

*Соловьев Г. С., Янин В. Л., Пантелеев С. М., Алексеева Ю. В.,
Вихарева Л. В., Гольцман С. А., Голубева И. А., Ельцова Е. Е.,
Бондаренко О. М., Иванова Е. В., Иванова Н. В., Идрисов Р. А.,
Истомина О. Ф., Маргарян А. В., Мухамедьяров Д. А., Соловьева О. Г.,
Сазонова Н. А., Шидин В. А., Янина Д. В., Карпова Я. А.*

ФЕНОМЕН КОНВЕРГЕНЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ РАЗЛИЧНЫХ ДИФФЕРОНОВ ПРИ РАЗВИТИИ ОРГАНА СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА

*Кафедра гистологии с эмбриологией им. проф. П. В. Дунаева (заведующий –
проф. Г. С. Соловьев) Тюменской государственной медицинской академии,
Тюмень, e-mail: solovievgs@mail.ru;*

*Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии (заведующий –
проф. С. М. Пантелеев) Тюменской государственной медицинской академии,
Тюмень, e-mail: panteleevsm@mail.ru;*

*Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии (заведующий – проф. В. Л. Янин)
Ханты-Мансийской государственной медицинской академии,
Ханты-Мансийск, e-mail: yanin_v@mail.ru*

Морфогенезы тканевого, органного и системного уровней организации биологического субстрата в основе своей являются итогом результирующего взаимодействия клеток – производных различных дифферонов на этапах инициации и преобразования зачатка [4, 11]. Отмеченная закономерность механики развития субстрата сложного строения проявляется в нормальных и в экспериментальных морфогенезах [8, 5], а также в условиях репаративной регенерации [12, 11, 7].

Одним из феноменов, определяющих течение морфогенеза, следует рассматривать конвергенцию и её хроновектор – очередность появления в зачатке, а затем в формирующейся провизорной и дефинитивной органной структуре клеток дифферонов, принимающих участие в конкретном морфогенезе. Опыт изучения развития тканей и органов в нормальных, экспериментальных и патологических условиях убедил нас в том, что фундаментальные исследования конвергенции наиболее оправданы на уровне органогенезов. Орган как основная форма организации морфологического субстрата обеспечивает выполнение соответствующих (зачастую жизненно важных) функций, и, следовательно, его становление может быть взято за основу при расшифровке процессов эпигенеза.

Цель работы: изучить значимость феномена конвергенции при развитии органов сложного (смешанного) генеза на примере яичника человека.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использованы эмбрионы человека 12–23 стадии Карнеги (СК), полученные в результате проведения медицинских аборт по социальным показаниям в лечебных учреждениях г. Тюмени от анамнестически здоровых женщин. Всего изучено 118 эмбрионов. Возраст зародыша определяли по комплексу признаков, включающих данные акушерского анамнеза, визуальной оценки состояния частей тела зародыша, измерения теменно-копчиковой длины, а также длины стопы, начиная с 16 СК. Полученные данные

сравнивались с таблицами, опубликованными в литературных источниках, включающих критерии стадий развития зародышей человека, принятые на XI Международном анатомическом конгрессе (Мексика, 1980), X Всесоюзном съезде анатомов, гистологов, эмбриологов (Винница, 1986), критерии Стритера [2, 9].

Материал для исследования был разделен на возрастные группы в соответствии с классификацией Стритера по СК, начиная с 25–26 суток после оплодотворения и заканчивая 56–57 сутками (табл. 1). Для светооптического исследования материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине и заливали в парафин.

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЭМБРИОНАЛЬНОГО МАТЕРИАЛА ПО СТАДИЯМ КАРНЕГИ

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

Срезы окрашивали обзорными методами (гематоксилином Майера и эозинном), ШИК-реакцией по Мак-Манусу.

Окрашенные препараты подвергнуты светооптическому анализу, с визуальным определением степени дифференцировки эпителия и компонентов мезенхимного генеза данных областей. Изображение гистологических препаратов вводилось в компьютер, используя микроскоп MEIJI Ltd. и цифровую фотокамеру Canon 5D.

Для оценки достаточности объектов исследования и количества измерений на изучаемых этапах эмбриогенеза мезонефрально-гонадного комплекса человека нами использовался показатель точности опыта (Р), определяемый по формуле $P = (m : M) \times 100 \%$, где M – среднее арифметическое площади; m – ошибка среднего. Во всех случаях данный показатель был меньше 5 %, что указывает на достаточность проведенных нами исследований [1].

Результаты и обсуждение. Исследования показали, что одним из важных и определяющих механизмов формирования органа сложного (смешанного) генеза является феномен конвергенции и его реализация в соответствии с хроновектором органогенеза.

Процесс формирования зачатка яичника у человека сопровождается сложными пространственными перемещениями клеток, производных целомического эпителия, промежуточной мезодермы, мезенхимы и клеток гоноцитарного дифферона, осуществляется в организме развивающегося зародыша в ограниченный во времени период и бывает невозможным без соблюдения одного из определяющих условий – конвергенции клеток структурных компонентов зачатка на оптимальной для органогенеза стадии эмбрионального развития. Одним из важных условий построения мезонефрально-гонадного комплекса (МГК) является хроновектор миграции клеток овоцитарного дифферона (КОД) и их фиксации

в зоне зачатка яичника, надпочечника и «полового поля» целома. Было показано, что формирование миграционных потоков КОД при развитии яичника человека состоит из трех периодов: 1) период миграционных потоков и неспецифической локализации КОД; 2) период провизорной овуляции и перемещение преобладающего числа КОД в целом; 3) период специфической локализации и кластерного варианта расположения КОД в зачатке гонады и в зачатке коркового вещества надпочечника.

Период миграционных потоков и неспецифической локализации клеток овоцитарного дифферона соответствует 12 СК (25–27 дней после оплодотворения). В этот период КОД перемещаются в теле эмбриона по мезенхиме и кровеносным сосудам, контактируют с выстилающим эпителием целома. Данный период «перетекает» в период провизорной овуляции, когда КОД проникают через межклеточные промежутки во вторичную полость тела. КОД располагаются одиночно, не формируют кластеров, мигрируя по мезенхиме тела зародыша, продвигаются преимущественно по дорзальной брыжейке и дорзальной стенке целома, формируя участки одиночного, а в последующем кластерного расположения под эпителием или содержатся в составе эпителиального пласта.

В местах локализации КОД эпителий целома утолщается, и в этих зонах осуществляется их продвижение в целомическую полость (провизорная овуляция). Участки расположения КОД распространяются на весьма значительную площадь, что позволяет говорить не столько о «половой складке» или «половом валике», сколько о «половом поле», зона которого не ограничивается МГК, а расширяется медиально, латерально и каудально, занимая значительные пространства, по всей площади которых осуществляется провизорная овуляция. Аортально-гонадно-мезонефральный комплекс, который является хранителем стволовых, в том числе и тотипотентных, клеток [14], одновременно выполняет функцию транспортера и, по всей видимости, органа-депо КОД. В эпителии целома на дорзальной стенке, в наружной оболочке полых органов и в подлежащей мезенхиме выявляются многочисленные КОД, определяются зоны тела эмбриона, выполняющие роль кумулирующей транспортной структуры. Характер миграции и локализации КОД указывают на транспортирующую роль мезенхимы преимущественно в грудном отделе зародыша.

В туловищном отделе на 13 СК сформированы почки роста конечностей, МГК, дорзальная брыжейка, зачаток пищеварительного канала, целом. МГК увеличивается в объеме, смещается в каудальном направлении, в нем утолщается гонадный компонент. Наибольшая концентрация КОД отмечается в стенке целомических карманов и эпителии МГК.

На 14 СК активизируются процессы разделения сомитов на составляющие компоненты и смещаются в каудальную зону мезонефральной промежуточной мезодермы. Дифференцировка материала сомитов, находящихся каудальнее МГК, приостанавливается. В это время подключаются новые варианты эпигенеза эмбриональных зачатков – ингибируется сомитная сегментация, но активизируются процессы индуктивной сегментации в зоне формирования окончательной почки [3]. Органотипическая дифференцировка промежуточной мезодермы в зоне мезонефральных сегментов сопровождается формированием шаровидных зачат-

ков нефронов. Клетки зачатков мезонефронов первой генерации подвергаются локальному апоптозу, фагоцитируются и лизируются местными макрофагами, миграция которых в зону мезонефроногенеза является необходимым компонентом в системе конвергенции участников морфогенеза.

Морфогенезы в различных сегментах мезонефральной промежуточной мезодермы протекают неоднозначно, в соответствии с кранио-каудальной направленностью, и подтверждают значимость феномена конвергенции. Стенка почечного тельца преобразуется в своеобразный концевой отдел экзокринной железы, канальцевая часть мезонефрона фактически выполняет роль выводного протока. Подвергшиеся апоптозу эпителиоциты отделяются друг от друга, теряют клеточные контакты, что указывает на разрушение эпителия как ткани, межклеточные промежутки увеличиваются, фрагментируется, а затем разрушается базальная мембрана, через дефекты которой проникают клетки окружающей мезенхимы. Постепенно полость тельца заполняется клеточным детритом, тканевой жидкостью и макрофагами. Таким образом, процесс перестройки почечного тельца мезонефронов I генерации в обязательном порядке сопровождается участием макрофагов, миграцию которых следует рассматривать как обязательный детерминированный компонент мезонефроногенеза. В центральной части формирующейся первичной почки салътаторно строятся нефроны, структура которых обеспечивает выполнение функции мочеобразования. В отдельных сегментах промежуточная мезонефральная мезодерма и прилегающая мезенхима могут формировать на месте почечных телец и канальцев очаги гемопоэза. Данный факт можно рассматривать как проявление конвергенции клеток гемопоэтических рядов. Это означает, что феномен конвергенции клеток различных дифферонов является определенным условием для последующих органогенезов в области промежуточной мезодермы. Исходя из наших наблюдений, аортально-гонадный комплекс, по всей видимости, может выполнять и роль органа-депо стволовых клеток гемопоэтических дифферонов. Очаги гемопоэза при развитии первичной почки птицы являются обыденным явлением [10], что указывает на видовую особенность феномена конвергенции в процессе развития органов мочеобразования. Локусы КОД являются зонами провизорной овуляции.

Анализ фактического материала позволил выявить множественные очаги возможного формирования яичников при развитии женского организма. Данный факт, по всей вероятности, отражает феномен рекапитуляции: при развитии бесчерепных (ланцетника) образуется до 25 пар гонад [6].

На 16 СК осуществляются дальнейшие процессы формирования органа смешанного генеза – кластерное расположение КОД и их неспецифическая локализация в организме зародыша по ходу миграционных потоков в дорзальной брыжейке и формирующейся серозной оболочке. К 21 СК в ходе эстафетных морфогенезов в теле зародыша оформляется мезо-мета-эпинефрально-гонадный комплекс, отдельные компоненты которого объединены оболочками или связками. Базисным компонентом этого комплекса является промежуточная мезодерма, органотипические производные которой участвуют в механизмах миграционных потоков КОД и в конечном итоге обеспечивают сохранение КОД в организме зародыша. При развитии яичника в гонаде строятся тяжи фолликулярно-го эпителия, которые обрастают кластеры КОД, начинается фолликулогенез,

прекращается провизорная овуляция. Теоретически на этой стадии эмбриогенеза сохраняется возможность внутренней овуляции, которая сокращает резерв КОД в мозговом веществе яичника и корковом веществе надпочечника. На 21 СК растущий яичник, связанный ножкой с мезонефросом, характеризуется разделением на корковую и мозговую зоны (ворота яичника содержат эпителиальные тяжи и инфильтрируются клетками мезенхимного генеза из прилежащей первичной почки). Прослойки интерстиция первичной почки бурно разрастаются и мигрируют в межуточную основу формирующейся гонады, принимая участие в формировании коркового и мозгового вещества половой железы. 21 СК отражает конечные этапы сопряженного развития компонентов МГК и его деления на первичную почку и гонаду. Сохранение КОД в организме развивающейся девочки обеспечивается формированием «эпителиальных ловушек» в зоне развивающегося яичника и коркового вещества надпочечника. Десинхронизация формирования МГК и миграционных потоков КОД нарушает закономерности органогенеза, что может привести к рождению «стерильной» девочки. Прослежена динамика реализации хроновектора конвергенции клеток, производных различных дифференцировочных путей. Выявлен закономерный параллелизм отмеченных процессов и зависимость эстафетного течения морфогенеза яичника от хроновектора конвергенции в развивающемся органе. К 22 СК гонада изолируется от первичной почки и приближается к неслившейся части парамезонефрального протока.

Феномен конвергенции проявляется и при формировании сосудистого бассейна первичной почки и, в частности, при формировании артериальных клубочков почечных телец. Отсутствие клеток-предшественников ангиогенеза не позволяет сформироваться сосудистому комплексу в зоне построения мезонефронов I генерации. Появление таких клеток в нижележащих сегментах промежуточной мезонефральной мезодермы, по всей вероятности, также является тем объективным условием, которое, в конечном итоге, обеспечивает реализацию васкулогенеза.

Подводя итог анализа фактического материала, мы пришли к убеждению, что в организмах изученных зародышей процессы миграции, фиксации КОД, активности провизорной овуляции и последующего органогенеза женской половой железы проявляются неидентично и свидетельствуют о выраженной индивидуализации в морфогенезе яичников.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Автандилов Г. Г.* Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990.
2. *Брусиловский А. И. и соавт.* Некоторые итоги изучения досомитных стадий эмбриогенеза у человека *in vivo* // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1986. № 11. С. 86–93.
3. *Вихарева Л. В.* Закономерности нефрогенеза в процессе формирования окончательной почки человека в пренатальном периоде онтогенеза: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Тюмень, 2009.
4. *Данилов Р. К.* Раневой процесс: гистогенетические основы // СПб.: ВМедА им. С. М. Кирова, 2008.

5. *Молокова О. А.* Морфогенез компрессионных анастомозов // Морфология. 2008. № 3. Т. 13. С. 77.
6. *Наумова Н. П.* Зоология позвоночных. Ч. 1. М.: Высшая школа, 1979.
7. *Одицова И. А.* Раневой гистогенез: гистологическая организация и оптимизация процесса // Морфология. 2014. № 3. Т. № 145. С. 147.
8. *Пантелеев С. М.* Имплантационный рост и провизорность. Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2014.
9. *Савельев С. В.* Стадии эмбрионального развития мозга человека. М.: Веди, 2002.
10. *Смышляева Р. К.* Структурная и морфометрическая характеристика нефроногенеза провизорного органа – первичной почки птицы (на примере домашней курицы *Gallus Domesticus L.*): Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2006.
11. *Соловьев Г. С.* Феномен провизорности в гисто-, органо- и системогенезах // Морфология. 2011. Т. 140. № 5. С. 7–12.
12. *Соловьева О. Г.* Деструкция и ремоделирование компонентов аэрогематического барьера на фоне суперинвазионного описторхоза // Медицинская наука и образование Урала. Тюмень, 2010. № 4. С. 57–59.
13. *Соловьева О. Г.* Роль метаболитов паразита в патогенезе легких при суперинвазионном описторхозе // Пермский медицинский журнал. 2011. № 2. С. 32–35.
14. *Gilbert S. F.* *Developmental Biology 8th* // Sinauer Associates. Inc. 2006.