

УДК 576.53

¹Аптекарь И. А., ¹Ахматов А. В., ¹Вихарева Л. В., ¹Маргарян А. В., ¹Истомина О. Ф.,
¹Голубева И. А., ²Вотинцев А. А., ¹Леднева Д. С., ¹Соловьев Г. С., ¹Соловьева О. Г.,
²Соловьев В. Г., ¹Шидин В. А., ¹Кокоулина К. Ю., ¹Немцова И. В., ²Янин В. Л.,
⁴Стеблюк А. Н., ¹Марков А. А., Анищенко О. А., ²Сазонова Н. А., ³Нурғалиева А. Р.

О «РЕЗЕРВНЫХ» ИСТОЧНИКАХ И МЕХАНИЗМАХ МОРФОГЕНЕЗА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

¹ ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, Российская Федерация

² БУ ВО ХМГМА ХМАО-Югры, Ханты-Мансийск, Российская Федерация

³ ГБУЗ ЯНАО «Мужевская ЦРБ», Мужы, Российская Федерация

⁴ КФ ФГАУ «НМИЦ «МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С. Н. Федорова»
Минздрава России, Краснодар, Российская Федерация

Аннотация. Цель работы — представить материалы, посвященные одному из направлений работы ученых Тюменской и Ханты-Мансийской морфологических научных школ — расшифровке единого механизма морфогенеза позвоночных животных и человека.

Методика работы заключается в анализе литературных данных.

Основные результаты работы: показаны векторы научных исследований, объединенных общей тематикой — формирование «резервных» источников эволюционирования морфологического субстрата клеточного, тканевого и органного уровней организации.

Публикуется вместе с данными литературных источников.

Ключевые слова: резервные структуры, морфогенез, провизорность, диапауза.

¹Aptekar' I. A., ¹Ahmatov A. V., ¹Vihareva L. V., ¹Margaryan A. V., ¹Istomina O. F.,
¹Golubeva I. A., ²Votincev A. A., ¹Ledneva D. S., ¹Solov'ev G. S., ¹Solov'eva O. G.,
²Solov'ev V. G., ¹Shidin V. A., ¹Kokoulina K. Yu., ¹Nemcova I. V., ²Yanin V. L.,
⁴Steblyuk A. N., ¹Markov A. A., Anishchenko O. A., ²Sazonova N. A., ³Nurgalieva A. R.

ABOUT «RESERVE» SOURCES AND MECHANISMS OF MORPHOGENESIS IN HUMAN AND ANIMALS

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

² Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russian Federation

² Muzhevskaya central regional clinic, Muzhi, Russian Federation

³ Fedorov IFRT «Eye microsurgery», Krasnodar, Russian Federation

Abstract. The aim of the work is to present materials devoted to one of the areas of work of scientists from the Tyumen and Khanty-Mansiysk morphological scientific schools — deciphering the unified mechanism of morphogenesis of vertebrates and humans.

The methodology of the work consists in the analysis of literature sources.

The main results of the work showed vectors of scientific research are shown, united by a common theme — the formation of «reserve» sources for the evolution of the morphological substrate of the cellular, tissue and organ levels of organization.

Keywords: reserve structures, morphogenesis, provisionality, diapause.

ВВЕДЕНИЕ

Крылатое выражение отечественного эмбриолога XX века А. Г. Кнорре о том, что «создание обширной сводки современных знаний о процессах эмбрионального гистогенеза... всё еще остается не решенной, хотя и давно назревшей задачей» — сохраняет свое значение по сей день и с полным правом может быть отнесено к расшифровке эмбриональных цито- и органогенезов [1].

Отмеченный подход к эмбриональным и экспериментальным морфогенезам согласуется с мнением многих авторов [2–6].

К настоящему времени обозначился ряд вопросов, изучение которых связано с объективным существованием оригинальных и зачастую необычных источников и механизмов морфогенеза, которые мы условно обозначили как «резервные».

Понятие «резервных» структур в системе морфологического комплекса многоклеточного организма впервые было предложено А. А. Максимовым для обозначения клеток мезенхимного резерва, малого темного лимфоцита — стволовой клетки крови — источника гемопоэза [4, 7]. К категории подобных источников морфогенеза относятся «дремлющие» бластомеры, прервавшие участие в процессе дробления зиготы и «законсервировавшиеся» в исходном состоянии при развитии организма до определенной стадии онтогенеза [8].

К другим примерам оригинального морфогенеза относятся «резервные» клетки в составе эпителия развивающейся шейки матки животного [9], нейрогенез и ниши стволовых клеток [10–12], меторизис поперечно-полосатой мышечной ткани миокарда в устья полых и легочных вен [13], формирование клеток качественно новой генерации в составе эпителия кармана Ратке [14], нарастание биоразнообразия на фоне эндоцитосимбиоза непатогенных форм прокариотов в эукариотических клетках [15], перемещение эмбриональных закладок в состав развивающегося органа иного генеза, например, компонентов энтодермального генеза в состав прехордальной пластинки и эпителия дыхательных путей [16].

Не расшифрован механизм инициации формирования кармана Ратке и приостановки органогенеза кармана Сесселя [17]. Заслуживает внимания исследователей формирование нескольких вариантов структурно-функциональных единиц развивающегося провизорного органа (мезонефрос) и на этом фоне «поиска» оптимального варианта нефрона в дефинитивном органе мочеобразования [18].

Полезные результаты в комплекс знаний об особенностях морфогенеза при отклонениях от нормального эмбрионального развития содержатся в публикациях, отражающих становление эмбриопатий и тератом [19–22]. Однако формирование тератом вряд ли следует относить к механизмам «поиска» новых вариантов механизмов морфогенеза, так как их рост зависит от состояния магистрального и регионального сосудистого бассейна и кровоснабжения самой тератомы [21, 23].

Растет внимание к эпителиально-мезенхимальным и мезенхимально-эпителиальным переходам [24, 25]. Однако убедительных структурных показателей

таких переходов на уровне световой и электронной микроскопии в опубликованных источниках не представлено.

К «резервным» вариантам морфогенеза вполне справедливо можно отнести «переключение» механизмов гисто- и органогенезов, в частности, васкулогенеза при репаративной регенерации печени после частичной гепатэктомии у животных с описторхозной инвазией [26, 27].

Сохраняются пробелы в анализе процессов диссоциации единого эмбрионального зачатка на компоненты органов, входящих в состав эмбрионального органокомплекса. Подобная обстановка сложилась при изучении диссоциации зачатков эндокринных желез бранхиогенной группы. Несмотря на, казалось бы, стабилизирувавшийся взгляд на развитие околотитовидных и вилочковой желез, механизмы органогенеза тимуса оказались исследованными недостаточно, иначе не было бы сомнений по поводу генеза «дополнительных» тимических органов [28].

Разработка инструментов целенаправленного изучения механизмов провизорных и дефинитивных морфогенезов является одним из актуальных направлений фундаментальной и прикладной морфологии [29–35]. Закономерности развития провизорных и дефинитивных органов связаны с реализацией хроновектора, миграционных перемещений и последующей конвергенцией клеток, участвующих в формировании эмбрионального зачатка, структурно-функциональных единиц органа либо единиц и других органов, развитие которых связано с одним эмбриональным зачатком.

Значительные перспективы открываются перед исследователями научно-эволюционных проблем морфологии при внедрении методов математического моделирования, в том числе моделирования морфогенеза [20, 21, 26, 27]. На примере закономерностей становления ряда органов эмбрионов — представителей основной (человек, крыса, кролик, золотистый хомяк) и боковой (птица) ветвей эволюции хордовых — была предложена схема развития морфологического субстрата от клеточного до организменного уровня [31]. На пути к дефинитивному состоянию провизорный субстрат участвует в формировании эмбриональных органокомплексов [36].

Анализ феномена провизорности показал, что с помощью метода разложения многочлена на множители при построении математической модели удалось подтвердить объективное существование провизорной стадии развития морфологического субстрата, ее облигатность на абстрактном уровне [31]. Более того, было высказано мнение о том, что наиболее важным среди набора известных с филогенетических позиций является принцип дивергенции, выполняющий помимо известного организующего значения в системе фундаментальных гипотез и постулатов, роль фактора, определяющего хроновектор иных механизмов эволюционирования морфологического субстрата.

Формализуя пролиферативную активность клеток и состояние апоптоза, было обнаружено, как в самом неожиданном варианте появилась провизорность, даже без конкретного отношения к какой-либо ткани или органу. «Стартовая позиция» провизорного состояния объекта была представлена в виде «виртуальных» точек, которые постепенно или даже стремительно разрастались до «вероятностных полей», которые укладывались в графическую систему гипотезы. Дальнейший анализ показал: чем больше возможных вариантов дифференцировки объекта, чем шире спектр участников клеточных коопераций

в составе зачатка морфологической структуры, тем стремительнее и на более ранних стадиях включается механизм провизорности, выполняя одновременно роль «точки роста» и являясь «точкой равновесия» растущего объекта, когда возможен выбор наиболее перспективного варианта построения функционирующей структуры.

Выяснилось еще одно привлекательное свойство провизорности: феномены дивергенции, параллелизма, конвергенции, меторизиса при развитии тканей и органов обнаруживаются на провизорной стадии. Картина динамики иммуногистохимических показателей развивающейся структуры может быть использована в качестве маркера трансформации провизорного субстрата в дефинитивное состояние. Метод разложения показал его оправданность применения не только при анализе естественных процессов морфогенеза, но и при изучении процессов репаративной регенерации и культурального роста.

Исследование процессов эмбриогенеза показало, что помимо общепринятых механизмов эмбрионального гисто- и органогенеза (параллелизм, дивергенция, конвергенция, эмбриональные органокомплексы) существует сложная система сигнальных путей — маркеров транспортных перемещений биомолекулярных субстратов, определяющих внутриклеточные каскады ферментативных реакций [37]. Несмотря на то, что картина ответа на поступивший сигнал может быть неодинаковой, в клетках различных дифферонов в системе передачи сигналов много общего. Отыскание носителя сигнальных молекул открывает перспективы для углубленного изучения процессов гисто- и органогенезов, в том числе и на стадиях эмбрионального развития, в условиях репаративной регенерации и культурального роста, эксперимента и патологии [34, 38, 39]. Точкой приложения сигнальных путей может быть отдельная клетка, отдельная ткань или орган. К подобным «точкам» относятся периодичная сегментация эмбриона позвоночных и последующая возможность сальтаторного (линейного либо веерного) нефрогенеза при развитии первичной и постоянной почек птицы, млекопитающего животного и человека [11, 40, 41]. Как показали результаты изучения процессов мезо- и метанефрогенеза, проведенные представителями Тюменской гистологической школы, носителями сигнальных молекул могут быть клетки, входящие в состав органов-промоторов, контролирующих трансформацию эмбриональных зачатков из провизорного в дефинитивное состояние [31].

В настоящее время активно обсуждается загадочное состояние покоя, которое наблюдается в ходе преобразований морфологического субстрата между этапами развития и временем. Особенно четко такое явление отличается в репродуктивном периоде млекопитающих, значит, возможно, и людей. Один из объективных показателей этого явления — диапауза.

Диапаузой является приостановка эмбриогенеза. Такое состояние встречается у мышей, медведей, косуль и более 130 других млекопитающих [42]. Диапауза обычно приостанавливает эмбриогенез на стадии бластоцисты и задерживает постимплантационные преобразования зародыша. Бластоцисты-зародыши находятся в матке в состоянии покоя в течение длительного времени [43].

У позвоночных диапауза реализуется в двух вариантах — облигатной и факультативной. Последнее свидетельствует о фундаментальном значении диапаузы, так как обнаруживает при своем развитии эволюционно закрепленные варианты «движения» морфологического субстрата и его морфофункциональных

качеств — системы мочеобразования, перемещения стволовых клеток полового и соматических дифферонов, многообразия нервных и рефлекторных дуг. Факультативная диапауза используется природой для регуляции стратегии репродукции и может длиться от нескольких дней до нескольких месяцев [44].

Диапауза у дикой косули по времени совпадает с сезоном охоты [45], а самка броненосца регулирует состояние тотипотентности blastомеров различного числа. Оказалось, что диапауза связана с состоянием метаболизма, синтеза ДНК и белков, углеводов (окислительное фосфорилирование, гликолиз, липолиз, метаболизм пирувата, холестерина) [46, 47]. Липолиз активируется в диапаузе по сравнению с периодом предимплантации, а исторически был сформирован как механизм адаптации к голоданию и выживанию клеток посредством ряда сигнальных путей, в частности NF- κ B, который аналогично реостату регулирует метаболизм липидов и аутофагию. При этом NF- κ B экспрессирует гены биосинтеза мембранных липидов, в том числе липидов везикул аутофагосом [48, 49].

Согласно установившемуся мнению, эмбриональная диапауза контролируется организмом матери и обеспечивается сложной системой факторов, в том числе факторов транскрипции и трансляции, маточных микро-РНК, сигналами mTOR [43, 50]. Микро-РНК — это высококонсервативные субстраты, участвующие в посттранскрипционной экспрессии генов и последующей приостановке трансляции [51]. Более того, микро-РНК, по всей вероятности, имеют решающее значение для развития животных и клеточных адаптивных реакций ответа — пролиферации, дифференцировки, апоптоза [43, 52–54], а также блокировании механизма имплантации и удержании зародыша в состоянии покоя [55–57].

Неблагоприятные условия — голодание, тепловой стресс, скученность — также могут быть причиной вхождения эмбриона в состояние, подобное диапаузе [58, 59].

Исследование диапаузы имеет прагматическое клиническое значение, так как раковые стволовые клетки могут переходить в состояние покоя [60, 61]. Раковые стволовые клетки обладают способностью к самообновлению и формированию клеток-предшественников, способных строить клоны раковых клеток. Раковые стволовые клетки могут переходить в состояние диапаузы, в котором клетки не чувствительны к химиотерапии, но сохраняют способность к метастазированию [62]. К настоящему времени сформирована модель молекулярной регуляции эмбриональной диапаузы, выявлены пре- и постимплантационные регуляторы, показаны возможные варианты регулирования путей mTOR и Mus, выявлены четыре регулятора пути mTOR, однако механизмы действия этих регуляторов (совместно либо разобобщенно) неизвестны [42].

Экскурс в проблему динамики метаболизма при феномене эмбриональной диапаузы дает в руки морфологу возможность провести параллели между структурными, ультраструктурными и биохимическими показателями морфологического субстрата, подтвердить либо отрицать реальное выражение действия сигнальных факторов через трансформацию структурного состояния субстрата, так как структура без функции бессмысленна. Раковые клетки способны к обратимой толерантности к лекарственным препаратам, чем обеспечивают свою витальность от химиотерапии. Признается, что обратимая толерантность к лекарственным средствам (ОТЛС) является предиктором неэффективности терапии и создания условий для рецидивов опухоли [63]. Лекарственно толерантные персистентные клетки (ДТР) аналогично персистирующим, то есть «вечно» су-

ществующим, по выражению Н. Н. Шевлюка и А. А. Стадникова [64], бактериям, скорее всего, сопровождают организм животного на протяжении длительного исторического периода, соответствующей продолжительности существования вида. Однако при смене эпохи и популяции перемещение ДТР в новые формы животного мира теоретически возможно при условии существования репродуктивных стратегий, заложенных в диалектике флоры и фауны [42].

В своей статье представители Тюменской — Ханты-Мансийской морфологической школы профессора П. В. Дунаева попытались представить далеко не полную ситуацию не решенных проблем, адресатов эмбриологии и клеточной биологии, «скрытых» источников и механизмов развития морфологического субстрата, инструментов и технологий, позволяющих приблизить формулирование единой трактовки морфогенеза [65, 66].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кнорре А. Г.* Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки). Л.: Медицина, 1971. 432 с.
2. *Данилов Р. К., Одинцова И. А.* Гистогенетический анализ как основа для понимания механизмов реактивности, регенерации и патологии органов и систем // Вопросы морфологии XXI века: Сб. трудов / Под ред. И. А. Одинцовой, С. В. Костюкевича. Вып. 5. СПб.: Издательство ДЕАН, 2018. С. 37–39.
3. *Гололобов В. Г.* Научная школа гистологов-эволюционистов академика А. А. Заварзина // Гены и клетки. 2015. Т. 10. № 2. С. 6–10.
4. *Деев Р. В., Одинцова И. А.* Экспериментальный гистологический анализ соединительной ткани и крови (к 140-летию профессора А. А. Максимова) // Морфология. 2015. Т. 147. № 2. С. 90–94.
5. *Little M. H., Kumar S. V., Forbes T.* Recapitulating kidney development: Progress and challenges. *Semin Cell Dev Biol.* 2019; 91: 153–168.
6. *Shestakova V. G., Vetrov A. N., Dmitriev G. A.* Assessment of skin wound healing by digital image analysis. *Biomedical Engineering.* 2020; 53(6): 402–406.
7. *Хайруллин Р. М.* Унитарная теория кроветворения Александра Максимова. Новые концепции и старые факты // Вопросы морфологии XXI века: Сб. трудов / Под ред. И. А. Одинцовой, С. В. Костюкевича. Вып. 5. СПб.: Издательство ДЕАН, 2018. С. 81–84.
8. *Вотинцев А. А., Банин В. В., Соловьев Г. С.* и др. Рецепторный статус опухолевых клеток и механизмы нарушения тканевого гомеостаза при канцерогенезе серозного овариального рака // Журнал анатомии и гистопатологии. 2019. Т. 8. № 2. С. 22–29.
9. *Желова М. Ю., Данилов Р. К., Пустынная Е. А.* Морфологическая характеристика эпителиальной выстилки маточно-влагалищного тракта в эмбриогенезе человека // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2016. № 1(53). С. 110–114.
10. *Обухов Д. К., Пуцина Е. В., Вараксин А. А.* и др. Современные представления о механизмах регуляции процессов пре- и постэмбрионального нейрогенеза в ЦНС позвоночных животных и человека // Вопросы морфологии XXI века:

- Сб. трудов / Под ред. И. А. Одинцовой, С. В. Костюкевича. Вып. 5. СПб.: Издательство ДЕАН, 2018. С. 68–80.
11. *Пантелеев С. М.* Имплантационный рост и провизорность / С. М. Пантелеев, Г. С. Соловьев, В. Л. Янин, В. Л. Вихарева, А. В. Маргарян. Тюмень: Айвекс, 2014. 160 с.
 12. *Pushchina E. V., Varaksin A. A., Obukhov D. K.* Participation of neurochemical signaling in adult neurogenesis and differentiation. *Neurochemistry*. Ed. Heinbockel T. Rijeka. Intech. 2014; Ch. 8. P. 225–255.
 13. *Русаков Д. Ю., Ямщиков Н. В., Тулаева О. Н.* и др. Гистогенез и особенности структурной организации сердечной мышечной ткани в стенках полых и легочных вен человека // *Морфология*. 2015. Т. 148. № 6. С. 38–42.
 14. *Solov'ev G. S., Bogdanov A. V., Panteleev S. M.* et al. Embryonic morphogenesis of the human pituitary. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2008; 38(8): 829–831.
 15. *Шевлюк Н. Н., Стадников А. А.* Взаимодействие про- и эукариот и проблемы биологии тканей // *Морфология*. 2015. Т. 148. № 5. С. 7–13.
 16. *Борисов И. Н.* Филогенетические основы тканевой организации животных / И. Н. Борисов, П. В. Дунаев, А. Н. Бажанов. Новосибирск: Наука, 1986. 240 с.
 17. *Королев В. А., Потоцкая О. Ю.* Прехордальная и миоэпикардальная пластинки: терминологические аспекты, проблемы определения // *Морфология*. 2015. Т. 148. № 4. С. 62–69.
 18. *Вихарева Л. В., Пантелеев С. М., Мкртычева К. К.* и др. Ритмичность формирования структур органов в эмбриональном периоде развития человека // *Морфология*. 2016. Т. 149. № 3. С. 49–50.
 19. *Гансбургский А. Н., Яльцев А. В., Слепцов А. Р.* и др. Тератома пупочного канатика: редкий клинический случай // *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2021. Т. 10. № 1. С. 9–14.
 20. *Chavali L. V., Bhaskar R. V., Reddy J. B.* Immature teratoma at umbilicus region presenting as exomphalos: a case report with review of literature. *Indian J. Med. Paediatr Oncol*. 2014; 35(3):231–233.
 21. *Demir B. C., Topal N. B., Gunes E. S.* et al. Prenatal diagnosis of fetal umbilical cord teratoma. *Case Reports in Perinatal Medicine*. 2014; 3(2):147–150.
 22. *Adams K. V., Bernieh A., Morris R. W.*, et al. Umbilical cord teratomas associated with congenital malformations. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144 (2):156–159. DOI: 10.5858/arpa.2019-0161-RA
 23. *Keene D. J., Shawkat E., Gillham J.*, et al. Rare combination of exomphalos with umbilical cord teratoma. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2012; 40(4):481.
 24. *Русакова С. Э., Бурина В. В., Камардин Е. В.* Мезенхима, эпителии и эпителиально-мезенхимальные переходы // *Вопросы морфологии XXI века: Сб. трудов / Под ред. И. А. Одинцовой, С. В. Костюкевича. Вып. 5. СПб.: Издательство ДЕАН, 2018. С. 40–46.*
 25. *Zeisberg E. M., Neilson E. G.* Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions. *J. Clin. Invest*. 2009; 119: 1429–1437.
 26. *Лазарев С. Д., Бычков В. Г., Вихарева Л. В.* и др. Неоангиогенез в эконише *Opisthorchis felineus* после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазионного описторхоза // *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2021. Т. 10. № 1. С. 27–32.

27. *Bychkov V. G., Zolotukhin V. M., Khadieva E. D.* et al. Hypereosinophilic syndrome, cardiomyopathies and sudden cardiac death in superinvasive Opisthorchiasis. *Cardiology Research and Practice*. 2019; 2019:1–5.
28. *Gordon J., Manley N. R.* Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis. *Development*. 2011; 138(18):3865–3878. DOI: 10.1242/dev.059998
29. *Сергеева Т. Н., Новожилов К. А., Николенко В. Н.* и др. Математическая модель сопряжения клеточных механизмов нейровоспаления и нейродегенерации // *Медицинская наука и образование Урала*. 2022. Т. 23. № 1(109). С. 145–148.
30. *Шестакова В. Г., Банин В. В., Баженов Д. В.* Морфометрия и математическое моделирование регенераторного процесса полнослойной раны кожи при стимулированном ангиогенезе // *Медицинская наука и образование Урала*. 2022. Т. 23. № 1(109). С. 200–203.
31. *Шидин В. А.* Феномен провизорности как универсальный механизм морфогенеза тканей и органов человека и позвоночных животных (экспериментально-морфологическое исследование): специальность 1.5.22 «Клеточная биология», 3.3.1 «Анатомия человека»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / В. А. Шидин. Тюмень, 2023. 46 с.
32. *Savostyanov G. A.* Representation of a Three-Dimensional Epithelial Structure as a Regular Cellular Network in a Drosophila Eye Model. *Biophysics*. 2020; 65(5):843–849. DOI: 10.1134/S0006350920050164
33. *Kimura S., Tsuji T.* Mechanical and Immunological Regulation in Wound Healing and Skin Reconstruction. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(11):5474. DOI: 10.3390/ijms22115474
34. *Sonnen K. F., Janda C. Y.* Signalling dynamics in embryonic development. *Biochem J.* 2021; 478(23): 4045–4070. DOI: 10.1042/BCJ20210043
35. *Willnow D., Benary U., Margineanu A.*, et al. Quantitative lineage analysis identifies a hepato-pancreato-biliary progenitor niche. *Nature*. 2021; 597(7874): 87–91. DOI: 10.1038/s41586-021-03844-1
36. *Гузенков Д. Н.* Эмбриональные органокомплексы живородящих и яйцекладущих амниотов на примере человека и птицы: специальность 1.5.22 «Клеточная биология», 3.3.1 «Анатомия человека»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гузенков Дмитрий Николаевич. Тюмень, 2022. 24 с.
37. *Фаллер Д. М., Шилдс Д.* Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей / Пер. с англ. М.: БИНОМ, 2017. 256 с.
38. *Lukas D., Yogev N., Kel J.M.*, et al. TGF- β inhibitor Smad7 regulates dendritic cell-induced autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(8): E1480–E1489. DOI: 10.1073/pnas.1615065114
39. *Silva W. N., Prazeres P. H. D. M., Paiva A. E.*, et al. Macrophage-derived GPNMB accelerates skin healing. *Exp Dermatol*. 2018; 27(6): 630–635.
40. *Баженов Д. В.* Пищевод // *Руководство по гистологии* / Под ред. Р. К. Данилова. Изд. 2-е. СПб.: СпецЛит, 2011. Т. 2. С. 103–110.
41. *Соловьев Г. С., Шидин В. А., Никитюк Д. Б.* и др. Формирование и динамика структурных преобразований эмбриональных органокомплексов человека // *Медицинская наука и образование Урала*. 2020. Т. 21. № 3(103). С. 43–47.
42. *Hussein A. M., Balachandar N., Mathieu J.* Molecular Regulators of Embryonic Diapause and Cancer Diapause-like State. *Cells*. 2022; 11(19): 2929. DOI: 10.3390/cells11192929

43. *Fenelon J. C., Banerjee A., Murphy B. D.* Embryonic diapause: development on hold. *Int J Dev Biol.* 2014; 58(2–4):163–174. DOI: 10.1387/ijdb.140074bm
44. *Renfree M. B., Fenelon J. C.* The enigma of embryonic diapause. *Development.* 2017; 144(18): 3199–3210. DOI: 10.1242/dev.148213
45. *Van der Weijden V. A., Bick J. T., Bauersachs S., et al.* Amino acids activate mTORC1 to release roe deer embryos from decelerated proliferation during diapause. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021; 118(35): e2100500118. DOI: 10.1073/pnas.2100500118
46. *Hussein A. M., Wang Y., Mathieu J., et al.* Metabolic Control over mTOR-Dependent Diapause-like State. *Dev Cell.* 2020; 52(2): 236–250.e7. DOI: 10.1016/j.devcel.2019.12.018
47. *Lee J. E., Oh H. A., Song H., et al.* Autophagy regulates embryonic survival during delayed implantation. *Endocrinology.* 2011; 152(5): 2067–2075. DOI: 10.1210/en.2010-1456
48. *Nivon M., Richet E., Codogno P., et al.* Autophagy activation by NFkappaB is essential for cell survival after heat shock. *Autophagy.* 2009; 5(6): 766–783. DOI: 10.4161/auto.8788
49. *Verzella D., Pescatore A., Capece D., et al.* Life, death, and autophagy in cancer: NF- κ B turns up everywhere. *Cell Death Dis.* 2020; 11(3): 210. DOI: 10.1038/s41419-020-2399-y
50. *Pozzi S., Bowling S., Apps J., et al.* Genetic Deletion of Hesx1 Promotes Exit from the Pluripotent State and Impairs Developmental Diapause. *Stem Cell Reports.* 2019; 13(6):970–979. DOI: 10.1016/j.stemcr.2019.10.014
51. *Bartel D. P.* MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009; 136(2):215–233. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002
52. *Alvarez-Garcia I., Miska E. A.* MicroRNA functions in animal development and human disease. *Development.* 2005; 132(21):4653–4662. DOI: 10.1242/dev.02073
53. *Hatfield S. D., Shcherbata H. R., Fischer K. A., et al.* Stem cell division is regulated by the microRNA pathway. *Nature.* 2005; 435(7044):974–978. DOI: 10.1038/nature03816
54. *Shcherbata H. R., Hatfield S., Ward E. J. et al.* The MicroRNA pathway plays a regulatory role in stem cell division. *Cell Cycle.* 2006; 5(2):172–175. DOI: 10.4161/cc.5.2.2343
55. *Manning B. D., Tee A. R., Logsdon M. N., et al.* Identification of the tuberous sclerosis complex-2 tumor suppressor gene product tuberlin as a target of the phosphoinositide 3-kinase/akt pathway. *Mol Cell.* 2002;10(1):151–162. DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00568-3
56. *Inoki K., Zhu T., Guan K. L.* TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell.* 2003; 115(5):577590. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00929-2
57. *Liu W. M., Cheng R. R., Niu Z. R., et al.* Let-7 derived from endometrial extracellular vesicles is an important inducer of embryonic diapause in mice. *Sci Adv.* 2020; 6(37):eaaz7070. DOI: 10.1126/sciadv.aaz7070. PMID: 32917695
58. *Kiontke K., Sudhaus W.* Ecology of *Caenorhabditis* species. *WormBook.* 2006; 9:1–14. DOI: 10.1895/wormbook.1.37.1
59. *Schulenburg H., Félix M. A.* The Natural Biotic Environment of *Caenorhabditis* elegans. *Genetics.* 2017; 206(1): 55–86. DOI: 10.1534/genetics.116.195511.
60. *Dawood S., Austin L., Cristofanilli M.* Cancer stem cells: implications for cancer therapy. *Oncology (Williston Park).* 2014; 28(12):1101–1107.
61. *Yu T., Guo F., Yu Y. et al.* *Fusobacterium nucleatum* Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy. *Cell.* 2017; 170(3): 548–563.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.008

62. *Tang D. G.* Understanding cancer stem cell heterogeneity and plasticity. *Cell Res.* 2012; 22(3): 457–472. DOI: 10.1038/cr.2012.13
63. *Rehman S. K., Haynes J., Collignon E., et al.* Colorectal Cancer Cells Enter a Diapause-like DTP State to Survive Chemotherapy. *Cell.* 2021; 184(1): 226–242. e21. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.018
64. *Шевлюк Н. Н., Стадников А. А.* Взаимодействие про- и эукариот и проблемы биологии тканей // *Морфология.* 2015. Т. 148. № 5. С. 7–13.
65. *Белоусов Л. В., Логвенков С. А., Штейн А. А.* Математическая модель активной биологической сплошной среды с учетом деформаций и переупаковки клеток // *Известия Российской академии наук. Механика жидкости и газа.* 2015. № 1. С. 3–14.
66. *Белоусов Л. В.* О работах лаборатории биофизики развития кафедры эмбриологии МГУ // *Онтогенез.* 2017. Т. 48. № 1. С. 4–7.

УДК 611.013

Данилов Р. К., Комарова А. С., Жеглова М. Ю., Одинцова И. А.

К ВОПРОСУ О ТКАНЕВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КЛОАКИ ПОЗВОНОЧНЫХ

*Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург,
Российская Федерация*

Аннотация. Целью работы является рассмотрение общетеоретических вопросов формирования эпителиальных производных клоаки у некоторых позвоночных и человека.

Методика работы заключается в гистологическом анализе выстилки клоаки у лягушек, эмбрионов кур; изучении серийных срезов зародышей крыс, а также плодов человека.

Основные результаты работы показали, что у клоакальных позвоночных в составе клоаки находятся стволовые клетки эпидермальной природы, которые входят в состав эпителия мочевого области клоаки. У высших позвоночных эпителий, характерный для мочевого части клоаки низших позвоночных, относится к образованию с провизорной (временной) дифференцировкой. Последний участвует в формировании межэпителиальных границ дефинитивных эпителиев кожного, кишечного и целомического типов в качестве связующего образования. Критические периоды развития во время сосуществования провизорного и дефинитивных эпителиев могут служить причиной аноректальных, аноуретральных, ановагинальных аномалий развития, источником развития выстилки параректальных свищей, а также единичных базальных (резервных) клеток эпителия шейки матки в постнатальном развитии человека.

Ключевые слова: клоака, энтодерма, эктодерма, провизорная и дефинитивная дифференцировка эпителия.