

В. А. Королев¹, О. Ю. Потоцкая²

ПРЕХОРДАЛЬНАЯ И МИОЭПИКАРДИАЛЬНАЯ ПЛАСТИНКИ: ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ПРОБЛЕМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

¹ Кафедра медицинской биологии (зав. — д-р мед. наук С. А. Кутя), Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского, г. Симферополь; ² кафедра гистологии (зав. — проф. И. В. Твердохлеб), Днепропетровская медицинская академия, Украина

Наиболее точно прехордальную пластинку (ПХП) можно определить как участок тесного контакта клеток энтодермального эпителия и мезенхимы в регионе между орофарингеальной мембраной и хордой, участвующий в индукции передних отделов головного мозга и, в частности, гипофиза, а также в образовании некоторых глазодвигательных мышц и костей основания черепа (хордальный хондрокраниум). Дальнейшие исследования необходимы для выяснения участия ПХП в развитии глотки, пищевода и их производных, а также для определения источника и способа образования мезенхимы ПХП. Термин ПХП не следует отождествлять с организатором Шпемана, головным организатором, орофарингеальной мембраной, мезэнтодермой, головным отростком и прехордальной мезодермой, что часто встречается в научной литературе. Термин «миоэпикардиальная пластинка» ложно указывает на общность происхождения мио- и эпикарда, вследствие чего следует избегать его употребления.

Ключевые слова: прехордальная пластинка, эпителий пищевода, орофарингеальная мембрана, миоэпикардиальная пластинка, проэпикард

Миоэпикардиальная (МЭП) и прехордальная пластинки (ПХП) тесно связаны с образованием зачатков сердечно-сосудистой и ЦНС, которые являются жизненно важными для будущего организма. В то же время, в современной учебной литературе даны противоречивые, а порой и неверные определения этих структур, что в корне искажает представление о раннем эмбриональном развитии сердца, головного мозга и других органов.

Прехордальная пластинка

В базовых учебниках по гистологии и эмбриологии мы выявили несколько вариантов определений ПХП:

1. ПХП является производным эктодермы [1, 10].
2. ПХП — место непосредственного контакта эктодермы с энтодермой, характеризуется отсутствием мезодермы и, другими словами, называется орофарингеальной мембраной [8, 9].
3. ПХП — это совокупность клеток мезодермы, лежащая между орофарингеальной мембраной и краниальным концом хорды [30].

Приведенные определения противоречат друг другу, что свидетельствует об ошибочности некоторых из них. Для выяснения истинного положения вещей и уточнения понятийного аппарата рассмотрим их в историческом аспекте.

В 1924 г. Н. Spemann и Н. Mangold [32] провели ряд экспериментов по пересадке дорсальной губы бластопора амфибий (аналога гензеновского узелка у птиц и узелка у млекопитающих) в эктопические регионы и обнаружили его индуктивное влияние на развитие ЦНС. Описанное явление получило название эмбриональной индукции, а область губы бластопора была названа в честь одного из авторов организатором Шпемана. Позднее тот же автор условно разделил организатор на туловищный и головной участки, соответственно регионам ЦНС, развитие которых они индуцируют [18]. Целесообразность этого разделения была подтверждена со временем, когда выяснилось, что они различаются не только по спектру индуцируемых структур, но и по генной экспрессии, а также по времени вворачивания в области бластопора/иммиграции в области первичного узелка или узелка Гензена [19]. За соответствующими участками организатора

Сведения об авторах:

Королев Виталий Александрович, кафедра медицинской биологии, Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского, 295006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7;

Потоцкая Ольга Юрьевна (e-mail: pototskaya.o.yu@gmail.com), кафедра гистологии, Днепропетровская медицинская академия, Украина, 49600, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9

закрепились альтернативные названия «хордомезодерма» и «прехордальная пластинка», которые отражают их взаимное расположение и участие в формировании осевых структур тела эмбриона. Однако следует различать понятия «головной организатор» и ПХП. У млекопитающих (в отличие от других классов позвоночных) индуктивным влиянием на формирование нервной пластинки, помимо прехордальной зоны, обладает также регион передней висцеральной энтодермы, формирующийся раньше в процессе гаструляции [21]. Кроме того, в отличие от ПХП, головной организатор перемещается при иммиграции из области узелка в прехордальную зону, следовательно, его клеточный состав, локализация и индуктивный потенциал подвергаются значительным изменениям во времени [20]. В свою очередь ПХП является более стабильным образованием с фиксированным положением и, помимо индукции нейроэктодермы, структурно участвует в развитии некоторых глазных мышц [15, 17, 30]. Из этого можно заключить, что понятие «головной организатор» значительно шире по смыслу и является более функциональным, в то время как ПХП — понятие, выделенное, преимущественно, на основании структурных признаков и, несмотря на перекрывающийся смысл, они не являются полностью тождественными.

Итак, ПХП, наряду с хордомезодермой, образуется вдоль краниокаудальной оси в результате иммиграции клеток эпибласта в области blastopore/первичного узелка. В этом процессе важную роль играют межклеточные соединения, так как при изоляции клеток друг от друга их миграция становится невозможной [16]. Для определения зародышевых листков, участвующих в образовании ПХП, рассмотрим развитие этой структуры в динамике. Общей характеристикой позвоночных является последовательное образование в процессе гаструляции дефинитивной энтодермы (проспективная передняя кишка и печень), ПХП и хорды [21]. Таким образом, популяция клеток ПХП граничит с краниальной стороны с энтодермой, а с каудальной стороны — с мезодермой. Для того, чтобы уточнить вклад каждого из этих двух зародышевых листков в образование ПХП, обратимся к классическим гистологическим работам. Детальные исследования, проведенные на мышных эмбрионах, продемонстрировали общность этапов образования туловищного и головного организаторов. В процессе иммиграции изолированные мезенхимные клетки сначала встраиваются в энтодермальный слой, а затем сливаются с ним, образуя прехордальную и хордальную пластинки [33]. С вентральной стороны зародыша клетки

энтодермы в области двух пластинок имеют более узкое основание по сравнению с окружающими, за счет чего этот регион достаточно хорошо различим при изучении методами сканирующей электронной микроскопии. Также эти исследования позволили выявить единичные реснички на вентральной поверхности таких клеток энтодермы; их роль окончательно не установлена.

Сходные результаты, указывающие на локальное обособление и уплотнение клеток мезенхимы и энтодермы ПХП, были получены при изучении полутонких срезов куриных эмбрионов [31]. В то же время, авторы этих исследований придерживаются мнения об энтодермальном происхождении мезенхимы ПХП, хотя в работе нет прямых доказательств этой точки зрения.

Аналогичных исследований, проведенных на эмбрионах человека, нами обнаружено не было, что, скорее всего, обусловлено биоэтическими, юридическими и методологическими проблемами. В такой ситуации особенно полезным становится проект The Virtual Human Embryo, предоставляющий открытый доступ к онлайн-коллекции цифровых данных (трехмерным моделям, фотографиям эмбрионов и их серийных срезов) зародышей человека с 1-х по 56-е сутки пренатального онтогенеза. На 70-м срезе VIII стадии по Карнеги (соответствует 23-м суткам) выявляется группа мезенхимных клеток, расположенных под нервным желобком, обозначенная как «prechordal plate» (ПХП). Она становится различимой на фоне окружающих тканей за счет большей плотности расположения клеток и размытости границ между мезенхимой и энтодермой. Между срезами № 77–79 (в каудальном направлении) наблюдается переход ПХП в хорду. С краниальной стороны на этой стадии орофарингеальная мембрана еще не сформирована, а ПХП контактирует с головной мезенхимой. На следующей стадии развития ПХП различима лишь на одном из срезов (№ 12, стадия IX) на границе с орофарингеальной мембраной. На серийных срезах VIII и X стадий ПХП не выявляется, что свидетельствует о транзиторном характере ее существования.

Таким образом, данные морфологических исследований свидетельствуют о том, что в прехордальной области локально отсутствует четкая граница между энтодермой и прилежащей мезенхимой. Дополнительным фактом, подтверждающим совместное участие мезо- и энтодермы в образовании ПХП, служит наличие у них общего предшественника. Так, у *C.elegans* уже на стадии четырех бластомеров удалось идентифицировать клетку, которая дает начало энтодерме и большей части мезодермы [24, 29]. Кроме того, в экспе-

риментах с трансгенными мышами было продемонстрировано, что один из маркеров головного организатора (*Gsc*) экспрессируется как в мезо-, так и в энтодерме прехордальной области, что подтверждает локальную общность клеток эпителия и мезенхимы в области ПХП [20]. В исследованиях культур клеток мыши было выявлено, что популяция клеток так называемой мезэнтодермы характеризуется экспрессией следующих генов: *Gsc-GFP⁺E-cadherin(ECD)⁺PDGFR α (αR)⁺*. В дальнейшем происходит разделение этой группы на *Gsc-GFP⁺E-cadherin(ECD)⁺PDGFR α (αR)⁻* и *Gsc-GFP⁺E-cadherin(ECD)⁻PDGFR α (αR)⁺*, которые дают начало энто- и мезодерме соответственно [34].

Здесь так же следует остановиться на очередном терминологическом разногласии, которое состоит в двоякой трактовке термина «мезэнтодерма». С одной стороны, это определение употребляется для обозначения бипотентной популяции клеток-предшественников мезо- и энтодермы. С другой стороны — этот термин отождествляют с термином ПХП, подразумевая тесную морфологическую кооперацию клеток двух зародышевых листков. Ввиду подобных разногласий употребление данного термина лучше свести к минимуму.

Учитывая изложенную информацию, проанализируем варианты дефиниции ПХП, приведенные в начале раздела. В первом из них ПХП перечисляется в составе прочих производных эктодермы. Проведенный анализ литературы указывает на морфологическую и гистогенетическую общность тканей из мезодермы и энтодермы в прехордальной области, относительно же участия эктодермы такие данные отсутствуют. Частичное объяснение такого утверждения мы обнаружили в работах известного советского эмбриолога А.Г.Кнорре. В своем труде «Эмбриональный гистогенез» он приводит ряд данных, которые могут косвенно свидетельствовать об участии эктодермы в обра-

зовании ПХП [7]. Автор сосредоточивает внимание на природе эпителия пищевода. Этот эпителий он относит к производным ПХП и считает, что его метаморфозы в процессе эмбрионального развития могут свидетельствовать об эктодермальном происхождении. Здесь А.Г.Кнорре подробно останавливается на явлении меторизиса (смещение границ между зачатками органа и его тканевыми производными). В пользу этой точки зрения он приводит выводы классических работ Н.Г.Хлопина и А.Н.Северцова, которые говорят о смещении границы эктодермального эпителия ротовой полости каудальнее, и вытеснении им энтодермального эпителия в области переднего конца кишечного канала (до границы с желудком) [11, 12]. Также приведены данные исследований регенерации и патологических процессов, развивающихся в области пищевода и производных эмбриональной глотки (тимус, щитовидная железа), которые сопровождаются ороговением, что свойственно тканям эпидермального типа [7]. В то же время, А.Г.Кнорре утверждал, что никакого вставания эктодермы в области глотки, пищевода, желудка не прослеживается. Приведенные автором собственные исследования эмбриогенеза пищевода свидетельствуют об асинхронности развития кожного и пищеварительного эпителия и отсутствии различий между эпителиями головной кишки и желудка на ранних стадиях развития. Также автор акцентирует внимание на региональных особенностях соответствующего участка энтодермы. «Одной из таких особенностей является теснейшая связь клеточного материала головной кишки с передним концом зачатка хорды» [7, с.135] (рис. 1). На этом основании он приходит к выводу о ранней детерминации эпителия пищевода в направлении кожного типа.

В итоге А.Г.Кнорре не делает однозначных выводов о роли эктодермы в формировании эпителия пищевода и приходит к заключению, что в составе энтодермы имеет смысл выделить несколько регионов, принципиально отличающихся набором свойств — желточную энтодерму, кишечную энтодерму и головную кишку.

Через 5 лет после выхода в свет работы А.Г.Кнорре был опубликован уникальный в своем роде анализ филэмбриогенеза эпителия пищевода, без которого невозможно окончательно разобраться в вопросе происхождения этой ткани [2]. В этой статье А.Н.Бажанов проанализировал онтофилогенетические особенности развития выстилки пищевода некоторых представителей классов позвоночных. У древних форм хордовых и позвоночных (ланцетник, круглоротые) слизистую оболочку пищевода выстилает однослойный

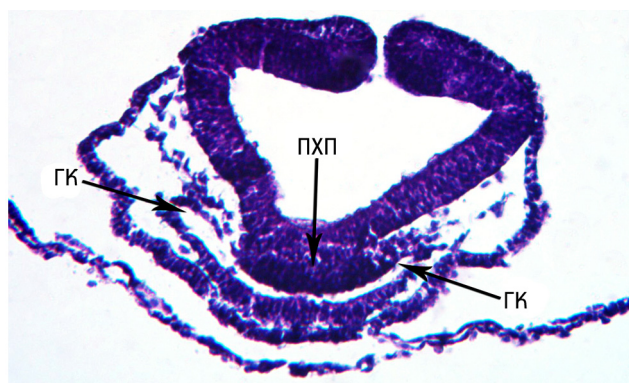


Рис. 1. Куриный эмбрион на стадии 5 сомитов.

ГК — головная кишка; ПХП — прехордальная пластинка. Окраска гематоксилином — эозином. Ув. 200

эпителий. У хрящевых рыб, земноводных и некоторых рептилий в ходе эмбриогенеза он преобразуется в многорядный мерцательный, а у степных черепах — далее в многослойный слизистый. Лишь у птиц и млекопитающих эмбриональные перестройки выстилки пищевода завершаются образованием многослойного плоского эпителия. На основании этих данных, автор пришел к выводу, что в ходе филогенеза пищевода вырабатывается устойчивая последовательность гистогенетических процессов, которая воспроизводится в онтогенезе, что соответствует базовым положениям биогенетического закона Геккеля. Также в статье утверждается, что как в фило-, так и в онтогенезе источником эпителиальной выстилки пищевода является энтодерма.

В последнее время появились высокоточные методы исследований, которые позволили существенно дополнить приведенные выше анализы новыми данными. Отдельного внимания заслуживает работа коллектива исследователей, которые изучали преобразование эпителиальных типов пищевода у эмбрионов мыши с помощью комплекса современных методов [35]. В качестве маркеров они использовали кератин K8 для столбчатого эпителия и кератин K14 — для многослойного плоского эпителия. Как *in vivo*, так и *in vitro*, на ранних стадиях развития (11,5 сут) столбчатый эпителий пищевода демонстрировал стойкую экспрессию K8 и полное отсутствие K14, в то время как в зрелом органе наблюдалась противоположная реакция — $K14^{+}/K8^{-}$. При этом первые K14-позитивные клетки появлялись на 17,5-е сутки пренатального развития (5-е сутки культивирования) в базальных отделах эпителия пищевода и, что особенно важно, некоторые из них демонстрировали одновременную экспрессию обоих маркеров. Подобные результаты удалось получить при использовании метода электропорации с внедрением плазмиды pK14-nucGFP, который позволяет более точно определить активность транскрипции гена K14. Описанные изменения коррелировали с постепенным преобразованием столбчатого эпителия в многослойный плоский. Для выяснения роли процессов пролиферации, апоптоза и ДНК-метилирования эксплантаты пищевода в культуре были обработаны соответствующими ингибиторами (митомидин C, zVMDfmk и 5-аза-2-деоксицитидин соответственно). Результаты показали, что как остановка пролиферации, так и блокирование апоптоза не оказывают существенного влияния на трансдифференцировку эпителия пищевода, исключив, таким образом, возможность смены эпителиального пласта за счет разрастания (overgrowth) отдельного тканевого

зачатка. Дополнительно, при помощи проточной цитометрии, авторы продемонстрировали отсутствие существенных различий в уровне апоптоза $K8^{+}$ - и $K14^{+}$ -клеток. В то же время, угнетение ДНК-метилирования несколько продляло экспрессию маркера столбчатого эпителия, что свидетельствует о значимости этого процесса в репрессии транскрипции гена цитокератина K8.

Приведенные данные являются веским аргументом в пользу эмбриональной трансдифференцировки *in situ* одного типа эпителия пищевода в другой и против роли меторизиса и участия эктодермы в этом процессе. Конечно, требуются дополнительные исследования для выяснения видовых и классовых особенностей, а также для установления факторов, ответственных за программирование эпителия пищевода в раннем эмбриогенезе (даже экспланты сохраняют способность к подобным тканевым метаморфозам), но вряд ли они коренным образом изменят сформировавшуюся концепцию.

На данный момент мы не обнаружили оригинальных исследований, подтверждающих развитие эпителиев пищевода и глотки из энтодермы ПХП. Более того, коллектив авторов с участием уже упоминавшегося нами А.Н.Бажанова в результате эмбриотопографических исследований представителей млекопитающих и птиц продемонстрировал, что регион ПХП ограничен зоной кармана Сесселя и не распространяется на всю длину головной кишки. Исходя из этого, авторы заключили, что «...многослойный эпителий переднего отдела пищеварительного тракта (глотки, пищевода, а у некоторых животных и части желудка) не связан в своем развитии с ПХП» [3, с.79]. Кроме того, исследователи характеризовали мезенхиму ПХП как «эпителиоподобные клеточные тяжи», отщепляющиеся от подлежащей энтодермы, что свидетельствует об участии лишь одного зародышевого листка (энтодермы) в образовании этой структуры. Следует указать, что сделанные выводы основаны только на морфологических наблюдениях, которых недостаточно для окончательного ответа на вопрос об участии мезодермы в образовании ПХП.

Таким образом, происхождение эпителия пищевода из ПХП остается недоказанным, хотя преподносится утвердительно в большинстве базовых учебников. В то же время, единичные исследования свидетельствуют о том, что ПХП, наряду с нервным гребнем, является источником развития некоторых глазодвигательных мышц [13, 15, 27], хотя в учебной литературе информация об этом отсутствует.

Вопрос эмбрионального развития эпителия пищевода вносит разногласия не только в проблему участия эктодермы в формировании ПХП, но и в принципы классификации эпителиальных тканей. Речь идет о морфогенетической, гистогенетической или онтофилогенетической классификации эпителиев, разработанной Н.Г.Хлопиным на основании общности их строения, источника развития и совокупности свойств, проявляемых при регенерации и патологических процессах [12]. Согласно ней, выделяют 5 типов эпителиев: эпидермальный, энтеродермальный, целонефродермальный, ангиодермальный и эпендимоглиальный. Проблема классификации эпителиев глотки, пищевода и их производных состоит в том, что морфологически и по совокупности признаков они, скорее, относятся к эктодермальным, а генетически являются энтеродермальными. Несмотря на то, что классификация Н.Г.Хлопина приведена во всех учебниках по гистологии, лишь немногие авторы акцентируют внимание на этом противоречии [4]. Как мы уже упоминали выше, сам автор классификации придерживался мнения о смещении в филогенезе участка кожного покрова и замещении им энтодермальной выстилки в области глотки и пищевода. Таким образом, на момент создания классификации проблем с определением положения эпителиев производных головной кишки не возникало, и они были отнесены к эктодермальному типу. Однако, данные W.Y. Yu и соавт. [35] свидетельствуют в пользу перепрограммирования эпителия пищевода и глотки изначально, первично по происхождению являющихся энтодермальными и их свойства резко меняются по сравнению с таковыми эпителиальной выстилки желудка и кишечника. Филогенетический анализ, подкрепляя это утверждение, дополнительно демонстрирует появление многослойного плоского эпителия в пищеводе только у птиц и млекопитающих. Следовательно, не у всех классов позвоночных эта ткань сходна по строению с кожным покровом. Возможно, ввиду наличия у эпителиев глотки и пищевода свойств, не позволяющих отнести их ни к одному из существующих пунктов классификации, имеет смысл рассмотреть возможность вынесения их в отдельную группу «эпителиев головной кишки», в которую включить выстилку пищевода, дыхательных путей, глотки и производных глоточных карманов. В таком случае эта группа может быть выделена не у всех классов животных, так как у некоторых из них (например, миног) выстилка пищевода не отличается от выстилки других отделов кишечника и относится к энтеродермальному типу.

Таким образом, нам не удалось обнаружить подтверждений участия эктодермы в формировании ПХП, в то время как это положение приведено в базовых гистологических учебниках стран СНГ.

Следующий вариант определения ПХП отождествляет ее с орофарингеальной мембраной зародыша, но последняя имеет довольно четкое определение — это участок плотного контакта экто- и энтодермы, лишенный мезодермы; в результате прорыва мембраны образуется стоматодеум [30]. Именно это место определяет границу между экто- и энтодермальной выстилкой верхних отделов пищеварительного канала. Таким образом, орофарингеальная мембрана граничит с ПХП, но не является ее частью.

Третий вариант определения наиболее приближен к современным представлениям, но также не лишен недостатков. Так, ПХП называется мезодерма в области между орофарингеальной мембраной и хордой. Однако это определение подразумевает участие лишь одного зародышевого листка (мезодермы) в образовании ПХП, в то же время локальные изменения именно энтодермы, в результате вклинивания в нее клеток мезодермы послужили причиной определения структуры как «пластинка» [33]. Существуют также предположения о происхождении как эпителиальных, так и мезенхимных клеток ПХП полностью из энтодермы [3, 31]. Некоторые авторы прехордальной мезодермой называют группу клеток, расположенных между ПХП и передним концом хорды [31], точнее разграничивают 2 понятия (мезодермы и пластинки), которые отождествляются в определении. Поскольку роль мезодермы в образовании ПХП окончательно не доказана и не опровергнута, нельзя прийти к однозначному заключению.

Принимая во внимание большое количество терминов, перекрывающихся по смыслу с ПХП, а также употребление самого термина ПХП в разных значениях, можно заключить, что на данный момент, это понятие не имеет четкого определения. Несмотря на это, в учебной литературе часто встречаются утверждения, противоречащие даже базовым представлениям об этой структуре. Так, отождествление ПХП с орофарингеальной мембраной или с производными эктодермы не имеет никаких подтверждений в научной литературе. Отнесение же эпителиев глотки и пищевода к производным ПХП является опрометчивым, поскольку не имеет прямых доказательств и даже напротив, подвергается сомнению рядом исследователей. В то же время, энтодермальная природа эпителиев этих органов была убедительно подтверждена разносторонними экспериментами,

хотя в некоторых учебниках этот факт рассматривается как сомнительный или же утверждается эктодермальное происхождение упомянутых тканей.

Учитывая накопленные данные об эмбриогенезе производных головной кишки, пересмотрения требуют так же и положения онтофилогенетической классификации эпителиев.

Миоэпикардальная пластинка

Если терминологические проблемы ПХП связаны с большим количеством противоречивых и некорректных определений, то с МЭП дело обстоит иначе. Большинство авторов базовых учебников сходятся во мнении, что МЭП — это регион висцерального листка спланхноплевры, окутывающий 2 эндокардиальные трубки, образованные ранее мезенхимой [1, 5, 9, 10]. В дальнейшем МЭП, как видно из ее названия, дает начало двум линиям, внутренний слой — миокарду, наружный — эпикарду, но действительно ли эти 2 оболочки сердца имеют общий источник развития? Для ответа на этот вопрос обратимся к филогенетическому аспекту.

Следует начать с того, что у беспозвоночных животных наружная оболочка сердца, т.е. эпикард, отсутствует [14]. У полухордовых описан скелетно-реноперикардиальный комплекс, в котором пульсирующий сосуд, выполняющий роль сердца, расположен над клубочком пронефроса [6]. Смысл такого взаимного расположения структур состоял в повышении давления крови в клубочке для эффективной ультрафильтрации. У одного из наиболее примитивных представителей подтипа позвоночных — миноги — было выявлено участие внешнего клубочка пронефроса в образовании наружной оболочки сердца [28]. Таким образом, в научной литературе сформировалось мнение об эволюционном происхождении эпикарда из наружного клубочка пронефроса. В подтверждение этого утверждения авторы приводят экспрессию подоцитами и проэпикардом общих маркеров *Wt-1*, *Pod1/epicardin* и регуляторных молекул *ALK2* и ретиноевой кислоты [14]. В ходе дальнейшей эволюции, ввиду определенных эмбриотопографических перестроек, зачаток эпикарда сместился в сторону региона печени и утратил связь с почкой.

Проанализировав формирование эпикарда у представителей различных классов позвоночных, исследователи пришли к выводу, что этот механизм, за исключением некоторых видовых особенностей, является относительно консервативным [14]. Во всех случаях эпикард начинает формироваться после начала сердечных сокращений. Его

источником является мезенхимная структура — проэпикард, расположенная на венозном синусе или поперечной перегородке дорсально и каудально по отношению к сердцу (рис. 2).

Прирастая к поверхности миокарда, проэпикардиальный эпителий распространяется по его поверхности и подвергается эпителиомезенхимной трансформации, образуя клетки-дериваты эпикарда. Последние дают начало большинству клеточных популяций миокарда и коронарных сосудов (фибробластам, эндотелиоцитам и гладким миоцитам) и регулируют процессы петлеобразования, септации, васкуляризации и компактизации миокарда, дифференцировки волокон Пуркинье [23]. Появление эпикарда, а вместе с ним и коронарных сосудов, сыграло большую роль в филогенезе, поскольку дало возможность миокарду получать питательные вещества не только со стороны полости, но и снаружи. Это позволило существенным образом увеличить мышечную массу сердца, а вместе с ним и размеры тела животных.

Итак, формирование эпикарда и в фило-, и в онтогенезе происходит после начала функционирования сердца. Его источник имеет экстракардиальное происхождение и располагается в регионе поперечной перегородки. Если приблизительно очертить эту область на поверхности эпибласта зародышевого диска, она будет располагаться кпереди от региона сердечных полей, ответственных за развитие остальных оболочек сердца [26]. Таким образом, у мио- и эпикарда — различные зачатки, и они разобщены с самых ранних этапов онтогенеза.

Исследователи прошлого века располагали в основном методом световой микроскопии, кото-

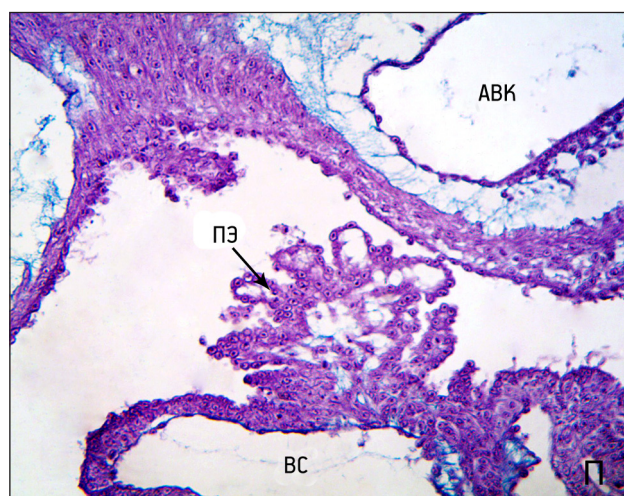


Рис. 2. Куриный эмбрион 16-й стадии развития по Гамбургеру и Гамильтону.

АВК — атриовентрикулярный канал; ВС — венозный синус; ПЭ — проэпикард; П — зачаток печени. Окраска гематоксилином — альциановым голубым. Ув. 200

рая не позволяет с высокой точностью дифференцировать различные типы тканей друг от друга. Поэтому при описании ранних стадий развития сердца наружный слой миокарда ошибочно отождествлялся ими с эпителием. Переломным моментом в изучении эмбриогенеза сердца стала работа F.J.Manasek [25], который описал формирование эпикарда при помощи электронной микроскопии. Ему удалось продемонстрировать, что на ранних этапах кардиогенеза сердце лишено эпикарда, а наружный слой клеток, описываемый другими исследователями как эпикард, на самом деле содержит гликоген и миофибриллы — убедительные признаки кардиомиоцитов. Истинный же эпикард начинает формироваться несколько позднее, путем «наползания» клеток из источника, расположенного вне сердца. На основании этих данных автор пришел к выводу, что термин «эпимиокард» (то же, что и МЭП) является ошибочным, поскольку в действительности кардиомиоциты не подвергаются трансдифференцировке, равно как и эпикардальные клетки не развиваются из малодифференцированных элементов миокарда.

Уже в 1971 г. А.Г.Кнорре [7] отметил работу Т.О.Kurkiewicz [22], в которой подчеркивалось преобразование обоих слоев МЭП (наружного мелкоклеточного и внутреннего крупноклеточного) в миокард. А.Г.Кнорре со своими сотрудниками подтвердили верность этого предположения и было сделано заключение, что «...первичную спланхнотомную закладку сердца имеет смысл называть не миоэпикардиальной, как это общепринято, а миокардиальной» [7, с.355]. Образование же эпикарда (точнее мезотелиального покрова сердца) происходит за счет нарастания на миокард эпителия со стороны венозного синуса.

В отличие от ПХП, о которой еще многое предстоит выяснить, относительно МЭП ведущие кардиоэмбриологи сходятся во мнении о необходимости исключения этого термина из научной и, тем более, учебной литературы [14, 23].

Заключение

Выделяя суть различных дефиниций ПХП, наиболее точно эту структуру можно определить как участок тесного контакта клеток энтодермального эпителия и мезенхимы в регионе между орофарингеальной мембраной и хордой. Следует также упомянуть об индуктивной роли этой структуры в развитии передних отделов головного мозга и, в частности, гипофиза, а также ее участия в образовании некоторых глазодвигательных мышц. Участие ПХП в развитии глотки, пищевода и их производных остается не подтвержденным

и требует дополнительных исследований. Также необходимо выяснить образуется ли мезенхима ПХП путем выселения из энтодермы, либо эти клетки происходят из мезодермы и встраиваются в энтодерму по аналогии с хордальной пластинкой.

Термин ПХП не следует отождествлять с организатором Шлемана, головным организатором, орофарингеальной мембраной, мезэнтодермой и головным отростком, что часто встречается в научной литературе. Поскольку роль мезодермы в образовании ПХП окончательно не установлена, а роль энтодермы подтверждена многократно, ПХП также не может быть полностью приравнена к термину «прехордальная мезодерма».

Термин «МЭП» ложно указывает на общность происхождения мио- и эпикарда, вследствие чего следует избегать его употребления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Алешин Б.В. и др. Гистология, эмбриология, цитология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
2. Бажанов А.Н. Эволюционные преобразования пищеводной выстилки позвоночных животных и человека в свете теории филэмбриогенеза // Арх. анат. 1976. Т. 71, вып. 10. С. 61–67.
3. Браун А.А., Субботин М.Я., Бажанов А.Н., Барышев Б.Б. К локализации и объему производных прехордальной пластинки головной кишки позвоночных животных // Арх. анат. 1976. Т. 71, вып. 10. С. 76–80.
4. Быков В.Л. Цитология и общая гистология: учебник для студентов медицинских институтов. СПб.: СОТИС, 2002.
5. Гистология, эмбриология, цитология: учебник / Под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Чельшева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
6. Ежова О.В., Малахов В.В. Микроскопическая анатомия и ультраструктура скелетно-рено-перикардиального комплекса *Saccoglossus Mereschkowskii* (Hemichordata, Enteropneusta). 1. Скелетный элемент // Зоол. журн. 2010. Т. 89, вып. 3. С. 259–271.
7. Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез. Л.: Медицина, 1971.
8. Кузнецов С.Л., Мушамбаров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология: учебник для медицинских вузов. М.: Медицинское информационное агентство, 2007.
9. Кузнецов С.Л., Мушамбаров Н.Н., Горячкина В.Л. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2002.
10. Луцик О.Д., Иванова А.Й., Кабак К.С., Чайковский Ю.Б. Гістологія людини: підручник. Киев: Книга-плюс, 2010.
11. Северцов А.Н. Морфологические закономерности эволюции. М.: Либроком, 2012.
12. Хлопин Н.Г. Общобиологические и экспериментальные основы гистологии. М.: Из-во АН СССР, 1946.
13. Bohnsack B.L., Gallina D., Thompson H. et al. Development of extraocular muscles requires early signals from periocular neural crest and the developing eye // Arch. Ophthalmol. 2011. Vol. 129, № 8. P. 1030–1041.

14. Carmona R., Guadix J., Cano E. et al. The embryonic epicardium: an essential element of cardiac development // *J. Cell. Mol. Med.* 2010. Vol. 14, № 8. P. 2066–2072.
15. Couly G.F., Coltey P.M., Le Douarin N.M. The developmental fate of the cephalic mesoderm in quail-chick chimeras // *Development.* 1992. Vol. 114, № 1. P. 1–15.
16. Dumortier J.G., Martin S., Meyer D. et al. Collective mesendoderm migration relies on an intrinsic directionality signal transmitted through cell contacts // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. Vol. 109, № 42. P. 16945–16950.
17. Gorodilov Yu.N. The fate of spemann's organizer // *Zool. Sci.* 2000. Vol. 17, № 9. P. 1197–1220.
18. Hamburger V. The Heritage of Experimental Embryology. Hans Spemann and the Organizer. New York: Oxford University Press, 1988.
19. Harland R., Gerhart J. Formation and function of Spemann's organizer // *Annu. Rev. Cell Develop. Biol.* 1997. № 13. P. 611–667.
20. Kinder S.J., Tsang T.E., Wakamiya M. et al. The organizer of the mouse gastrula is composed of a dynamic population of progenitor cells for the axial mesoderm // *Development.* 2001. Vol. 128, № 18. P. 3623–3634.
21. Knoetgen H., Viebahn C., Kessel M. Head induction in the chick by primitive endoderm of mammalian, but not avian origin // *Development.* 1999. Vol. 126, № 4. P. 815–825.
22. Kurkiewicz T.O. Histogenezie miesnia sercowego zwierzat kregowych // *Bull. Int. Acad. Sci. Cracovie.* 1909–1910. P. 148–191.
23. Lie-Venema H., van den Akker N.M.S., Bax N.M. et al. Origin, fate, and function of epicardium-derived cells (EPDCs) in normal and abnormal cardiac development // *Scientific World J.* 2007. Vol. 7. P. 1777–1798.
24. Maduro M.F., Meneghini M.D., Bowerman B. et al. Restriction of mesendoderm to a single blastomere by the combined action of SKN-1 and a GSK-3 β homolog is mediated by MED-1 and -2 in *C. elegans* // *Mol. Cell.* 2001. Vol. 7, № 3. P. 475–485.
25. Manasek F.J. Embryonic development of the heart // *J. Emryol. exp. Morph.* 1969. Vol. 22. P. 333–348.
26. Moorman A.F.M., Christoffels V.M., Anderson R.H., van den Hoff M.J.B. The heart-forming fields: one or multiple? // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2007. Vol. 362, № 1484. P. 1257–1265.
27. Muscle Fundamental Biology and Mechanisms of Disease. London: Elsevier, 2012.
28. Pombal M.A., Carmona R., Megias M. et al. Epicardial development in lamprey supports an evolutionary origin of the vertebrate epicardium from an ancestral pronephric external glomerulus // *Evol. Dev.* 2008. Vol. 10, № 2. P. 210–216.
29. Rodaway A., Patient R. Mesendoderm. an ancient germ layer? // *Cell.* 2001. Vol. 105, № 2. P. 169–172.
30. Sadler T.W. Langman's medical embryology. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
31. Seifert R., Jacob M., Jacob H.J., Bochum R. The avian prechordal head region: a morphological study // *J. Anat.* 1993. Vol. 183. P. 75–89.
32. Spemann H., Mangold H. Über Induction von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren // *Arch. Entw. Mech. Org.* 1924. Bd. 100. S. 599–638.
33. Sulik K., Dehart D.B., Langaki T. et al. Morphogenesis of the murine node and notochordal plate // *Dev. Dyn.* 1994. Vol. 201, № 3. P. 260–278.
34. Tada S., Era T., Furusawa C. et al. Characterization of mesendoderm: a diverging point of the definitive endoderm and mesoderm in embryonic stem cell differentiation culture // *Development.* 2005. Vol. 132, № 19. P. 4363–4374.
35. Yu W.Y., Slack J.M.W., Tosh D. Conversion of columnar to stratified squamous epithelium in the developing mouse oesophagus // *Dev. Biol.* 2005. Vol. 284, № 1. P. 157–170.

Поступила в редакцию 12.09.2014

Получена после доработки 15.01.2015

PRECHORDAL AND MYOEPICARDIAL PLATES: TERMINOLOGICAL ASPECTS, THE PROBLEMS OF DEFINITION

V.A. Korolyov, O. Yu. Pototskaya

Most accurately, the prechordal plate (PCP) can be defined as the zone of close contact of cells of endodermal epithelium and mesenchyme in the region between the oropharyngeal membrane and the notochord. This structure is involved in the induction of the anterior parts of the brain and, in particular, the pituitary gland, as well as in the formation of some of eye muscles and bones of the skull base (chordal chondrocranium). Further studies are needed to clarify PCP involvement in the development of pharynx, esophagus, and their derivatives, as well as to determine the source and the mechanisms of development of PCP mesenchymal cells. The term «prechordal plate» should not be confused with the Spemann's organizer, head organizer, oropharyngeal membrane, mesendoderm, head process and the prechordal mesoderm, which is common in the scientific literature. The term «myoepicardial plate» falsely indicates the common origin of myocardium and epicardium, thus its usage should be avoided.

Key words: *prechordal plate, esophageal epithelium, oropharyngeal membrane, myoepicardial plate, proepicardium*

Department of Medical Biology, S.I. Georgievskiy Crimea State Medical University, Simferopol; Department of Histology Dnepropetrovsk State Medical Academy, Ukraine