмбрион курицы 92 часа инкубации выводковой камеры. Каналец I типа (1); устье почечного тельца (2); капиллярный клубочек (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

Каналец выстилается однослойным столбчатым эпителием, выполняет транспортную, реабсорбционную и секреторную функции. На апикальной поверхности эпителиоцитов выявляется хорошо выраженная ШИК-положительная каемка. Другие эпителиоциты проявляют способность к апокриновой секреции, характеризуются мозаичным состоянием секреторного цикла и неравнозначными морфометрическими показателями цитоплазмы. Каналец II типа является продолжением канальца I типа, формирует по ходу ампулярные расширения, переполненные секретом, выполняет транспортную, секреторную и, по-видимому, реабсорбционную функции, о чем свидетельствует неодинаковый диаметр канальца и его просвета в различных участках и, как правило, отсутствие секреторного содержимого в последующем канальце III типа (рис. 49). Эпителий стенки канальца II типа представлен клетками разной высоты, начиная от кубических до высоких столбчатых с вариантами отщепления апикальных участков цитоплазмы в просвет канальца. В ряде участков по длинику канальца просвет полости перекрывается секретом.

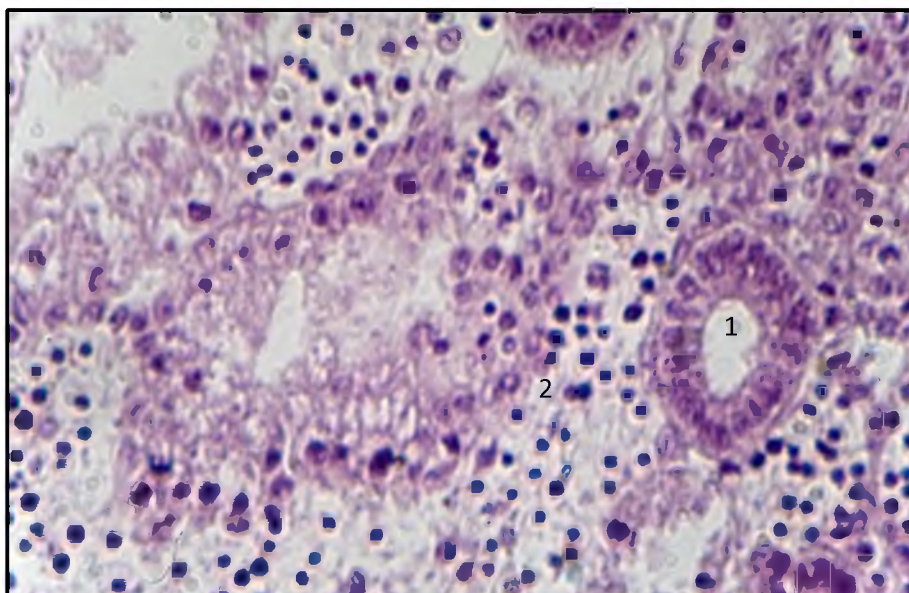


Рис. 49. Эмбрион курицы 9 суток инкубации выводковой камеры. Первичная почка. Мезонефральный каналец II типа (1); междуточная соединительная ткань с форменными элементами крови (2). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

Наличие в срезе одного каналца кубических и столбчатых клеток, отщепление апикальных участков секретирующих клеток позволяет констатировать апокриновый механизм секреции. Каналец III типа прилежит к сосудистому полюсу мезонефрального тельца, имеет четкие границы базальной и апикальной частей клеток. Эпителий однослойный столбчатый. На апикальной поверхности части эпителиоцитов выражена ШИК-позитивная кайма (рис. 50).

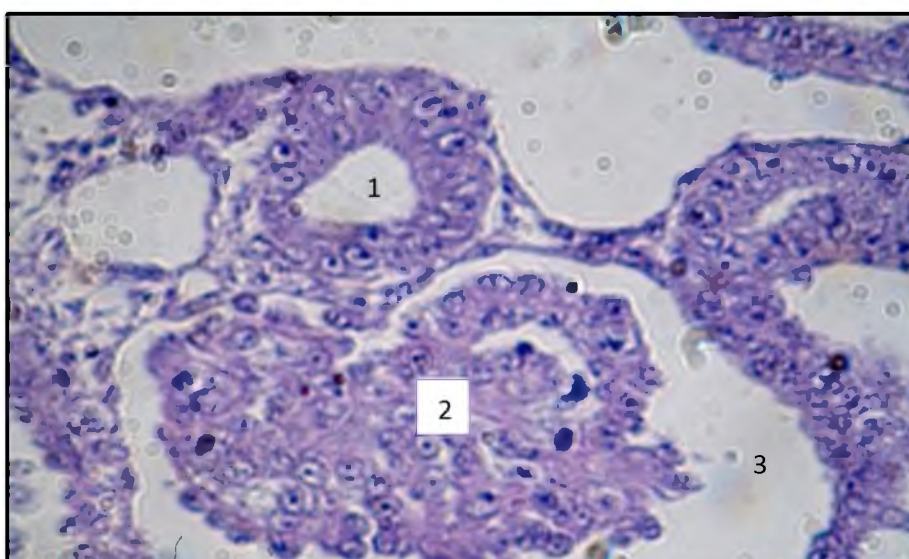


Рис. 50. Эмбрион курицы 92 часа инкубации выводковой камеры. Первичная почка. Мезонефральный каналец III типа (1); сосудистый полюс (2); мочевое пространство (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

В отдельных канальцах определяются участки эпителиальной выстилки по границе с сосудистым полюсом близкое расположение ядер эпителиоцитов, по морфологии соответствующие «плотному пятну» дистального канальца метанефрона. Каналец III типа выполняет транспортную и, по всей вероятности, реабсорбционную функции, обеспечивает перемещение секрета из канальца II типа в каналец IV типа, мезонефральный проток и далее в клоаку. Канальцы IV типа являются заключительным участком канальцевого отдела мезонефрона, открываются в мезонефральный проток, принимают участие в транспорте содержимого канальцев нефрона и, по всей вероятности, служат предиктором формирования мочевыводящих путей.

Отдельного внимания заслуживает механизм формирования вентро-дорзальных нефронов. Организатором таких нефронов выступают эпителиальные трубочки, производные стенки мезонефрального протока, врастающие в промежуточную мезодерму каудальных мезонефральных сегментов.

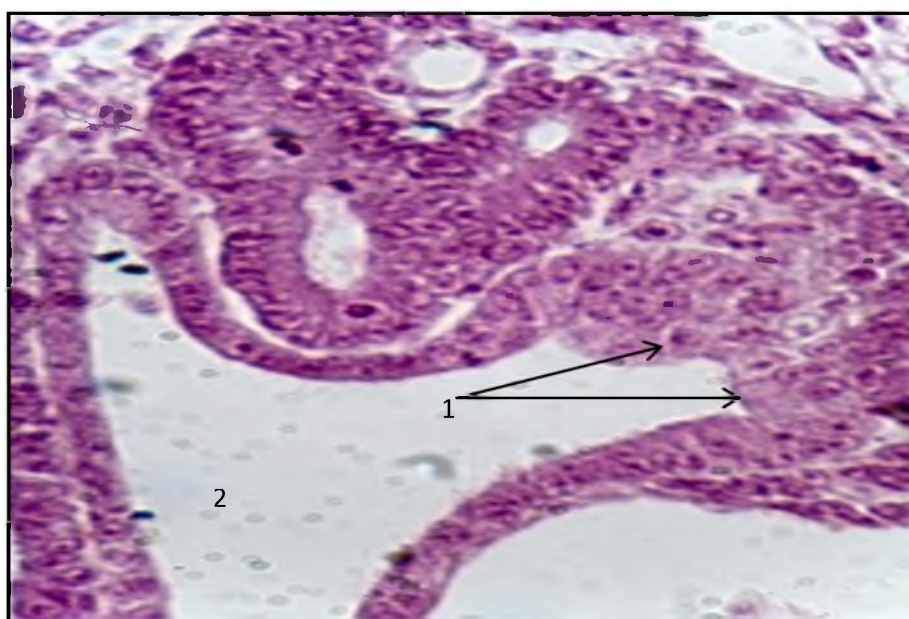


Рис. 51. Эмбрион курицы 8 суток инкубации выводковой камеры. Первичная почка. Начальные этапы формирования вентро-дорзальных нефронов (1); мезонефральный проток (2). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

Растущий отдел трубочки, обладая компетенцией эмбрионального индуктора, вызывает преобразования, в том числе сегментацию подлежащей

промежуточной мезодермы дорзального участка сегмента и формирование новых дополнительных нефронов (рис. 51).

Со стадии 104 часов и до завершения 12 суток инкубации выводковой камеры первичная почка птицы находится в периоде морфофункциональной стабильности. На всем протяжении отмеченного этапа витального цикла органа процессы нефрогенеза, функционирование активных нефронов и постепенное выключение из функции нефронов проксимального отдела уравновешены до такого состояния, что позволяют оценить функцию первичной почки как жизненно важного для развивающегося цыпленка органа оптимально постоянной. На стадии морфофункциональной стабильности первичная почка птицы выполняет кроветворную функцию и характеризуется вначале одиночными очагами гемопоэза, а затем кроветворная ткань заполняет все промежутки между формирующимися и функционирующими нефронами, обедняя присутствие компонентов рыхлой соединительной ткани. Форменные элементы крови мигрируют в сосудистый бассейн, периваскулярное пространство и межпочечную ткань первичной почки (рис. 52).

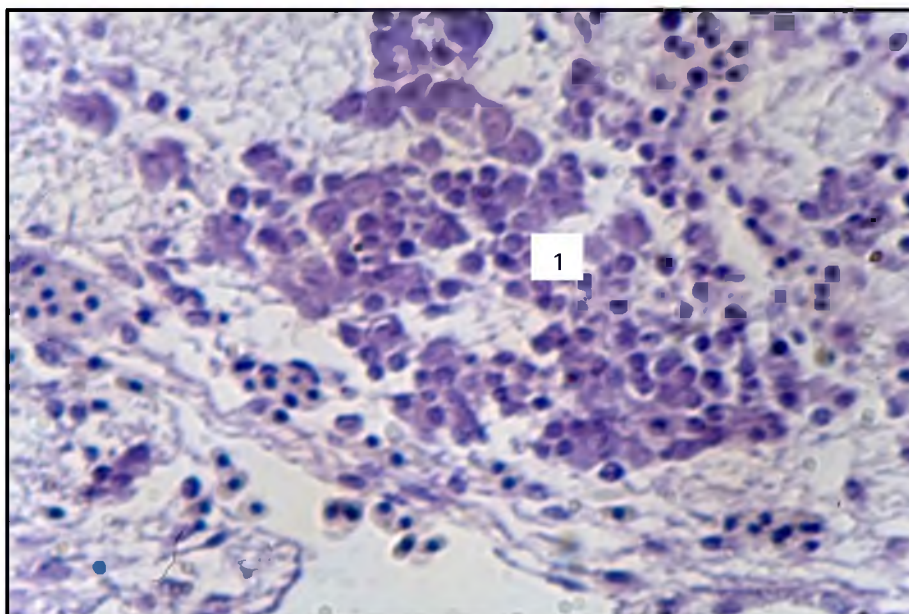


Рис. 52. Эмбрион курицы 10 суток инкубации выводковой камеры. Первичная почка. Очаг гемопоэза в соединительной ткани под капсулой мезонефроса (1). Фиксация 10% нейтральной формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

Таким образом, если в первичной почке человека очаги гемопоэза относятся к категории факультативных структур и весьма редко обнаруживаются в промежуточной мезодерме в зоне формирования мезонефронов, то первичная почка птицы характеризуется облигатным содержанием гемопоэтической ткани и относится не только к системе мочевого выделения, но и к системе кроветворных органов.

Начиная с 14-16 суток инкубации, в первичной почке меняется соотношение объема формирующихся, функционирующих и инволютивных нефронов в пользу последних. Структурно-функциональная стабильность уступает место явлениям атрофии и деструкции, нарушается топика секреторных эпителиоцитов в компонентах нефронов, постепенно снижается активность кровотока в магистральных сосудах первичной почки, запустевают капиллярные клубочки, прекращается фильтрация, атрофируется фильтрационный барьер. Эпителий наружного листка капсулы тельца трансформируется в однослойный столбчатый, что является итогом вставания эпителия канальца I типа в капсулу и смещения секреторного пласта в полость почечного тельца. Секреторные клетки и продукты их жизнедеятельности распространяются в мочевое пространство, переполняют его, что приводит к невозможности фильтрации первичной мочи (рис.53).

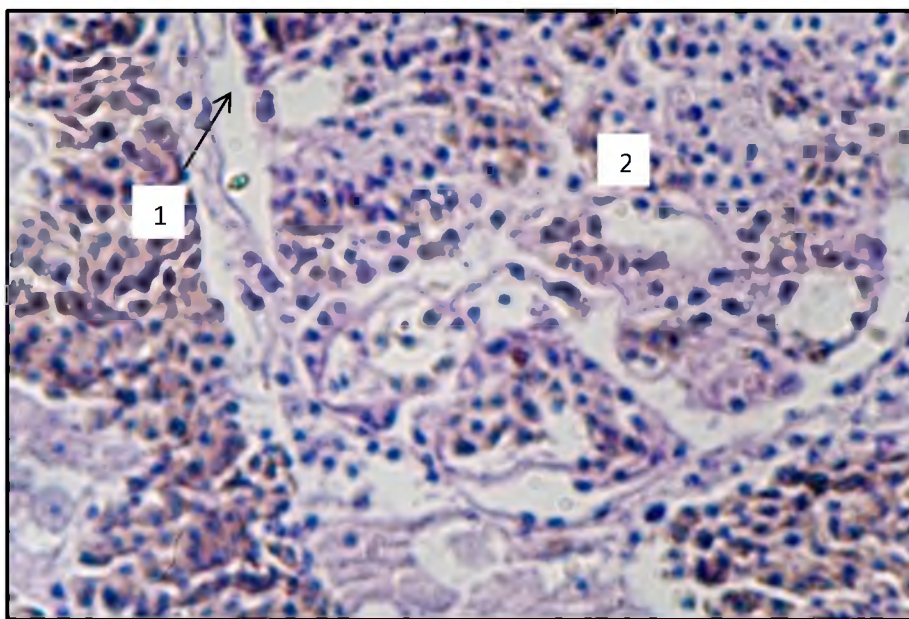


Рис. 53. Эмбрион курицы 16 суток инкубации выводковой камеры. Первичная почка. Мочевое пространство (1); клубочек капилляров (2). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

Следует отметить, что насыщение мочевого пространства продуктами секрета осуществляется также благодаря затруднению опорожнительной функции канальцевого отдела из-за его переполнения в зоне канальцев II типа. Канальцы II типа приобретают вид множественных булавовидных расширений и суженых участков между ними (рис. 54).

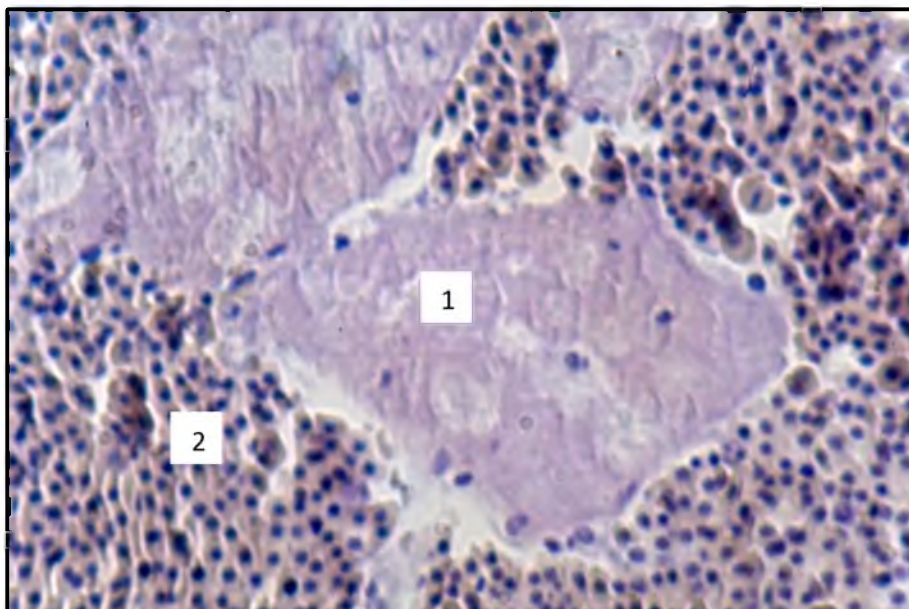


Рис. 54. Эмбрион курицы 17 суток инкубации выводковой камеры. Первичная почка. Булавовидные расширения канальцев второго типа (1); гемопоэз в интерстициальной ткани (2). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

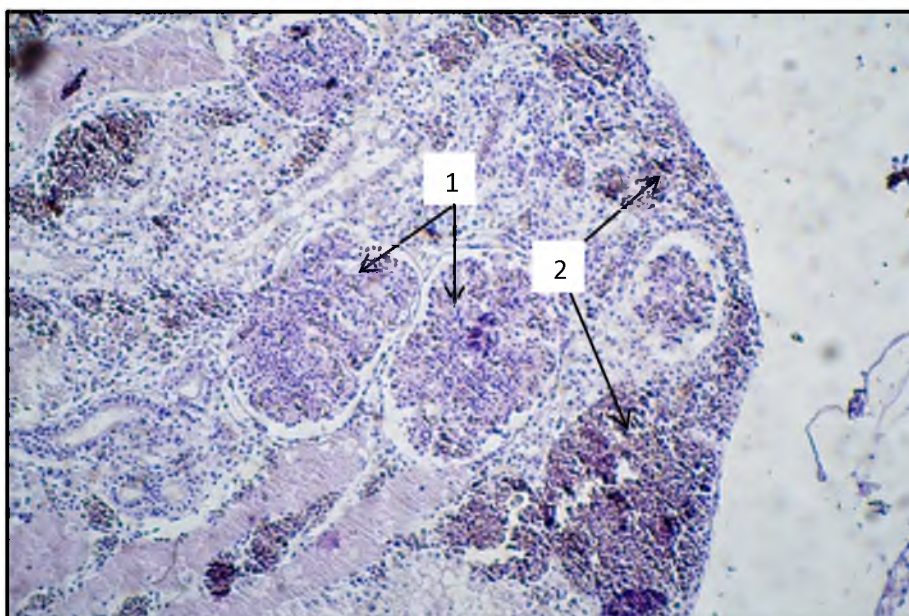


Рис. 55. Эмбрион курицы 16 суток инкубации выводковой камеры. Первичная почка. Мегалотипические нефроны (1); очаги гемопоэза (2). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 20x10

Часть телец атрофируется, другие, сохранившие необходимые функциональные компоненты, приобретают строение мегалотипических конструкций (рис. 55). Число нефронов в следствие мегалотипии телец значительно уменьшается, падает показатель плотности их расположения на единице площади среза органа.

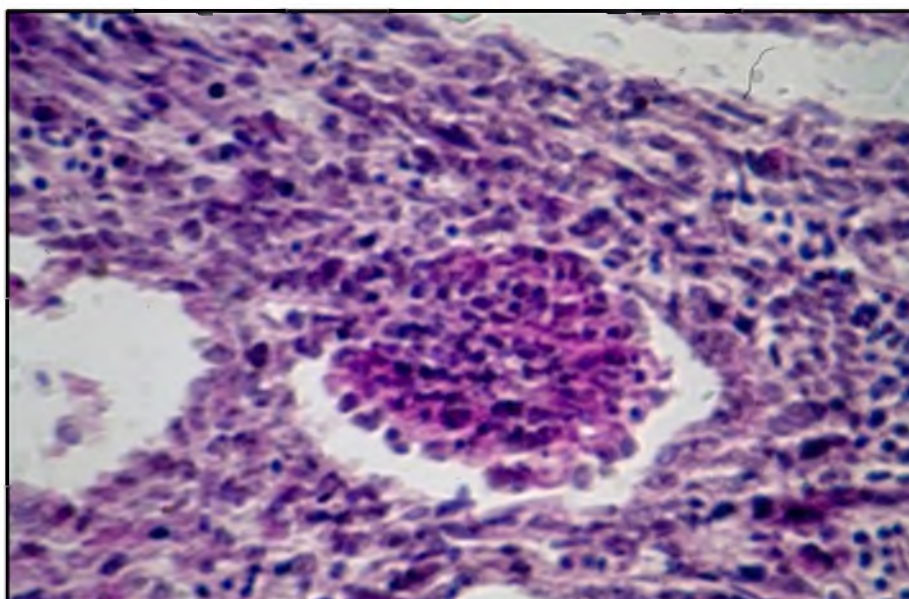


Рис. 56. Эмбрион курицы 18 суток инкубации выводковой камеры. Первичная почка. Слущивание эпителия наружного листка капсулы почечного тельца. Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

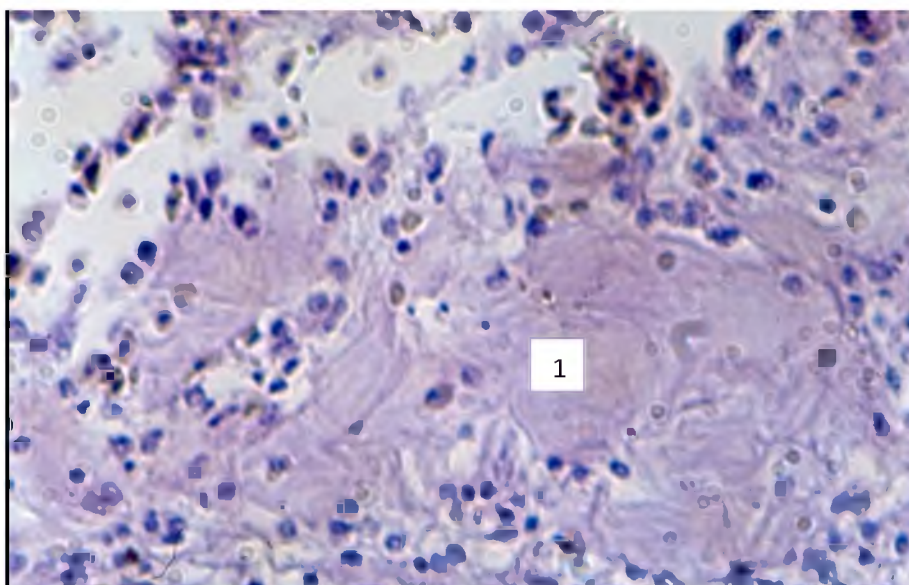


Рис. 57. Эмбрион курицы 18 суток инкубации выводковой камеры. Первичная почка. Гиалиновые мембраны и тельца на месте разрушенных нефронов (1). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

Атрофирующиеся тельца уменьшаются в размере, слущивается эпителий наружного листка в полость капсулы тельца, разрушается комплекс мезангия и фильтрационного барьера (рис. 56). На местах инволютивных телец обнаруживаются гиалиновые структуры (тельца и мембраны) (рис. 57).

Подводя итоги изучения первичной почки птицы, следует отметить, что на заключительных стадиях наблюдения почка цыпленка сохраняет немногочисленные структурно-функциональные единицы и характеризуется преобладанием инволютивных процессов.

Таблица 5.
Динамика изменения площади компонентов мезонефрального тельца первичной почки птицы.

Срок инкубации (час)	Общая площадь тельца, М±m (мкм²)	Площадь сосудистого клубочка, М±m (мкм²)
60	3513,7±90,9	1711,7±73,18
72	6459,6±120,8*	3414,1±94,29*
84	7103,5±194,7	3893,6±109,4
96	7546,2±234,9	3974,5±128,4
108	6545,4±256,3	4218,8±176,5
120	5368,4±207,4*	2593,5±124,6*
132	5151,8±184,8	3251,8±131,7
144	9956,5±395,3*	5987,1±214,4*
156	6458,4±200,7*	4949,1±148,8*
168	8417,7±251,2	5039,6±232,4
180	8937,5±288,1*	6271,7±230,4
192	7749,1±352,8	5114,3±248,4
204	9832,11±339,9*	7502,1±291,8*
216	11944,3±287,5*	8026,5±296,7*
228	12189,9±332,5*	8659,9±317,6
240	10565,7±384,1*	6916,8±319,6*
252	7995,3±287,9*	5174,9±233,6*
264	13782,8±448,7*	9540,4±338,5*
276	12752,8±375,1	8325,3±296,3
288	15206,9±244,9*	10939,8±342,6*
300	12636,3±206,6*	8936,4±194,1*
312	14253,8±394,6*	10232,1±249,8*
324	13667,4±285,5	10646,6±310,9
336	15336,1±373,2*	11962,6±204,9
348	12644,6±447,9*	7964,4±333,9
360	10583,2±366,9*	7006,6±337,9
372	14189,3±497,1*	10885,8±378,9*
384	11786,5±431,6*	8450,6±408,9*
408	13182,7±354,8*	9808,8±345,1*
432	12266,7±386,4*	7950,5±333,6
468	10346,9±268,3*	6548,9±403,1*
480	14998,5±300,4*	10587,6±359,8*

На этапах витального цикла в первичной почке птицы выявлены два генеральных вектора салтаторного мезонефроногенеза – краниокаудальный и вентродорзальный. Краниокаудальный вектор аналогичен таковому на этапах мезонефроногенеза человека. Вентродорзальный вектор, который реализуется в дистальных сегментах мезонефральной мезодермы является ценогенетическим признаком эмбриогенеза птиц и обеспечивается механизмом индуктивной сегментации с участием производных мезонефрального протока. Мезонефральные тельца нефронов вентродорзальной генерации склонны к феномену мегалии (табл. 5, рис. 58).

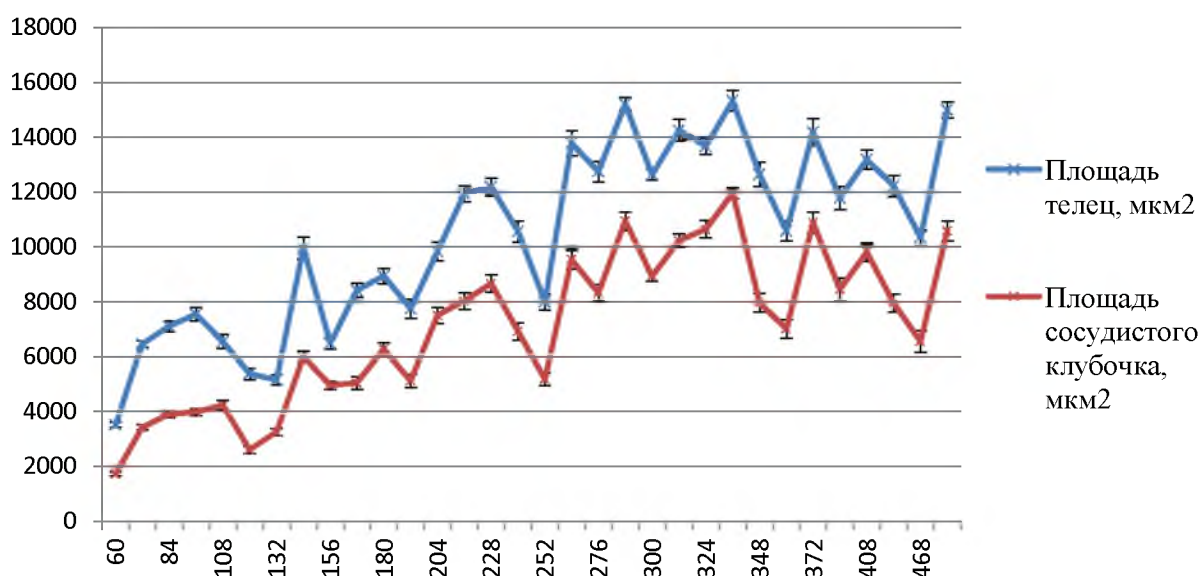


Рис. 58. Динамика изменения площадей компонентов мезонефрального тельца первичной почки птицы на разных сроках инкубации.

Все вышеотмеченное позволяет сделать вывод о том, что провизорные органы на этапах своего развития, стабильного состояния и инволюции являются морфологическим субстратом, обладающим компетенцией к дивергенции органогенеза. Объективное существование механизма дивергенции органогенеза подтверждается развитием из одного эмбрионального источника нефронов трех генераций человека и нефронов четырех генераций у птицы. Структурные и функциональные особенности нефронов различной генерации свидетельствуют о дивергенции формирования органотипических комплексов (нефронов) на этапах витального цикла первичной почки.

3. Органотипическая дифференцировка при репаративной регенерации кожи.

Завершая раздел работы по изучению механизмов органогенеза первичной почки, мы убедились в том, что на этапах эмбрионального и фетального периода развития человека и на протяжении всего периода инкубации выводковой камеры курицы осуществляются неравнозначные варианты формирования структурно-функциональных единиц провизорного органа – мезонефронов. Отмеченные варианты, фактически, являются демонстрацией дивергенции органогенеза в процессе обыденного развития провизорного органа, то есть объективного существования дивергенции органогенеза в онтогенезе. Приступая к исследованию, мы, естественно, ставили перед собой в качестве одной из задач изучить распространенность принципа дивергенции органогенезов в иных условиях витальности биологического субстрата и, в частности, в условиях эксперимента при репаративной регенерации какого-либо органа. В качестве объекта была избрана кожа. Сравнительный анализ репарации кожи после химического и термического ожога позволил установить идентичные механизмы восстановительного процесса на фоне действия разных факторов деструкции, а также выявить варианты репаративной регенерации – кожный тип и дермальный тип. В частности, была выявлена закономерность развития универсальных процессов репарации в экспериментах обеих серий: формирование зачатков производных эпидермального эпителия и мезенхимы, хроновектор клеток дифферонов различного генеза, построение тканевотипических и органотипических структур, «перемещение» этих структур из уровня провизорного субстрата в дефинитивный. Оказалось, что при дермальном типе заживления дефекта кожи осуществляется регенераторный процесс, характеризующий неполное восстановление утраченного, то есть вариант субституции. При кожном типе репарация завершается реституцией пораженного участка, образованием всех структур органа – кожи и её дериватов. Было констатировано, что при кожном типе

восстанавливается эпидермис, дерма, формируются волосы и сальные железы.

Анализ материала показал, что весьма важными условиями проявления репаративной регенерации по дермальному или кожному типам является формирование клеточной кооперации в очагах поражения, которая в конечном итоге обеспечивает систему конвергенции «участников» регенераторного процесса. Известно, что ведущими клеточными формами при заживлении дефекта кожи являются кератиноциты (внутриэпидермальные макрофаги), клетки Лангерганса (CD1 α), и Т-лимфоциты (CD3). Паракринные варианты кооперации позволяют обеспечить формирование очагов инициации репаративного процесса, моделирование «цепочки» клеток различных дифферонов, необходимых для морфогенеза в соответствии с детерминированными потенциями и проявлениями органотипической дифференцировки.

Соблюдение вектора конвергенции является одним из основополагающих условий построения субстрата на уровне реституции. Наши исследования показали, что реституция обеспечивается конвергенцией в зоне поражения коммитированных клеток всех дифферонов, принимающих участие в построении дефинитивного состояния морфологического субстрата.

Исследования показали, что процессы деструкции и последующей регенерации в очагах химического и термического ожогов кожи протекают принципиально идентично. Вместе с тем, следует отметить, что при контактном дерматите более активно проявляются процессы деструкции, при термическом ожоге – процессы воспаления. При химическом ожоге отторгаются дифференцированные слои эпидермиса, оформляется граница между витальными и ороговевшими слоями. При термическом ожоге выражены экссудативные реакции в виде вакуолизации, спонгиоза, акантоза.

К 3 суткам при термическом ожоге на поверхности эпидермиса определяются отслоившиеся ороговевающие слои, пропитанные фибрином и

инфильтрированные лейкоцитами. В гиподерме содержится выраженный лейкоцитарный вал (рис. 59). Надэпидермальный детрит содержит участки стержней и корней волос, компонентов внутреннего эпителиального влагалища, фибрина, слущенные эпидермальные чешуйки (рис. 60), идет формирование струпа.

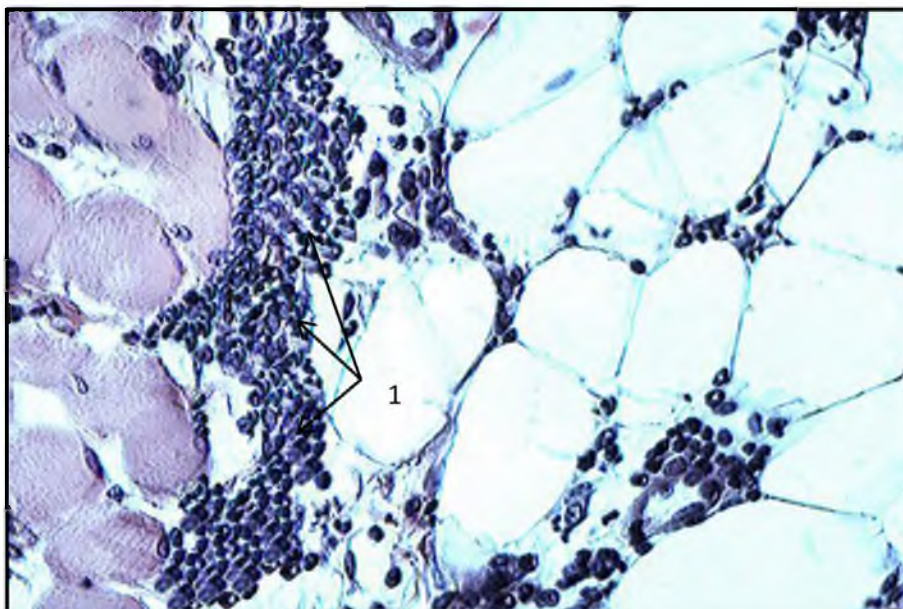


Рис. 59. Термический ожог кожи. Стадия: 3 сутки эксперимента. Лейкоцитарный вал в гиподерме (1). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10.

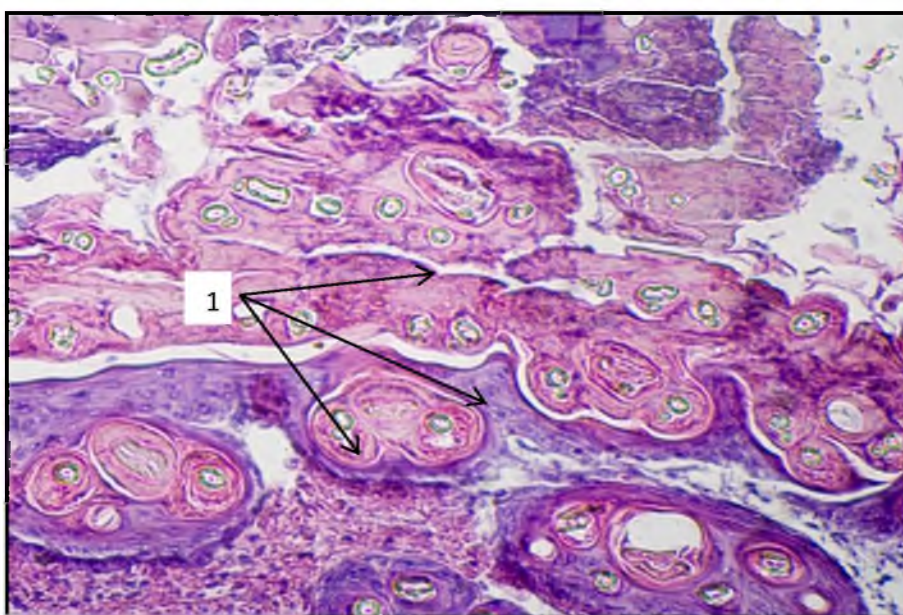


Рис. 60. Химический ожог кожи. Стадия: 3 сутки эксперимента. Формирование детрита сложного строения с вовлечением эпидермиса, волос, сальных желез, воспалительного экссудата (1). Фиксация: 10% нейтральный формалин. Шик-реакция по Мак-Манусу. 7x10.

Значительно нарушается система трофики кожи и её дериватов, сохранившихся компонентов органа в зоне ожога и перифокальных участках. Отмечаются очаги кровоизлияния в волосяные фолликулы.

К 7 суткам формируются выступающие эпителиальные разрастания и единичные тяжи погружного роста (рис. 61).

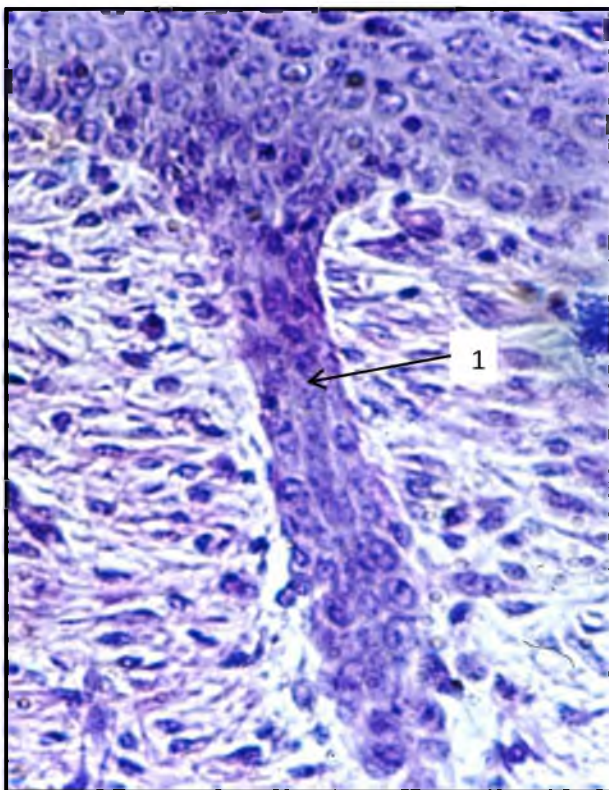


Рис. 61. Химический ожог кожи. Стадия опыта 7 суток.

Формирование тяжей погружного роста (1).

Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x7.

Оформляется соединительно-тканная основа в очаге поражения, формируются кластеры и одиночно расположенные клетки фибробластического дифферона на фоне аморфного содержимого и немногочисленных фибриллярных структур.

Первая неделя опытов сопровождается формированием зачатков волос и сальных желез в сериях с обработкой кожного дефекта препаратами гель «Эйковит». Иммуногистохимически, начиная со стадии 7 суток, в эпидермальном регенерате выявляются клетки не только кератиноцитарного, но и иных дифферонов. Наибольшее значение для эпителиальных разрастаний имеет появление в их составе CD1 α и CD3 клеточных элементов (рис. 62). Обнаружение CD1 α -клеток свидетельствует об активизации

эпидерматогенеза и возможности формирования эпидермальных пролиферативных единиц (табл. 5).

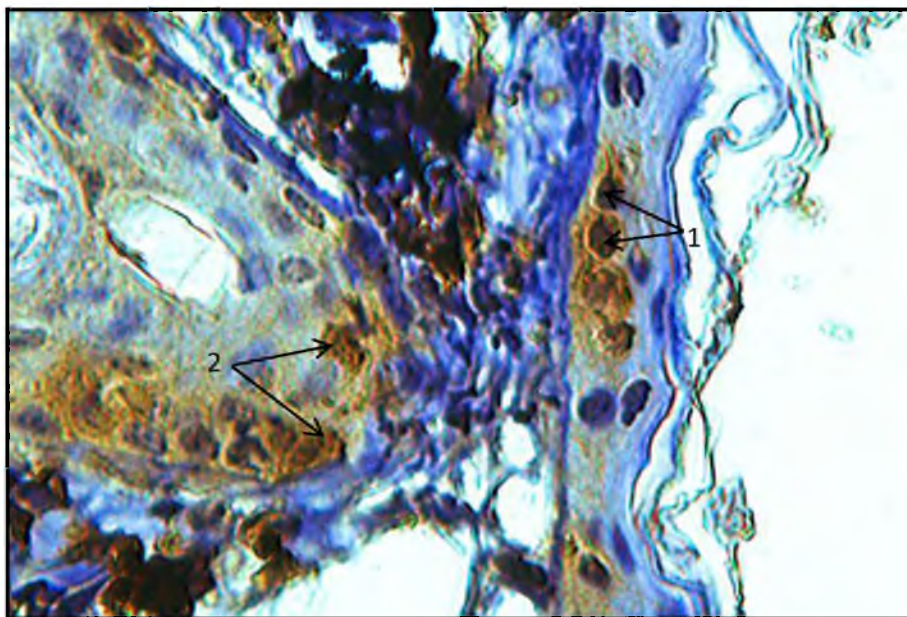


Рис. 62. Термический ожог кожи. Стадия опыта 7 суток. Содержание CD1α –клеток в составе эпителиального регенерата (1) и сальных желез (2). Фиксация 10% нейтральный формалин. Визуализация при помощи пероксидазы (коричневое окрашивание). Докраска гематоксилином Майера. 100x10

Таблица 5.
Содержание CD1α-позитивных клеток
в эпидермальном пласте кожного регенерата, % (M±m)

Сутки опыта	Химический ожог		Термический ожог	
	Без «Эйковита» n=12	С «Эйковитом» n=12	Без «Эйковита» n=12	С «Эйковитом» n=12
3	0	0	0	0
7	9,12±0,41	6,14±0,22	9,46±0,36	5,24±0,42*
20	14,32±0,51	9,23±0,34*	16,36±0,52	11,73±0,64
30	12,41±0,37	11,42±0,26	12,21±0,34	11,44±0,52

Выявление в составе формирующейся дермы и в составе новообразованных эпителиальных пластов CD3-клеток указывает на вступление кожного регенерата в стадию органотипической дифференцировки (рис.63). При каждом типе регенерации CD3-клетки в

эпидермисе и дерме определяются на стадии 7 суток и поддерживают относительно высокие показатели на этапах эксперимента (табл. 6,7).

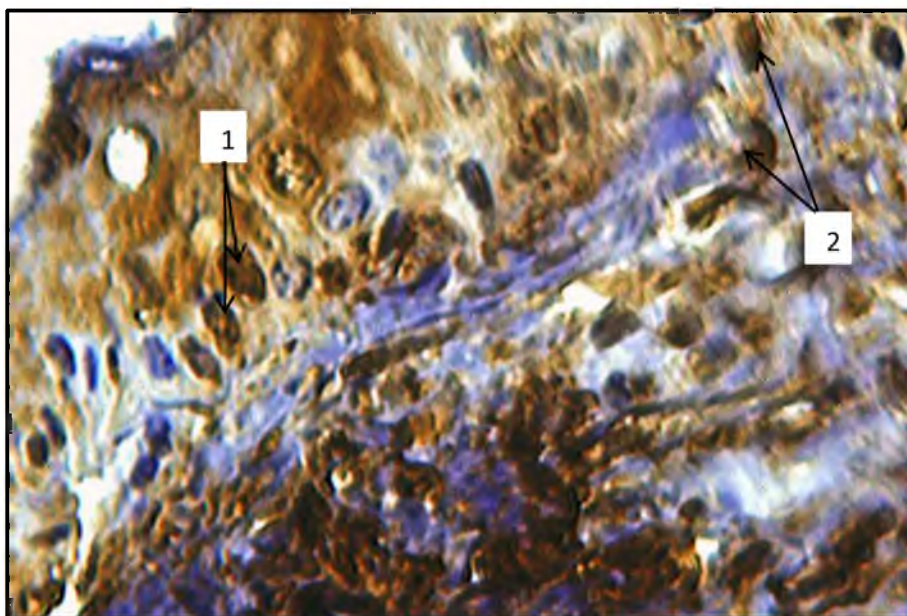


Рис. 63. Термический ожог кожи. Стадия опыта 7 суток. Гель «Эйковит». Содержание CD3-позитивных клеток в составе эпителиального регенерата (1) и дермы (2). Фиксация 10% нейтральной формалин. Визуализация при помощи пероксидазы (коричневое окрашивание). Докраска гематоксилином Майера. 100x10

Таблица 6.
Содержание CD3-позитивных клеток в эпидермисе регенерата, % (M±m)

Сутки опыта	Химический ожог		Термический ожог	
	Без «Эйковита» n=12	С «Эйковитом» n=12	Без «Эйковита» n=12	С «Эйковитом» n=12
3	0	0	0	0
7	0	3,62±0,12	0	4,08±0,22
20	15,31±0,54	17,36±0,73	15,06±0,48	18,63±0,72
30	18,41±0,32	17,41±0,22	19,22±0,18	19,32±0,61

Таблица 7.
Содержание CD3-позитивных клеток в сосочковом слое регенерата, % (M±m)

Сутки опыта	Химический ожог		Термический ожог	
	Без «Эйковита» n=12	С «Эйковитом» n=12	Без «Эйковита» n=12	С «Эйковитом» n=12
3	0	0	0	0
7	24,53±0,61	41,22±0,73*	28,46±0,32	42,31±0,23*
20	30,03±0,12	42,31±0,52*	38,41±0,32	44,23±0,64*
30	32,08±0,42	43,41±0,32*	39,26±0,24	46,33±0,71*

Обнаруживается первая волна органогенеза сальных желез, которые характеризуются свободно открывающимися на поверхности эпидермального регенерата выводными протоками (рис.64).

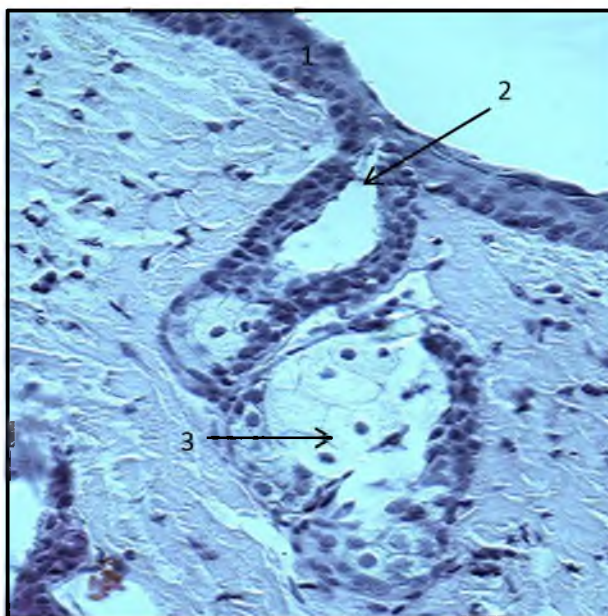


Рис. 64. Химический ожог кожи. Стадия опыта 7 суток. Гель «Эйковит». Эпидермис (1); сальная железа: выводной проток (2), секреторный отдел (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. ШИК-реакция по Мак-Манусу. 40x10

Органогенез «второй волны» сальных желез связан с формированием зачатков волос. Процесс заживления дефекта в сериях с использованием геля «Эйковит» соответствует становлению компонентов регенерата в контрольной серии, но характеризуется более активными проявлениями биологических потенций клеток производных дифферонов эпидермального и мезенхимного генеза.

Компетенции клеток на фоне применения геля «Эйковит» реализуются раньше, нежели в контрольной серии, чему, вполне вероятно, способствует активизация липофильного варианта трансмембранного поступления в цитоплазму липидного комплекса геля «Эйковит» и, в частности, полиненасыщенных жирных кислот. Полиненасыщенные жирные кислоты обладают рядом биохимических и физиологических качеств, включаются в систему межклеточного обмена, ингибируют фосфолипазы, включаются в билипидный слой мембран, принимают участие в восстановлении белково-

липидных «сшивок» биомембран, инициируют прерывание свободно-радикального окисления (Миллер Л.Г., 2004). В конечном итоге всё это проявляется в оптимизации функции плазмалеммы и внутриклеточных мембран, ликвидации оксидативного стресса и гипоксии, стимулированию белок-синтетических процессов, реституции пораженного участка кожи.

Анализируя эффекты после действия геля «Эйковит» на динамику становления кожного регенерата, мы пришли к убеждению, что гель «Эйковит» обеспечивает ускорение репарации эпидермиса и его цитоархитектоники, стволовых клеток матрикса внутреннего эпителиального влагалища волоса, сальных желез, клеток фибробластического, гистиоцитарного и иммунокомпетентных дифферонов дермы, активизирует продукцию аморфного и фибриллярного компонентов межклеточного вещества (табл. 8, 9).

Таблица 8.
Содержание CD1α-позитивных клеток
в формирующихся сальных железах, % (M±m)

Сутки опыта	Химический ожог		Термический ожог	
	Без «Эйковита» n=12	С «Эйковитом» n=12	Без «Эйковита» n=12	С «Эйковитом» n=12
3	0	0	0	0
7	0	3,62±0,25*	0	4,21±0,32*
20	3,44±0,15	6,27±0,33*	4,23±0,27	7,36±0,81*
30	4,21±0,18	6,38±0,25*	5,36±0,21	7,83±0,64*

Таблица 9.
Содержание CD1α-позитивных клеток
в формирующихся волосяных фолликулах, % (M±m)

Сутки опыта	Химический ожог		Термический ожог	
	Без «Эйковита» n=12	С «Эйковитом» n=12	Без «Эйковита» n=12	С «Эйковитом» n=12
3	0	0	0	0
7	0	16,57±0,48	0	18,42±0,34
20	16,43±0,68	24,41±0,52*	17,26±0,44	27,31±0,76*
30	8,23±0,71	15,32±0,61	9,32±0,93	12,23±0,38

Проявление активности регенераторного процесса убедительно демонстрируется обнаружением и выведением количественных показателей Ki-67 позитивных клеток в составе эпидермального пласта и дериватов на

этапах эксперимента. Топика белка Ki-67 в клетках эпидермального регенерата отражает динамику формирования эпидермальных пролиферативных единиц (рис. 62, 63, табл. 10) и коррелирует с содержанием CD1α-клеток.

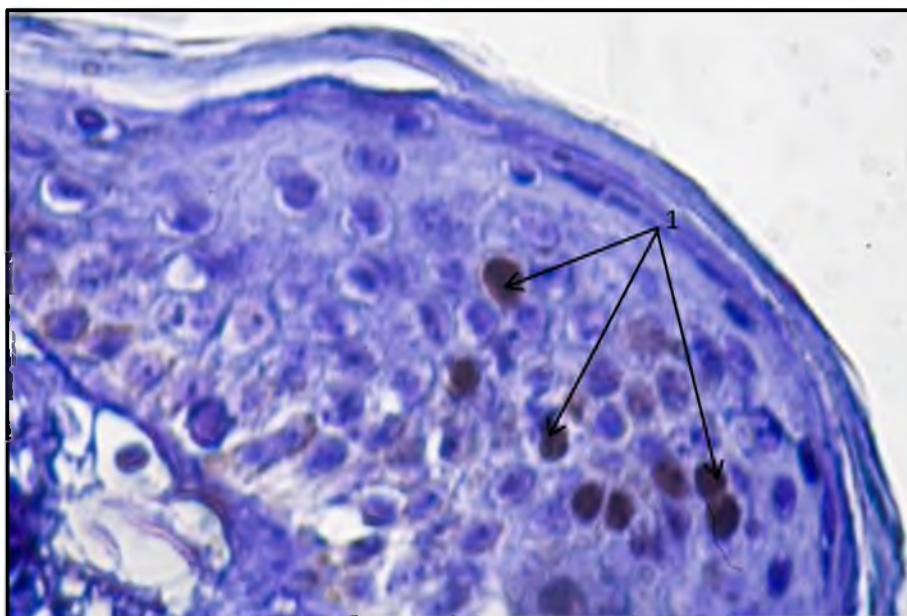


Рис. 62. Термический ожог кожи. Стадия опыта 20 суток. Гель «Эйковит». Ki-67 позитивные клетки в составе регенерирующего эпидермиса (1). Фиксация 10% нейтральный формалин. Визуализация при помощи пероксидазы хрена. Докраска гематоксилином Майера. 90x7

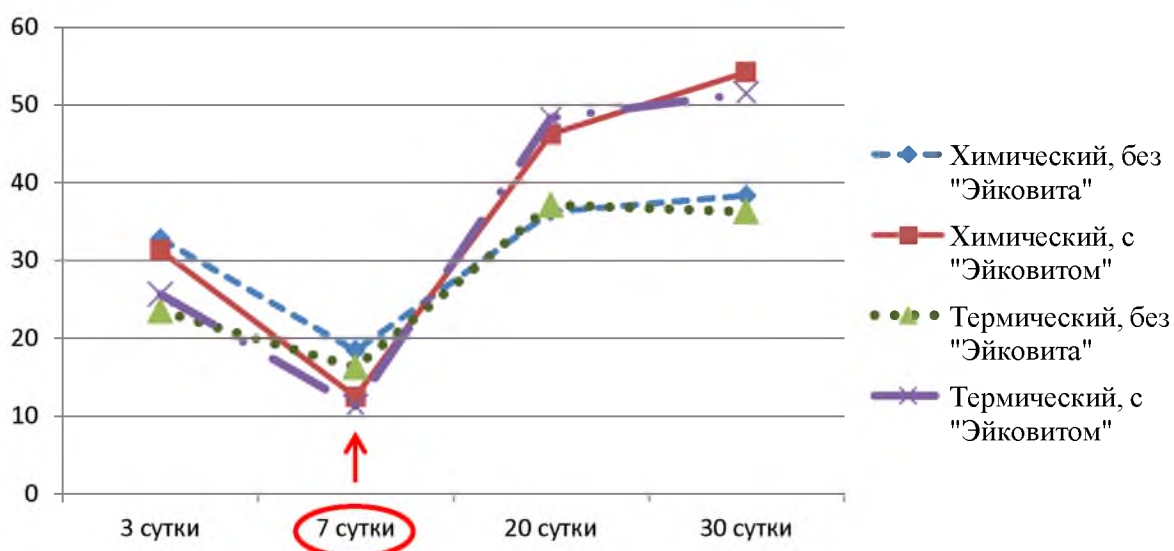


Рис. 63. Демонстрация уровня пролиферативной активности клеток во всех сериях опыта (по уровню белка Ki-67) в эпидермальном пласте кожного регенерата при химическом и термическом факторах поражения (с «Эйковитом» и без «Эйковита).

Таблица 10.
Содержание Ki-67 позитивных клеток
в эпидермисе кожного регенерата, % (M±m)

Сутки опыта	Химический ожог		Термический ожог	
	Без «Эйковита» n=12	С «Эйковитом» n=12	Без «Эйковита» n=12	С «Эйковитом» n=12
3	32,76±0,68	31,26±0,54	23,48±0,36	25,61±0,46
7	18,37±0,62	12,46±0,43	16,23±0,32	11,22±0,34
20	36,23±0,71	46,22±0,48*	37,12±0,58	48,31±0,56*
30	38,32±0,46	54,18±0,67*	36,23±0,55	51,43±0,44*

К 20 суткам эксперимента в пораженных участках формируются волосяные фолликулы и новая «волна» сальных желез. При этом следует отметить, что секреторная активность желез второй генерации несколько ниже по сравнению с железами, образованными на более ранних этапах заживления кожного дефекта. В контрольной серии восстановление волос и железистого аппарата пролонгируется и обеспечивается главным образом предсуществующими сохранившимися волосяными фолликулами. Конечные стадии эксперимента показывают разительные отличия морфологического субстрата при разных вариантах репарации. На стадии 20 суток содержание Ki-67 позитивных клеток в составе эпидермального пласта, сальных железах и волосяных фолликулах превышало таковой показатель интактных структур и свидетельствовало о генерализации пролиферативных потенциалов (табл. 11). Кожный тип характеризуется полным восстановлением дефекта – реституцией. Дермальный тип характеризуется формированием струпа композитного состава (рис.64), отсутствием дериватов.

Таблица 11.
Содержание Ki-67 в различных структурах
кожного регенерата на стадии 20 суток опыта, % (M±m)

Локализация белка	Химический ожог		Термический ожог	
	Без «Эйковита» n=12	С «Эйковитом» n=12	Без «Эйковита» n=12	С «Эйковитом» n=12
Эпидермис кожи	36,23±0,71	46,22±0,48*	37,12±0,58	48,31±0,56*
Волосяные фолликулы	40,26±0,48	48,26±0,47	39,17±0,61	52,23±0,41*
Сальные железы	20,32±0,61	48,56±0,23*	22,31±0,36	58,23±0,81*

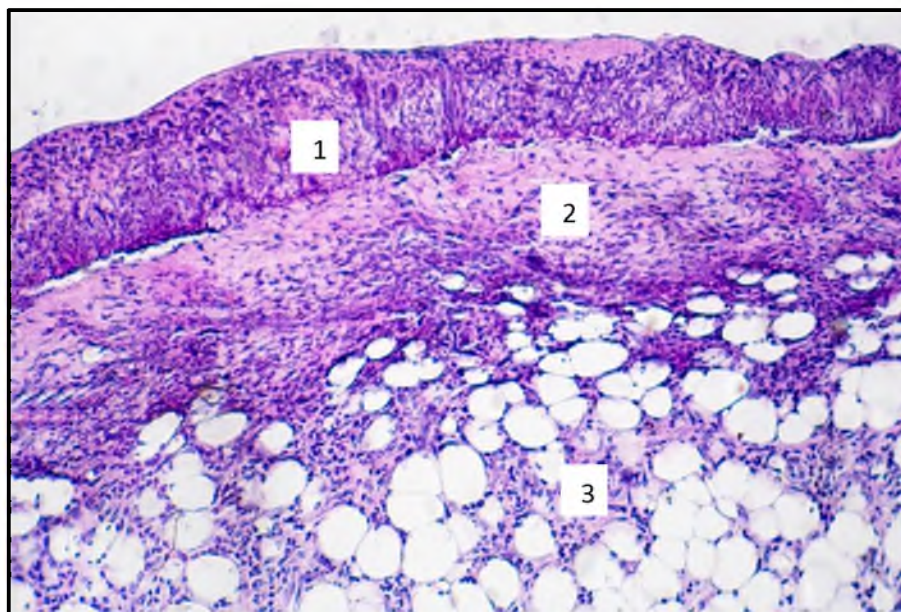


Рис. 64. Термический ожог кожи. Стадия опыта 20 суток. Гель «Эйковит». Дermalный тип регенерации. Струп композитного состава (1); рубцовая соединительная ткань (2); гиподерма (3). Фиксация 10% нейтральный формалин. Гематоксилин Майера и эозин. 7x10

В составе струпа на конечных стадиях эксперимента выявляются немногочисленные прослойки рыхлой соединительной ткани с кровеносными сосудами уровня микроциркуляторного русла и содержащими форменные элементы крови, гиалиновые тельца и мембраны. Основу струпа составляет многослойный эпителий с незначительными слоями слущивающихся чешуек. При внешнем осмотре поверхность струпа увлажнена тканевой жидкостью. Таким образом, завершение репаративной регенерации кожи характеризуется состояниями реституции или же субституции и демонстрирует феномен дивергенции органогенеза.

4. Органотипическая дифференцировка биологического субстрата (конъюнктивы глаза) при культивировании в организме по методу Ф.М. Лазаренко (в условиях имплантации).

Исследования морфогенеза в условиях культивирования биологического субстрата в организме по методу Ф.М. Лазаренко проведено с целью выявления вариантов органотипических процессов на стадиях имплантационного роста.

В наших опытах изучены преобразования кусочков конъюнктивы в очаге асептического воспаления, которые сопровождаются формированием воспалительных разрастаний эпителия и становления подлежащей соединительной ткани. Согласно классификации В.Г. Гаршина (1939) существует три типа воспалительных разрастаний эпителия: выстилающий, погружной, инфильтративный. В наших экспериментах были выявлены выстилающий и погружной рост, очаги инфильтративного роста не выявлялись. Характер преобразований кусочков конъюнктивы в имплантатах принципиально соответствует стадиям имплантационного роста, представленным в многочисленных трудах ученых Оренбургской и Тюменской морфологических школ (Хлыстова З.С., 1953, 1961; Семченко Ю.П., 1967; Соловьев Г.С., 1968, 2002; Дунаев П.В., 1976, 1998; Пантелеев С.М., 1994, 2014; Стадников А.А., 1999; Янин В.Л., 1999). В настоящей работе нас интересовали не столько закономерности имплантационного роста как такового, сколько органотипические разрастания из трансплантированных кусочков конъюнктивы. По мере восстановления трофики пересаженных кусочков – бессосудистый период (первые трое суток эксперимента, трофика за счет экссудативной жидкости, плазмы крови и сгустков фибрина) сменяется периодом формирования соединительно-тканного каркаса имплантата, который постепенно переходит в период становления сосудистого бассейна, а затем в стадию атрофии и рубцевания межцеллоидиновых и межфрагментальных соединительно-тканых прослоек. Параллельно динамике формирования системы трофики в имплантатах протекают процессы органогенеза. К 3 суткам опыта обнаруживаются выстилающие разрастания эпителия по грануляционной ткани или сгусткам фибрина, свободные края разрастающихся пластов приобретают вид многослойных эпителиальных наплывов (рис. 65). Эпителиальные разрастания характеризуются значительным содержанием пролиферирующих эпителиоцитов (рис. 66).

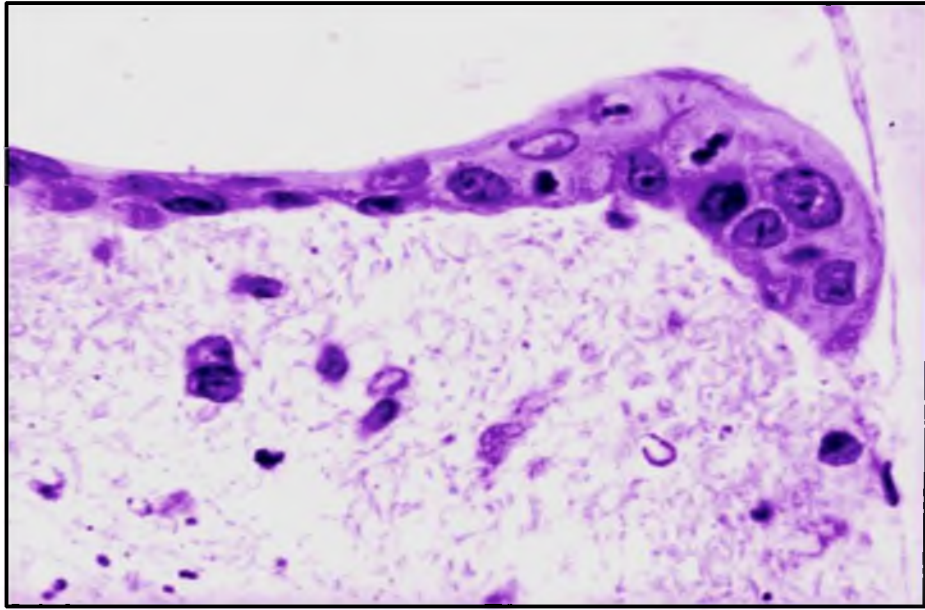


Рис. 65. Имплантат эпителия конъюнктивы кролика. Донор 1 месяц, реципиент 3 месяца. Стадия опыта 3 суток. Эпителиальный наплыв с митотически делящимися клетками. Фиксация 10% нейтральный формалин. Окраска: гематоксилин Майера и эозин. 90x7

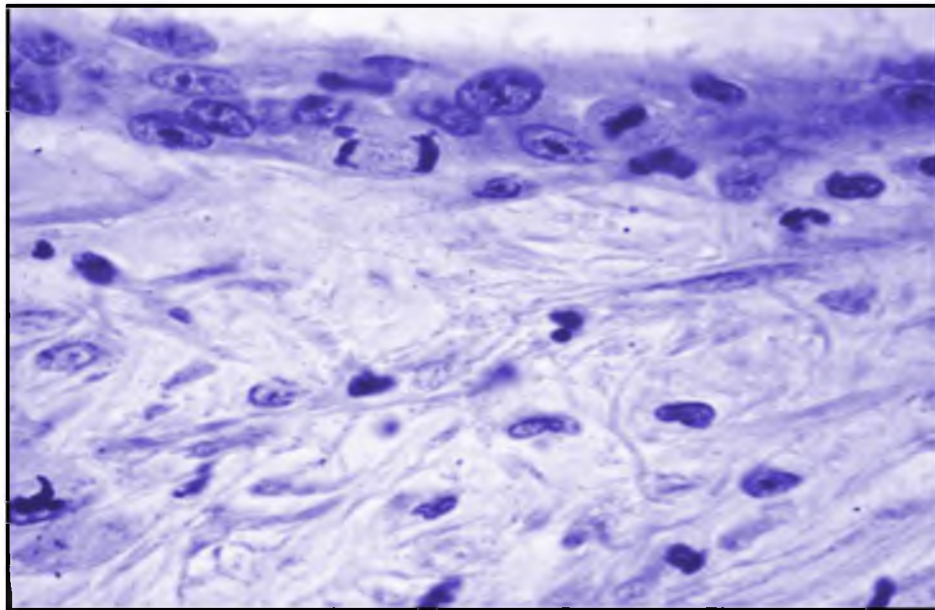


Рис. 66. Имплантат конъюнктивы кролика. Донор 1 месяц, реципиент 3 месяца. Стадия опыта 7 суток. Многослойный индифферентный выстилающий эпителиальный пласт. Фиксация 10% нейтральный формалин. Окраска: гематоксилин Майера и эозин. 90x7

Многослойные пласты покрывают свободные поверхности имплантированных кусочков органа, изолируя их от соединительно-тканной стромы (рис. 67).

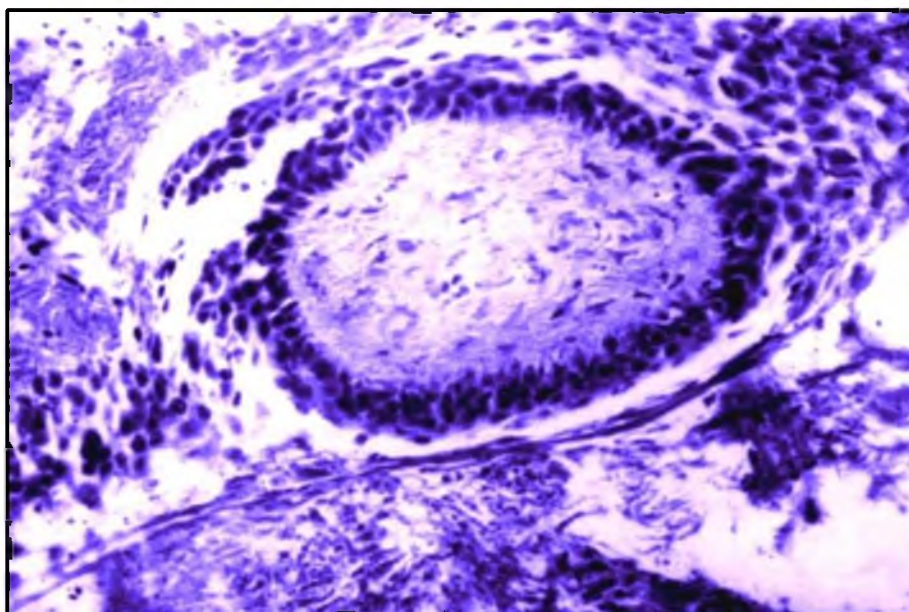


Рис. 67. Имплантат конъюнктивы кролика. Донор 1 месяц, реципиент 3 месяца. Стадия опыта 7 суток. Элиминация имплантированного кусочка конъюнктивы. Фиксация 10% нейтральный формалин. Окраска: гематоксилин Майера и эозин. 20x7

Гиперемия сосудов соединительно-тканного ложа имплантатов сопровождается обильной экссудацией. Экссудативная жидкость отделяет друг от друга кусочки целлоидина и пересаженного органа, формируя будущую архитектуру соединительно-тканного каркаса имплантата.

Характер распределения экссудата в имплантате определяет границы разрастания соединительно-тканного интерстиция, аналогично тому, как граница гематомы определяет зоны формирования «мозоли» при заживлении органа скелета (Баскевич М.Я., 1999).

К концу 3 суток вокруг имплантатов образуется капиллярная сеть, а в периферической части устанавливается васкулярный вариант трофики, что сопровождается активизацией биологической диффузии и пролиферацией эпителиального компонента имплантированных органных кусочков. По мере врастания сосудов в центральные участки имплантата в них также активизируются проявления имплантационного роста. Отмеченная последовательность выявляется до поздних стадий опыта, когда активизируются процессы рубцевания межцеллоидиновых прослоек и атрофии эпителиальных разрастаний. Направленность процессов атрофии

новообразованных эпителиальных структур центробежная, начинается с глубоких участков имплантата и постепенно смещается в его периферическую часть. Органотипические разрастания эпителия конъюнктивы обнаруживаются к 7-10 суткам опыта (рис. 68). В это время во многих зонах имплантата выявляются тяжи погружного роста, исходящие от новообразованных выстилающих эпителиальных пластов.

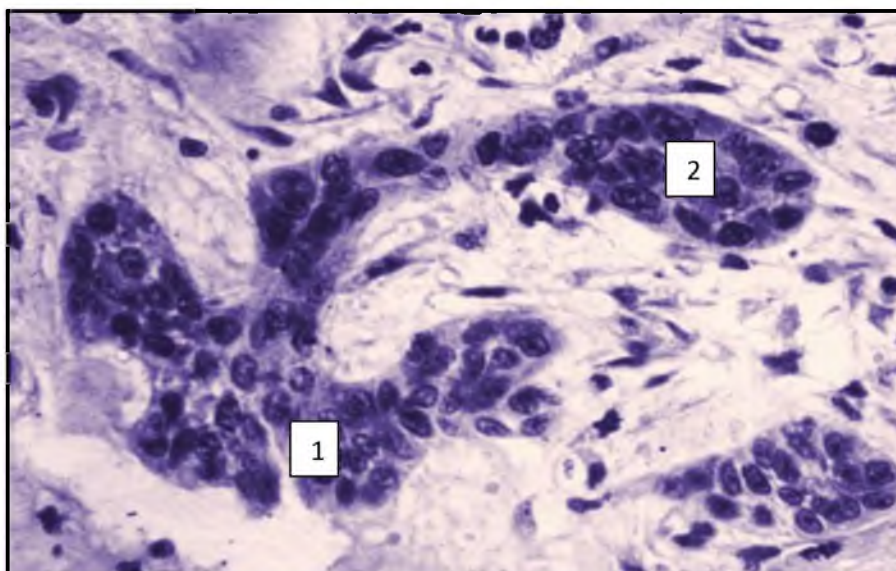


Рис. 68. Имплантат конъюнктивы кролика. Донор 1 месяц, реципиент 3 месяца. Стадия опыта 10 суток. Формирование атипических добавочных слезных желез. Фиксация 10% нейтральный формалин. Окраска: гематоксилин Майера и эозин. 40x7.

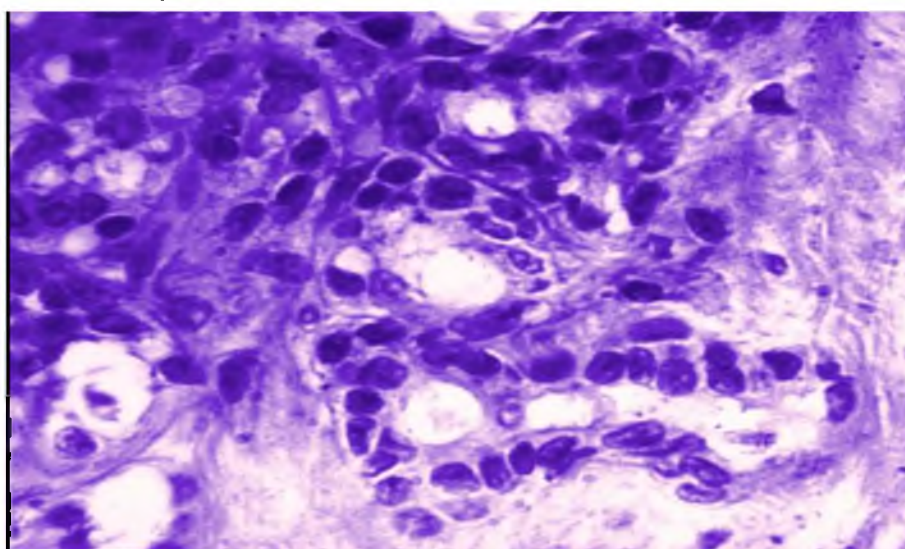


Рис. 69. Имплантат конъюнктивы кролика. Донор 1 месяц, реципиент 3 месяца. Стадия опыта 10 суток. Формирование атипических добавочных слезных желез. Фиксация 10% нейтральный формалин. Окраска: гематоксилин Майера и эозин. 40x7

В периферической части имплантата в эпителиальных тяжах формируется просвет, тяжи трансформируются в полые трубчатые образования, выстланные одно- или многослойным кубическим эпителием (рис. 69).

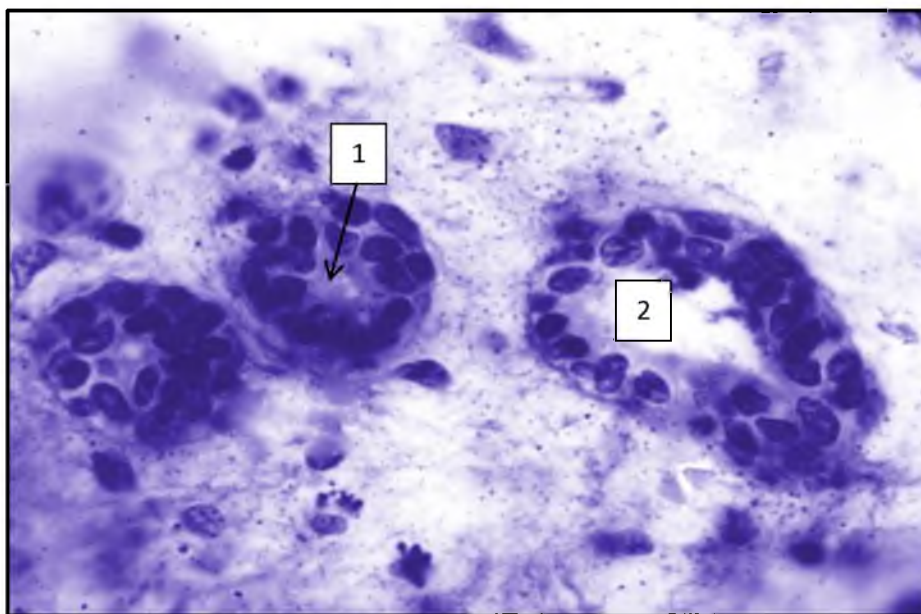


Рис. 70. Имплантат конъюнктивы кролика. Донор 1 месяца, реципиент 3 месяца. Стадия опыта 10 суток. Формирование выводных протоков (1) и секреторного отдела (2) атипических слезных желез. Фиксация 10% нейтральный формалин. Окраска: гематоксилин Майера и эозин. 40x7

В имплантатах осуществляется процесс формирования атипических слезных желез. Многочисленные тяжи погружного роста, их ветвление и перестройка в концевые отделы подтверждает объективную способность имплантированных кусочков конъюнктивы к дивергенции органогенеза в виде построения выстилающего пласта с подлежащей соединительно-тканной основой, либо в виде выстилающего пласта и формирования атипических слезных желез в подлежащей соединительной ткани (рис. 70). Следует отметить, что в просвете вновь образованных концевых отделов выявляется ШИК-позитивное гомогенное содержимое, а на апикальной поверхности эпителиоцитов ШИК-позитивная кайма.

На конечных стадиях эксперимента осуществляется коллагенизация соединительно-тканного каркаса, в межцеллоидиновых прослойках выявляются многочисленные клетки «инородных» тел, эпителиальные разрастания подвергаются деструкции и лизису (рис. 71). Анализируя

результаты опытов по имплантационному росту конъюнктивы, мы пришли к убеждению, что дивергенция органогенеза реализуется в культурах в организме по методу Ф.М. Лазаренко и свидетельствует об органотипической детерминации эпителия конъюнктивы (Дунаев П.В., 1998), и подтверждает компетенцию культивированных кусочков к дивергенции органогенеза в оригинальных условиях имплантационного роста.

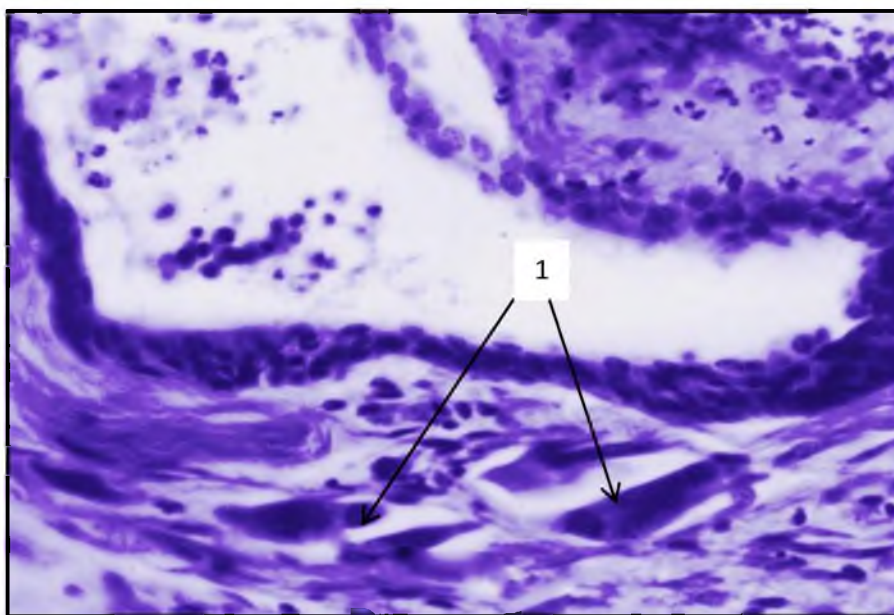


Рис. 71. Имплантат конъюнктивы кролика. Донор 1 месяц, реципиент 3 месяца. Стадия опыта 20 суток. Клетки инородных тел (1) в соединительно-тканном каркасе имплантата. Фиксация 10% нейтральный формалин. Окраска: гематоксилин Майера и эозин, 7x20.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изложение данной главы учитывает не только результаты собственных исследований, но и цель, задачи, а также положения, выносимые на защиту и, что самое главное, выводы. Выводы по итогам любой работы являются изложенной квинтэссенцией, сочетают в себе научную и прикладную новизну, подчеркивают значимость проделанной работы для клеточной биологии, цитологии, гистологии и анатомии человека. Феномен дивергенции органогенезов, который относится к числу механизмов эволюционирования биологического субстрата, давно привлекает внимание научного сообщества, однако в его расшифровке до сих пор прослеживаются неоднозначные взгляды на оценку органогенезов через призму дивергенции и

закономерности вариантов развития органа. Ведь именно органный уровень является ведущей формой организации морфологического субстрата (Шмальгаузен И.И., 1939; Анохин П.К., 1978; Судаков К.В., 1980).

Стоит заметить, что независимо от уровня организации, два научных метода являются основными при расшифровке их становления – описательная морфология с последующим документированием результатов в виде микро- или электроннофотограмм, графиков и морфометрический анализ, который позволяет не только подкреплять результаты изучения динамики гистологических картин, но и поднимать их до уровня выведения закономерных явлений, статистически достоверных показателей развития и последующего преобразования биологического субстрата (Войтенко В.П., 1986). Следуя смыслу указанной предпосылки, в наших исследованиях проведен анализ органогенеза на примере развития провизорного органа – первичной почки, органогенеза на примере репаративной регенерации сложного по строению органа – кожи, а также реализации морфогенетических потенциалов органа в условиях культивирования «in vivo» по методу Ф.М. Лазаренко на примере конъюнктивы глаза. Набор результатов экспериментального и онтогенетического изучения механики органогенеза мы проанализировали с позиций описательного и морфометрического исследования. Одной из важных задач нашей работы был выбор оптимального состояния биологического субстрата с целью выявления дивергенции органогенеза. Опыт изучения процессов гистогенеза на этапах эмбрио-, фето- и постнатального онтогенеза, объема биологических потенциалов и, в частности, регенераторной способности органов после их повреждения, проявлений органотипической детерминации тканей в условиях их культивирования в организме привел исследователей Тюменской школы морфологов к выводу о том, что наиболее оптимальным морфологическим субстратом для изучения дивергенции органогенезов являются провизорные структуры (Янин В.Л., 2000; Соловьев Г.С., 2004, 2011; Пантелеев С.М., 2006, 2014; Маргарян А.В., 2013, 2014). Принцип

дивергенции, подробно представленный И.И. Мечниковым на примере эволюционирования организмов (Каленова Л.Ф., 2006), эволюционирования тканей, разработанный и сформулированный Н.Г. Хлопиным (1946) оказался приемлемым и при изучении становления органов. В итоге проведенного исследования нам удалось продемонстрировать материалы, подтверждающие универсальность принципа дивергенции на этапах морфогенеза провизорных органов мочеобразования, заживления кожного дефекта после химического и термического ожогов, в условиях имплантационного роста. Развитие первичной почки человека и первичной почки птицы можно считать одним из наиболее показательных дивергентных процессов. Морфометрия компонентов мезонефральных телец мезонефроса, представленная в главе III, а также в обсуждении, помогла выявить несколько закономерностей.

В частности, оказалось, что принципу дивергенции «подчиняется» не только органогенез первичной почки, но и развитие различных вариантов структурно-функциональных единиц мезонефронов. Неожиданностью для нас оказался единый механизм мезонефроногенеза у человека и птицы, практически аналогичные морфометрические показатели частей мезонефрона у живородящих и яйцекладущих амниотов, более того, аналогия органогенеза провизорных органов магистральной и боковой ветвей эволюционирования животного мира (табл. 12, рис. 72).

Таблица 12.
Высота эпителиальных клеток компонентов мезонефронов
в первичной почке человека и птицы, мкм (M±m)

Позиция измерения	Стадии Карнеги сравнивались с соответствующими сроками инкубации выводковой камеры					
	Почка человека (15 стадия Карнеги)	Почка птицы	Почка человека (16 стадия Карнеги)	Почка птицы	Почка человека (20 стадия Карнеги)	Почка птицы
Наружный листок капсулы	4,65±0,18	5,18±0,21	2,99±0,24	3,42±0,18	5,71±0,34	7,24±0,22
Каналец II типа	10,24±0,53	12,81±0,36	8,63±0,37	10,16±0,25	12,32±0,42	14,85±0,18
Каналец III типа	12,32±0,33	12,01±0,44	4,22±0,12	5,18±0,34	9,21±0,28	12,43±0,34

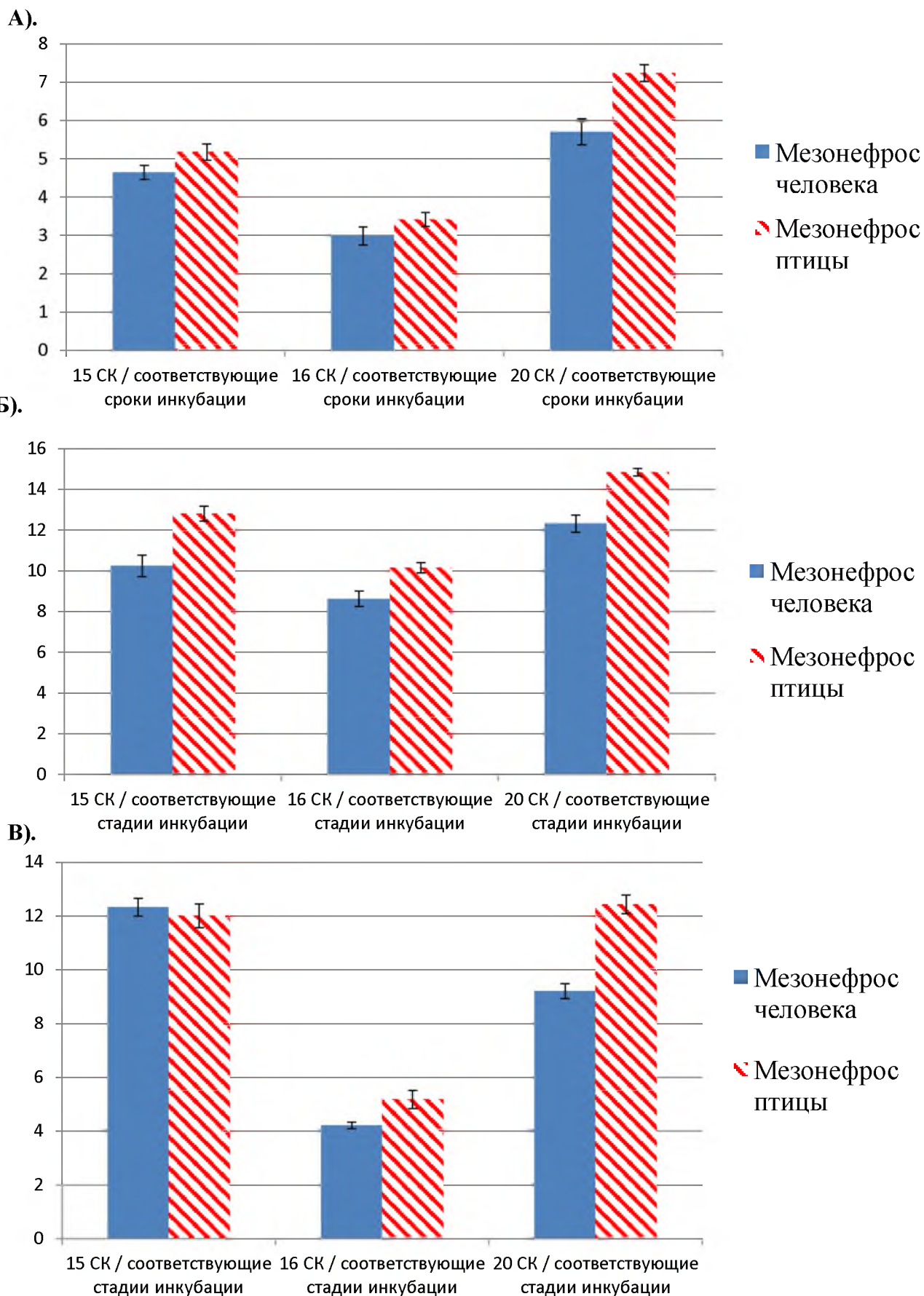


Рис. 72. Динамика морфометрических показателей компонентов мезонефроса: А). Высота эпителиоцитов наружного листка капсулы мезонефрона; Б). Высота эпителиоцитов стенки канальца II типа; В). Высота эпителиоцитов стенки канальца III типа

Анализ материала по развитию первичной почки позволил провести параллель между процессами мезонефрогенеза и органотипической перестройкой сосудистого бассейна магистрального и локального (организменного) уровней. Дорзальная аорта и её ветви – сегментарные артерии при развитии мезонефроса человека и птицы проявляют неодинаковые варианты в формировании кровеносного русла первичной почки. В мезонефросе птицы сегментарная артерия мезонефральной мезодермы может быть источником формирования приносящих артериол в почечных тельцах нефронов II генерации, или же формировать сосуды промежуточного ветвления, от которых впоследствии формируются приносящие артериолы. В мезонефросе человека сегментарные артерии непременно ветвятся на дочерние сосуды, из которых отрастают приносящие артериолы. Процесс нефрогенеза в первичной почке живородящих и яйцекладущих амниотов тесным образом коррелирует с развитием органотипического сосудистого бассейна. До формирования кровеносного русла в сегменте мезонефральной мезодермы органотипическая дифференцировка промежуточной мезодермы характеризуется формированием примитивных железистых органов, по структуре близких к секреторным отделам и выводным протокам экзокринных желез. Известно, что мезонефрогенез сопровождается многообразием проявлений органотипической дифференцировки: в первичной почке грызунов мезонефроны I генерации содержат нефростому в зоне капсулы формирующегося почечного тельца (Молокова С.А., 2012). Таким образом, при анализе фактического материала, отражающего закономерности развития провизорных органов на примере первичной почки, нам удалось констатировать ситуацию, при которой из одного эмбрионального источника могут формироваться органотипические структуры – нефроны различного строения, ориентированные на выполнение неодинаковых, но важных для развивающегося зародыша функций. Последнее свидетельствует об

объективности дивергенции органогенеза при развитии провизорного органа – мезонефроса.

Морфометрические критерии составляющих компонентов мезонефронов разных генераций первичной почки человека и птицы (табл. 3, 4, 5, 12, рис. 36, 37, 58, 72А, 72Б, 72В) позволяют также провести параллели соответствия размерных показателей почечного тельца, сосудистого клубочка, площади наружного листка капсулы тельца и мочевого пространства в нефронах II генерации, состояния эпителиального компонента почечного тельца и эпителиальной выстилки канальцев I-IV типов в нефронах I генерации, сравнимые величины мезонефральных телец мегалотипического строения нефронов III генерации – всё это подтверждает существование феномена дивергенции при формировании структурно-функциональных единиц провизорного органа – первичной почки.

Поставленные эксперименты по изучению имплантационного роста подтвердили ещё одно проявление провизорных органогенезов – сальтаторный механизм. В условиях культуры в организме трансплантированные кусочки не только приспособлялись к новым условиям трофики, но и проявляли гисто- и органотипические компетенции составляющих компонентов, подтверждающие сохранение способности к формированию органов «de novo» из сохранившихся эпителиальных структур имплантированного материала.

При анализе вариантов заживления дефекта кожи мы обратили внимание на значимость феномена конвергенции, активность миграционных процессов клеток дифферонов эктодермального и мезенхимного генезов, этапность вовлечения в структуры регенерата производных CD, появление которых определяет направленность ростовых процессов, стадия гистотипической дифференцировки переходит в стадию органотипического роста. Наблюдение механизмов репарации кожи было необходимым элементом в нашей работе хотя бы потому, что стержневой вопрос Тюменской морфологической школы – принцип провизорности, также

требовал внимания исследователей с тех позиций, что он – не только морфогенетический и адаптивный механизм развития морфологического субстрата, но и механизм эволюционирования, вариант морфофизиологического прогресса - ароморфоз (Соловьев Г.С., 2008).

Интересным также оказался факт констатации начальных этапов реституции при заживлении дефекта кожи с вступлением эпидермального выстилающего регенерата в полидифферонное состояние, когда в составе пласта выявляются клеточные элементы не только эктодермального, но и мезенхимного генезов. В наших экспериментах это был период выявления CD3, CD1 α и обнаружение эпидермальных пролиферативных единиц. С целью изучения значимости локальных условий в зоне органогенеза мы проследили особенности репаративной регенерации кожи и её дериватов на фоне обработки пораженного участка кожи гелем «Эйковит», обладающим стимулирующим действием на очаги химического дерматита и термических ожогов (Миллер Л.Г., 2004; Иванова Н.В., 2015). Результаты отмеченных опытов подтвердили объективное существование провизорной стадии регенерата как органа, а также то, что от неё зависит полнота регенераторного процесса. Констатация формирования многослойного эпидермального пласта, в составе которого были выявлены клетки эктодермального и мезенхимного генезов, формирование базальной пластинки эпителия и подлежащей грануляционной ткани явились теми морфологическими критериями, которые в дальнейшем обеспечили регенерацию пораженного органа по кожному типу (реституцию).

Итоги проведения иммуногистохимических исследований представлены в таблицах. Статистические показатели достоверности позволяют целенаправленно проследить состояние клеточного компонента эпидермальных и мезенхимных структур кожного регенерата на стадиях 3, 7, 20, 30 суток опыта. Содержание белка Ki-67 (показатель пролиферации) в покровном эпителии регенерата продемонстрировало митотическую активность всего клеточного массива, без разделения на клетки различных

дифферонов. Оказалось, что уже к 3 стукам опыта в разрастаниях выстилающего пласта уровень Ki-67 позитивных клеток может свидетельствовать о начальной активизации пролиферативного процесса и о более выраженной потенции клеток эпителия к пролиферации в опытах с острым контактным дерматитом, «затухание» уровня пролиферации на 7 сутки (табл. 10, рис. 63).

Надо отметить, что в опытах с гелем «Эйковит» показатели содержания белка Ki-67 в клетках выстилающего пласта оказались разительно ниже, нежели в сериях без геля. Последнее может свидетельствовать о включении в состав регенерата клеток дифферонов некератоцитарного генеза. Сравнение с содержанием CD1 α на этапе 7 суток опыта подтверждает данное обстоятельство. При этом обращает на себя внимание факт значительного содержания клеток Лангерганса в формирующихся волосяных фолликулах, что указывает на активное участие компонентов волосяных фолликулов в регенерации кожи как органа (табл.9). Известно, что «вселение» эпидермальных макрофагов в состав пласта многослойного эпителия коррелирует со снижением митотической активности клеток в локусе CD1 α и формировании эпидермальных пролиферативных единиц (Мяделец О.Д., 2006; Ланичева А.Х. и др., 2013).

Заключительная стадия эксперимента также достоверно продемонстрировала более высокое содержание Ki-67 клеток в эпителии и дериватах при кожном варианте регенерации. При дермальном типе регенераторного процесса содержание Ki-67 позитивных клеток в составе эпителиального пласта поддерживалось на весьма низком уровне ($8,46 \pm 0,87$ в опытах с «Эйковитом»; $7,39 \pm 1,26$ – без «Эйковита»).

Динамика CD1 α -клеток, представленная в таблицах 5, 8, 9, демонстрирует, что конвергенция клеток Лангерганса характеризуется различными показателями количественного содержания и хроновектора. Выявление внутриэпидермальных макрофагов, начиная с 7 суток опыта, во всех эпителиальных структурах регенерата в сериях с «Эйковитом» и

смещение их конвергенции в регенерат в сериях без «Эйковита» на более поздние сроки демонстрирует зависимость состояния регенерирующего субстрата от локальных условий, складывающихся в зоне пораженного участка кожи.

Содержание CD3 клеточных форм с одной стороны демонстрирует трансформацию провизорного субстрата в дефинитивный, с другой свидетельствует о варианте регенераторного процесса. При кожном типе регенерации CD3-клетки в эпидермисе и дерме определяются на стадии 7 суток и поддерживают относительно высокие показатели на этапах эксперимента (табл.6,7). Дермальный тип характеризовался высоким уровнем содержания CD3-клеток, начиная после стадии 7 суток до конца эксперимента в структурах эпителиального и мезенхимного генезов в составе не дифференцированного тканевого композита ($24,63 \pm 2,51$ и $44,36 \pm 3,52$).

Таким образом, иммуногистохимические исследования подтвердили наше предположение о возможности реализации дивергенции органогенеза на примере заживления дефекта кожи.

Все результаты наших исследований на уровне описательной морфологии и морфометрических измерений доказывают объективность существования феномена дивергенции органогенеза. Однако имеется необходимость подтверждения наших положений с позиций более высоких уровней доказательства. В качестве «независимых экспертов» могут выступать направления высшей математики. Если для оценки количественных характеристик достоверности различных явлений (клеточная плотность, ядерно-цитоплазменные отношения, высота эпителиального пласта и т.п.), являющихся, по сути своей, одномоментными статическими процессами с динамично изменяющимися показателями, исследователи успешно используют статистические приемы, то для истинно динамических процессов (направленность морфогенезов, дивергенция, конвергенция) нам представляется возможным использование другого направления – анализ операций (раздел прикладной математики).

Некоторые исследования других научных сфер используют подобный набор, называемый «Теорией игр». «Игрой» называется процесс с наличием двух и более участников, основной целью которых является достижение наиболее выгодного для себя результата с помощью определенного набора действий («стратегий») (Васин А.А., 2005). Становится очевидным, что данное определение демонстрирует возможность применения этой теории в большинстве сфер обыденной и научной жизни. Поэтому появились дополнительные характеристики «игр» для оптимального выбора описания стратегий: антагонистические (когда «выигрыш» одного участника означает «проигрыш» для другого) и неантагонистические, кооперативные и некооперативные, позиционные, с полной информацией и нет, с нулевой и ненулевой суммой и т.д. (Мулен Э., 1985).

Мы считаем, что процессы становления первичной почки человека и птицы, а также образование регенерата кожи после травмирующего воздействия, можно отнести к кооперативным антагонистическим играм, так как только известных нам участников больше двух, а процесс становления функционирующего органа (мезонефрос и регенерат кожи), хоть и является «общей» целью всех участников процесса, в конечном счете, является примером анатагонистической игры «организм - состояние гомеостаза».

Нам представляется возможным применить определенный спектр теории игр для изучения феномена дивергенции морфологического субстрата и провизорной стадии органов, используя узкоспециализированный инструментарий – феномен «равновесия Нэша». Равновесием Нэша называется такой набор стратегий, в котором ни один участник системы не может увеличить свою «выгоду» от реализации возможностей, если другие участники своих стратегий не меняют. Иными словами, для достижения максимального эффективного результата все участники должны строго придерживаться выбранных стратегий, не меняя курса. Применительно к нашим исследованиям, можно считать, что такой результат – построение нормально функционирующих органов и систем, а генетически заложенные

компетенции клеток, феномен дивергенции и конвергенции морфологического субстрата на тканевом и органном уровне – набор стратегий. Более того, провизорные стадии органов мочеобразования, компонентов кожного регенерата после повреждающего воздействия, объективное существование которых доказано учеными Тюменской морфологической школы (Янин В.Л., 2000; Вихарева Л.В., 2009; Носова Н.П., 2010; Соловьев Г.С., 2011; Агафонова Н.А., 2012; Пантелеев С.М., 2014, Иванова Н.В., 2015), в свете математического представления являются своеобразными показателями «правильного» движения морфологического субстрата на пути к дефинитивному состоянию, то есть являются показателями эффективных стратегий.

Математической формой выражения процесса («игры») является следующее определение: «Игрой n лиц в нормальной форме называется набор $\langle N, U^1, \dots, U^n, g^1, \dots, g^n \rangle$, где $N = \{1, \dots, n\}$ – множество, содержащее n элементов, U^1, \dots, U^n – произвольные множества, g^1, \dots, g^n – функции, каждая из которых отображает произведение $U^1 \times \dots \times U^n$ в множество действительных чисел. Числа $i \in N$ интерпретируются как номера игроков, множество U^i представляет собой множество управлений игрока i , а функция g^i – его критерий. Набор $u = (u^1, \dots, u^n)$ управлений всех игроков будем называть ситуацией в рассматриваемой игре. Множество всех ситуаций $U^1 \times \dots \times U^n$ будем обозначать буквой U без индекса» (Васин А.А., 2005). В матричном выражении клеточные кооперации на пути становления органа должны принимать некоторые устойчивые формы, выраженные формулой:

$$w^j = \begin{cases} u^j, & \text{при } j \neq i, \\ v^j, & \text{при } j = i. \end{cases}$$

$u = (u^1, \dots, u^n)$ – ситуация, а $v^j \in U^j$ – управление i -го игрока. Символом $(u || v^j)$ обозначается такая ситуация $w = (w^1, \dots, w^n)$, где справедливо вышеуказанное матричное выражение.

Результаты наших исследований с позиции равновесия по Нэшу должны удовлетворять следующим условиям: при формировании

мезонефроса человека и птицы ($\langle N, U^1, \dots, U^n, g^1, \dots, g^n \rangle$) дивергентные точки развития (условные точки, в которых детерминация может быть направлена в ту или иную сторону) должны соответствовать условию для любого $i \in N$ и любого $v^i \in U^i$ выполняется неравенство $g^i(u \| v^i) \leq g^i(u)$. В конечном свете ситуацию равновесия можно определить с помощью нахождения эффективных точек. Дополнительные условия равновесия:

1). Стратегия $u \in U$, и соответствующий вектор выигрышей $(g^1(u), \dots, g^n(u))$ называются сильно эффективными, если не существует стратегии $v \in U$, которая *-слабо доминировала бы стратегию u . Тогда для нашего исследования $\langle N, U^1, \dots, U^n, g^1, \dots, g^n \rangle$ будет ставиться многокритериальная задача $\langle U^1 \times \dots \times U^n, h^1, \dots, h^n \rangle$, где функции h^i ($i=1, \dots, n$) определены условиями $h^i(u) = g^i(u) - \max_{v^i \in U^i} g^i(u \| v^i)$.

2). Ситуация u является ситуацией равновесия по Нэшу $\langle N, U^1, \dots, U^n, g^1, \dots, g^n \rangle$ тогда и только тогда, когда она является сильно эффективной в многокритериальной задаче $\langle U^1 \times \dots \times U^n, h^1, \dots, h^n \rangle$.

Иными словами, процесс становления первичной почки человека и птицы должен быть максимально «выгодным» для всех участников (и при развитии эмбриона человека, и при развитии зародыша птицы), иначе не имеет смысла достигать равновесных точек (провизорные стадии) с помощью различных стратегий (дивергентное развитие).

Все вышеуказанные условия в полной мере справедливы для мезонефроса, так как неправильное формирование морфологического субстрата в процессе становления мочевыделительной системы человека и птицы может привести к аномальному развитию (очаги гемопоэза в мезонефросе человека) и даже гибели зародыша. Что касается состояния формирования кожного регенерата после травмирующего воздействия, то данный процесс не всегда соответствует выше указанной теории. Это не противоречит нашим результатам, так как существуют механизмы, для которых найти равновесные по Нэшу точки невозможно. Необходимо только

уточнить, что, применительно к нашим исследованиям, мы стремились направить процесс заживления кожной раны в сторону реституции (использование геля «Эйковит» объективно (Иванова Н.В., 2015) способствовало «выбору» этой «стратегии» клеточными компонентами формирующегося регенерата), где равновесие по Нэшу справедливо.

ВЫВОДЫ

1. Феномен дивергенции органогенеза является детерминированной способностью морфологического субстрата и реализуется при развитии первичной почки человека, первичной почки птицы, репаративной регенерации в зоне дефекта кожи и в условиях имплантационного роста эпителия конъюнктивы в культурах “in vivo” по методу Ф.М. Лазаренко.
2. Дивергенция является облигатным универсальным вариантом морфогенеза при развитии провизорных и дефинитивных органов.
3. Формирование структурно-функциональных единиц провизорных органов мочеобразования осуществляется в соответствии с феноменом дивергенции органогенеза и хроновектором витального цикла первичной почки.
4. Промежуточная мезонефральная мезодерма является одним из оптимальных субстратов реализации дивергенции органогенеза. Феномен дивергенции лежит в основе формирования трех генераций нефронов и очагов гемопоеза при развитии первичной почки человека и первичной почки птицы.
5. Феномен дивергенции органогенеза при формировании мезонефральных телец подтверждается статистически достоверными различиями их размеров (площадь тельца) в нефронах I, II, III генераций первичной почки человека:
I – $3998,53 \pm 110,6 \text{ мкм}^2$
II – $5118,23 \pm 98,5 \text{ мкм}^2$ ($p < 0,05$)
III – $10052,42 \pm 264,4 \text{ мкм}^2$ ($p < 0,05$)
и первичной почки птицы:

I – $3513,7 \pm 90,9$ мкм² ($p < 0,05$)

II – $9832,11 \pm 339,9$ мкм² ($p < 0,05$)

III – $15336,1 \pm 373,2$ мкм² ($p < 0,05$)

6. Феномен дивергенции при развитии канальцевой части мезонефронов первичной почки человека и птицы проявляется аналогичной «направленностью» вектора построения стенки и её эпителиальной выстилки, что подтверждается морфометрическими данными: с 15 по 20 СК при развитии мезонефроса человека и на соответствующих сроках инкубации выводковой камеры при развитии первичной почки птицы высота эпителиоцитов стенки канальцев III типа изменяется волнообразно ($12,23 \pm 0,33 - 4,22 \pm 0,12 - 9,21 \pm 0,28$ у человека и $12,01 \pm 0,44 - 5,18 \pm 0,34 - 12,43 \pm 0,34$ у птицы). Данный эффект менее выражен для канальцев II типа ($10,24 \pm 0,53 - 8,63 \pm 0,36 - 12,32 \pm 0,42$ у человека и $12,81 \pm 0,36 - 10,16 \pm 0,25 - 14,85 \pm 0,18$ у птицы).

7. Репаративная регенерация кожи характеризуется проявлениями феномена дивергенции органогенеза и завершается полным восстановлением нарушенной структуры – реституцией (регенерация по кожному типу), либо субституцией (регенерация по дермальном типу).

8. Значительное снижение уровня белка Ki-67 на стадии 7 суток эксперимента ($18,37 \pm 0,62$ без «Эйковита» и $12,46 \pm 0,43$ с «Эйковитом» при термическом поражении; $16,23 \pm 0,32$ без «Эйковита» и $11,22 \pm 0,34$ с «Эйковитом» при химическом ожоге) в процессе заживления кожной раны свидетельствует о снижении пролиферативных процессов и позволяет классифицировать данный период как критический.

9. В культурах в организме дивергенция органогенеза реализуется в виде различных вариантов органотипического роста.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство. / Г.Г. Автандилов. - М.: Медицина, 1990.- 384с.
2. Аврунин А.С. Критический анализ теории механостата. Ч.II. Стабильность механо-метаболической среды скелета и гомеостатических параметров кальция организма / А.С. Аврунин, Л.К. Паршин, Б.Е. Мельников // Травматол. и ортопед. России. - 2013. - № 1. – С.127-137.
3. Аврунин А.С. Критический анализ теории механостата. Клинико-патогенетические аспекты реорганизации архитектуры скелета на разных этапах его развития / А.С. Аврунин, Л.К. Паршин, Б.Е. Мельников // Гений ортопедии. - 2013. - № 4. – С.96-102.
4. Аврунин А.С. Характеристики клеток остеобластной линии из костей, образовавшихся на месте хряща (длинные трубчатые кости) и соединительной ткани (кости черепа) / А.С. Аврунин, А.А. Докторов // Морфология. - 2016. – Т.149. - № 1. – С.7-14.
5. Агафонова Н.А. Критические стадии в развитии провизорного органа / Н.А. Агафонова, В.Л. Янин, Г.С. Соловьев и др. // Медицинская наука и образование Урала. - 2011. - № 1. - С.51-54.
6. Агафонова Н.А. Структурная и морфометрическая характеристика нефронов разных генераций первичной почки птицы и человека: автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук (03.03.04) / Н.А. Агафонова. - Оренбург, 2012. – 22с.
7. Анохин П.К. Избранные труды. Философские аспекты теории функциональной системы / П.К. Анохин. - М.: Наука, 1978. – 400с.
8. Базитов А.А. Содержание и объемы понятий «дифференцировка», «специализация», «детерминация» / А.А. Базитов // Арх. анат., гистол., эмбр. - 1979. - № 12. - С.87-98.
9. Базитов А.А. Принципы определения и классификация тканей / А.А. Базитов // Арх. анат., гистол., эмбр. - 1982. - № 6. - С.92-100.

10. Бажанов А.Н. Свойства и особенности пищеводного эпителия / А.Н. Бажанов. - Алма-Ата: «Наука» КазССР, 1978. – 200с.
11. Банин В.В. Terminologia histologica. Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов / В.В. Банин. – М.:ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 272с.
12. Банин В.В. Морфогенез клеточных соединений: от клеток к тканям / В.В. Банин // Морфология. - 2013. – Т.11. - № 5. – С.62.
13. Баскевич М.Я. Вопросы регенерации, остеорепарации и лечения переломов (теоретические аспекты фрактурологии) / М.Я. Баскевич. - Тюмень: Вектор Бук, 1999. - 176с.
14. Баскевич М.Я. Закрытый интрамедуллярный остеосинтез в современных модификациях и его место в лечении переломов: автореф. дисс. на соиск. уч.степ.док.мед.наук. / М.Я. Баскевич. - Тюмень, 2000. - 41с.
15. Бирюков Д.А. Эволюционно-морфологические и физиологические основы развития советской медицины / Д.А. Бирюков, В.П. Михайлов. - Л.: Медицина, 1967. - 236с.
16. Богданов А.В. Структурная характеристика аденогипофиза человека в эмбриональном периоде: автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук. (03.00.25) / А.В. Богданов. - Тюмень, 2005. – 25с.
17. Брусиловский А.И. Материалы к оценке темпов гистогенеза производных трех зародышевых листков в раннем эмбриогенезе человека. Сообщение 1: 4-5 неделя развития / А.И. Брусиловский, Л.С. Георгиевская, Б.В. Савчук и др. // Вопросы морфологии в теоретической и клинической медицине: сб. статей. - Симферополь, 1982. – С.53-61.
18. Брусиловский А.И. Некоторые итоги изучения досомитных стадий эмбриогенеза у человека *in vivo* / А.И. Брусиловский, Н.П. Барсуков, А.Ф. Мирошникова и др // Арх. анат., гистол. и эмбриол. - 1986.- № 11.- С.86 - 93.

19. Вараксин А.А. Локализация пептидного морфогена гидры в нейронах мозга у человека / А.А. Вараксин, В.А. Виноградов, П.А. Мотавкин и др. // Арх. анат. - 1987. – Т.93. – № 9. – С.34-36.
20. Васин А.А. Теория игр и модели математической экономики / А.А. Васин, А.В. Морозов. - М.: МАКС Пресс, 2005. - 272с.
21. Вихарева Л.В. Закономерности формирования почки человека в эмбриональном развитии: автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук (14.00.02) / Л.В. Вихарева. - Тюмень, 1999. – 25с.
22. Вихарева Л.В. Морфометрическая характеристика отделов канальцев нефронов почки крысы после односторонней нефрэктомии и аутоимплантации почечной ткани / Л.В. Вихарева, С.М. Пантелеев // Морфологические ведомости. – 2009а. – Т.1. - № 1-2. – С.10-12.
23. Вихарева Л.В. Закономерности нефрогенеза в процессе формирования окончательной почки человека в пренатальном периоде онтогенеза: автореф. дисс. на соиск. уч. степ. док. мед. наук (14.00.02) / Л.В. Вихарева. - Тюмень, 2009б. - 46с.
24. Войтенко В.П. Системные механизмы развития и старения / В.П. Войтенко, А. М. Полухов. - Л.: «Наука», Ленингр. отделение, 1986. – 182с.
25. Волкова О.В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / О.В. Волкова, М.И. Пекарский. - М.: Медицина, 1976. – 416с.
26. Волкова О.В. Морфогенетические основы развития и функции яичников / О.В. Волкова, Т.Г. Боровая. - М., 1999. - 252с.
27. Володина Е.П. Гистофизиология эпителия аденогипофиза в культурах в организме / Е.П. Володина // Морфогенез и регенерация: сб.статей. - Тюмень, 1970. – С.39-44.
28. Волощенко А.А. О закономерностях гистогенеза почечного эпителия / А.А. Волощенко. - Актуальные вопросы медицины: сб. статей. - Барнаул, 1970. - С.172-176.

29. Галустян Ш.Д. Строение зубной железы / Ш.Д. Галустян. - М.: Наука, 1949.- 198с.
30. Гаршин В.Г. Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение и отношение к проблеме рака / В.Г. Гаршин. - М., 1939. – 140с.
31. Георгиев И. Ембриология на човека / И. Георгиев. - София: Медицина и физкультура, 1975. – 163с.
32. Гиновкер А.Г. О взаимодействии тканевых систем в имплантатах / А.Г. Гиновкер, Г.С. Соловьев // Бюлл. exper. биол. и мед. - 1972. – Т.74. - № 8. – С.89-92.
33. Гузенкова Д.В. Мезонефральногонадный комплекс человека в эмбриональном периоде пренатального онтогенеза / Д.В. Гузенкова, А.А. Вотинцев, Г.С. Соловьев и др. // Медицинская наука и образование Урала. - 2016. – Т.17. - № 1(85). – С.41-45.
34. Демченко И.А. Морфологические особенности становления сердца человека в пренатальном онтогенезе / Демченко И.А. // Вісник проблем біології і медицини. - 2014. - № 1. – С.242-244.
35. Детлаф Т.А. Объекты биологии развития / Т.А. Детлаф. - М.: Наука, 1975. – 571с.
36. Дунаев П.В. Экспериментальные модели органогенеза и дифференцировки тканей / П.В. Дунаев, Г.С. Соловьев, О.З. Мкртчян и др. - Свердловск: СМи, ТМи, Тюм. отд-е ВНОАГЭ, 1976. – 134с.
37. Дунаев П.В. Имплантационный рост нефрогенной ткани и эпителия канальцев нефрона почки в культурах в организме / П.В. Дунаев, Г.С. Соловьев, С.М. Пантелеев // Бюлл. exper. биол. и мед. - 1977. – Т.84. - № 10. - С.477-480.
38. Дунаев П.В. Органоспецифическая детерминация и дифференцировка генетически родственных тканей в онтогенезе и регуляция тканевых процессов / П.В. Дунаев // Закономерности морфогенеза и регуляции

тканевых процессов в нормальных, экспериментальных и патологических условиях: сб. научных трудов. - Тюмень: «Вектор-Бук», 1998. – С.5-6.

39. Заварзин А.А. Об эволюционной динамике тканей / А.А. Заварзин. - Арх. биол. Наук. - 1934. - Т.36. - № 1. – С.3-64.

40. Заднипрный И.В. Особенности апоптоза кардиомиоцитов плода в условиях острой антенатальной гипоксии / И.В. Заднипрный, О.С. Третьякова, Т.П. Сатаева // Таврический медико-биологический вестник. - 2014. – Т.17. - № 2(66). – С.54-58.

41. Засадкевич Ю.М. Роль молекулы клеточной адгезии E-кадгерина в онтогенезе человека в норме и патологии / Ю. М. Засадкевич, С. В. Сазонов // Морфология - 2014. - Т.146. - № 5. - С.78-82.

42. Иванова Н.В. Феномен провизорности при репаративной регенерации кожи: автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук (03.03.04; 14.03.01) / Н.В. Иванова. - Тюмень, 2015. – 22с.

43. Идрисов Р.А. Динамика структурных преобразований производных жаберного аппарата, промежуточного мозгового пузыря и стомодеума человека в эмбриональном периоде пренатального онтогенеза: автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук (03.03.04; 14.03.01). - Тюмень, 2016. – 23с.

44. Каленова Л.Ф. Закономерности функционирования иммунной системы в динамике формирования системы «паразит-хозяин» на модели описторхозной инвазии / Л.Ф. Каленова // Медицинская наука и образование Урала. - 2006. – Т.7. - № 2. – С.120-128.

45. Казачкина Н.Н. Характеристика модели опухолевого роста, предназначенной для оценки апоптоза *in vivo* / Н.Н. Казачкина, В.В. Жердева, И.Г. Меерович и др. // Современные проблемы науки и образования: сб. статей. - Пенза: Издательский дом «Академия Естествознания», 2013. - № 4. – С.1-7.

46. Каплунова О.А. Юкстамедуллярный путь кровотока в почке (сравнительно-анатомический и возрастной аспекты) / О.А. Каплунова // Морфология. - 2015. – Т.147. - № 1. – С.53-58.

47. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцева. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552с.
48. Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки) / А.Г. Кнорре. - Л.: Медицина, 1971. – 432с.
49. Ковалева О.В. Аутофагия: клеточная гибель или способ выживания? / О.В. Ковалева, М.С. Шитова, И.Б. Зборовская // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2015. – Т.7. – №.2. – С.103-113.
50. Козлов С.В. Хронологічні та топологічні особливості будови судинної системи передсердь упродовж пренатального періоду онтогенезу /С.В. Козлов // ScienceRise. - 2015. – Т.3. - № 11(16). – С.54-59.
51. Колесников Л.Л. Развитие, возрастные изменения и аномалии органов человека. Учебное пособие / Л.Л. Колесников, А.В. Чукбар. - М.: «Медицина XXI», 2004. – 144с.
52. Кошарный В.В. Особенности формообразования стенки сердца и его пространственной организации на этапах пренатального онтогенеза / В.В. Кошарный // Науковий вісник Міколаївського державного університету імені В.О. Сухомлинського. Серія: Біологічні науки. - 2014. – Т.6. - № 3. – С.132-138.
53. Кричинская Е.Б. Процессы деструкции головной и первичной почек куриного эмбриона / Е. Б. Кричинская // Арх. анат. - 1965. – Т.48. - № 3. - С.91-98.
54. Кулаева В.В. Морфометрическая и гистохимическая характеристика щитовидной железы при воздействии пептидного морфогена гидры / В.В. Кулаева, В.Л. Быков // Морфология. - 2016. – Т.149. - № 1. – С.64-68.
55. Лазаренко Ф.М. Закономерности роста и превращений тканей и органов в условиях культивирования (имплантации) их в организме / Ф.М. Лазаренко. - М.: Медгиз, 1959. - 396с.
56. Ланичева А.Х. Посттравматическая регенерация кожи: монография / А. Х. Ланичева, В. В. Семченко, Х. Х. Мурзабаев. - Омск, Уфа, 2013. - 146с.

57. Лебедев О.А. Влияние пептидного морфогена гидры, его аналога и фрагментов на синтез ДНК в эпителии и гладкомышечных клетках трахеи новорожденных белых крыс / О.А. Лебедев, С.С. Тимошин, А.Ю. Рубина // Бюлл. exper. биол. - 2000. – Т.129. - № 6. – С.646-648.
58. Мазалов В.В. Математическая теория игр и приложения / В.В. Мазалов. - Москва – Краснодар: Лань, 2010. – 446с.
59. Майбородин И.В. Морфологический анализ результатов введения аутологичных стволовых стромальных клеток костномозгового происхождения в рубец матки крыс / И.В. Майбородин, Н.В. Якимова, В.А. Матвеева и др. // Морфология. - 2010. – Т.138. – № 6. – С.47-55.
60. Майбородин И.В. Особенности реакции тканей крыс на внутрибрюшинные имплантаты из биodeградируемого полигидроксиалканоата / И.В. Майбородин и др. // Морфология. - 2011. – Т.139. - № 2. – С.62-66.
61. Майбородин И.В. Ангиогенез в тканях после введения стромальных стволовых клеток костномозгового происхождения рядом с тромбированной веной эксперименте / И.В. Майбородин, В.В. Морозов, Я.В. Новикова и др. // Морфология. - 2015. – Т.148. - № 4. – С.12-18.
62. Маргарян А.В. Провизорные органогенезы при развитии первичной почки человека / А.В. Маргарян, В.А. Шидин, Д.А. Мухмедьяров и др. // Морфологические ведомости. - 2013. - № 4. – С.6-14.
63. Маргарян А.В. Провизорные органогенезы на стадиях витального цикла первичной почки птицы / А.В. Маргарян, В.А. Шидин, Д.А. Мухамедьяров и др. // Морфологические ведомости. - 2014. - № 1. – С.54-61.
64. Маркелова П.П. Структурная, морфометрическая и иммуногистохимическая характеристика кожного регенерата и иммунокомпетентных органов на фоне локального воздействия температурного фактора (экспериментальное исследование): автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. биол. наук (03.03.04) / П.П. Маркелова. - Тюмень, 2014. – 22с.

65. Мельман Е. П. Дифференциация компонентов фильтрационного барьера почки человека в пренатальном периоде развития / Мельман Е.П., Шутка Б.В. // Архив анатомии. - 1981. — Т.80. - № 1. — С.56-64.
66. Миллер Л.Г. Регенерация кожи в условиях экспериментального дерматита и на фоне лечения препаратами «Эйковит»: автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук (03.00.25) / Л.Г. Миллер. - Тюмень, 2004. – 22с.
67. Михайлов В.П. Тканевой гомеостаз и его механизмы / В.П. Михайлов, Г.С. Катинас // Арх. анат., гистол., эмбр. - 1984. – Т.87. - № 9. - С.5-13.
68. Милованов А.П. Внутриутробное развитие человека / А.П. Милованов, С.В. Савельев. - М.: МДВ, 2006. – 384с.
69. Молокова О.А. Морфогенез анастомозов желудочно-кишечного тракта (экспериментальное исследование): автореф. дисс. на соиск. уч. степ. док. мед. наук (14.00.15) / О.А. Молокова. – Челябинск, 2009. – 46с.
70. Молокова, С.А. Характеристика провизорного морфогенеза промежуточной мезодермы млекопитающих на примере органогенеза первичной почки белой беспородной крысы (*Rattus Norvegicus*): автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. биол. наук (03.03.04) / С.А. Молокова. - Томск, 2010. – 21с.
71. Молчанова В.В. Дифференцировка эпителиев канальцев первичной и вторичной почки у кролика / В.В. Молчанова // Архив анат., гистол. и эмбриол. - 1972. – Т.63. - № 8. – С.106-116.
72. Молчанова В.В. Соотношение дифференцировки эпителиев провизорной и дефинитивной почек у позвоночных / В.В. Молчанова // Архив анат., гистол. и эмбриол. - 1975. – Т.68. - № 6. – С.97-101.
73. Мяделец О.Д. Морфофункциональная дерматология / О.Д. Мяделец, В.П. Адаскевич. - М.: Медицинская литература, 2006. – 734с.
74. Носова Н.П. Сравнительная характеристика морфогенеза первичной почки птицы и человека: автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук (03.03.04) / Н.П. Носова. - Тюмень, 2010. - 22с.

75. Пантелеев С.М. Морфометрические характеристики нефронов почки в онтогенезе и эксперименте: автореф. дисс. на соиск. уч. степ. док. мед. наук (14.00.02) / С.М. Пантелеев. - Москва, 1994. – 36с.
76. Пантелеев С.М. Метанефрос (нефроногенез) / С.М. Пантелеев, Л.В. Вихарева, Г.С. Соловьев и др. - Тюмень: Феликс, 2006. – 164с.
77. Пантелеев С.М. О провизорном характере тканевого уровня организации живых систем / С.М. Пантелеев, Г.С. Соловьев, В.Л. Янин // Морфология. - 2008. – Т.133. - № 3. - С.84-85.
78. Пантелеев С.М. Имплантационный рост и провизорность / С.М. Пантелеев, Г.С. Соловьев, В.Л. Янин и др. - Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2014. – 160с.
79. Петренко В.М. Основы эмбриологии. Вопросы развития в анатомии человека / В.М. Петренко. - СПб: СПбГМА, ДЕАН, 2003. – 400с.
80. Погорелов Ю.В. Гистологическая концепция ткани в аспекте теории функциональных систем / Ю.В. Погорелов // Арх. анат., гистол., эмбр. - 1986. – Т.84. - № 8. - С.87-91.
81. Пэттен Б.М. Эмбриология человека / Б.М. Пэттен. - М.: Медгиз, 1959. – 767с.
82. Репин В.С. Обратимые эпителио-мезенхимальные трансформации клеток в эмбриогенезе и постнатальном обновлении тканей / В.С. Репин, И.Н. Сабурин // Гены и клетки. - 2006. – Т.1. - № 3. – С.64-72.
83. Репин В.С. Обратимые эпителио-мезенхимальные трансформации клеток в эмбриогенезе и постнатальном обновлении тканей / В.С. Репин, И.Н. Сабурин // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. - 2007. – Т.1. - № 3. – С.64-72.
84. Рольник В.В. Биология эмбрионального развития птиц / В.В. Рольник. - М.: Наука, 1968. – 425с.
85. Савельев С.В. Стадии эмбрионального развития мозга человека / С.В. Савельев. - М.: ВЕДИ, 2002. – 112с.

86. Северцов А.Н. Морфологические закономерности эволюции / А.Н. Северцов. - М.: Издательство АН СССР, 1939. – 610 с.
87. Семченко В.В. Методологические аспекты изучения гистогенеза у человека и животных / В.В. Семченко, С.С. Степанов, Л.П. Тельцов и др. // Морфологические ведомости. - 2013. - № 4. – С.69-75.
88. Семченко Ю.П. Изменения эпителия глотки при культивировании в организме / Ю.П. Семченко // Бюлл. exper. биол. и мед. - 1968. – Т.92. - № 7. – С.97-100.
89. Скибо Ю.В. Индукция аутофагии в Т-лимфоцитах периферической крови больных atopической бронхиальной астмой / Ю.В. Скибо, А.А. Пономарева, И.Д. Решетникова и др. // Гены и клетки. - 2012. – Т.7. – № 3. – С.146-150.
90. Смышляева, Р.К. Структурная и морфометрическая характеристика нефрогенеза провизорного органа – первичной почки птицы (на примере домашней курицы *Galus Domesticus L.*): автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. биол. наук (03.00.25) / Р.К. Смышляева. - Томск, 2006. – 18с.
91. Соловьев Г.С. Гистохимическая и структурная характеристика роста и превращения хрящевой ткани в культурах в организме / Г.С. Соловьев // Бюлл. эксп. биол. и мед. - 1968. – Т.65. - № 10. – С.88-91.
92. Соловьев Г.С. Дивергентная дифференцировка скелетогенной ткани в имплантатах / Г.С. Соловьев // Бюлл. эксп. биол. и мед. - 1969. – Т.70. - № 3. – С.78-81.
93. Соловьев, Г.С. Принцип провизорности в морфогенезах. / Г.С. Соловьев, В.Л. Янин, В.Д. Новиков и др. - Тюмень: Издательский центр «Академия», 2004. – 127с.
94. Соловьев Г.С. Феномен провизорности в гисто-, органо- и системогенезах / Г.С. Соловьев, В.Л. Янин, С.М. Пантелеев и др. // Морфология. - 2011. - Т.140. - № 5. - С.8-12.
95. Соловьев Г.С. Феномен провизорности как научная проблема в исследованиях ученых тюменской и ханты-мансийской морфологической

школы / Г.С. Соловьев, С.М. Пантелеев, Ю.В. Алексеева и др. // Актуальные вопросы современной фундаментальной и клинической медицины: сб. научных трудов. - Ханты-Мансийск, 2014. – С.177-182.

96. Соловьев, Г.С. Феномен конвергенции производных различных дифферонов при развитии органов смешанного генеза / Г.С. Соловьев, В.Л. Янин, С.М. Пантелеев и др. // «Учение о тканях. Гистогенез и регенерация»: сб. научных трудов. – М.: Вопросы морфологии XXI века, 2015. – Вып. 4. – С.60-65.

97. Стадников А.А. Гипоталамические факторы регуляции процессов роста, пролиферации и цитодифференцировки эпителия аденогипофиза / А.А. Стадников. - Екатеринбург: УрО РАН, 1999. – 140с.

98. Стадников А.А. Экспериментально-гистологические и клинические аспекты реконструктивной офтальмохирургии (новые подходы с позиций доказательной медицины) / А.А. Стадников, В.Н. Канюков. - Оренбург: Изд-во ИПК ОГУ, 2006. - 128с.

99. Стадников А.А. Введение в эмбриологию / А.А. Стадников, Н.Н. Шевлюк. - Оренбург: Изд-во Оренбургской медакадемии, 2009.- 269с.

100. Станек И. Эмбриология человека / И. Станек. - Братислава: «ВЕДА», 1977. – 499с.

101. Струихина О.В. Структурная и морфометрическая характеристика яичника человека в эмбриональном и плодовом периодах: автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук (03.00.25) / О.В. Струихина. - Тюмень, 2006. – 22с.

102. Судаков К.В. Системогенез / К.В. Судаков. - М.: Медицина, 1980. – 278с.

103. Туманский В.А. Гиперпластические полипы желудка: иммуногистохимическая характеристика пролиферации и апоптоза / В.А. Туманский, Т.А. Христенко // Патология. - 2014. - № 3(32). – С.96-99.

104. Тяжелова В.Г. Закономерности регулирования митохондриального апоптоза нейтрофилов / В.Г. Тяжелова // *Фундаментальные исследования*. - 2013. – № 8. – С.108-113.
105. Фалин Л.И. Эмбриология человека. Атлас / Л.И. Фалин. - М.: Медицина, 1976. – 544с.
106. Фаллер Д.М. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей / Д.М. Фаллер, Д. Шилдс. – М.: «Бином», 2014. – 256с.
107. Хлопин Н.Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии. / Н.Г. Хлопин. - М.-Л.: Изд. АН СССР, 1946. - 632с.
108. Хлыстова З.С. Гистологические исследования кожи овец и кур в норме и экспериментальной патологии: автореф. дисс. на соиск. уч. степ. док. биол. наук / З.С. Хлыстова. - Чкалов, 1953. – 46с.
109. Хлыстова З.С. О закономерностях регенерации хряща в условиях его культивирования / З.С. Хлыстова // *Бюлл. exper. биол. и мед.* - 1961. – Т.50. - № 4. – С.118-121.
110. Хлыстова З.С. Морфология эпителия переднего отдела пищеварительной и дыхательной систем / З.С. Хлыстова. - М.: «Медицина», 1971а. – 117с.
111. Хлыстова З.С. Общие закономерности морфогенеза эпителия органов головной кишки человека в онтогенезе / З.С. Хлыстова, А.Н. Бажанов // *Морфология эпителия переднего отдела пищеварительной и дыхательной систем: сб. статей*. - М.: Медицина, 1971б. – С.5-22.
112. Чермных Э.С. Культивированные клетки волосяного фолликула человека способны встраиваться в структуру кожи *in vivo* / Э.С. Чермных, Н.В. Радюхина, П.Н. Руткевич и др. // *Цитология*. - 2010. – Т.52. - № 3. – С.219-224.
113. Шидин В.А. Дивергенция органогенеза на этапах витального цикла провизорного органа и провизорной стадии формирования кожного регенерата / В.А. Шидин, А.В. Маргарян, Г.С. Соловьев и др. // «Актуальные

вопросы морфологии»: сб. научных трудов. - Кишинэу, Республика Молдова, 2015. - С.415-418.

114. Шилин К.О. Морфогенез стомодеума и его производных в эмбриональном периоде пренатального онтогенеза у человека: автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук (03.03.04; 14.03.01) / К.О. Шилин. - Тюмень, 2010. – 24с.

115. Шмальгаузен И.И. Значение корреляций в эволюции животных / И.И. Шмальгаузен // Сб. памяти акад. А.Н. Северцова. Труды ин-та эвол. морф., 1939. - Т.1. – С. 175-230.

116. Шурыгина О.В. Морфологическое исследование особенностей тканевого состава стенки влагалища млекопитающих / О.В. Шурыгина, Н.В. Ямщиков, О.Н. Тулаева // Морфология. - 2014. – Т.145. - № 3. – С.229.

117. Юсупова Л.Р. Особенности пренатального воздействия стероидных половых гормонов на дефинитивную морфологию яичников в эксперименте / Юсупова Л.Р., Р.Т. Сулайманова, Т.Р. Магадеев и др. // Морфология. - 2014. – Т.145. - № 3. – С.231.

118. Якимов А.А. Анатомические особенности медиальной сосочковой мышцы правого желудочка в сердце плода человека / А.А. Якимов // Морфология. - 2014. – Т.145. - № 3. – С.232.

119. Янин В.Л. Мезонефрос / В.Л. Янин, П.В. Дунаев, Г.С. Соловьев и др. - Екатеринбург: УрО РАН, 2000. – 130с.

120. Янин В.Л. Структурные особенности нефронов первичной почки у грызунов / В.Л. Янин, С.А. Гольцман, Ю.В. Алексеева // Морфология. - 2014. – Т.145. - № 3. – С.233.

121. Янина Д.В. Состояние сосудистого компонента на этапах витального цикла мезонефрального тельца человека / Д.В. Янина // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2012. – Т.18. – № 5. – С.38-39.

122. Ярыгин К.Н. Регенеративная биология и медицина. Книга II. Клеточные технологии в терапии болезней нервной системы / К.Н. Ярыгин,

В.П. Пузырев, В.Н. Ярыгин и др. - Екатеринбург – Москва – Омск – Томск – Ханты-Мансийск: Омская областная типография, 2015. – 360с.

123. Barasch, J. Mesenchymal to epithelial conversion in rat metanephros is induced by LIF / J. Barasch, J. Yang, C.B. Ware et al. // PubMed-indexed for MEDLINE (US National Library of Medicine National Institutes of Health). - 1999. – V. 99. – № 4. – P.377.

124. Bhattacharya, S. Cyclin-dependent kinases regulate apoptosis of intestinal epithelial cells / S. Bhattacharya, R. M. Ray, L. R. Johnson // Apoptosis. - 2014. - V. 19. – № 3. – P.451–466.

125. Bischoff D.S. CXC receptor knockout mice: Characterization of skeletal features and membranous bone healing in the adult mouse / D.S. Bischoff, T. Sakamoto, K. Ishida et al. // Bone. - 2011. – V.48. - № 2. – P.267-274.

126. Boyde A. Human cranial bone structure and the healing of cranial bone grafts: a study using backscattered electron imaging and confocal microscopy / A. Boyde // Anat. Embryol. - 1990. – V.181. - № 3. – P.235-251.

127. Cadena E.A. Variation in osteocytes morphology vs bone type in turtle shell and their exceptional preservation from the Jurassic to the present / E.A. Cadena // Bone. - 2012. – V.51. - № 3. – P.614-620.

128. Clavier A. Apoptosis in Drosophila: which role for mitochondria? / A. Clavier, A. Rincheval-Arnold, J. Colin et al. // Apoptosis. - 2015. – V.21. - № 3. – P.239-251.

129. De Vries W.N. Maternal β -catenin and E-cadherin in mouse development / W.N. De Vries, A.V. Evsikov, B.E. Haac et al. // Development. - 2004. – V.131. - № 18. – P.4435-4445.

130. Di Talia S. Posttranslational control of Cdc25 degradation terminates Drosophila's early cell-cycle program / S. Di Talia, R. She, S.A. Blythe et al. // Curr Biol. - 2013. – V.23. - № 2. – P.127-132.

131. Ding M. Age variations in the properties of human tibial trabecular bone and cartilage / M. Ding // Acta. Orthop. Scand. - 2000. – № 292. – Suppl. - P.1-45.

132. Duren D.L. Cortical bone health shows significant linkage to chromosomes 2p, 3p and 17q in 10-year-old children / D.L. Duren, J. Blangero, R.J. Sherwood et al. // *Bone*. - 2011. – V.49. - № 6. – P.1213-1218.
133. Ferreira F.C. Four cases of cell cannibalism in highly malignant feline and canine tumors / F.C. Ferreira, M.J. Soares, S. Carvalho et al. // *Diagn Pathol*. - 2015. – № 10. – P.199.
134. Frost H.M. Muscle, bone and the Utah paradigm: a 1999 overview / H.M. Frost // *Med. Sci. Sports Exerc*. - 2000. – V.32. - № 5. – P.911-917.
135. Frost H.M. New targets for the studies of biomechanical, endocrinologic, genetic and pharmaceutical effects on bones: bone's “nephron equivalents”, muscle, neuromuscular physiology / H.M. Frost // *J. Musculoskelet. Res*. - 2000. – V.4. - № 2. – P.67-84.
136. Frost H.M. Why the ISMNI and the Utah paradigm? Their role in skeletal and extraskeletal disorders / H.M. Frost // *J. Musculoskelet. Neur. Int*. - 2000. – V.1. - № 1. – P.5-9.
137. Gilbert S.F. *Developmental biology* – 8th ed. p. cm. / S.F. Gilbert. - Sinauer Associates, Inc. Publishers Sunderland, Massachusetts USA, 2006. – 819p.
138. Goldberg A.D. Epigenetics: a landscape takes shape / A.D. Goldberg, C.D. Allis, E. Bernstein // *Cell*. - 2007. – V.128. - № 4. – P.635-638.
139. Gu Y. Middle-term outcome of autologous bone marrow mononuclear cells transplantation for treatment of lower limb ischemia / Y. Gu, J. Zhang et al. // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. - 2009. – V.23. - № 3. – P.341-344.
140. Gurdon J.B. The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles / J.B. Gurdon // *Journal of Embryology and Experimental Morphology*. - 1962. – № 10. – P.622-640.
141. Halbleb J.M. Cadherins in development: cell adhesion, sorting and tissue morphogenesis / J.M. Halbleb, W.J. Nelson // *Genes Dev*. - 2006. – V.20. - № 23. – P.3199-3214.

142. Hashimoto H. Analysis of cardiomyocyte movement in the developing murine heart / H. Hashimoto, S. Yuasa, H. Tabata et al. // *Biochim. Biophys. Res. Commun.* - 2015. – V.464. - № 4. – P.1000-1007.
143. Hay E.D. Development of the vertebrate cornea / E.D. Hay // *Inf. Rev. Cytol.* - 1980. – № 63. – P.263-312.
144. Hamilton W.I. Human Embryology / W.I. Hamilton, I.D. Boyd, H.W. Mossman. - Baltimore: The Williams and Wilkins Company, 1972. – 646p.
145. Heancy R.P. Неадекватное значение пиковой костной массы / R.P. Heancy, V. Matkovic // *Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение: сб. статей.* - СПб., 2000. – С.135-152.
146. Kobayashi T. Wnt4-transformed mouse embryonic stem cells differentiate into renal tubular cells / T. Kobayashi, H. Tanaka, H. Kuwana et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2005. – V.336. - № 2. – P.585–595.
147. Larsen W.J. Human embryology 2nded / W.J. Larsen. - Churchill Livingstone Inc., 1997. – 512p.
148. Li X.Q. Effects of bone marrow-derived endothelial progenitor cell transplantation on vein microenvironment in a rat model of chronic thrombosis / X.Q. Li, Q.Y. Meng, H.R. Wu // *Chin. Med. J. (Engl).* - 2007. – V.120. - № 24. – P.2245-2249.
149. Liu G.Q. Anti-apoptosis effects of vascular endothelial cadherin in experimental corneal neovascularization / G.Q. Liu, H.Y. Wu, J. Xu et al. // *Int J Ophthalmol.* - 2015. - V.8. - № 6. – P.1083-1088.
150. Lovejoy C.O. Developmental biology and human evolution / C.O. Lovejoy, M.A. McCollum, P.L. Reno et al. // *Annu. Rev. Anthropol.*-2003.–V.32.–P.85-109.
151. Maiborodin I. Angiogenesis in rat uterine scar after introduction after autologous mesenchymal stem cells of bone marrow origin / I. Maiborodin, N. Yakimova, V. Matveeva et al. // *J. Biomedical Science and engineering.* - 2011. – V.4. - № 3. – P.164-172.

152. Meng Q.Y. Transplantation of VEGF165-gene-transfected endothelial progenitor cells in the treatment of chronic venous thrombosis in rats / Q.Y. Meng, X.Q. Liu, X.B. Yu et al. // *Chin. Med. J. (Engl)*. - 2010. – V.23. - № 4. – P.471-477.
153. Mirabella N. The valva portallis renalis in the duck (*Anas Platyrhynchos*) / N. Mirabella, V. Eposito, G.V. Pelagalli // *Acta Anat.* - 1996. – V.157. - № 2. – P.151-158.
154. Modarai B. Endothelial progenitor cells are recruited into resolving venous thrombi / B. Modarai, K.G. Burnand, B. Sawyer // *Circulation*. - 2005. - V.111. - № 20. - P.2645-2653.
155. Narayanan K. Human embryonic stem cells differentiate in to functional renal proximal tubular-like cells / K. Narayanan, K.M. Schumacher, F. Tasnim et al. // *Kid. Intern.* - 2013. – V.83. – № 4. - P.593–603.
156. Nash J.F., Jr. Equilibrium points in N-person games / Jr., J.F. Nash // *Proc. N.A.S.* - 1950. – V.36. - № 1. – P.48-49.
157. Niessen C.M. Molecular components of the adherens junction / C.M. Niessen, C.J. Gottardi // *Biochim. Biophys. Acta.* - 2008. – V.1778. - № 3. – P.562-571.
158. Nowlan N. Mechanobiology of embryonic limb development / N. Nowlan, P. Murphy, P.J. Prendergast // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* - 2007. – V.1101. – P.389-411.
159. Nusslein-Volhard C. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila* / C. Nüsslein-Volhard, E. Wieschaus // *Nature*. - 1980. – V. 287. - № 5785. – P.795–801.
160. O’Rahilly R. Developmental stages in human embryos / R. O’Rahilly, F. Muller. - Washington: Carnegie Inst., 1993. – 306p.
161. Oral O. Physiological and pathological significance of the molecular cross-talk between autophagy and apoptosis / O. Oral, Y. Akkoc, O. Bayraktar et al. // *Histol Histopathol.* - 2016 – V.31. - № 5. – P.479-498.

162. Park J.-S. Wnt/beta-catenin signaling regulates nephron induction during mouse kidney development / J.-S. Park, M.T. Valerius, A.P. McMahon // *Development*. - 2007. – V.134. - № 13. – P.2533–2539.
163. Pietilä I. Wnt5a deficiency leads to anomalies in ureteric tree development, tubular epithelial cell organization and basement membrane integrity pointing to a role in kidney collecting duct patterning / I. Pietilä, R. Prunskaitė-Hyyryläinen, S. Kaisto et al. // *Plos One*. - 2016. – V.11. - № 1: e0147171. doi:10.1371/journal.pone.0147171.
164. Rawlinson S.C.F. Calvarial and limb bone cells organ and monolayer culture do not show the same early responses to dynamic mechanical strain / S.C.F. Rawlinson, J.R. Mosley, R.F.L. Suswillo et al. // *J. Bone Miner. Res.* - 1995. – V.10. - № 8. – P.1225-1232.
165. Ren X., Differentiation of murine embryonic stem cells toward renal lineages by conditioned medium from ureteric bud cells in vitro / X. Ren, J. Zhang, X. Gong et al. // *Acta Biochim. Biophys. Sin.* - 2010. – V.42. - № 7. – P.464–471.
166. Reuter C.W. Targeting the Ras signaling pathway: a rational, mechanism-based treatment for hematologic malignance? / C.W. Reuter, M.A. Morgan, L. Bergman // *Blood*. - 2000. – V.96. - № 5. – P.1655-1669.
167. Robert B. Evidence that embryonic kidney cells expressing Flk-1 are intrinsic, vasculogenic angioblasts / B. Robert, P.L. St. John, D.P. Hyink et al. // *Am. J. Physiol.* - 1996. – V. 271. - № 3. – Part 2. – P.744–753.
168. Rymer C. Renal blood flow and oxygenation drive nephron progenitor differentiation / C. Rymer, J. Paredes, K. Halt et al. // *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* - 2014. – V.307. - № 3. – P.337–345.
169. Santo S.D. Cell-based therapy facilitates venous thrombus resolution / S.D. Santo, O.M. Tepper, M.W. Ballmoos von et al. // *Thromb. Haemost.* - 2009. - V. 101. - № 3. - P.460-464.
170. Schaller H.C. Role of the neuropeptide head activator for growth and development in hydra and mammals / H.C. Schaller, S.A. Hoffmeister, S. Dubel // *Development*. - 1989. – Suppl. 107. – P.99-107.

171. Schmidt-Ott, K.M. Dissecting stages of mesenchymal-to-epithelial conversion during kidney development / K.M. Schmidt-Ott, D. Lan, B.J. Hirsh et al. // *Nephron Physiol.* – 2006a. – V.104. - № 1. – P.56-60.
172. Schmidt-Ott K.M. C-kit delineates a distinct domain of progenitors in the developing kidney / K.M. Schmidt-Ott, X. Chen, N. Paragas et al. // *Dev.Biol.* - 2006b. – V.299. - № 1. – P.238–249.
173. Semedo, P. Mesenchymal stem cells attenuate renal fibrosis through immune modulation and remodeling properties in a rat remnant kidney model / P. Semedo, M. Correa-Costa, A. Genedeze et al. // *International Journal of Nephrology (Stem Cells)*. - 2009. – V.27. - № 12. – P.3063-3073.
174. Shidin V.A. Divergence phenomenon of organogenesis in human and poultry primary kidney development / V.A. Shidin // 10th International Medical Student's Congress in Novi Sad, 16-19th of July, The Republic of Serbia, 2015. – P.182.
175. Shoam Y. Multiagent system. Algorithmic, game-theoretic and logical foundations / Y. Shoam, K. Leyton-Brown. - Cambridge University Press, 2009. – 504p.
176. Sims-Lucas S. Endothelial progenitor exist within the kidney and lung mesenchyme / S. Sims-Lucas, C. Schaefer, D. Bushnell et al. // *PLoS ONE*. - 2013. – V.8. - № 6:e65993. doi:10.1371/journal.pone.0065993
177. Stepniak E. Adhesive and signaling functions of cadherins and catenins in vertebrate development / E. Stepniak, G.L. Radice, V. Vasioukhin // *Cold Harb. Perspect. Biol.* - 2009. – V.1. – № 5. – P.2949-2972.
178. Streeter G.L. Developmental horizons in human embryos / G.L. Streeter // *Description of age groups XI, 13 to 20 somites, and age group XII, 21 to 29 somites.* – *ContribEmbryol Carnegie Inst Wash.* - 1942. – V.30. – P.221-245.
179. Streeter G.L. Developmental horizons in human embryos / G.L. Streeter // *Description of age groups XIII, embryos about 4 or 5 millimeters long, and age group XIV, period of indentation of the lens vesicle.* – *Ibid.* - 1945. – V.31. – P.27-63.

180. Streeter G.L. Developmental horizons in human embryos / G.L. Streeter // Description of age groups XV, XVI, XVII and XVIII, being the third issue of a survey of the Carnegie Collection. – Ibid. - 1948. – V.32. – P.133-203.
181. Streeter G.L. Developmental horizons in human embryos / G.L. Streeter // Description of age groups XIX, XX, XXI and XXIII, being the fifth issue of a survey of the Carnegie Collection. – Ibid. - 1951. – V.34. – P.165-196.
182. Strich R. Programmed Cell Death Initiation and Execution in Budding Yeast / R. Strich // Genetics. - 2015. – V.200. - № 4. – P.1003-1014.
183. Su Z. Apoptosis, autophagy, necroptosis and cancer metastasis / Z. Su, Z. Yang, Y. Xu, et al. // Mol. Cancer. - 2015. – V.5. - № 11:10.1186/s 12943-015-0321-5
184. Takahashi K. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors / K. Takahashi, S. Yamanaka // Cell. - 2006. – V.126. - № 4. – P.663-676.
185. Takebe T. Vascularized and complex organ buds from diverse tissues via mesenchymal cell-driven condensation / T. Takebe, M. Enomura, E. Yoshizawa et al // Cell Stem Cell. - 2015. – V.16. - № 5. - P.556–565.
186. Tong Z. Changes of endothelial progenitor cells in rats after bone-marrow stimulation / Z. Tong, Y. Gu, J. Zhang et al. // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. - 2008. - V.22. - № 10. - P.1218-1221.
187. Tsujii T. Melano-macrophage centers in the aglomerular kidney of the sea horse (teleosts): morphologic studies on its formation and possible function / T. Tsujii, S. Seno // Anat. Rec. - 1990. – V.226. – № 4. – P.460-470.
188. Tufro A., Vascular endothelial growth factor in duce's nephrogenesis and vasculogenesis / A. Tufro, V.F. Norwood, R.M. Carey et al. // J. Am. Soc. Nephrol. - 1999. – V.10. - № 10. – P.2125–2134.
189. Usui J. Generation of kidney from pluripotent stem cells via blastocyst complementation / J. Usui, T. Kobayashi, T. Yamaguchi, et al. // Am. J. Pathol. - 2012. – V.180. - № 6. - P.2417–2426.

190. Waddington C.H. The strategy of the Genes; a Discussion of some aspects of theoretical biology / C.H. Waddington. - London: Allen and Unwin, 1957. – 274p.
191. Wergedal J.E. Mouse genetic model for bone strength and size phenotypes: NZB/B1NJ and RF/J inbred strains / J.E. Wergedal, M.H-C. Sheng, C.L. Ackert-Bicknell et al. // Bone. - 2002. – V.31. - № 6. – P.670-674.
192. Woolf A.S. Roles of angiopoietins in kidney development and disease / A.S. Woolf, L. Gnudi, D.A. Long // J. Am. Soc. Nephrol. - 2009. – V.20. - № 2. – P.239–244.
193. Wysolmerski J.J. Osteocytes remove and replace perilacunar mineral during reproductive cycles / J.J. Wysolmerski // Bone. - 2013. – V.54. - № 2. – P.230-236.
194. Xia Y. The generation of kidney organoids by differentiation of human pluripotent cells to ureteric bud progenitor–like cells / Y. Xia, I. Sancho-Martinez, E. Nivet et al. // Nat. Protoc. - 2014. – V.9. - № 11. – P.2693–2704.
195. Yokote S. Organogenesis for kidney regeneration / S. Yokote, T. Yokoo // Curr. Opin. Organ Transplant. - 2013. – V.18. - № 2. – P.186–190.
196. Yu J. Recent genetic studies of mouse kidney development / J. Yu, A.P. McMahon, M.T. Valerius // Curr. Opin. Genet. Dev. - 2004. – V.14. - № 5. – P.550.
197. Zeisberg M. Biomarkes of epithelial-mesenchymal transitions / M. Zeisberg, E.G. Neilson // J. Clin. Invest. - 2009. – V.119. - № 6. – P.1429-1437.
198. Zemanova Z. Blood supply to the amphibian mesonephros / Z. Zemanova, S. Gambaryan // Funct. Dev. Morphol. - 1992. – V.3. - № 4. – P.231-236.