

ОБЗОРНЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

Коллектив авторов, 2011
УДК 611.61.013

Г.С. Соловьев¹, В.Л. Янин³, С.М. Пантелеев¹, Д.В. Баженов², В.Г. Бычков¹, А.В. Богданов¹, Л.В. Вихарева¹, К.О. Шилин¹, О.Ф. Истомина¹, Е.В. Иванова¹, Н.В. Иванова¹, В.В. Кужба¹, А.В. Маргарян¹, О.А. Молокова^{1,2}, О.Г. Соловьева^{1,5}, Е.С. Орлова¹ и Е.Д. Хадиева^{3,4}

ФЕНОМЕН ПРОВИЗОРНОСТИ В ГИСТО-, ОРГАНО- И СИСТЕМОГЕНЕЗАХ

Кафедра гистологии (зав. — проф. Г.С. Соловьев), кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии (зав. — проф. С.М. Пантелеев), кафедра патологической анатомии (зав. — проф. В.Г. Бычков),

¹ Тюменская государственная медицинская академия; кафедра анатомии человека (зав. — чл. кор. РАМН проф. Д.В. Баженов), ² Тверская государственная медицинская академия; кафедра гистологии (зав. — проф. В.Л. Янин),

³ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; ⁴ Ханты-Мансийская окружная клиническая больница;

⁵ Нефтеюганская городская больница

Представлены результаты исследования феномена провизорности при развитии органов мочеобразования (первичная почка, окончательная почка) у живородящих (человек, крыса) и яйцекладущих (птица) амниотов, органов человека смешанного генеза (гипофиз, яичник, стомодеум), репаративной регенерации опорных тканей (человек, сирийский хомячок), морфогенеза первичного рака печени на фоне суперинвазивного описторхоза. Показано, что при развитии тканей и органов определяются стадии провизорного и дефинитивного гисто- и органогенеза; сальтаторный механизм характерен для эмбриональных органогенезов (формирование хрящевых закладок костей скелета, мезо- и метанефронов) и очагов онкогенеза. Зоны трансформации типа тканевой организации эпителия располагаются в местах контактов производных различных эмбриональных закладок. Механизм трансформации эпителиального пласта стомодеума и кармана Ратке обеспечивается локальной активизацией апоптоза и формированием эпителиоцитов качественно новой генерации.

Ключевые слова: гисто- и органогенез, механизмы, провизорность, пренатальный онтогенез, эксперимент

Внимание к феномену провизорности, как к одному из универсальных морфогенетических и адаптивных механизмов эволюции гисто- и органогенезов, было инициировано исследованиями представителей Тюменской морфологической школы проф. П.В. Дунаева [1–3, 6, 21]. Кроме описательной стороны феномена, представленной на примере гистогенеза опорных тканей и органогенеза производных промежуточной мезодермы, авторами была предложена формулировка «принципа провизорности» [14]. Дальнейшее изучение феномена показало, что ткани и органы в процессе своего становления в онтогенезе, при репаративной регенерации и в условиях онкогенеза проходят стадию провизорности, как обязательный этап эстафетного гисто- или органогенеза, предшествующий дефинитивной морфологической форме [2, 3, 8, 16, 20]. Исследования закономерностей индивидуального развития человека и животных констатируют значимость феномена провизорности в системе эволюции тканей и органов [11, 12, 17, 19].

Расшифровка феномена провизорности, изначально ориентированная на наблюдения цито- и морфогенезов опорных тканей и провизорного органа системы мочеобразования — мезонефроса, в последующем была расширена за счет объектов иного генеза и выявления примеров провизорно-

сти в условиях моделирования тканетипических и органотипических процессов роста и дифференцировки, изучения репаративной регенерации, бластоматозного роста. Накопленный опыт исследований развития органов и их комплексов позволил распространить фундаментальные представления о феномене провизорности на процессы развития гипофиза, яичника и стомодеума человека [3, 16, 20], выявить оригинальные механизмы нефроногенеза в различных сегментах мезонефральной промежуточной мезодермы при формировании первичной почки человека, первичной почки птицы [8, 21], метанефральной промежуточной мезодермы при образовании окончательной почки человека и крысы [5, 9]. К отмеченной категории были отнесены: детерминация феномена генераций нефронов, индуктивная сегментация мезонефральной промежуточной мезодермы при развитии вентродорсальной генерации нефронов первичной почки птицы и метанефральной промежуточной мезодермы при развитии генераций нефронов окончательной почки человека, мегалотипия мезонефронов третьей генерации у человека и вентро-дорсальной генерации мезонефронов птицы [8], тракционный механизм при развитии органов смешанного генеза [3, 13], провизорная и дефинитивная стадии органогенезов [3, 16, 20]. Цель настоящей работы — представить резуль-

таты исследования феномена провизорности в норме, патологии и эксперименте.

Провизорный этап в развитии органов выделения. Изучение мезонефроногенеза человека позволило констатировать значимость феномена провизорности в процессах становления не только тканей, но и органов [6, 8, 21]. На этапе 4,5–5 нед пренатального онтогенеза у человека осуществляются процессы роста и дифференцировки мезонефральной промежуточной мезодермы, в результате которых формируются мезонефральный проток и мезонефроны. Образование мезонефронов начинается с шаровидного зачатка, который затем трансформируется в пузырек, а в последующем в S-образный зачаток. В ходе дифференцировки почечного тельца выявляются активные зоны, источники построения канальцевого отдела мезонефрона. Анализ органотипических преобразований зачатка нефрона позволил сделать вывод о более раннем формировании источника дистального канальца и последующем выделении зоны роста проксимального канальца. Сравнение последовательности органогенеза первичной и окончательной почки привело к убеждению, что формообразовательные процессы мезо- и метанефронов идентичны и проходят принципиально одинаковые стадии при формировании почечного тельца и канальцевого отдела. В отличие от мезонефрона, в нефроне окончательной почки формируется тонкий каналец, появление которого классифицируется как механизм анаболии. Обнаружение мезонефронов мегалотипического строения позволило высказать предположение о том, что механизмы компенсаторной гипертрофии нефронов окончательной почки после односторонней нефрэктомии являются отражением провизорных морфогенезов [6, 9].

Изучение дифференцировки компонентов мезонефральной промежуточной мезодермы выявило формирование мезонефронов по типу железистых структур, структурно-функциональных единиц, ориентированных на выполнение функции мочеобразования, мегалотипических нефронов. Выявление феноменов дивергенции органогенеза, индуктивной сегментации промежуточной мезодермы объясняет индивидуальный характер морфогенеза органов мочеобразования и предполагает индивидуализацию их органного строения. Морфометрические показатели разных генераций мезонефронов человека и птицы находятся в сравнимых пределах, что свидетельствует о детерминированности формирования структурно-функциональных единиц провизорных органов высших и низших амниот [1, 8]. Изучение развития метанефронов показало, что метанефроны пер-

вой генерации не достигают уровня структурно-функциональной дифференцировки и подвергаются атрофии. Таким образом, при развитии и первичной, и окончательной почки отмечается образование нефронов, не способных к выполнению функции мочеобразования, без построения васкулярного компонента тельца. Отсутствие в формирующихся тельцах мезо- и метанефронов капиллярной клубочковой сети подтверждает значимость провизорного этапа в системогенезе органов мочеобразования.

Стадии провизорного и дефинитивного органогенеза при развитии аденогипофиза человека [3]. На стадии провизорного органогенеза (12–14-я стадии Карнеги — СК) моделируется инвагинат — карман Ратке (КР). Дефинитивный органогенез реализуется в постсомитном периоде после отшнуровки КР от полости стомодеума, он повторяет механизм формирования инвагинатов в виде эпителиальных разрастаний трубчатой формы. Дифференцировка эндокриноцитов эпителиальной выстилки КР характеризуется формированием четырех типов клеток, соответствующих по гистохимическим и электронно-микроскопическим показателям ацидофильным, гонадотропным, тиротропным, кортикотропным [15, 23]. В последующем осуществляется аналогичная дифференцировка эндокриноцитов в выстилке дочерних инвагинатов. Молекулярные механизмы, которые детерминируют дифференцировку эндокриноцитов, связаны с факторами транскрипции гена, кодирующего продукцию того или иного гормона. Эти факторы обуславливают 3 главных пути цитодифференцировки [22]. В то же время большинство клеточных типов аденогипофиза способны к трансдифференцировке в другой тип эндокриноцитов [25]. Соматотропные, лактоотропные, гонадотропные и тиротропные эндокриноциты имеют одного общего предшественника, который характеризуется экспрессией фактора транскрипции Pit-1. Линия кортикотропных эндокриноцитов развивается независимо от других клеток аденогипофиза [3]. Таким образом, к 20-й СК у развивающегося эмбриона человека формируется система генетического контроля морфогенеза аденогипофиза, в эпителиалии КР присутствуют предшественники всех типов эндокриноцитов.

Феномен провизорности в процессе морфогенеза стомодеума и его эпителиальной выстилки [20]. На 12-й СК (25–27 сут от момента оплодотворения) в головном отделе зародыша определяется формирующийся головной мозг, нависающий над ротовой бухтой. Появляются очертания «крыши» и «дна» стомодеума. Крыша

стомодеума на уровне гиоидной дуги и жаберные карманы выстилаются однослойным анизоморфным кубическим эпителием, жаберные щели — однослойным высоким столбчатым эпителием. Процесс изменения гистологической структуры жаберных дуг и эпителия стомодеума характеризуется проксимо-дистальным вектором. На 13-й СК полость глоточной кишки на уровне глоточной жаберной дуги имеет форму равнобедренного треугольника с широким основанием, обращенным к язычно-глоточной дуге, и, вершиной, ориентированной дорсально по направлению к хорде. На 14-й СК (завершается сомитный период эмбриогенеза) цитоархитектоника клеток различных популяций в составе формирующегося эпителия, выстилающего стомодеум, свидетельствует о прохождении этапов провизорной дифференцировки, которые могут рассматриваться как феномен рекапитуляции тканевой организации филогенетических предков (ложномногорядный, многорядный столбчатый, многорядный реснитчатый). Сохраняются остатки ротовой перепонки, карман Сесселя сглаживается, его эпителий постоянно обновляется за счет эпителия задней стенки КР, однослойный кубический эпителий преобразуется в двух- и многорядный, постепенно распространяясь на боковые стенки стомодеума. На 15-й СК эпителий крыши стомодеума, прилежащий к КР, преобразуется в многорядный реснитчатый. На 16-й СК эпителий крыши стомодеума в его центральной и каудальной частях сохраняет строение однослойного кубического, постепенно меняющего структуру тканевой организации в участках перехода на боковые стенки глоточной кишки.

Эпителий стомодеума вступает в новую фазу тканевой трансформации, в нем выявляются уплотненные клетки наружного слоя, не имеющие контактов с базальной мембраной. Зона формирования многослойного эпителия — граница КР. Активным местом в тканевой трансформации эпителия стомодеума являются также зоны контактов эмбриональных зачатков, участвующих в органогенезе языка. Анализ событий, происходящих в периоды трансформации тканевого типа эпителия стомодеума, позволил нам высказать мнение об участии двух механизмов гистогенеза в этом процессе: активизации апоптоза и формировании эпителиоцитов качественно новых генераций. Локальная активизация апоптоза предшествует формированию эпителия иного типа тканевой организации, а реализация детерминированной потенции к тканевой перестройке обеспечивается образованием клеток качественно новых генераций. Проявления апоптоза наблюдаются в значительных по площади участках эпителия

стомодеума. Наблюдения за становлением эпителия стомодеума у человека позволяют провести параллель с развитием эпителиальной выстилки пищевода у низших и высших позвоночных. У птиц, млекопитающих и человека прогрессивная линия дивергентной дифференцировки камбия завершается формированием многослойного плоского эпителия [4, 24].

В отличие от становления выстилки пищевода, мы не обнаружили построения псевдомногослойного слизистого эпителия, снабженного слоем покровных клеток. Учитывая тот факт, что феномен многослойности при развитии эпителия стомодеума отодвигается на заключительные стадии морфогенеза, следует вывод о реализации провизорной стадии гистогенеза этого эпителия, скорее всего, за счет гистогенетических рекапитуляций.

Феномен провизорности в морфогенезе яичника человека [16]. На стадии провизорного органогенеза устанавливаются механизмы миграции клеток овоцитарного дифферона, моделируется процесс овуляции и обеспечивается резерв половых клеток, детерминируется феномен гетерохронии. Стадии провизорного и дефинитивного органогенеза яичника характеризуются принципиально идентичными формообразовательными процессами, сопровождаются образованием тяжелой и структур шаровидной формы. Исчезновение клеток овоцитарного дифферона из зачаткового эпителия гонады открывает этап дефинитивного органогенеза. Изучение морфогенеза яичника показало, что миграция клеток овоцитарного дифферона прерывается за счет формирования эпителиальных «ловушек». Отклонение от механизма провизорного органогенеза может привести к развитию стерильной гонады [16].

Детерминированность принципа провизорности была констатирована в работах О.Э. Вакулиной и соавт. [5] и С.В. Баранова [2], которые показали, что основные признаки провизорности проявляются не только в условиях нормальных гистогенезов, но и при репаративной регенерации и имплантационном росте скелетной мезенхимы и провизорного гиалинового хряща у здоровых животных и на фоне суперинвазивного описторхоза (СО). Было проведено культивирование провизорной эмбриональной хрящевой ткани «in vivo» по методу Ф.М. Лазаренко [7]. Исследования показали, что провизорность, как один из адаптивных механизмов гисто- и органогенезов сохраняется в условиях имплантационного роста в организме интактного животного и в организме животного с СО.

Постановка экспериментов на сирийских хомячках, зараженных СО, позволила выявить

особенности реализации принципа провизорности на фоне действия локальных и дистантных факторов регуляции тканево- и органотипической дифференцировки. В частности, было показано, что восстановление дефекта трубчатой кости при СО характеризуется конкурентным вовлечением в процессы формирования регенерата клеток трех механоцитарных дифферонов: фибро-, хондро- и остеоцитарного, что обеспечивает ускорение заживления и облигатное включение в состав мозоли хрящевых фрагментов. На фоне СО в организме экспериментальных животных формируется система регуляций гистогенезов опорных тканей, основными проявлениями которой являются стимуляция пролиферации клеток механоцитарных дифферонов и повышение минерализации межклеточного вещества опорных тканей [2, 5]. Одной из отправных точек разгадки данного феномена мы посчитали обнаружение содержания пуриновых оснований в продуктах выделения гельминта. Явление депуринизации сопровождается повышением пролиферативной активности клеток, локализующихся в зонах репарации [10]. У неинвазированных животных отмечается необязательное наличие хрящевых участков в репаративной мозоли. Дистантные формы регуляции восстановительных процессов в зоне дефекта трубчатой кости, как показали молекулярно-генетические исследования, проявляются в виде экспрессии гена VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия) и мутации гена EGF (эпидермальный фактор роста).

Индекс меченых ядер (^3H -тимидин) в клетках остеоцитарного дифферона в составе регенерата трубчатой кости был значимо выше при СО (91,2%) по сравнению с таковым у незараженных гельминтами животных (51,3%). Восстановление костной ткани при СО обеспечивается более ранним формированием репаративной мозоли и ускоренной минерализацией переломов. Для подтверждения процессов, наблюдаемых в эксперименте, была изучена динамика заживления переломов трубчатых костей у пациентов, не страдающих описторхозом, и больных СО (по данным рентгенографического исследования). Установлено, что заживление переломов у больных СО протекает быстрее.

Значение феномена провизорности в механизмах онкогенеза проанализировано при изучении цито- и морфогенеза первичного рака печени на фоне описторхоза [18]. При исследовании очагов онкогенеза были выявлены закономерности формообразовательных процессов. Показано, что очаги онкогенеза формируются салътаторно. При этом нарушается детерминированная

этапность гисто- и органогенезов, сопровождающаяся «выпадением» провизорного (тканевого) уровня организации биологической структуры. Последнее означает, что метастазы опухоли, как форма построения структуры, может быть определена в виде ненормальных (абортивных) органогенезов, а феномен провизорности отнесен к системе защитных механизмов коррекции процессов морфогенезов. Таким образом, в очагах онкогенеза может реализоваться салътаторный органогенез, смоделированный и детерминированный в эмбриональном периоде онтогенеза, наиболее демонстративно проявляющийся при формировании хрящевых закладок органов скелета и формировании нефронов первичной и окончательной почек [6, 9, 14].

Феномен провизорности при формировании анастомозов пищеварительного канала. Исследование становления анастомозов пищеварительного канала позволило интерпретировать экспериментальный материал с позиции формирования и трансформации провизорного органа — регенерата. Была изучена динамика регенераторных процессов после резекции полых органов пищеварительного тракта и наложения анастомозов. Выявлена периодичность витального цикла регенерата и закономерности трансформации провизорной структуры в орган дефинитивного строения.

Таким образом, при изучении гисто-, органо- и системогенезов был выявлен ряд закономерностей, позволивших сформулировать положение о феномене провизорности. В авторском изложении провизорность — это детерминированная способность эмбрионального зачатка и/или его производных формировать на пути к дефинитивному состоянию временные структуры (ткани или органы), обеспечивающие выполнение жизненно важных функций в развивающемся организме и моделирующие механизмы развития и построения структурно-функциональных единиц или целого органа на уровне дефинитивного морфологического субстрата.

Подводя итог проведенных исследований по проблеме провизорности, мы пришли к двум основным выводам:

- 1) провизорность является одним из детерминированных адаптивных механизмов эволюционирования гисто-, органо- и системогенезов;
- 2) признаки провизорности инициируются и реализуются на этапах онтогенеза и исторического развития животного мира.

Перспективы дальнейшего изучения феномена провизорности не ограничиваются перечнем изученных органов, тканей и систем, его ана-

лиз является основой для дальнейшей разработки новых научных положений об универсальных закономерностях фило- и онтогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

- Агафонова Н.А., Янин В.Л., Соловьев Г.С. и др. Критические стадии в развитии провизорного органа. Мед. наука образ. Урала, 2011, №1, с. 51-54.
- Баранов С.В. Репаративная регенерация и имплантационный рост опорных тканей на фоне динамики морфофункционального состояния печени при описторхозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Тюмень, 2009.
- Богданов А.В. Структурная характеристика аденогипофиза человека в эмбриональном периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Тюмень, 2005.
- Борисов И.Н., Дунаев П.В. и Бажанов А.Н. Филогенетические основы тканевой организации животных. Новосибирск, Наука, 1986.
- Вакулина О.Э., Баранов С.В., Богданов А.В. и др. Регенерация скелетных тканей в дефекте диафиза трубчатой кости на фоне описторхозной суперинвазии (экспериментальное исследование). Морфол. ведомости, 2006, №3-4, с. 12-13.
- Вихарева Л.В. Закономерности нефрогенеза в процессе формирования окончательной почки человека в пренатальном периоде онтогенеза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, Тюмень, 2009.
- Лазаренко Ф.М. Закономерности роста и превращений тканей и органов в условиях культивирования (имплантации) их в организме. М., Медгиз, 1959.
- Носова Н.П. Сравнительная характеристика морфогенеза первичной почки птицы и человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Тюмень, 2010.
- Пантелеев С.М., Вихарева Л.В., Соловьев Г.С. и Янин В.Л. Метанефрос (нефрогенез). Тюмень, Феликс, 2006.
- Сабилов А.Х. Гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы, их прогностическая значимость: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, М., 2010.
- Савельев С.В. Стадии эмбрионального развития мозга человека. М., ВЕДИ, 2002.
- Соколов В.И., Чумасов Е.И. и Атагимов М.З. Гистогенез интерренальной закладки надпочечника свиньи (*Sub domestica*). Морфология, 2006, т. 129, вып. 3, с. 59-62.
- Соловьев Г.С., Богданов А.В., Пантелеев С.М. и Янин В.Л. Эмбриональный морфогенез гипофиза человека. Морфология, 2007, т. 132, вып. 4, с. 52-55.
- Соловьев Г.С., Янин В.Л., Новиков В.Д. и Пантелеев С.М. Принцип провизорности в морфогенезах. Тюмень, Академия, 2004.
- Стадников А.А. Гипоталамические факторы регуляции процессов роста, пролиферации и цитодифференцировки эпителия аденогипофиза. Екатеринбург, Изд-во УрО РАН, 1999.
- Струихина О.В. Структурная и морфометрическая характеристика яичника человека в эмбриональном и плодовом периодах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Тюмень, 2006.
- Тельцов Л.П., Романова Т.А., Добрынина И.В. и др. Закономерности индивидуального развития человека и животных. Морфология, 2008, т. 133, вып. 2, с. 132.
- Хадиева Е.Д. Цито- и морфогенез первичного рака печени на фоне описторхоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Тюмень, 2010.
- Чумасов Е.И., Атагимов М.З., Соколов В.И. и Селиверстова В.Г. Развитие хромоаффинной ткани надпочечника. Морфология, 2003, т. 123, вып. 3, с. 68-73.
- Шилин К.О. Морфогенез стомодеума и его производных в эмбриональном периоде пренатального онтогенеза у человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Тюмень, 2010.
- Янин В.Л., Дунаев П.В., Соловьев Г.С. и др. Мезонефрос. Екатеринбург, Изд-во УрО РАН, 2000.
- Asa S.L. and Ezzat S. Molecular determinants of pituitary cytodifferentiation. Pituitary, 1999, v. 1, №3-4, p. 159-168.
- Melmed S. The Pituitary. Third Edit. London, Acad. Press, 2011.
- Que J., Choi M., Ziel J.W. et al. Klingensmith J, Hogan B.L. Morphogenesis of the trachea and esophagus: current players and new roles for noggin and Bmps. Differentiation, 2006, v. 74, № 7, p. 422-437.
- Taniguchi Y., Yasutaka S., Kominami R. and Shinohara H. Proliferation and differentiation of rat anterior pituitary cells. Anat. Embryol., 2002, v. 206, p. 1-11.

Поступила в редакцию 19.05.2011

Получена после доработки 16.06.2011

PROVISIONALITY PHENOMENON IN THE HISTO- ORGANO- AND SYSTEMOGENESIS

*G.S. Solovyov, V.L. Yanin, S.M. Panteleyev,
D.V. Bazhenov, V.G. Bychkov, A.V. Bogdanov,
L.V. Vykhareva, K.O. Shilin, O.F. Istomina, E.V. Ivanova,
N.V. Ivanova, V.V. Kuzhba, A.V. Margaryan,
O.A. Molokova, O.G. Solovyova, E.S. Orlova,
and E.D. Hadiyeva*

This review summarizes the results of the study of the provisionality phenomenon in the development of the organs of the urinary system (mesonephros, metanephros) in viviparous (human, rat) and oviparous (bird) amniotes, human organs of mixed origin (pituitary, ovary, stomodeum) reparative regeneration of supporting tissues (in humans and Syrian hamster), morphogenesis of primary hepatic cancer developing against the background of superinvasive opisthorchiasis. It is shown that during the development of tissues and organs, the stages of provisional and definitive histo- and organogenesis could be determined; saltatory mechanism is typical for embryonic organogenesis (formation of cartilaginous skeletal primordia, meso- and metanephros) and foci of oncogenesis. Transformation zones of the type of tissue organization in the epithelium are located in the areas of contacts of the derivatives of different embryonic primordia. Mechanism of transformation of the epithelial layer of stomodeum and Rathke's pouch is provided by local activation of apoptosis and by the formation of the epithelial cells of a qualitatively new generation.

Key words: *histo- and organogenesis, mechanisms, provisionality, prenatal ontogenesis, experiment*

Department of Histology, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Department of Pathological Anatomy, Tyumen State Medical Academy, Department of Human Anatomy Tver State Medical Academy, Department of Histology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk District Clinical Hospital, Nefteyugansk Municipal City Hospital