

© Коллектив авторов, 2018
УДК 575.832:611.019

Г. С. Соловьев¹, С. М. Пантелеев², В. А. Шидин¹, В. Л. Янин³, Л. В. Вихарева²,
О. Г. Соловьева¹, А. А. Вотинцев³

ДИВЕРГЕНЦИЯ ОРГАНОГЕНЕЗА НА ЭТАПАХ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОВИЗОРНЫХ СТРУКТУР

¹ Кафедра гистологии с эмбриологией (зав. — проф. Г. С. Соловьев), ² кафедра анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии (зав. — проф. С. М. Пантелеев), ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; ³ кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии (зав. — проф. В. Л. Янин), БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

Цель — изучить структурные и морфометрические показатели феномена дивергенции органогенеза на примере развития провизорных органов мочеобразования, заживления дефекта кожи и в условиях имплантационного роста.

Материал и методы. С применением световой микроскопии, гисто- и иммуногистохимических, морфометрических методик изучали морфогенез первичной почки и мезонефронов человека (118 эмбрионов и 28 плодов) и птицы (268 куриных зародышей), варианты репаративной регенерации кожи после термического и химического ожогов 55 аутбредных мышей-самцов массой 25–30 г, варианты органотипического роста эпителия конъюнктивы в культурах *in vivo* 24 имплантатов от 12 кроликов-самцов 3-месячного возраста породы «Шиншилла».

Результаты. Показано, что дивергенция органогенеза основана на активности миграционных процессов клеток, производных дифферонов различного генеза, клеточной кооперации, апоптоза и формирования тканей и органотипических структур. Выявлены особенности формирования трех типов мезонефронов, заживление дефекта кожи по кожному либо дермальному типу, органотипический рост эпидермального эпителия в имплантатах в виде формирования многослойного пласта либо многослойного пласта и тяжелой погружного роста с их последующей дифференцировкой в выводные протоки и секреторные отделы слезных желез.

Выводы. Дивергенция реализуется на провизорной стадии органогенеза. Провизорное состояние является «носителем равновесия» и критической стадией морфогенеза.

Ключевые слова: первичная почка, кожный регенерат, имплантационный рост, провизорность, дивергенция органогенеза

Понятие дивергенции органогенеза неотделимо от ведущей формы организации морфологического субстрата — органа, обеспечивающего выполнение жизненно важных функций в развивающемся и сформированном организме [16]. Морфогенез, как явление историческое и одновременно результат трансформации исходного зачатка на этапах онтогенеза, при репаративной регенерации или в условиях культивирования может реализоваться в различных вариантах и завершиться формированием органа и его структурно-функциональных единиц [5, 12, 13, 15, 18]. Весьма подробно варианты гисто- и органогенеза были показаны при анализе раневого процесса [2, 4, 8, 11].

Все вышеотмеченное убеждает в необходимости дальнейшего привлечения внимания к фено-

мену дивергенции и его значимости при изучении органогенезов.

Цель — изучить структурные и морфометрические показатели феномена дивергенции органогенеза на примере развития провизорных органов мочеобразования, заживления дефекта кожи и в условиях имплантационного роста.

Материал и методы. 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 (протокол № 54 комитета по этике при ГОУ ВПО Тюменской ГМА Минздрава России от 18.12.2013 г.). Всего изучено 118 эмбрионов на 12–23-й стадиях Карнеги (СК) и 28 плодов (9–12 нед), полученных от анамнестически здоровых женщин от 18 до 38 лет с их информированным согласием (процедура соответствовала действующему законодательству Российской Федерации). Возраст зародыша определяли по комплексу признаков, включающих данные акушерского

Сведения об авторах:

Соловьев Георгий Сергеевич (e-mail: solovievgs@mail.ru), Шидин Владимир Александрович (e-mail: vshidin@mail.ru), Соловьева Ольга Георгиевна (e-mail: solog.fedor@mail.ru), кафедра гистологии с эмбриологией, Пантелеев Сергей Михайлович (e-mail: panteleevsm@mail.ru), Вихарева Лариса Владимировна (e-mail: vikharevalv@mail.ru), кафедра анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

Янин Владимир Леонидович (e-mail: yanin_v@mail.ru), Вотинцев Алексей Александрович (e-mail: alexvot@mail.ru), кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии, БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», 628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

анамнеза, результаты визуальной оценки развития тела зародыша и измерения теменно-копчиковой длины зародыша и длины стопы со срока 5,5 нед эмбриогенеза (16-я СК). Результаты сопоставлены с таблицами размеров зародышей человека [19]. Фетогенез классифицировали с периодизацией 0,5 нед, что рекомендовано авторами, изучавшими закономерности нефро- и нефрогенеза [1, 14]. Первичная почка птицы изучена со стадии от 48 ч инкубации выводковой камеры до 20 сут включительно. В качестве объекта были взяты эмбрионы кур мясного направления (кросс Гибро PG+), полученные в результате инкубирования яйца бройлера на Каскаринской птицефабрике Тюменской области. Забор материала проводили с интервалом 4 ч до 7-х суток инкубации и через 12 ч после 7-х суток. На каждый срок забирали по 3 зародыша. Всего изучено 268 куриных зародышей. С 8-х суток забирали развивающийся мезонефрос. Объектом для построения модели репаративной регенерации кожи стали лабораторные аутбредные мыши-самцы (массой 20–30 г), всего 55 животных. Термический ожог моделировали с помощью аппарата «Терцик» RS-232С (ДНК-Технология, Россия) с выносным модулем площадью 1 см². Экспозиция воздействия составляла 3 мин, температура 80 °С, что соответствовало ожогу II степени [6]. Химический ожог моделировали с помощью втирания в кожу спины лабораторных мышей спиртоацетонового раствора 2,4-динитрохлорбензола (2,4-ДНХБ) 1 раз в сутки в течение 5 дней. Сразу после термического ожога и на 5-е сутки втирания раствора 2,4-ДНХБ на пораженные участки кожи наносили препарат — гель «Эйковит» (Салехардский рыбоконсервный завод, Россия), который содержал жир сигаевых и лососевых рыб Обь-Иртышского бассейна. Липидный комплекс геля «Эйковит» содержит полиненасыщенные жирные кислоты (Эйкозо-6, участвующие в реконструкциях рецепторного аппарата плазмалеммы, стимуляции белок-синтетических процессов, инициирует обрыв свободно радикального окисления). Мышей содержали в стандартных условиях вивария. Материал забирали после декапитации животных под эфирным наркозом на 3-, 7-, 20-, 30-е сутки опыта. Иммуногистохимические исследования кожного регенерата проводили с использованием непрямого иммунопероксидазного метода в соответствии с рекомендациями фирмы-изготовителя (Neo Markers, США): выявляли антиген Ki-67 (маркер ядер пролиферирующих клеток), CD3 и CD1a в эпидермисе, волосных фолликулах, саленных железах и формирующейся соединительной ткани. Культивирование *in vivo* конъюнктивы половозрелого животного проводили по методу Ф. М. Лазаренко [12]. Доноры и реципиенты — кролики-самцы 3-месячного возраста породы «Шиншилла». В стерильных условиях забирали конъюнктиву и имплантировали реципиентам под кожу передней брюшной стенки. На каждый срок эксперимента были взяты по 3 животных (всего 12), изучены 24 имплантата. На 3-, 7-, 10-, 16-е сутки имплантаты извлекали под эфирным наркозом, фиксировали в жидкости Карнуа, заливали в парафин. Для гистологического анализа материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине, заливали в парафин. Серийные срезы (4 мкм) окрашивали гематоксилином Майера и эозинном, ШИК-реакцией по Мак-Манусу. Препараты подвергали светооптическому и морфометрическому анализу. В первичных почках измеряли площади мезонефральных телец, сосудистых клубочков, высоту эпителиальных клеток наружной капсулы тельца и мезонефральных канальцев. В каждом объекте исследования измеряли 50–100 телец и 100–150 канальцев. Результаты иммуногистохимической реакции в регенерате кожи оценивали 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. При оценке экспрессии Ki-67 рассчитывали индекс пролиферации (Iki-67) [6, 11]. Данные получали при анализе материала от 3 животных на каждом сроке эксперимента. Проводили измерение 220 клеток эпидермиса и дермы у каждого животного. Статистическую обработку результатов морфометрии проводили на персональном компьютере с использованием двух независимых программных продуктов «StatSoft Statistica 12» и «IBM SPSS Statistics Standart». Для оценки достаточности набора объектов исследования и количества измерений использовали формулу расчета предельной ошибки выборки: $\Delta = t \sqrt{\frac{\sigma^2}{n}}$, где t — t -критерий Стьюдента, σ^2 — дисперсия генеральной совокупности, n — объем выборки.

Результаты исследования. Первичная почка человека, начиная с момента изучения фактического материала (12а СК) и до завершения 12-й недели плодного периода, «успевает» пройти весь витальный цикл по градации: формирование зачатка, органотипическая дифференцировка зачатка, период морфофункциональной стабильности, инволюция. Анализ материала позволил выявить 3 генерации качественно различных нефронов.

В нефроне первой генерации определяется почечное тельце, эпителий стенки которого подвергается апоптозу в стороне, обращенной к целому. 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 анималий. Артериальный сосудистый компонент в тельце нефронов первой генерации не формируется.

Процесс образования нефронов второй генерации начинается с 14-я СК и характеризуется формированием структур, необходимых для фильтрационного механизма мочеобразования: артериолы, артериальный клубочек, фильтрационный барьер, мочевое пространство и наружный листок капсулы почечного тельца. Тельца могут иметь различные варианты построения капиллярных клубочков: поли-, би-, унигломерулярные. Однослойный плоский эпителий наружного листка капсулы переходит в столбчатый в канальцевой части нефрона. Тельца могут иметь различные варианты построения капиллярного русла: поли-, би-, унигломерулярные клубочки (рис. 1).

Нефрогенез смещается в нижележащие сегменты мезонефральной мезодермы и по времени совпадает с периодом становления сегментар-

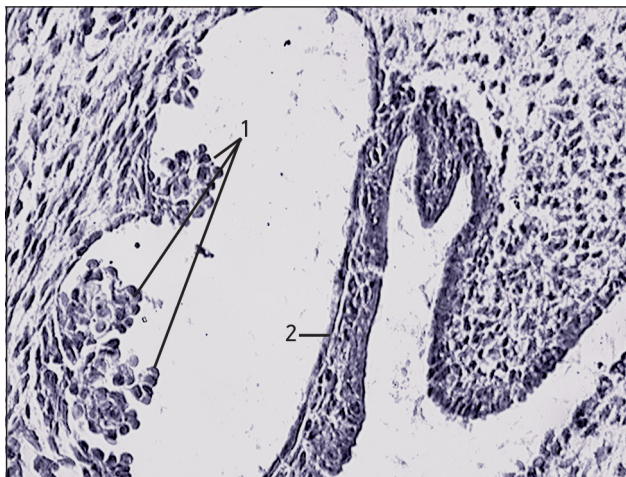


Рис. 1. Гломусный тип сосудистого клубочка мезонефрального тельца.

1 — сосудистый клубочек; 2 — капсула клубочка. Окраска гематоксилином — эозином. ШИК-реакция по Мак-Манусу. Ув. 35

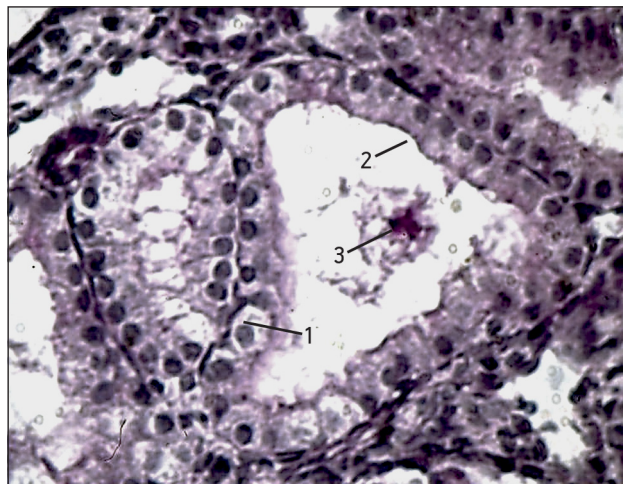


Рис. 2. Каналец второго типа мезонефрона второй генерации первичной почки эмбриона человека 15-й стадии Карнеги.

1 — «светлые» клетки; 2 — «темные» клетки; 3 — содержимое канала. Окраска гематоксилином — эозином. ШИК-реакция по Мак-Манусу. Ув. 400

ных артериальных стволов в туловищном отделе эмбриона.

В канальцевом отделе выделяются по протяженности от тельца к мезонефральному протоку четыре участка. Мы их условно обозначили как четыре типа канальцев, структура которых является отражением их различных функциональных состояний, переходящих одно в другое за определенную единицу времени. Каналец первого типа начинается от устья полости почечного тельца, выстилается однослойным столбчатым эпителием, в составе которого содержатся клетки, секретирующие по апокринному типу, и клетки, на апикальной поверхности которых выявляется ШИК-позитивная кайма, по гистохимическим критериям и топике соответствующая щеточной каемке эпителиоцитов проксимального канальца метанефрона. Каналец второго типа выстилается однослойным столбчатым эпителием, в составе которого выявляются неодинаковые по тинкториальным свойствам клетки: «светлые», характеризующиеся слабой ШИК-позитивной окраской цитоплазмы, и «темные» клетки, интенсивно реагирующие с реактивом Шиффа (рис. 2).

Каналец третьего типа имеет значительно меньший диаметр, выстилается однослойным столбчатым эпителием, лишенным ШИК-позитивной каймы в апикальной части клеток, прилежит к сосудистому полюсу близлежащего почечного тельца. Каналец четвертого типа завершает канальцевый отдел, открывается в мезонефральный проток. Период 15–20-й СК характеризуется состоянием морфофункциональной стабильности первичной почки. Заключительная стадия витального цикла первичной почки харак-

теризуется формированием нефронов третьей генерации и атрофией нефронов предшествующих генераций. Структурные компоненты нефронов третьей генерации имеют значительные размеры и могут быть охарактеризованы как мегалотипические (рис. 3).

Развитие и последующие периоды витального цикла мезонефроса птицы соответствуют этапам жизнедеятельности первичной почки человека, характеризуются формированием зачатка, его дифференцировкой и образованием четырех генераций мезонефронов. Одной из отличительных особенностей нефроногенеза птицы является формирование вентродорсальных нефронов. Становление первичной почки птицы, как органа, обеспечивается сальтаторным механизмом нефроногенеза, процессами посегментной органотипической дифференцировки промежуточной мезодермы. Нефроны первой генерации не содержат сосудистого компонента тельца, быстро атрофируются. Нефроны второй генерации характеризуются формированием тельца (с капиллярным клубочком и мочевым пространством) и канальцевой части. В канальцевом отделе мезонефрона птицы содержатся канальцы, принципиально повторяющие структурно-функциональные показатели нефронов второй генерации первичной почки человека. Организатором вентродорсальных нефронов выступают эпителиальные трубочки, производные стенки мезонефрального протока, врастающие в промежуточную мезодерму каудальных мезонефральных сегментов.

Со 104-го часа и до завершения 12-х суток инкубации в выводковой камере первичная почка птицы находится в периоде морфофункциональ-

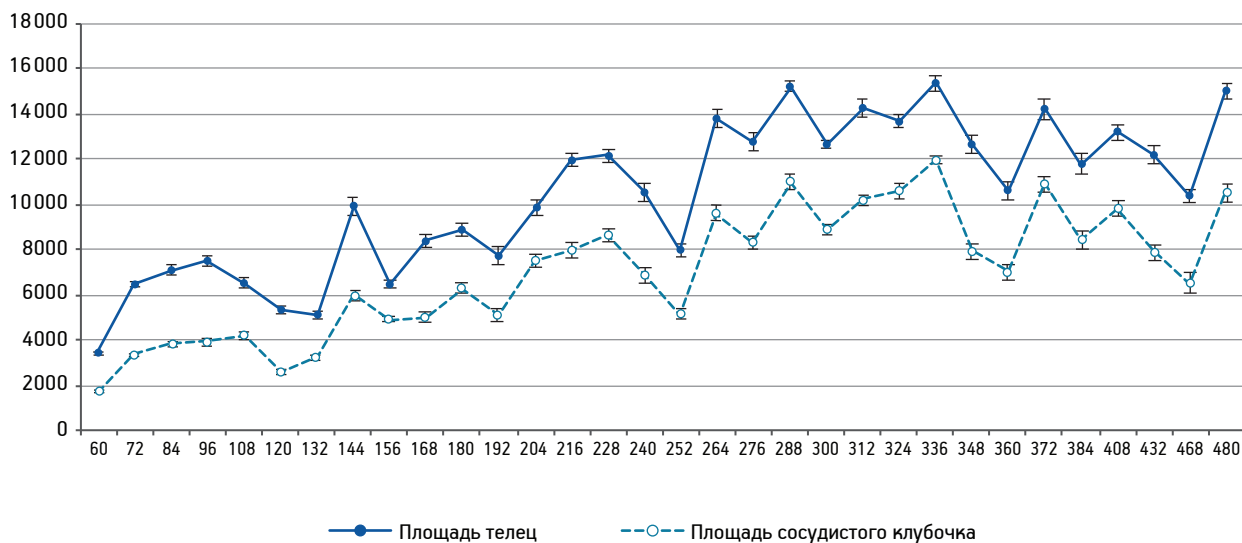


Рис. 3. Динамика изменений размеров мезонефральных телец и сосудистых клубочков первичной почки птицы на разных сроках инкубации.

По оси абсцисс — сроки инкубации (ч); по оси ординат — площадь объекта на срезе (мкм²)

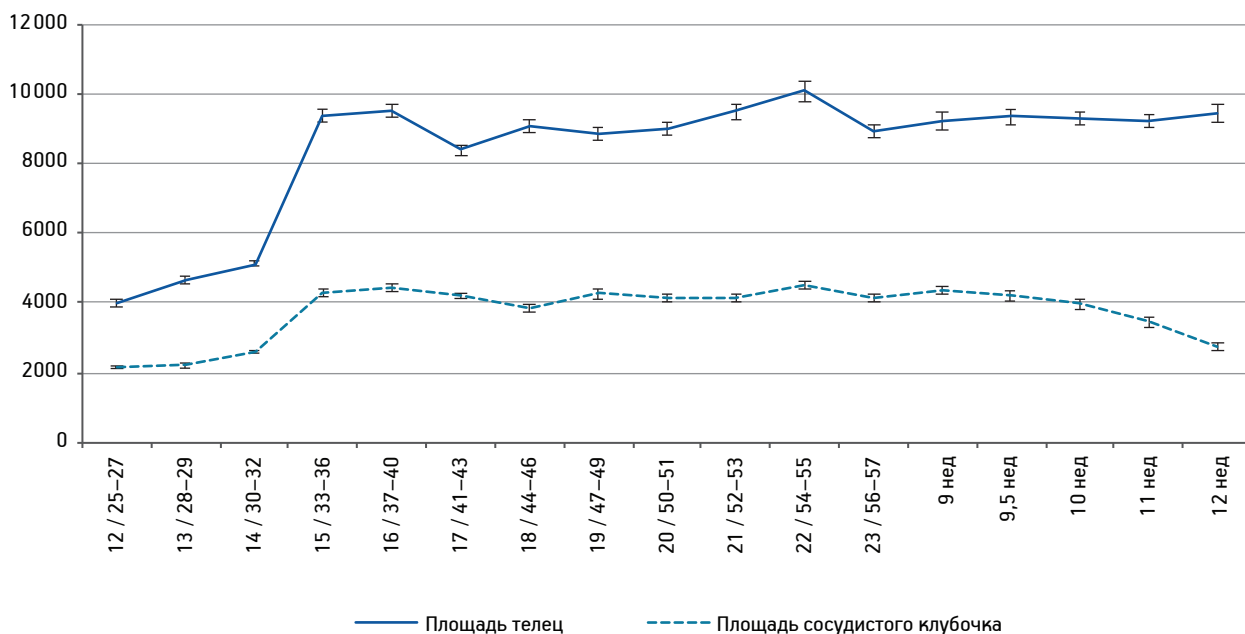


Рис. 4. Динамика изменений размеров мезонефральных телец и сосудистых клубочков первичной почки человека на разных сроках пренатального онтогенеза.

По оси абсцисс — сроки внутриутробного развития (стадии Карнеги и недели); по оси ординат — площадь объекта на срезе (мкм²)

ной стабильности, выполняет функцию мочеобразования и кроветворную, характеризуется вначале одиночными очагами гемопоэза, а затем в гемопоэз вовлекаются участки интерстиция между формирующимися и функционирующими нефронами. Начиная с 14–16-х суток инкубации, в первичной почке меняется соотношение объема формирующихся, функционирующих и инволютивных нефронов в пользу последних. На местах инволютивных нефронов обнаруживаются гиалиновые структуры (тельца и мембраны) (рис. 4).

Исследования репарации кожи показали, что процессы деструкции и последующей регенерации в очагах химического и термического ожогов кожи протекают принципиально идентично. Вместе с тем, при химическом ожоге более активно проявляются процессы деструкции, при термическом — процессы воспаления. К 3-м суткам при термическом ожоге на поверхности эпидермиса определяются отслоившиеся ороговевающие слои, участки стержней и корней волос, пропитанные фибрином и инфильтриро-

ванные лейкоцитами. В гиподерме оформляется выраженный лейкоцитарный вал (рис. 5).

К 7-м суткам формируются выступающие эпителиальные разрастания и тяжи погружного роста. Первая неделя опытов сопровождается формированием зачатков волос и сальных желез в сериях с обработкой кожного дефекта гелем «Эйковит». Иммуногистохимически, начиная с 7-х суток, в эпидермальном регенерате выявляются клетки не только кератиоцитарного, но и мезенхимных дифферонов. Наибольшее значение для эпителиальных разрастаний имеет появление в их составе CD1 α - и CD3-клеточных элементов. Проявление активности регенераторного процесса демонстрируется обнаружением и выведением количественных показателей Ki-67-позитивных клеток в составе эпидермального пласта и дериватов на этапах эксперимента. Топика белка Ki-67 отражает динамику формирования эпидермальных пролиферативных единиц и коррелирует с содержанием CD1 α -клеток. К 20-м суткам эксперимента в пораженных участках формируются волосяные фолликулы и новая «волна» сальных желез. Кожный тип характеризуется полным восстановлением дефекта — реституцией (рис. 6).

Дермальный тип характеризуется отсутствием дериватов кожи и замещением грануляционной ткани регенерата фиброзной тканью, а в последующем — рубцом (рис. 7).

Заключительная стадия эксперимента характеризуется высоким содержанием 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 ($8,46 \pm 0,87$).

Выявление CD3-клеточных форм демонстрирует трансформацию провизорного субстрата в дефинитивный и свидетельствует о варианте регенераторного процесса. При кожном типе в эпидермисе и дерме CD3-клетки содержатся в сравнительно постоянных величинах, начиная с 7-х суток опыта — $24,63 \pm 2,51$. Дермальный тип характеризовался высоким уровнем содержания CD3-клеток в составе регенерата ($44,36 \pm 3,52$), начиная с 7-х суток до конца эксперимента.

Исследования морфогенеза в условиях культивирования по методу Ф. М. Лазаренко показали следующие результаты: к 3-м суткам опыта обнаруживаются выступающие разрастания эпителия по грануляционной ткани или сгусткам фибрина, свободные края разрастающихся пластов приобретают вид многослойных эпителиальных наплывов (рис. 8).

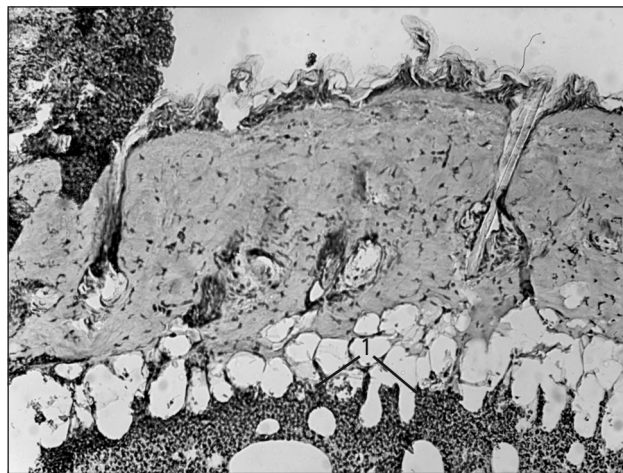


Рис. 5. Лейкоцитарный вал в глубоких слоях гиподермы (1) на 3-и сутки после термического ожога кожи.

Окраска гематоксилином Майера и эозином. ШИК-реакция по Мак-Манусу. Ув. 70

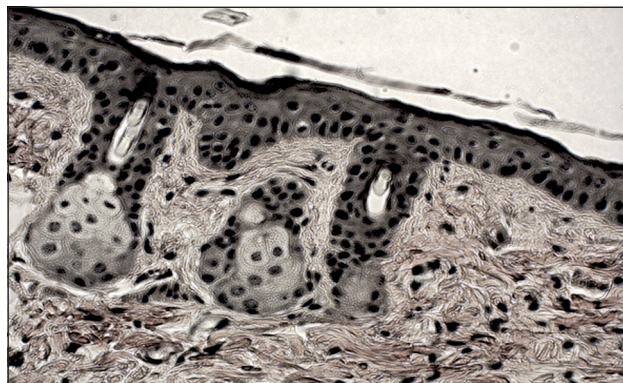


Рис. 6. Восстановление сальных желез на 20-е сутки после химического ожога при кожном типе регенерации.

Окраска гематоксилином — эозином. ШИК-реакция по Мак-Манусу. Ув. 140

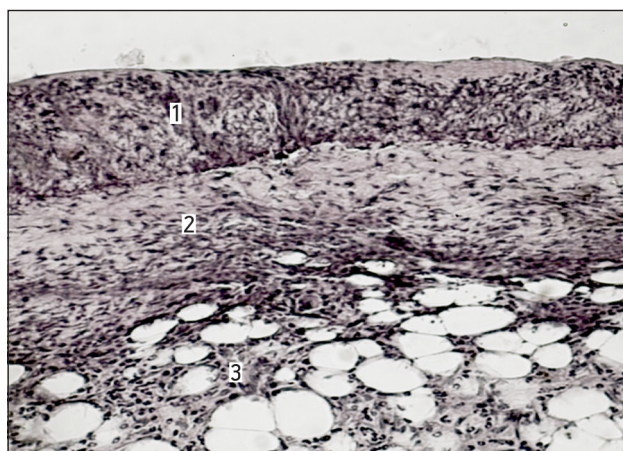


Рис. 7. Дермальный тип регенерации на 20-е сутки после термического ожога кожи при воздействии геля «Эйковит».

1 — струп; 2 — рубцовая соединительная ткань; 3 — гиподерма. Окраска гематоксилином — эозином. ШИК-реакция по Мак-Манусу. Ув. 70

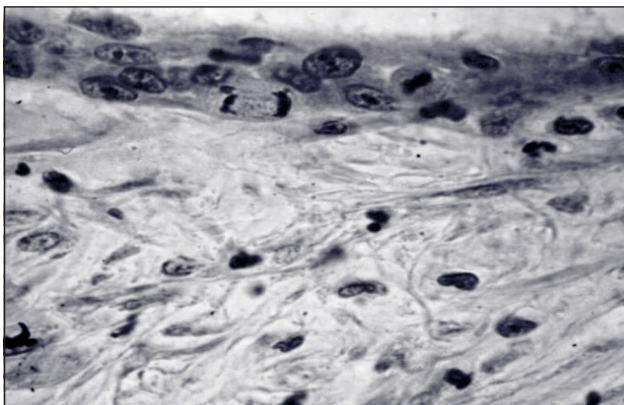


Рис. 8. Имплантат конъюнктивы кролика 3 мес на 10-е сутки после операции.

Выстилающий эпителиальный пласт. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Ув. 280

Органотипические разрастания эпителия конъюнктивы обнаруживаются к 7–10-м суткам опыта. В это время во многих зонах имплантата выявляются тяжи погружного роста, исходящие от новообразованных выстилающих эпителиальных пластов. Тяжи перестраиваются в дихотомически разделяющиеся дочерние эпителиальные разрастания, повторяя принцип ветвления системы выводных протоков и образования секреторных отделов сложных экзокринных желез (рис. 9).

Обсуждение полученных данных. Принципы параллелизма и дивергенции, лежащие в основе механизмов эволюционирования многоклеточных животных, декларированные в трудах И. И. Мечникова по проблемам истории паразитизма [7], впоследствии были переосмыслены и использованы А. А. Заварзиным и Н. Г. Хлопиным для формулирования фундаментальных теорий эволюционирования тканей.

По мнению А. Г. Кнорре, «... эволюция тканей продолжается рука об руку с эволюцией органов» [9]. Суть данного высказывания перемещает научные проблемы с тканевого уровня на органный, а это позволяет предполагать, что механизмы эволюционирования гистогенезов и органогенезов могут равнозначно участвовать в формировании морфологического субстрата. Предпосылкой к проведению настоящего исследования послужило также правило «равновесия Нэша» [17], согласно которому во всех процессах развития непременно имеется критическая стадия (стадия отсчета), определяющая инициацию различных вариантов трансформации исходного материала. Наши исследования показали, что провизорный уровень соответствует состоянию «равновесия», дивергенция органогенеза существует объективно

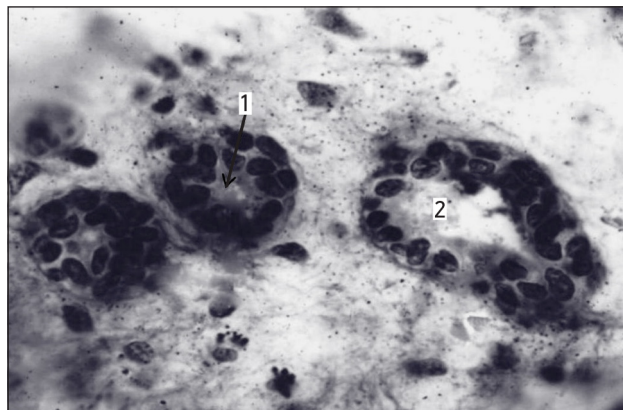


Рис. 9. Имплантат конъюнктивы кролика 3 мес на 7-е сутки после операции.

Формирование секреторных отделов слезных желез (1) и выводных протоков (2). Окраска гематоксилином Майера и эозином. Ув. 630

и, по всей вероятности, является одним из механизмов эволюционирования органов.

Процесс мезонефроногенеза и формирование очагов гемопоэза в первичной почке объясняются сложным составом промежуточной мезодермы, где находятся не только материал целомического эпителия, мезонефрального протока, клетки половых дифферонов, но и стволовые клетки мезенхимного генеза, которые являются обычным компонентом аортально-метанефрально-гонадного комплекса [3, 14]. Направленность органогенеза при формировании нефронов первой—третьей генераций обусловлена состоянием мезонефральной мезодермы по мере формирования магистральной системы кровоснабжения и последующего изменения локального кровеносного бассейна с построением различных вариантов капиллярных клубочков мезонефронов. Выявление поли-, би- и унигломерулярных мезонефральных телец подтверждает дивергенцию органогенеза в составе единого эмбрионального зачатка.

Обсуждая вероятный механизм влияния геля «Эйковит» на репаративную регенерацию, предполагается, что его основной компонент — эйкозопентеновая кислота через каскад обмена липооксигеназного пути переходит в состояние эйкозаноидов, ингибирует высвобождение лейкотриена V_4 (липооксигеназный продукт превращения арахидоновой кислоты) за счет образования малоактивных метаболитов — лейкотриенов V_5 и V_6 . Полиненасыщенные жирные кислоты, кроме того, могут «зашивать» дефекты биомембран, встраиваясь в их липидный бислой. Действующие компоненты «Эйковита» ингибируют фосфолипазу и иницируют обрыв свободно радикального окисления, снижая накопление токсических продуктов перекисного окисления липидов.

При анализе процессов заживления дефектов кожи выявили две основные стадии (тканевотипическая и органотипическая) и два основных типа регенерации — кожный и дермальный. Тканевый период формирования регенерата сопровождается феноменом конвергенции клеток дифферонов мезенхимного и эпителиального генезов и построением многослойного пласта. В нем формируются эпителиальные пролиферативные единицы, организатором которых, по всей вероятности, являются CD1 α [10, 15]. Конвергенция клеточных форм в состав регенерата подтверждается выявлением CD3- и CD1 α -кластеров. «Вселение» CD1 α в состав эпидермального пласта сопровождалось временным снижением пролиферативной активности кератиноцитов. Кожный тип регенерации завершается реституцией, т. е. полным восстановлением дефекта кожи, дермальный тип — состоянием субституции (формируется рубец).

Имплантационный рост эпителия конъюнктивы также проходит две основные стадии трансформации: тканевотипическую и органотипическую, что подтверждает способность эпителия конъюнктивы к дивергенции органогенеза в виде построения выстилающего пласта либо в виде выстилающего пласта и атипических слезных желез.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования: С. Г. С., Ш. В. А.

Сбор и обработка материала: В. Л. В., С. О. Г., В. А. А.

Статистическая обработка данных: С. Г. С., Ш. В. А.

Анализ и интерпретация данных: С. Г. С., П. С. М., Я. В. Л.

Написание и редактирование текста: С. Г. С., Ш. В. А.

Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Баженов Д. В., Вихарева Л. В., Пантелеев С. М., Янин В. Л., Ярославцева О. Ф. Последовательность дифференцировки канальцев нефронов окончательной почки человека во внутриутробном развитии // *Морфология*. 2011. Т. 140, вып. 5. С. 18–22 [Bazhenov D. V., Vihareva L. V., Panteleev S. M., Janin V. L., Jaroslavceva O. F. The sequence of nephron tubule differentiation in the definitive human kidney during the fetal period // *Morfologiya*. 2011. Vol. 140, № 5. P. 18–22. In Russ.].
- Гололобов В. Г. Особенности регенерации костной ткани при огнестрельных переломах длинных трубчатых костей человека // *Гены и клетки*. 2014. Т. 9, № 4. С. 110–115 [Gololobov V. G. Features of bone tissue regeneration after gunshot fractures of human long bones // *Geny i kletki*. 2014. Vol. 9, № 4. P. 110–115. In Russ.].
- Гузенкова Д. В., Вотинцев А. А., Соловьев Г. С., Пантелеев С. М., Янин В. Л., Вихарева Л. В., Соловьева О. Г., Маргарян А. В., Шидин В. А., Мухамедьяров Д. А. Мезонефрально-гонадный комплекс человека в эмбриональном периоде пренатального онтогенеза // *Медицинская наука и образование Урала*. 2016. Т. 17, № 1 (85). С. 41–45 [Guzenkova D. V., Votincev A. A., Solov'ev G. S., Panteleev S. M., Janin V. L., Vihareva L. V., Solov'eva O. G., Margarjan A. V., Shidin V. A., Muhamed'jarov D. A. Human aorta-gonad-mesonephros in embryonic period of prenatal ontogenesis // *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2016. Vol. 17, № 1 (85). P. 41–45. In Russ.].
- Данилов Р. К. Раневой процесс: гистогенетические основы. СПб.: ВМедА им. С. М. Кирова, 2007. 380 с. [Danilov R. K. Wounded process: histogenetic basis. Russia, St.-Petersburg: VMedA im. S. M. Kirov, 2007. 380 p. In Russ.].
- Деев Р. В., Цупкина Н. В., Гололобов В. Г., Николаенко Н. С., Иванов Д. Е., Дулаев А. К., Пинаев Г. П. Влияние трансплантационной культуры остеогенных клеток костного мозга на репаративный остеогенез в области дефекта теменных костей // *Цитология*. 2008. Т. 50, № 4. С. 293–301 [Deev R. V., Tsupkina N. V., Gololobov V. G., Nikolaenko N. S., Ivanov D. E., Dulaev A. K., Pinaev G. P. The influence of transplanted culture of bone marrow stromal cells on reparative osteohistogenesis in parietal bone defect // *Tsitologiya*. 2008. Vol. 50, № 4. P. 293–301. In Russ.].
- Иванова Н. В. Феномен провизорности при репаративной регенерации кожи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2015. 24 с. [Ivanova N. V. The phenomenon of provisionality in the reparative regeneration of the skin: the dissertation author's abstract on competition of a scientific degree (PhD in medical science). Tyumen, 2015. 24 p. In Russ.].
- Каленова Л. Ф. Закономерности функционирования иммунной системы в динамике формирования системы «паразит—хозяин» на модели описторхозной инвазии // *Медицинская наука и образование Урала*. 2006. Т. 7, № 2. С. 120–128 [Kalenova L. F. Regularities of the immune system functioning in the dynamics system «parasite—master» formation on the Opisthorchiasis model // *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2006. Vol. 7, № 2. P. 120–128. In Russ.].
- Клишов А. А., Графова Г. Я., Гололобов В. Г. и др. Клеточно-дифференциальная организация тканей и проблема заживления ран // *Арх. анат.* 1990. Т. 98, вып. 4. С. 5–23 [Klishov A. A., Grafova G. Ya., Gololobov V. G. et al. Cell-differential organization of tissues and the problem of wound healing // *Arhiv anatomii, gistologii i embriologii*. 1990. Vol. 98, № 4. P. 5–23. In Russ.].
- Кнорре А. Г. Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки). Л.: Медицина, 1971. 432 с. [Knorre A. G. Embryonic histogenesis (morphological essays). Russia, Leningrad, 1971. 432 p. In Russ.].
- Ланичева А. Х., Семченко В. В., Мурзабаев Х. Х. Посттравматическая регенерация кожи: монография. Омск: Уфа, 2013. 146 с. [Lanicheva A. H., Semchenko V. V., Murza-baev H. H. Post-traumatic skin regeneration: monograph. Omsk: Upha, 2013. 146 p. In Russ.].
- Одинцова И. А., Данилов Р. К., Гололобов В. Г., Хилова Ю. К., Русакова С. Э., Комарова А. С. Особенности регенерационного гистогенеза при заживлении кожно-мышечных ран и костных переломов // *Морфология*. 2016. Т. 149, вып. 3. С. 153–154 [Odintsova I. A., Danilov R. K., Gololobov V. G., Khilova Yu. K., Rusakova S. E., Komarova A. S. Peculiarities of regenerative histogenesis during the healing of cutaneo-muscular wounds and bone fractures // *Morfologiya*. 2016. Vol. 149, № 3. P. 153–154. In Russ.].

12. Пантелеев С. М., Соловьев Г. С., Янин В. Л., Вихарева Л. В., Маргарян А. В. Имплантационный рост и провизорность. Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2014. 160 с. [Panteleev S. M., Solov'ev G. S., Janin V. L., Vihareva L. V., Margarjan A. V. Implantation growth and provisionality. Tyumen: RIC «Aiveks», 2014. 160 p. In Russ.].
13. Чермных Э. С., Радюхина Н. В., Руткевич П. Н., Шевелев А. Я., Власик Т. Н., Воротеляк Е. А., Васильев А. В., Терских В. В. Культивированные клетки волосяного фолликула человека способны встраиваться в структуру кожи *in vivo* // Цитология. 2010. Т. 52, № 3. С. 219–224 [Chermnyh Ye. S., Radjuhina N. V., Rutkevich P. N., Shevelev A. Ja., Vlasik T. N., Voroteljak E. A., Vasil'ev A. V., Terskih V. V. Capability of cultivated human hair-follicle cells to integrate with skin structure *in vivo* // Tsytolgia. 2010. Vol. 52, № 3. P. 219–224. In Russ.].
14. Янин В. Л., Дунаев П. В., Соловьев Г. С., Пантелеев С. М., Матвеев С. И. Мезонефрос. Екатеринбург: УрО РАН, 2000. 130 с. [Janin V. L., Dunaev P. V., Solov'ev G. S., Panteleev S. M., Matveev S. I. Mesonephros. Russia, Ekaterinburg: UrO RAN, 2000. 130 p. In Russ.].
15. Bielefeld K. A., Amini-Nik S., Alman B. A. Cutaneous wound healing: recruiting developmental pathways for regeneration // Cell. Mol. Life Sci. 2013. Vol. 70, №12. P. 2059–2081.
16. Little M. H. Renal organogenesis: what can it tell us about renal repair and regeneration? // Organogenesis. 2011. Vol. 7, № 4. P. 229–241.
17. Shoam Y., Leyton-Brown K. Multiagent system. Algorithmic, game-theoretic and logical foundations. Cambridge University Press, 2009. 504 p.
18. Soto-Gutierrez A., Wertheim J. A. The regeneration of organogenesis // Organogenesis. 2013. Vol. 9, № 1. P. 1–2.
19. Xue L., Cai J.-Y., Ma J. et al. Global expression profiling reveals genetic programs underlying the developmental divergence between mouse and human embryogenesis // BMC Genomics. 2013. Vol. 14. P. 568.

Поступила в редакцию 28.06.2017
Получена после доработки 03.12.2018

A DIVERGENCE OF ORGANOGENESIS AT THE PROVISIONAL STRUCTURES FORMATION STAGES

G. S. Solovyov¹, S. M. Panteleyev², V. A. Shidin¹, V. L. Yanin³, L. V. Vikhareva², O. G. Solovyova¹, A. A. Votintsev³

Objective — to study morphological and morphometric indicators of organogenesis divergence phenomenon on the example of the development of **provisional** organs of the urinary system, healing of skin wound and in conditions of implantation growth.

Materials and methods. Morphogenesis of mesonephros and mesonephrons was studied in 118 human embryos, 28 human fetuses and 268 chicken embryos using light microscopy, immunohistochemistry and morphometry. Reparative skin regeneration after thermal and chemical burns was analyzed in 55 outbred male mice weighting 25–30 g. The variants of conjunctival epithelial organotypical “*in vivo*” culture growth was investigated in 24 implants obtained from 12 male chinchilla rabbits aged 3 month.

Results. It was shown, that the divergence of organogenesis was based on active migration of cells from various human differons, cell cooperation, apoptosis, and tissues and organotypic structures formation. We identified specific features of formation of three types of mesonephrons, skin wound healing according to “skin” or “dermal” types, epidermal epithelium organotypic growth in the implants: formation of stratified sheet or stratified sheet with submerged growth followed by differentiation to excretory ducts and secretory portions of the lacrimal glands.

Conclusions. The divergence is realized at the provisional stage of organogenesis. The provisional stage is an “equilibrium point” and a critical period of morphogenesis.

Key words: *pronephros, skin regeneration, implantation growth, provisional development, divergence of organogenesis*

¹ Department of Histology with Embryology, ² Department of Human Anatomy, Topography Anatomy and Surgery, Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya St., Tyumen 625023; ³ Department of Histology, Embryology, Cytology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, 40 Mira St., Khanty-Mansiysk 628011