

*Соловьев Г. С.¹, Янин В. Л.⁶, Пантелеев С. М.², Баженов Д. В.⁵,
Вихарева Л. В.², Шидин В. А.¹, Молокова О. А.⁴, Соловьева О. Г.¹,
Маргарян А. В.², Иванов И. В.¹, Иванова Е. В.¹, Истомина О. Ф.¹,
Морозова Е. В.¹, Мкртычева К. К.², Мухамедьяров Д. А.¹, Гарчук И. В.¹,
Вотинцев А. А.⁶, Хадиева Е. Д.⁶, Алексеева Ю. В.⁶, Сазонова Н. А.⁶,
Анищенко О. А.⁶, Карпова Я. А.⁶, Соловьев В. Г.⁷, Аптекарь И. А.¹,
Бондаренко О. М.⁶, Шидин А. В.³, Спирина Ю. С.¹, Гузенкова Д. В.¹*

**ДИВЕРГЕНТНАЯ ТЕОРИЯ ЭВОЛЮЦИОНИРОВАНИЯ
ТКАНЕЙ АКАДЕМИКА Н. Г. ХЛОПИНА И ДИВЕРГЕНЦИЯ
ОРГАНОГЕНЕЗА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ
ПРОВИЗОРНЫХ СТРУКТУР**

¹*Кафедра гистологии с эмбриологией (заведующий – проф. Г. С. Соловьев);*

²*Кафедра нормальной анатомии, топографической анатомии
и оперативной хирургии (заведующий – проф. С. М. Пантелеев);*

³*Кафедра мобилизационной подготовки здравоохранения
и медицины катастроф (заведующий – доц. А. В. Шидин);*

⁴*Кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины
(заведующий – доц. И.А. Чернов) ФГБОУ ВО
«Тюменский ГМУ» Минздрава России, Тюмень,
e-mail: solovievgs@mail.ru;*

⁵*Кафедра анатомии (заведующий – член-корр. РАН, проф. Д. В. Баженов)
ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России, Тверь,
e-mail: bajenovvd@mail.ru;*

⁶*Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии (заведующий – проф. В. Л. Янин);*

⁷*Кафедра медицинской и биологической химии (заведующий – проф. В. Г. Соловьев)
БУ «Ханты-Мансийская ГМА» ХМАО-Югры, Ханты-Мансийск,
email: yanin_y@mail.ru*

В 1968 году состоялась научная гистологическая конференция, посвященная 100-летию кафедры гистологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. На конференции были представлены три доклада ученых Тюменской гистологической школы: П. В. Дунаева [3], А. Г. Гиновкера [2], Г. С. Соловьева [11].

Руководителями и сотрудниками кафедры гистологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова за 150 лет ее триумфального шествия выполнено немало научных свершений, прославивших отечественную морфологию. Декларированные в научных работах И. И. Мечникова по истории паразитизма принципы параллелизма и дивергенции были взяты А. А. Заварзиным и Н. Г. Хлопиным за основу при формулировании фундаментальных теорий эволюционирования тканей. Неоценима также значимость экспериментов И. И. Мечникова по изучению макрофагальной реакции организма моллюска на введение инородного тела для создания метода культивирования тканей и органов «in vivo» Ф. М. Лазаренко. Тюменско-Ханты-Мансийская гистологическая школа имеет прямое отношение к «судьбам» кафедры гистологии ВМедА, так как создатель этой школы профес-

сор Павел Васильевич Дунаев был учеником член-корр. АМН СССР, профессора Федора Михайловича Лазаренко.

Н. Г. Хлопин придавал большое значение трудам И. И. Мечникова, их глубокому биологическому смыслу, когда на уровне взаимодействий организмов были раскрыты основные механизмы дивергенции. Н. Г. Хлопин писал: «Так как дивергентное развитие организмов, результатом которого является все огромное разнообразие современных и ископаемых живых существ нашей планеты, достаточно хорошо известно, то здесь нет необходимости останавливаться на отдельных иллюстрирующих его конкретных данных. Поэтому мы ограничимся кратким рассмотрением некоторых гистологических фактов, показывающих, что дивергентное развитие наблюдается и в области тканевых структур...» [15].

По мнению А. Г. Кнорре, «эволюция тканей продолжается рука об руку с эволюцией органов» (цит. по книге «Эмбриональный гистогенез (эмбриологические очерки)» [6]). Суть данного высказывания перемещает научные аксиомы из тканевого субстрата в органнй, а это позволяет предполагать, что механизмы эволюционирования гисто- и органогенезов могут равнозначно участвовать в становлении и тканей, и органов. Одним из примеров подобного «перемещения» является феномен провизорности, который, как оказалось, может реализовываться при совершенно неидентичных условиях: в онтогенезе, эксперименте, патологии [13] и подтверждается результатами морфологических исследований [9, 10, 12, 18].

Предпосылкой к проведению настоящего исследования послужило также правило «равновесия Нэша» [19, 20], согласно которому во всех процессах развития непременно имеется критическая стадия (стадия отсчета), определяющая инициацию различных вариантов трансформации исходного материального субстрата. Исследования, проведенные учеными Тюменской школы морфологов, показали, что провизорный уровень соответствует состоянию «равновесия» морфологического субстрата [1, 5, 7, 8, 14, 16, 17].

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

Материал и методы. Исследовали провизорные органы мочеобразования — первичные почки (ПП) человека и птицы, регенераты кожи и соустьей полых органов среднего отдела пищеварительного канала, имплантаты конъюнктивы млекопитающего животного. Для анализа процессов органогенеза ПП человека были взяты эмбрионы (всего 118) и плоды (28), полученные в лечебных учреждениях г. Тюмени при проведении медицинских абортс у анамнестически здоровых женщин с их информированного согласия (процедура соответствовала действующему законодательству РФ). Зародыши изучены на 12–23 стадиях Карнеги (СК) и на 9–12 неделях плодного периода. На каждой стадии исследовано не менее четырех зародышей.

ПП птицы изучена со стадии 48 часов инкубирования выводковой камеры до 20 суток включительно (яйцо бройлера, кросс «ГиброPG+», Каскаринская птицефабрика, Тюменская область). Забор материала проводили с интервала 4 часа до 7 суток инкубации и через 12 часов после 7 суток. На каждый срок было взято по 3 зародыша (всего 268).

Репаративная регенерация кожи исследована на аутбредных мышках-самцах массой 20–30 г (всего 55 животных) после химического и термического ожогов. Термический ожог моделировали аппаратом «Терцик RS-232С» (Россия) с выносным модулем площадью 1см². Экспозиция 3 минуты при температуре 80°С вызывала ожог II степени [7]. Химический ожог вызывали втиранием в кожу спины животного спиртово-ацетонового раствора 2,4-динитрохлорбензола (2,4-ДНХБ) в течение 10 минут каждый день.

После термического ожога и через 5 суток после втирания 2,4-ДНХБ на пораженные участки кожи наносили стеклянной лопаточкой гель «Эйковит» (ТУ 9158-001-34458166-95) производства Салехардского рыбоконсервного завода (1-я серия опытов). Во 2-й серии обработку «Эйковитом» не проводили. Мыши содержались в стандартных условиях вивария. Материал забирали после декапитации животных на стадиях 3, 7, 20, 30 суток опыта. Иммуногистохимические исследования кожных регенератов проводили с использованием непрямого иммунопероксидаントного метода с рекомендациями фирмы-изготовителя. Использовали анти-тела фирмы «NeoMarkersFremont» (США). Выявляли антитела Ki-67 – маркер ядер пролиферирующих клеток в эпидермисе, волосяных фолликулах, сальных железах, тканях регенерата мезенхимного генеза; CD3 – маркер Т-лимфоцитов и CD1α – маркер клеток Лангерганса.

Анастомозы пищеварительного канала выполнены на 96 беспородных собаках обоего пола массой от 7 до 20 кг. Тонко-толстокишечные анастомозы формировали тремя способами: лигатурным, компрессионным аппаратом УК и компрессионным устройством «Скрепка» Зиганьшина-Гюнтера. Толстокишечные анастомозы моделировали с помощью сшивающего аппарата отечественного производства СПТУ, двухрядного шва: серозно-мышечно-подслизистый шов по Пирогову-Матещуку, узловые серо-серозные швы (второй ряд), трехвитковым никелид-титановым устройством размеров 20×10 и 25×12 мм при сечении 1,9–2,2 мм в диаметре. Для взятия материала проводили эвтаназию животного путем внутривенного введения раствора тиопентала натрия (50 мг на кг), после чего проводили внутрисердечное введение этого же препарата (1000 мг). Для приготовления препарата иссекали участок кишки, включающий анастомоз. Для растровой электронной микроскопии готовили ультратонкие срезы по стандартной методике и исследовали их в электронном микроскопе JSM-100В при ускоряющем напряжении 60 кВ. Методами иммуногистохимии выявляли α-SMA, десмин, виментин, Ki-67. Механическую прочность анастомозов изучали методом пневмопрессии: соустье считали герметичным, если оно выдерживало давление не менее 50 мм рт. ст. Эластичность соустьев определяли на тензотометрической установке УТР с выявлением относительно остаточной деформации.

Дивергенция органогенеза была также изучена на примере имплантационного роста конъюнктивы кролика в условиях культур «in vivo» по методу Ф. М. Лазаренко [10]. Всего изучено 24 имплантата на стадиях 3, 7, 10, 16 суток.

Весь материал для светооптического анализа фиксировали в 10 %-ном нейтральном формалине, заливали в парафин. Гистологические срезы 4–5 мкм окрашивали гематоксилином Майера и эозином, ШИК-методом по Мак-Манусу. Для проведения электронно-микроскопического анализа материал фиксировали

при $t = +4^{\circ}\text{C}$ в 5 %-ной параформальдегид-глутаральдегидной смеси с дофиксацией 1 %-ным раствором OsO_4 . Фиксаторы готовили на фосфатном буфере, $\text{pH} = 7,2$. Материал заливали в аралдит, срезы контрастировали уранил-ацетатом, изготовление электронограмм проводили на трансмиссионном электронном микроскопе JEM-1011 («JEOL», Япония) в институте биологии внутренних вод им. И. Д. Папанова РАН (ИБВВ РАН). Все препараты были подвергнуты морфометрическому анализу и статистической обработке с применением методов вариационной статистики (критерии Стьюдента, Вилкоксона, коэффициент ранговой корреляции по Спирмену).

Результаты и их обсуждение. ПП человека на изученных стадиях (от 12 СК до 12 недель пренатального онтогенеза) реализует весь витальный цикл по градиенту: формирование зачатка – органотипическая дифференцировка – период морфофункциональной стабильности – инволюция.

К 13 СК (28–29 суток после оплодотворения) ПП приобретают вид продольно расположенных по обеим сторонам тела зародыша валиков парасагиттально от нервной трубки, хорды, аорты и дорзальной брыжейки. Организатором морфогенетических процессов в зоне промежуточной мезодермы является Вольфов проток, вокруг которого осуществляются инициация и формирование органотипических структур ПП. В краниальных сегментах зачатка ПП процессы нефрогенеза начинаются раньше, поэтому в них выявляются тельца, каналцы нефронов, S-образные и шаровидные зачатки. В центральном по длинику органа отделе определяются S-образные и шаровидные зачатки, в дистальном – только шаровидные зачатки.

Следует отметить, что процесс построения нефронов первичной почки человека согласуется с этапами витального цикла органа и осуществляется сальтаторно. Анализ материала позволил выявить три генерации качественно различных нефронов. Несмотря на значительные отличительные особенности во всех генерациях формируется почечное тельце и каналцевая часть, все генерации изначально проходят стадию шаровидного зачатка, S-образного зачатка, формирования зоны роста каналцевого отдела, установления канализирующей связи с мезонефральным протоком.

Несмотря на единую схему жизненного цикла, каждая генерация нефрона характеризуется совершенно неидентичным строением, то есть может быть классифицирована как итог различных морфогенезов. Учитывая то обстоятельство, что нефроны разных генераций формируются из единого эмбрионального зачатка, мы вправе ставить вопрос о дивергентных вариантах развития структурно-функциональных единиц, а значит, о дивергенции органогенеза. В каждом нефроне первой генерации определяется почечное тельце, эпителий стенки которого подвергается апоптозу в стороне, обращенной к оболочке органа – целомическому эпителию. 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 каналцев первичной почки анамний. Артериальный сосудистый компонент в тельце нефронов первой генерации не формируется. Зачаток тельца

приобретает вид «бокала», обращенного входом к целомическому эпителию. Мезонефроны первой генерации не способны к выполнению функции мочеобразования, а проходят цикл морфогенеза целомодуков, либо железистых структур, повторяя один из вариантов эволюционирования механизмов органотипической дифференцировки промежуточной мезодермы туловищных сегментов. В участке зачатка нефрона, прилежащем к почечному тельцу, образуется зона роста с последующей трансформацией в канальцевую часть нефрона. Нефроны первой генерации быстро атрофируются, эпителий их выстилки не подвергается апоптозу и лизису.

Процесс формирования нефронов второй генерации начинается с 14 СК и реализуется в соответствии с «классической схемой» нефроногенеза, характеризуется формированием структур, необходимых для фильтрационного механизма мочеобразования: артериолы, артериальный клубочек, фильтрационный барьер, мочевое пространство и наружный листок капсулы почечного тельца. В зоне перехода наружного листка в канальцевую часть нефрона прослеживается трансформация эпителия, клетки характеризуются низкопризматической или кубической формой.

Нефроногенез смещается в нижележащие сегменты мезонефральной мезодермы и по времени совпадает с периодом становления сегментарных артериальных стволов в туловищном отделе эмбриона. Активность процессов нефроногенеза определяется состоянием и архитектоникой сосудистого русла ПП.

В канальцевом отделе выделяются по протяженности от тельца к мезонефральному протоку четыре участка (четыре типа канальцев), каждый из которых характеризуется различными структурными и морфометрическими показателями. Каналец первого типа 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 локализации соответствующая щеточной каемке эпителиоцитов проксимального канальца метанефрона.

Каналец второго типа выстилается однослойным столбчатым эпителием, в составе которого выявляются неодинаковые по тинкториальным свойствам клетки. Среди эпителиоцитов содержатся «светлые» клетки, характеризующиеся слабой ШИК-позитивной окраской цитоплазмы, и «темные» клетки, интенсивно реагирующие с ШИФ-реактивом. На последующих СК секреторная активность в канальце второго типа значительно возрастает. В результате канальцы переполняются секретом, что приводит почти к полному закрытию просвета.

Каналец третьего типа, как правило, имеет значительно меньший диаметр, выстилается однослойным столбчатым эпителием, лишенным ШИК-позитивной каймы в апикальной части клеток. Каналец выполняет транспортную функцию и обычно прилежит к сосудистому полюсу близлежащего почечного тельца.

Каналец четвертого типа завершает канальцевый отдел, выполняет транспортную функцию, открывается в мезонефральный проток и, по всей вероятности, является прообразом провизорной структуры мочевыводящих путей. Период 15–20 СК характеризуется состоянием морфофункциональной стабильности

первичной почки, атрофией нефронов первой генерации, смещением нефроногенеза в каудальные отделы органа. Проксимо-дистальный вектор нефроногенеза и становление первичной почки как органа сохраняется до конечных стадий эмбрионального периода и начальных стадий фетогенеза. На 16 СК в теле зародыша оформляется аортально-мезо-мета-эпинефрально-гонадный комплекс, который является носителем стволовых клеток, источником формирования гонад, надпочечников, первичных и окончательных почек.

Заключительная стадия витального цикла первичной почки характеризуется формированием нефронов третьей генерации и атрофией нефронов предшествующих генераций. Структурные компоненты нефронов третьей генерации характеризуются значительными размерами и могут быть охарактеризованы как мегалотипические.

Атрофия нефронов второй и третьей генерации происходит по краниокаудальному градиенту и начинается с процессов перестройки почечного тельца. Одним из механизмов деструкции тельца является трансформация эпителия наружного листка из плоского в столбчатый и генерализация секреторной функции эпителиоцитов наружного листка. Фактически, осуществляется смещение секреторирующего эпителия из канальцев в полость капсулы, что обеспечивает накопление секрета в мочевом пространстве. Переполнение полости тельца секреторным содержимым приводит к невозможности реализации фильтрационного механизма. К конечным срокам наблюдения в первичной почке сохраняются единичные нефроны мегалотипического строения, функция мочеобразования фактически прекращается. Подводя итоги изучения процессов развития первичной почки человека, мы пришли к убеждению, что дивергенция органогенеза объективно существует. Дивергенция подтверждается формированием из одного эмбрионального зачатка различных по своей структурной организации нефронов и очагов гемопоэза, реализуется на этапах витального цикла провизорного органа.

Развитие и последующие периоды витального цикла ПП птицы соответствуют этапам жизнедеятельности ПП человека и также характеризуются формированием зачатка, дифференцировкой зачатка, этапом структурно-функциональной стабильности, этапом инволюции. Одной из отличительных особенностей нефроногенеза птицы является иной, по сравнению с морфогенезом первичной почки человека, механизм, связанный с формированием новых локусов нефроногенеза в виде вентродорзальных нефронов.

Становление первичной почки как органа обеспечивается процессами посегментной органотипической дифференцировки промежуточной мезодермы, формированием сосудистого бассейна, преобразованием вентральных и дорзальных участков формирующегося органа, оформлением тела удлиненной формы, сросшегося дорзальной частью со стенкой брюшной полости. На стадии 88 часов инкубации первичные почки располагаются близко к аорте и, по всей вероятности, еще являются компонентом аортально-мезонефрального комплекса. Сегментарная артерия фактически выполняет роль приносящей артериолы почечного тельца и ложится в основу капиллярного клубочка и сосудистой сети васкулярного полюса тельца. Эпителий наружной стенки капсулы тельца однослойный

плоский, в зоне устья канальцевого отдела еще представлен однослойным кубическим.

В канальцевом отделе мезонефрона содержатся по градиенту движения от почечного тельца к мезонефральному протоку четыре неравнозначных участка, классифицируемых нами как канальцы I–IV типов. Каналец I типа выстлается однослойным столбчатым эпителием, выполняет транспортную, реабсорбционную и секреторную функции. На апикальной поверхности эпителиоцитов выявляется хорошо выраженная ШИК-позитивная каемка. Другие эпителиоциты проявляют способность к апокриновой секреции, характеризуются мозаичным состоянием секреторного цикла и неравнозначными морфометрическими показателями цитоплазмы.

Каналец II типа формирует по ходу ампулярные расширения, переполненные секретом, выполняет транспортную, секреторную и, по-видимому, реабсорбционную функции. Эпителий стенки канальца II типа представлен клетками разной высоты, начиная от кубических до высоких столбчатых с вариантами отщепления апикальных участков цитоплазмы в просвет канальца. В ряде участков по длиннику канальца просвет полости перекрывается секретом. Наличие в срезе одного канальца кубических и столбчатых клеток, отщепление апикальных участков секреторирующих клеток позволяет констатировать апокриновый механизм секреции. Каналец III типа прилежит к сосудистому полюсу мезонефрального тельца, имеет четкие границы базальной и апикальной частей клеток, выполняет транспортную и, по всей вероятности, реабсорбционную функции. Эпителий однослойный столбчатый. Канальцы IV типа являются заключительным участком канальцевого отдела мезонефрона, открываются в мезонефральный проток, принимают участие в транспорте содержимого канальцев нефрона и, по всей вероятности, служат предиктором формирования мочевыводящих путей.

Отдельного внимания заслуживает механизм формирования вентро-дорзальных нефронов. Организатором таких нефронов выступают эпителиальные трубочки, производные стенки мезонефрального протока, врастающие в промежуточную мезодерму каудальных мезонефральных сегментов. Растущий отдел трубочки, обладая компетенцией эмбрионального индуктора, вызывает преобразования, в том числе сегментацию подлежащей промежуточной мезодермы дорзального участка сегмента и формирование новых дополнительных нефронов.

Со стадии 104 часов и до завершения 12 суток инкубации выводковой камеры первичная почка птицы находится в периоде морфофункциональной стабильности. На стадии морфофункциональной стабильности первичная почка птицы выполняет кроветворную функцию и характеризуется вначале одиночными очагами гемопоэза, а затем кроветворная ткань заполняет все промежутки между формирующимися и функционирующими нефронами.

Начиная с 14–16 суток инкубации в первичной почке меняется соотношение объема формирующихся, функционирующих и инволютивных нефронов в пользу последних. Структурно-функциональная стабильность уступает место явлениям атрофии и деструкции. Секреторные клетки и продукты их жизнедеятельности распространяются в мочевое пространство, переполняют его, что приводит к невозможности фильтрации первичной мочи. Канальцы II типа приобрета-

ют вид множественных булавовидных расширений и суженных участков между ними. Часть телец атрофируется, другие, сохранившие необходимые функциональные компоненты, приобретают строение мегалотипических. Атрофирующиеся тельца уменьшаются в размере, слущивается эпителий наружного листка в полость капсулы тельца, разрушается комплекс мезангия и фильтрационного барьера. На местах инволютивных телец обнаруживаются гиалиновые структуры (тельца и мембраны). Структурные и функциональные особенности нефронов различной генерации свидетельствуют о дивергенции формирования органотипических комплексов (нефронов) на этапах витального цикла первичной почки.

Исследования репарации кожи показали, что процессы деструкции и последующей регенерации в очагах химического и термического ожогов кожи протекают принципиально идентично. Вместе с тем, следует отметить, что при контактном дерматите более активно проявляются процессы деструкции, при термическом ожоге – процессы воспаления.

К 3 суткам при термическом ожоге на поверхности эпидермиса определяются отслоившиеся ороговевшие слои, пропитанные фибрином и инфильтрированные лейкоцитами. В гиподерме содержится выраженный лейкоцитарный вал. Надэпидермальный детрит содержит участки стержней и корней волос, компонентов внутреннего эпителиального влагалища, фибрина, слущенные эпидермальные чешуйки.

К 7 суткам формируются выстилающие эпителиальные разрастания и единичные тяжи погружного роста в сериях с обработкой кожного дефекта препаратами гель «Эйковит». Иммуногистохимически, начиная со стадии 7 суток, в эпидермальном регенерате выявляются клетки не только кератиноцитарного, но и иных дифферонов. Наибольшее значение для эпителиальных разрастаний имеет появление в их составе CD1 α и CD3 клеточных элементов.

Обнаружение CD1 α -клеток свидетельствует об активизации эпидерматогенеза и возможности формирования эпидермальных пролиферативных единиц. Выявление в составе формирующейся дермы и в составе новообразованных эпителиальных пластов CD3-клеток указывает на вступление кожного регенерата в стадию органотипической дифференцировки. Обнаруживается первая волна органогенеза сальных желез, которые характеризуются свободно открывающимися на поверхности эпидермального регенерата выводными протоками. Органогенез «второй волны» сальных желез связан с формированием зачатков волос.

Проявление активности регенераторного процесса убедительно демонстрируется обнаружением и выведением количественных показателей Ki-67 позитивных клеток в составе эпидермального пласта дериватов на этапах эксперимента, а топика белка Ki-67 отражает динамику формирования эпидермальных пролиферативных единиц и коррелируется 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. Дермальный тип характеризуется формированием струпа композитного состава, отсутствием дериватов.

Заключительная стадия эксперимента также достоверно продемонстрировала более высокое содержание Ki-67 клеток в эпителии и дериватах при кожном

варианте регенерации. При дермальном типе регенераторного процесса содержание Ki-67 позитивных клеток в составе эпителиального пласта поддерживалось на весьма низком уровне. В волосяных фолликулах и сальных железах белок Ki-67 не выявляли в связи с их отсутствием в составе кожного регенерата.

Выявление внутриэпидермальных макрофагов, начиная с 7 суток опыта, во всех эпителиальных структурах регенерата в сериях с «Эйковитом» и смещение их конвекции в регенерат в сериях без «Эйковита» на более поздние сроки демонстрирует зависимость состояния регенерирующего субстрата от локальных условий, складывающихся в зоне пораженного участка кожи. Содержание CD3 клеточных форм с одной стороны демонстрирует трансформацию провизорного субстрата в дефинитивный, с другой — свидетельствует о варианте регенераторного процесса. При каждом типе регенерации CD3-клетки в эпидермисе и дерме определяются на стадии 7 суток и поддерживают относительно высокие показатели на этапах эксперимента. Дермальный тип характеризовался высоким уровнем содержания CD3-клеток, начиная со стадии 7 суток до конца эксперимента, в составе недифференцированного тканевого композита. Таким образом, иммуногистохимические исследования подтвердили наше предположение о возможности реализации дивергенции органогенеза на примере заживления дефекта кожи.

Анализ фактического материала позволил рассматривать репаративную регенерацию в зоне соустья полого органа пищеварительного канала как сложный процесс органотипической дифференцировки и поэтапного формирования провизорной структуры — органа-регенерата. На основании морфологической картины выделено четыре стадии витального цикла регенерата, то есть витального цикла провизорного органа. Первая стадия — инициация провизорной структуры — обеспечивается конвергентностью клеток эпителиального и мезенхимных дифферонов. В условиях компрессионных и механических анастомозов стадия продолжается до 7-х суток, при лигатурных — до 14 суток. Вторая — тканевотипическая дифференцировка провизорного регенерата. Проявляется формирование эпителиальных структур выступающего типа, что свидетельствует о сохранении органотипической детерминированности энтодермального эпителия и значимости генетических корреляций при формировании провизорной структуры в зоне соустья.

Анализ показал, что только при компрессионных анастомозах за счет своевременной конвергенции производных дифферонов энтодермального и мезенхимного генезов формируется оптимальная векторность процесса построения провизорной структуры в зоне анастомоза. В условиях кратковременного воспаления процессы пролиферации клеток эпителия и соединительной ткани развиваются синхронно, что обеспечивает скорейшую эпителизацию раны в зоне анастомоза, и в это же время формируется рыхлая соединительная ткань. Таким образом, создаются условия для активных ростовых процессов, в том числе миграционных перемещений клеток различных дифферонов. При лигатурных и механических анастомозах процесс развития соединительнотканного компонента регенерата нарушается, что замедляет формирование провизорной структуры и приводит к качественным и количественным отклонениям в процессах формирования рыхлой неоформленной соединительной ткани.

Третья стадия – органотипическая дифференцировка провизорной структуры. В это время оформляются компоненты слизистой оболочки, подслизистой основы, наружной мышечной и серозной оболочек. Эпителиальный пласт приобретает обычную структуру, а дифференцировка его клеток приближается к уровню архитектоники эпителиоцитов в нормальном эпителиальном пласте. Наиболее полно процессы дифференцировки производных энтодермального и мезенхимного генезов осуществляются в компрессионных анастомозах. Надо отметить, что генетический тип корреляций определяет направленность тканево- и органотипической дифференцировки производных энтодермального эпителия и мезенхимы. Тип формирующегося эпителия, кроме того, зависит от функции отдела пищеварительного канала. Продолжительность стадии в компрессионных анастомозах с 14-х по 45-е сутки, в ручных – до 60 суток послеоперационного периода.

Четвертая стадия – трансформация провизорной структуры в дефинитивную. Сопровождается формированием мышечной пластинки слизистой оболочки и развитием наружной мышечной оболочки. В процессе построения мышечных компонентов отмечается весьма важная стадия – заживление анастомоза и формирование органной структуры за счет накопления миофибробластов и их дальнейшего «перемещения» в более зрелые производные гладкомышечного дифферона – неисчерченные миоциты. При проведении иммуногистохимической реакции была выявлена выраженная экспрессия белка α -SMA при формировании мышечной пластинки слизистой оболочки и наружной мышечной оболочки. Фиброконтрактивные свойства миофибробластов, выполняя важную функцию на этапах становления провизорной структуры, в конечном итоге обеспечивают дефиницию всех оболочек регенерата.

Таким образом, экспериментальное формирование соустьев пищеварительного канала подтвердило возможность дивергенции органогенеза на этапах построения провизорной структуры в зоне анастомоза. Возможные варианты перемещения начальных проявлений регенераторного процесса к стадии дефиниции подтверждают значимость эргонических корреляций на этапах становления кишечного регенерата.

Исследование морфогенеза в условиях культивирования биологического субстрата в организме по методу Ф. М. Лазаренко проведено с целью выявления вариантов органотипических процессов на стадиях имплантационного роста. В настоящем разделе работы нас интересовали не столько закономерности имплантационного роста как такового, сколько органотипические разрастания из трансплантированных кусочков конъюнктивы. Параллельно динамике формирования системы трофики в имплантатах протекают процессы органогенеза. К 3-м суткам опыта обнаруживаются выстилающие разрастания эпителия по грануляционной ткани или сгусткам фибрина, свободные края разрастающихся пластов приобретают вид многослойных эпителиальных наплывов.

Органотипические разрастания эпителия конъюнктивы обнаруживаются к 7–10-м суткам опыта. В это время во многих зонах имплантата выявляются тяжи погруженного роста, исходящие от новообразованных выстилающих эпителиальных пластов. Многие тяжи перестраиваются в дихотомически разделяющиеся дочерние эпителиальные разрастания, повторяя принцип ветвления системы выводных протоков сложных экзокринных желез.

В имплантатах осуществляется процесс формирования атипических слезных желез. Многочисленные тяжи погружного роста, их ветвление и перестройка в концевые отделы подтверждают объективную способность имплантированных кусочков конъюнктивы к дивергенции органогенеза в виде построения выстилающего пласта с подлежащей соединительно-тканной основой, либо в виде выстилающего пласта и формирования атипических слезных желез в подлежащей соединительной ткани.

Анализируя результаты опытов по имплантационному росту конъюнктивы, мы пришли к убеждению, что дивергенция органогенеза реализуется в культурах в организме по методу Ф. М. Лазаренко и свидетельствует об органотипической детерминации эпителия конъюнктивы [4], а также подтверждает компетенцию культивированных кусочков к дивергенции органогенеза в оригинальных условиях имплантационного роста.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Богданов А. В.* Структурная характеристика аденогипофиза человека в эмбриональном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук (03.00.25). Тюмень, 2005.
2. *Гинюккер А. Г.* Рост и превращение эпителия предстательной железы в имплантатах в условиях кастрации // Материалы конференции, посвященной 100-летию кафедры гистологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, 11–14 июня 1968 года. Л., 1968. С. 46–47.
3. *Дунаев П. В.* Этапы органоспецифической детерминации эпителия передней кишки и регуляция процессов органогенеза в имплантатах // Материалы конференции, посвященной 100-летию кафедры гистологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, 11–14 июня 1968 года. Л., 1968. С. 70–72.
4. *Дунаев П. В.* Органоспецифическая детерминация и дифференцировка генетически родственных тканей в онтогенезе и регуляция тканевых процессов // Закономерности морфогенеза и регуляции тканевых процессов в нормальных, экспериментальных и патологических условиях: сборник научных трудов. Тюмень: Вектор-Бук, 1998. С. 5–6.
5. *Иванова Н. В.* Феномен провизорности при репаративной регенерации кожи: автореф. дис. ... канд. мед. наук (03.03.04; 14.03.01). Тюмень, 2015.
6. *Кнорре А. Г.* Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки). Л.: Медицина, 1971.
7. *Маркелова П. П.* Структурная, морфометрическая и иммуногистохимическая характеристика кожного регенерата и иммунокомпетентных органов на фоне локального воздействия температурного фактора (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. биол. наук (03.03.04). Тюмень, 2014.
8. *Молокова О. А.* Закономерности морфогенеза анастомозов пищеварительного канала с позиций принципа провизорности (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... док. мед. наук (14.03.01; 03.03.04). Тюмень, 2012.
9. *Пантелеев С. М.* Метанефрос (нефроногенез). Тюмень: Феликс, 2006.
10. *Пантелеев С. М., Соловьев Г. С., Янин В. Л. и др.* Имплантационный рост и провизорность. Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2014.

11. Соловьев Г. С. Дифференцировка скелетогенной ткани в имплантатах // Материалы конференции, посвященной 100-летию кафедры гистологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, 11–14 июня 1968 года. Л., 1968. С.197–199.
12. Соловьев Г. С., Янин В. Л., Новиков В. Д. и др. Принцип провизорности в морфогенезах. Тюмень: Издательский центр «Академия», 2004.
13. Соловьев Г. С. Феномен провизорности в гисто-, органо- и системогенезах // Морфология. 2011. Т. 140, № 5. С. 8–12.
14. Струихина О. В. Структурная и морфометрическая характеристика яичника человека в эмбриональном и плодном периодах: автореф. дис. ... канд. мед. наук (03.00.25). Тюмень, 2006.
15. Хлопин Н. Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии. М.–Л.: Изд. АН СССР, 1946.
16. Шидин В. А. Дивергенция органогенеза на этапах формирования провизорных структур в онтогенезе и эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук (03.03.04; 14.03.01). Тюмень, 2017.
17. Шилин К. О. Морфогенез стомодеума и его производных в эмбриональном периоде пренатального онтогенеза у человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук (03.03.04; 14.03.01). Тюмень, 2010.
18. Янин В. Л., Дунаев П. В., Соловьев Г. С. и др. Мезонефрос. Екатеринбург: УрО РАН, 2000.
19. Nash J. F. Jr. Equilibrium points in N-person games // Proc. N.A.S. 1950. Vol. 36. P.48–49.
20. Shoam Y. Multiagent system. Algorithmic, game-theoretic and logical foundations. Cambridge University Press, 2009.

*Коржевский Д. Э.¹, Гилерович Е. Г.¹,
Кирик О. В.¹, Алексеева О. С.²*

МИКРОГЛИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА В НОРМЕ И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

¹Лаборатория функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы (руководитель – д. м. н. Д. Э. Коржевский)

отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ»

*²Лаборатория сравнительной физиологии дыхания
(руководитель – член-корр. РАН А. И. Кривченко)*

ИЭФБ РАН, Санкт-Петербург, e-mail: dek2@yandex.ru

Клетки микроглии – микроглиоциты – являются резидентными макрофагами нервной системы и имеют мезенхимное происхождение [1, 2], в отличие от других клеточных элементов нервной ткани, образующихся из нейроэктодермы. Научный интерес к изучению различных аспектов организации и функционирования микроглии центральной нервной системы неуклонно возрастает в связи с открытием всё новых ее функций.