

Научная статья

УДК 611.61/.62+591.471.32:575.8  
doi:10.18499/2225-7357-2024-13-1-9-18  
1.5.22 – клеточная биология



## Промоторы морфогенеза при развитии провизорного и дефинитивного органов мочеобразования человека и позвоночных животных

А. В. Ахматов<sup>1</sup>✉, Ю. С. Спирина<sup>1</sup>, Д. С. Леднева<sup>1</sup>, И. А. Аптекарь<sup>1</sup>, А. А. Марков<sup>1</sup>, А. Н. Стеблюк<sup>2</sup>, В. А. Шидин<sup>1</sup>, Г. С. Соловьев<sup>1</sup>, А. Р. Нургалиева<sup>1</sup>, О. Г. Соловьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

<sup>2</sup>Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза им. акад. С. Н. Федорова», Краснодар, Россия

**Аннотация.** Цель – выявить особенности органотипической дифференцировки промежуточной мезенхимы на этапах пренатального онтогенеза у позвоночных животных (рыб, птиц) и человека. **Материал и методы.** Исследовано 118 эмбрионов на 12–23-й стадиях Карнеги (СК) и 28 плодов человека 9–12 недель фетогенеза, 268 зародышей кур мясного направления (кросс «Гибро PG+») со стадии 48 часов до 20 суток инкубации яйца бройлера, 50 мальков пеляди *Coregonus peled* (Gmelin, 1788) на стадии атрофии желточного мешка (36–37-я стадии по классификации Деллаф, 1975). Для изучения методами световой микроскопии материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином, ШИК-методом по Мак-Манусу. Иммуногистохимически выявляли Ki-67-, CD31-, CD34-, Vcl-2-позитивные клетки. Первичную почку птицы изучали методом низковакуумной электронной микроскопии. Эмбрионы и плоды человека получали в лечебно-профилактических учреждениях г. Тюмени при проведении медицинского аборта по социальным показаниям у анамнестически здоровых женщин с их информированного согласия. Зародышей кур получали на птицефабрике АО «ПРОДО Тюменский бройлер», цех инкубации (с. Каскара, Тюменская область). Проведены морфометрический анализ и статистическая обработка фактического материала. **Результаты.** Показано, что органотипическая дифференцировка промежуточной мезенхимы и формирование нефронов провизорного и дефинитивного органов мочеобразования контролируются состоянием мезонефрального протока и метанефритического дивертикула. Мезонефральный проток инициирует органотипическую дифференцировку перифокальной промежуточной мезонефральной мезенхимы и контролирует проксимо-дистальный вектор сальтаторного мезонефрогенеза. Метанефритический дивертикул и его дочерние ветви инициируют органотипическую дифференцировку промежуточной мезенхимы и контролируют верный механизм метанефрогенеза. Процессы нефрогенеза сопровождаются конвергенцией иммунокомпетентных клеток. Отсутствие вентро-дорзальной генерации мезонефронов у человека связано с коротким витальным циклом первичной почки, атрофией мезонефрального протока и снижением миграционной активности иммунокомпетентных клеток. Увеличение экспрессии CD31-, CD34-, Ki-67-позитивных клеток происходит совместно с формированием зачатков нефронов по мере перемещения органов-промоторов в составе развивающегося органа мочеобразования. **Заключение.** Пренатальный органогенез первичной и постоянной почек сопровождается формированием органов-промоторов морфогенеза – мезонефрального протока и метанефритического дивертикула. Одним из показателей органотипической дифференцировки промежуточной мезенхимы при развитии рыбы, птицы и человека является конвергенция антигенпродуцирующих клеток.

**Ключевые слова:** промежуточная мезенхима; система мочеобразования; мезо-метанефрогенез; органы-промоторы; рыба; птица; человек

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Ахматов А.В., Спирина Ю.С., Леднева Д.С., Аптекарь И.А., Марков А.А., Стеблюк А.Н., Шидин В.А., Соловьев Г.С., Нургалиева А.Р., Соловьева О.Г. Промоторы морфогенеза при развитии провизорного и дефинитивного органов мочеобразования человека и позвоночных животных // Журнал анатомии и гистопатологии. 2024. Т. 13, №1. С. 9–18. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-1-9-18>

Original article

## Morphogenetic Promoters in the Development of Provisional and Definitive Urinary Organs in Humans and Vertebrates

V. A. Akhmatov<sup>1</sup>✉, Yu. S. Spirina<sup>1</sup>, D. S. Ledneva<sup>1</sup>, I. A. Aptekar<sup>1</sup>, A. A. Markov<sup>1</sup>, A. N. Steblyuk<sup>2</sup>, V. A. Shidin<sup>1</sup>, G. S. Solovyev<sup>1</sup>, A. R. Nurgalieva<sup>1</sup>, O. G. Solovyeva<sup>1</sup><sup>1</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia<sup>2</sup>Fedorov "Eye microsurgery", Krasnodar, Russia

**Abstract.** The aim is to show the regulatory significance of promoter organs of morphogenesis in a stable state of the kidneys of vertebrates (fish, birds) and humans. **Material and methods.** 118 embryos at stages 12-23 of Carnegie (SC) and 28 human fetuses of 9-12 weeks of fetogenesis, 268 embryos of meat chickens (cross "Hibro PG +") from the stage of 48 hours to 20 days of broiler egg incubation, 50 fry of peled Coregonus peled were studied (Gmelin, 1788) at the stage of yolk sac atrophy (stage 36-37 according to the classification of Detlaf, 1975). To study the method of light microscopy, the material fixed in a 10% neutral form, embedded in paraffin. Sections stained with Mayer's hematoxylin and eosin, McManus CHIC method. Ki-67, CD31, CD34, positive cells are detected by immunohistochemistry. Primary kidney examination by low-vacuum electron microscopy. Embryos and human fetuses are observed in the Tyumen health care facility during medical abortion on demand in anamnestic healthy women with their warning about emergency work. Observation chicken embryos at the poultry farm "Tyumensky Broiler", incubation workshop (Kaskara village, Tyumen region). Morphometric analysis and statistical processing of the actual material were carried out. **Results.** It was shown that the organotypic differentiation of the intermediate mesenchyme and the formation of nephrons of the provisional and definitive urinary organs control the state of the mesonephric duct and metanephritic diverticulum. The mesonephric duct initiates the organotypic antibiotic of the perifocal intermediate mesonephric mesenchyme and detects the proximodistal vector of saltatory mesonephronogenesis. The metanephritic diverticulum and its daughter branches initiate the organotypic differentiation of the intermediate mesenchyme and control the fan mechanism of metanephronogenesis. Activity of nephronogenesis Determination of the dynamics of convergence of immunocompetent cells. The absence of ventrodorsal generation of mesonephrons in humans is associated with a significant vital cycle of a normal kidney, atrophy of the mesonephric duct, and a decrease in the activity of immunocompetent cells. An increase in the expression of CD31, CD34, Bcl-2, Ki-67 positive cells is realized in combination with the formation of nephron rudiments as the promoter organs move in the developing organ of urinary formation. **Conclusion.** Prenatal organogenesis monitors and constantly monitors the formation of promoter organs of morphogenesis - the mesonephric duct and the metanephritic diverticulum. Organotypic infection of the intermediate mesenchyme during the development of fish, birds and humans correlates with the chronovector of the convergence of immunocompetent cells.

**Keywords:** intermediate mesenchyme; urinary system; nephronogenesis; promoter organs; fish; bird; human

**Conflict of interests:** the authors declare no conflict of interests.

**For citation:** Akhmatov V.A., Spirina Yu.S., Ledneva D.S., Aptekar I.A., Markov A.A., Steblyuk A.N., Shidin V.A., Solovyev G.S., Nurgalieva A.R., Solovyeva O.G. Morphogenetic promoters in the development of provisional and definitive urinary organs in humans and vertebrates. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2024. V. 13, №1. P. 9–18. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-1-9-18>

### Введение

Успешные итоги изучения эволюционирования механизмов эмбриональных гистогенезов [1, 3] повлекли изучение эмбриональных морфогенезов на уровне органных структур. Было показано, что эмбриональные органогенезы сопровождаются реализацией фундаментальных механизмов эволюционирования – дивергенции, параллелизма, меторизиса [10].

В настоящее время сформировалось убеждение о том, что в зонах роста бронхиального дерева, собирательных трубочках почки и системы выводных протоков предстательной железы устанавливается благоприятная ситуация для органотипической дифференцировки тканей зачатка и формирования структурно-функциональных единиц развивающихся органов [16, 17]. Процессы гисто- и органогенезов тесно связаны с действием факторов роста, регуляторного влияния сиг-

нальных молекул на этапах эмбрионального морфогенеза, мобилизации камбиальных и стволовых клеток [15, 21, 22, 25].

К примеру, семейство Wnt представлено гаммой насыщенных цистеином секреторных гликопротеинов, выполняющих жизненно важную роль в регуляции процессов эмбриогенеза и гомеостаза. Компоненты Wnt-семейства участвуют в регуляции формирования провизорных и дефинитивных почек, развитии уrogenитального тракта [14, 18, 24]. Однако молекулярный уровень действия Wnt пути остается неясным [18].

Поиск носителя сигнальных молекул открывает перспективу для углубленного изучения процессов гисто- и органогенеза на стадиях эмбрионального развития и репаративной регенерации [19, 20].

Весьма важное значение в реализации эмбриональных органогенезов имеет состояние структуры организаторов трансформации эмбрионального зачатка. К категории

Таблица 1 / Table 1

**Распределение эмбрионального материала по стадиям Карнеги**  
**Embryo material assignment by Carnegie stages**

Материал	Стадии Карнеги											
	12-я	13-я	14-я	15-я	16-я	17-я	18-я	19-я	20-я	21-я	22-я	23-я
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	6	11	12	15	17	12	11	9	8	7	6	4
Всего	118 эмбрионов											

подобных структур относятся органы-промоторы морфогенеза провизорных и дефинитивных органов мочеобразования – мезонефральный проток, мезонефритический дивертикул.

Цель исследования – выявить особенности органотипической дифференцировки промежуточной мезенхимы на этапах пренатального онтогенеза у позвоночных животных (рыб, птиц) и человека.

### Материал и методы исследования

Преобразования промежуточной мезо- и метанефральной мезенхимы и состояние мезонефрального протока и метанефритического дивертикула изучали на эмбрионах и плодах человека, зародышах птицы и рыбы. Зародышей человека получали в лечебно-профилактических учреждениях г. Тюмени при проведении медицинского аборта по социальным показаниям у анамнестически здоровых женщин с их информированного согласия. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город» (протокол заседания № 05/23 от 17 мая 2023 г.).

Возраст зародыша определяли по комплексу признаков: сведениям акушерского анамнеза, результатам визуальной оценки тела зародыша, измерения теменно-копчиковой длины и длины стопы со срока 5,5 недель эмбриогенеза (16-я стадия Карнеги). Стадии эмбриогенеза определяли в соответствии с классификацией Стритера [23] и таблицами размеров длины и других морфологических показателях тела зародыша [5, 8].

Исследовано 118 эмбрионов на 12–23-й стадиях Карнеги (табл. 1) и 28 плодов 9–12 недель (от 4 до 10 плодов на каждый срок).

Первичную и постоянную почки птицы изучали со стадии 48 часов инкубации в выводковой камере до 20 суток включительно. Исследованы 268 зародышей домашней курицы *Gallus gallus domesticus* (Linnaeus, 1758), кросс «Гибро PG+». Яйца бройлера получали в цехе инкубации птицефабрики АО «ПРОДО Тюменский бройлер» (с. Каскара, Тюменская область). Забор материала проводили с интервалом в 4 часа с 1-х по 7-е сутки инкубации и с интервалом в 12 часов с 7-х по 20-е сутки. На

каждом сроке исследования было взято по 3 зародыша.

При изучении зародышей рыбы было взято 50 мальков пеляди *Coregonus peled* (Gmelin, 1788) на стадии атрофии желточного мешка.

Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, заливали в парафин, серийные гистологические срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином, ШИК-методом по Мак-Манусу [9].

С привлечением метода иммуногистохимии проведено изучение состояния пролиферации и апоптоза клеток (Ki-67, BCL-2), а также участия сигнальных факторов в регуляции органотипической дифференцировки промежуточной мезенхимы – CD31 (моноклональные антитела, клон GMO06, разведение 1:100) и CD34 (моноклональные антитела, клон QBEnd-10, разведение 1:200). Реактивы для иммуногистохимических исследований применяли согласно рекомендациям фирмы-изготовителя «Thermo Fisher Scientific, MA» (США). Доокрашивание гистологических препаратов проводилось на автостейнере Thermo Scientific™ Lab Vision™ Autostainer 480S 2D с модулем для демаскировки и депарафинизации (Thermo Fisher Scientific, MA, USA).

Результаты иммуногистохимической реакции оценивали по степени интенсивности окрашивания объекта полуколичественным рутинным методом, принятым в отделении патологической анатомии ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город» (г. Тюмень). При оценке экспрессии Ki-67 вычисляли индекс пролиферации по формуле:

$$I = (n^+/N) \times 100\%,$$

где I – индекс позитивных клеток, n<sup>+</sup> – количество позитивно окрашенных клеток, N – общее число клеток в поле зрения. Подсчет экспрессии позитивных ядер проводили при объективе ×100, окуляре ×10 в 20 полях зрения [5].

Проводили светооптический и морфометрический анализ препаратов. Использовали медицинский микровизор проходящего света mVizo-101 («ЛОМО», Россия) и микроскоп «MEIJI MT 4200» («Meiji Techno», Япония), цифровую фотокамеру Canon EOS 5D (Япония). Изображения переносили на персональный компьютер, проводили морфометрический анализ на основе пакета программ

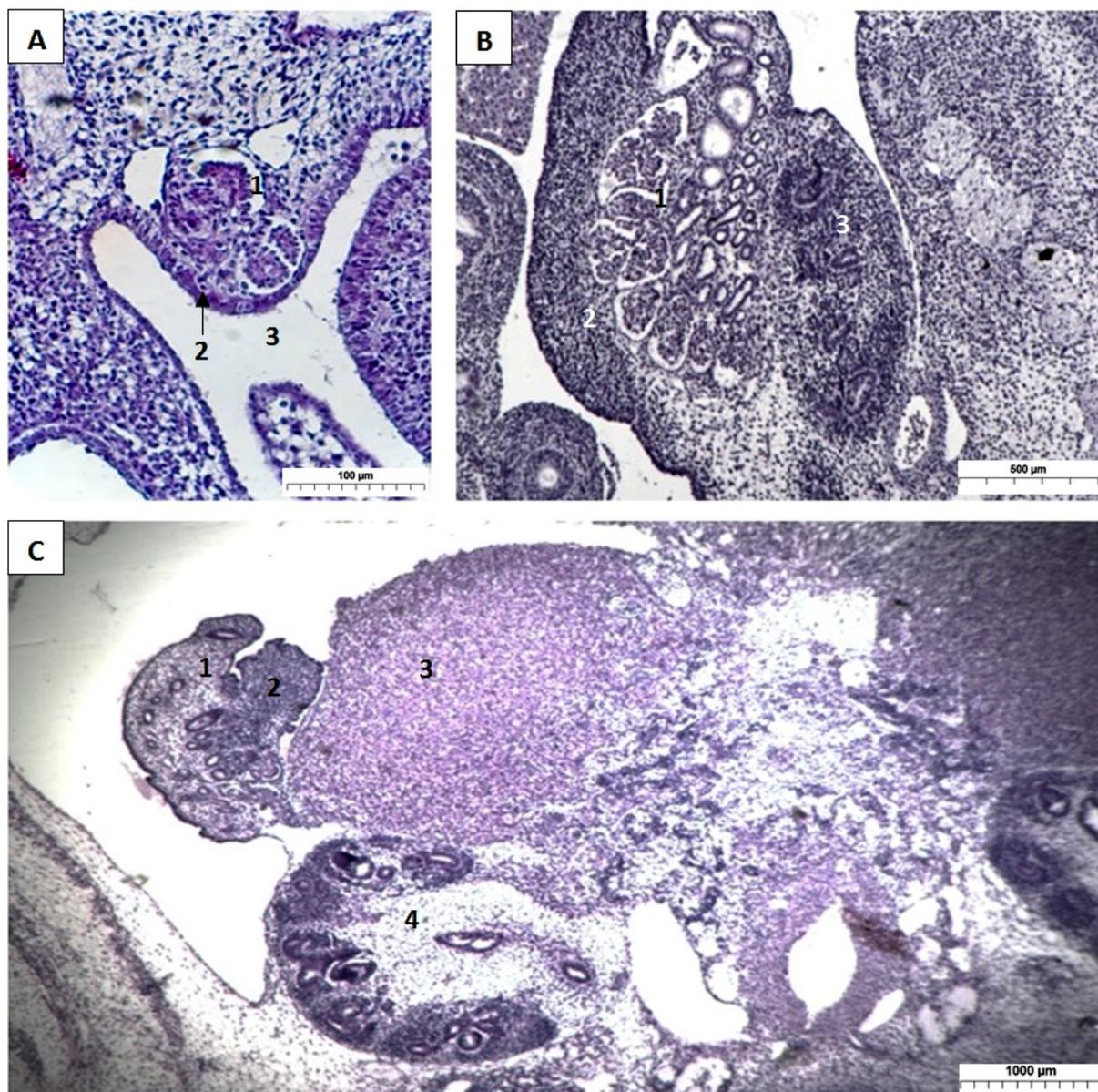


Рис. 1. Эмбриональные органокомплексы мочеобразования человека. А – эмбрион человека, 13-я стадия Карнеги. 1 – мезонефрально-гонадный комплекс, 2 – гонадный компонент, 3 – целом. Ув. 200; В – эмбрион человека, 17-я стадия Карнеги, опистhoneфрос. 1 – первичная почка, 2 – гонада, 3 – метанефрос. Ув. 100; С – эмбрион человека, 21-я стадия Карнеги. Мезо-мета-эпинефрально-гонадный комплекс. 1 – первичная почка, 2 – гонада, 3 – надпочечник, 4 – постоянная почка. Ув. 50. Фиксация 10% нейтральным формалином. Окраска – ШИК-реакция по Мак-Манусу.

Fig. 1. Embryonic organocomplexes of human urine organs. А – human embryo, Carnegie stage 13. 1 – mesonephric-gonadal complex, 2 – gonadal component, 3 – coelom,  $\times 200$ ; В – human embryo, Carnegie stage 17, opisthonephros. 1 – primary kidney, 2 – gonad, 3 – metanephros,  $\times 100$ ; С – human embryo, Carnegie stage 21. Meso-meta-epinephric complex. 1 – primary kidney, 2 – gonad, 3 – adrenal gland, 4 – definitive kidney,  $\times 50$ . Fixative solution – 10% formalin. Staining – PAS-reaction.

UTHSCSA “Image tool” (США) для Windows. В первичных почках измеряли площадь почечных телец, сосудистых клубочков, высоту эпителиоцитов париетального листка капсулы тельца и мезонефральных канальцев. В каждом объекте проводили морфометрию 50–100 телец и 100 канальцев каждого типа.

Для электронно-микроскопического исследования материал (первичную почку птицы) фиксировали в 5% растворе параформальдегид-глутаральдегидной смеси, дофиксировали в 1% растворе  $\text{OsO}_4$  при  $t = +4^\circ\text{C}$ . Срезы контрастировали уранилацетатом. Из-

готовление электроннограмм проводили на электронном микроскопе JEM-1011 (“JEOL”, Япония) в Сибирском отделении РАН (г. Тюмень).

Статистический анализ проведен с использованием программного пакета Wolfram Mathematica v.13.3 (“Wolfram Research”, США). Данные проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения значений морфометрических параметров формирующихся мезонефронов на разных стадиях применялся однофакторный дисперсионный анализ.

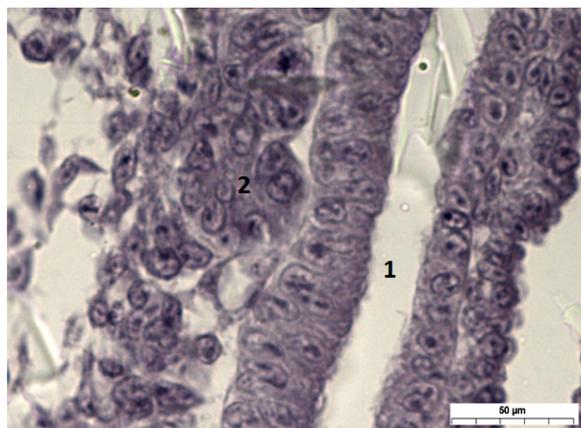


Рис. 2. Мезонефрос рыбы. 1 – мезонефральный проток, 2 – зачатки мезонефронов. Фиксация 10% нейтральным формалином. Окраска – ШИК-реакция по Мак-Манусу. Ув. 1000.

Fig. 2. Mesonephros of fish. 1 – mesonephric duct, 2 – mesonephron rudiments. Fixative solution – 10% formalin. Staining – PAS-reaction,  $\times 1000$ .

Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая.

### Результаты и их обсуждение

При анализе фактического материала использованы фундаментальные положения классической гистологии, концепции тканей в аспекте функциональных систем и органоидов, тканево- и органотипической дифференцировки, феномена провизорности [2, 3, 7, 10, 12, 13].

В эмбриональном периоде значительные преобразования выявляются в зачатках первичных и постоянных почек, осуществляются этапы эстафетного построения эмбриональных органокомплексов: аортально-гонадный, мезонефрально-гонадный, описто-нефральный, мезометаэпинефрально-гонадный (рис. 1).

Механизмы развития первичной почки амниотов и анамний, несмотря на определенные особенности морфогенеза у представителей главной и боковой ветвей эволюционирования хордовых, имеют много общего, реализуются в виде салътаторного формирования мезонефронов в кранио-каудальном векторе.

Первичная почка рыбы является дефинитивным органом, сохраняющим способность к ростовым процессам на протяжении всей жизни [11]. Особенностью мезонефроса рыбы является связь с целомом через нефростомы. Нефроны образуются по мере роста мезонефрального протока в промежуточной мезенхиме перифокально, проходят цикл органогенеза – формирование зачатка, дифференцировка зачатка, образование функциональных компонентов – почечного тельца и канальцевого отдела. Изначально образуются шаровидные зачатки нефронов в виде кле-

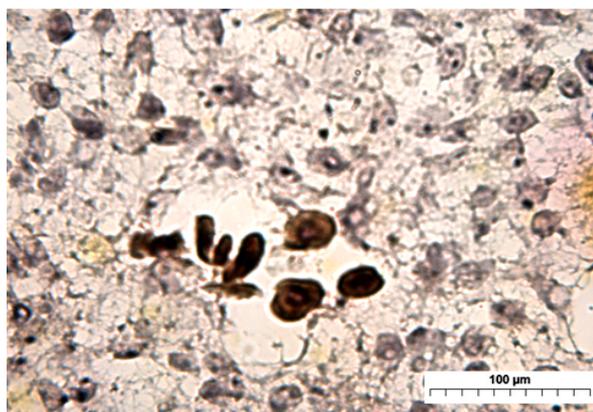
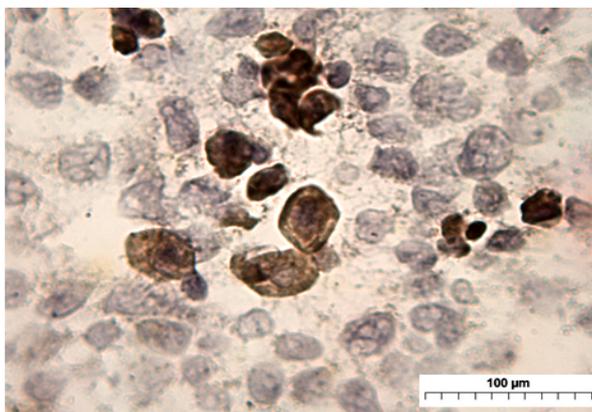
точных коопераций, которые в дальнейшем проходят этапы мезонефроногенеза (рис. 2).

Площадь мезонефрального тельца равна  $22.000 \pm 240$  мм<sup>2</sup>, поперечного сечения канальцевого отдела –  $2500 \pm 200$  мм<sup>2</sup>. По мере продвижения промежуточной мезенхимы и мезонефрального протока каудально новообразованные нефроны лишаются нефростом. Сегментарные артерии становятся приносящими и выносящими артериолами. Parietalный листок капсулы тельца представлен однослойным плоским эпителием, висцеральный – подоцитами. Мочевое пространство заполняется первичной мочой, свободной от форменных элементов. Каналец мезонефрона выстлан однослойным столбчатым эпителием, высота клеток составляет  $16,1 \pm 0,6$  (95ДИ 16,022–16,178) мкм, поперечный размер –  $8,1 \pm 0,5$  (95ДИ 8,035–8,165) мкм. Площадь поперечного сечения канальца равна  $2530 \pm 150$  (95ДИ 2510,57–2549,43) мкм<sup>2</sup>; площадь мочевого пространства –  $534 \pm 51$  (95ДИ 527,39–540,61) мкм<sup>2</sup>; площадь эпителиального пласта –  $1970 \pm 260$  (95ДИ 1936,32–2003,68) мкм<sup>2</sup>. Эпителиоциты содержат четкую каемку около 3 мкм.

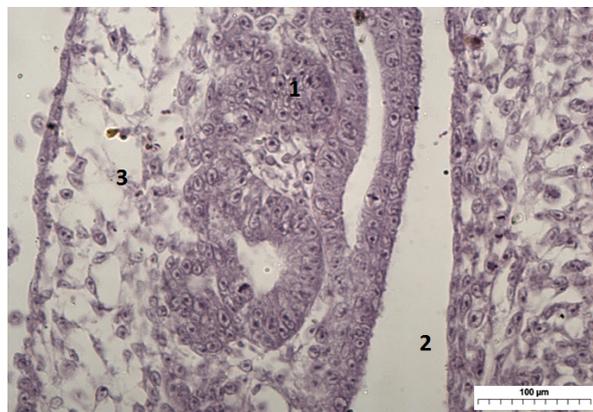
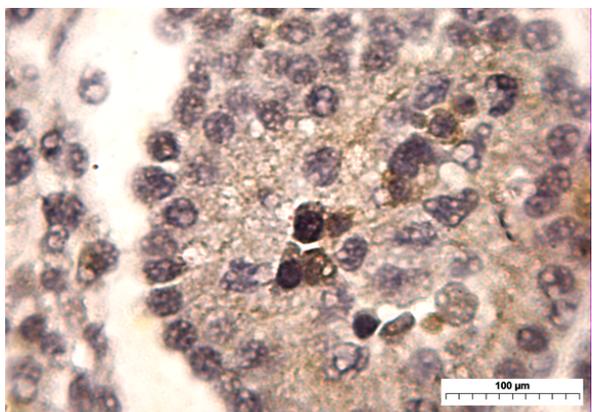
Органотипическая дифференцировка промежуточной мезонефральной мезенхимы осуществляется в соответствии с феноменом провизорности, дивергенции, салътаторности, миграционной способностью клеток. Промоторное действие мезонефрального протока проявляется при формировании четырех генераций нефронов, отличающихся строением структурных компонентов. Мезонефроны 1-й генерации образуются в краниальных сегментах мезонефральной мезенхимы, которая находится в состоянии эмбрионального зачатка и не содержит кровеносных сосудов. Промоторное влияние мезонефрального протока реализуется в повышении уровня пролиферации клеток мезенхимы, формировании клеточных коопераций и построении шаровидных зачатков мезонефронов. Мезонефроны 1-й генерации представлены эпителиальными трубочками, аналогичными целомодуктам низших вторичнополостных животных. Отсутствие сосудистого компонента свидетельствует об ограниченном влиянии сигнального компонента органа-промотора на процессы дифференцировки и инициации ангиогенеза в мезонефральной мезенхиме.

При проведении иммуногистохимического исследования выявлены единичные CD31- и CD34-позитивные клетки в составе рострального отдела мезонефрального протока и промежуточной мезенхимы (рис. 3, 4).

Становление магистрального и локального сосудистых бассейнов формирующейся первичной почки осуществляется параллельно с хроновектором прорастания мезонефрального протока в каудально расположенные сегменты.



**Рис. 3.** Эмбрион птицы, 56 часов инкубации в выводковой камере. Первичная почка. Локализация CD31<sup>+</sup>-клеток в промежуточной мезенхиме и кровеносных сосудах (иммуногистохимическая реакция). Фиксация 10% нейтральным формалином. Окраска моноклональными антителами к CD31; продукт иммуногистохимической реакции коричневого цвета. Докраска гематоксилином Майера. Ув. 400.  
**Fig. 3.** Poultry embryo, 56 hours of egg incubation. Primary kidney. Localization of CD31<sup>+</sup>-cells in the intermediate mesenchyme and blood vessels (immunohistochemical reaction). Fixation – 10% neutral formalin. Staining – monoclonal antibodies to CD31 (positive – brown color), post-staining with hematoxylin and eosin, ×400.



**Рис. 4.** Эмбрион птицы, 132 часа инкубации в выводковой камере. Первичная почка. Экспрессия CD34 в составе шаровидного зачатка мезонефрона. Окраска моноклональными антителами к CD34; продукт иммуногистохимической окраски коричневого цвета. Докраска гематоксилином Майера. Ув. 400.  
**Fig. 4.** Poultry embryo, 132 hours of egg incubation. Primary kidney. Expression of CD34 in the globular mesonephron primordium. Fixation – 10% neutral formalin. Staining – monoclonal antibodies to CD34 (positive – brown color), post-staining with hematoxylin and eosin, ×400.

**Рис. 5.** Эмбрион птицы, 72 часа инкубации в выводковой камере. Первичная почка. 1 – зачатки нефронов, 2 – мезонефральный проток, 3 – мезенхима. Фиксация 10% нейтральным формалином. Окраска – ШИК-реакция по Мак-Манусу. Ув. 400.  
**Fig. 5.** Poultry embryo, 72 hours of egg incubation. Primary kidney. 1 – nephron primordia, 2 – mesonephric duct, 3 – mesenchyme. Fixative solution – 10% formalin. Staining – PAS-reaction, ×400.

Локализация CD31 свидетельствует о единых миграционных путях клеток половых и соматических дифферонов в организме зародыша [3, 10]. Экспрессия Vcl-2 демонстративно проявляется в процессе формирования и трансформации шаровидных и последующих вариантов зачатков почечных телец.

Нефроны 2-й генерации у птиц образуются, начиная с 64 часов инкубации в выводковой камере, проходят стадии шаровидного, в виде запятой и S-образного зачатков (рис. 5).

Зачаток нефрона является источником формирования тельца и канальцевого отдела, структур, обеспечивающих механизмы мочеобразования – фильтрации, реабсорбции,

секреции. Динамика фильтрационного отдела мезонефрона птицы прослежена на стадиях 108, 132, 156 часов инкубации в выводковой камере, когда провизорный орган находится в состоянии структурно-функциональной стабильности.

На стадии 108 часов инкубации формируются основные компоненты почечного фильтра. На стадии 132 часов инкубации дифференцируются цитотрабекулы, цитоподии, терминалии цитоподий, базальная мембрана (рис. 6).

К состоянию стабильности фильтрационный барьер приходит к 156 часам инкубации. Канальцевый отдел характеризуется неравнозначным строением по длине,

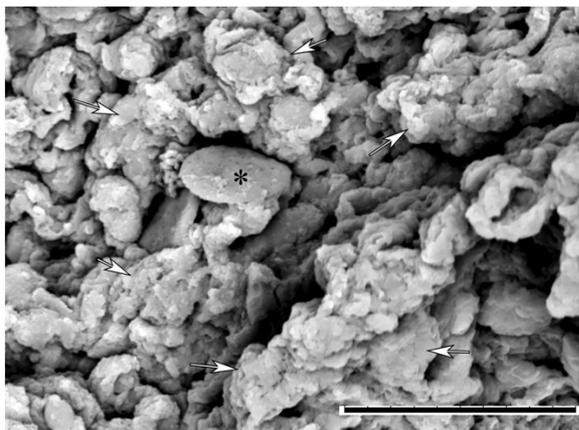


Рис. 6. Фрагмент мезонефрального тельца мезонефроса зародыша птицы (132 часа инкубации): в просвете капилляра единственный эритроцит (\*), над капиллярами (снаружи) цитоподии разной формы и размеров (стрелки). Низковакуумная растровая электронная микроскопия, шкала – 20 мкм.

Fig. 6. Fragment of the mesonephric body of the mesonephros of a poultry embryo (132 hours of egg incubation): in the lumen of the capillary there is a single RBC (\*), above the capillaries (outside) there are cytopodia of different shapes and sizes (arrows). Low-vacuum scanning electron microscopy, scale bar: 20  $\mu\text{m}$ .

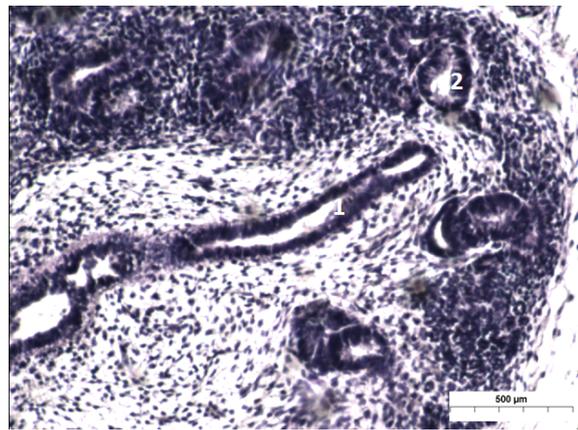


Рис. 8. Эмбрион человека, 21-я стадий Карнеги. Метанефрос. 1 – метанефральный проток, 2 – формирующиеся юстамедуллярные нефроны. Фиксация 10% нейтральным формалином. Окраска – ШИК-реакция по Мак-Манусу. Ув. 200.  
Fig. 8. Human embryo, stage Carnegie 21. Metanephros. 1 – metanephric duct, 2 – developing juxtamedullary nephrons. Fixative solution – 10% formalin. Staining – PAS-reaction,  $\times 200$ .

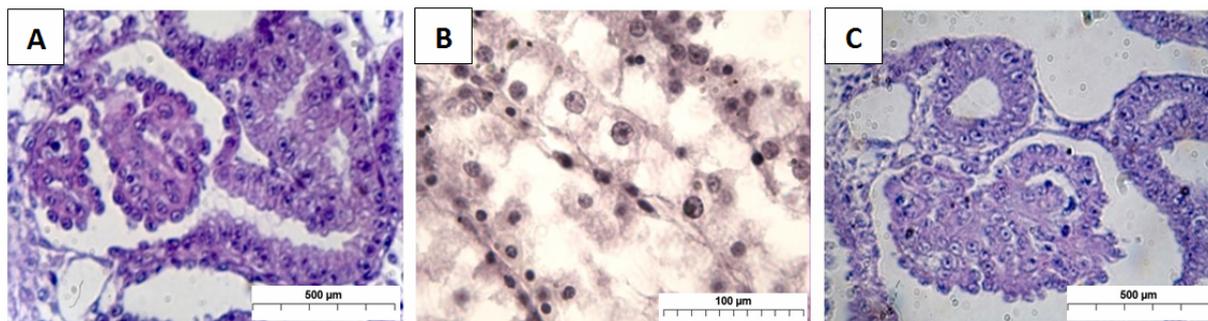


Рис. 7. Эмбрион птицы. Первичная почка. Канальцевый отдел мезонефрона. А – каналец 1-го типа. Ув. 200; Б – каналец 2-го типа. Ув. 800; В – каналец 3-го типа. Ув. 200. Фиксация 10% нейтральным формалином. Окраска – ШИК-реакция по Мак-Манусу.

Fig. 7. Poultry embryo. Primary kidney. Tubular section of the mesonephron. A – type 1 canaliculus,  $\times 200$ ; B – type 2 canaliculus,  $\times 800$ ; B – type 3 canaliculus,  $\times 200$ . Fixative solution – 10% formalin. Staining: PAS-reaction.

начиная от почечного тельца до мезонефрального протока – мочевые каналцы I–IV типов (рис. 7).

Нефроны каудальных отделов (3-я генерация) формируются по мегалотипическому варианту. Вентродорзальная генерация (заключительная) мезонефронов формируется по «веерному» механизму, что подтверждает значение провизорного этапа в моделировании вариантов построения структурно-функциональных единиц дефинитивного органа мочеобразования.

Особенностью хронологии процессов гисто- и органогенеза в эмбриональном периоде является «рокировка» их реализации, о чём декларировал А.Г. Кнорре: «...Дифференцировка большинства дефинитивных тканей в процессе эволюции все более отодвигается на поздние стадии развития, не

предшествуя, а наоборот, следуя за формированием зачатков органов или ему сопутствуя...» [3].

Подобная ситуация складывается при развитии постоянных почек птицы и человека, когда внешнее очертание органа и зачатков структурно-функциональных единиц оформляются раньше, чем их тканевая дифференцировка. Подобное смещение очередности в эмбриональном морфогенезе может быть связано с кратковременностью эмбрионального периода и ускоренным заселением территории зачатка органа мочеобразования коммитированными клетками структурно-функциональных единиц и очагов гемопоэза.

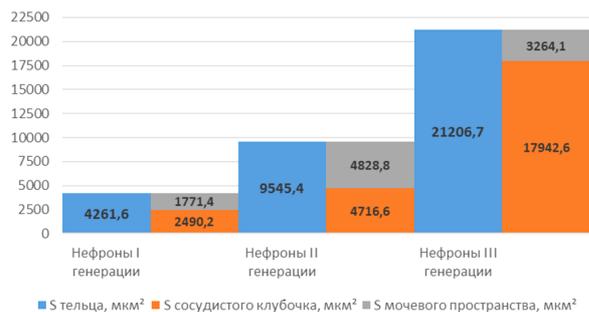
В отличие от провизорного органа метанефроногенез «слепо» приостанавливается в зоне построения новых поверхностно расположенных нефронов, а сформированные

Таблица 2 / Table 2

**Плотность распределения антигенсинтезирующих клеток при формировании первичной почки птицы, % (M±σ)**  
**Density of distribution of antigen presenting cells during the formation of the primary kidney of a bird, % (M±σ)**

Популяция клеток	Зона вставания мезонефрального протока	Зона формирующихся сегментов промежуточной мезенхимы	Зона сформированных зачатков мезонефронов
CD31	12,6±1,4	17,3±1,8	23,2±2,1*
CD34	1,3±0,1	5,6±0,8	16,3±1,1*
Ki-67	7,2±1,2	11,4±1,4	17,7±1,2*
Vcl-2	6,4±0,2	6,2±0,3	6,9±0,3

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с «зоной вставания мезонефрального протока» при  $p < 0,05$ .



**Рис. 9. Морфометрическая характеристика компонентов телец нефронов различных генераций первичной почки птицы в составе мезонефроногенного комплекса.** Примечание: здесь и далее при использовании гистограммы с накоплением столбцы с данными о площадях мочевого пространства и сосудистого клубочка демонстрируют соотношение структур в составе тельца.  
 Fig. 9. Morphometric characteristics of the components of nephron bodies of different generations of the primary bird kidney as part of the mesonephricogonadal complex. Note: here and below, when using a stacked histogram, the columns with data on the areas of the urinary space and the vascular glomerulus demonstrate the relationship between the structures in the body.



**Рис. 10. Морфометрическая характеристика компонентов телец нефронов различных генераций первичной почки человека в составе мезонефроногенного комплекса.**  
 Fig. 10. Morphometric characteristics of the components of nephron bodies of various generations of the primary human kidney as part of the mesonephricogonadal complex.

ранее юкстамедуллярные и промежуточные нефроны не подвергаются атрофии и деструкции. Отсутствие мегалотипических метанефронов может быть косвенным подтверждением «незавершенного» эволюционирования органов мочеобразования и существования не реализованного эмбрионального компонента в составе комплекса «метанефритический дивертикул – метанефрогенная мезенхима».

Что касается филогенетической «перспективы» мегалотипического механизма в развитии постоянной почки, то можно привести наблюдения С.М. Пантелева [6]. Было показано, что трансформация структур метанефрона в растущем и стареющем организме лабораторного животного (крысы) проявляется в динамике париетального листка капсулы тельца – эпителий приобретает форму однослойного столбчатого либо кубического.

Развитие постоянной почки сопровождается сегментацией промежуточной мезенхимы, что подтверждается салътаторным механизмом нефрогенеза и органотипической дифференцировкой контаминирующей ме-

зенхимы в зонах роста ветвлений мезонефрального дивертикула (рис. 8).

Клеточная кооперация в мезенхиме преобразуется в стадию построения тельца с формированием полости, зачатка сосудистого полюса, трансформации стенки в наружный листок капсулы и выделением зоны роста канальцевого отдела.

Значение органов-промоторов подтверждается результатами наших исследований и анализом механизмов мезо- и метанефрона при развитии провизорных и дефинитивных органов мочеобразования. Экспрессия иммунокомпетентных клеток в стенке органов-промоторов и промежуточной мезенхиме свидетельствует о значении сигнальных систем в становлении провизорных и дефинитивных органов мочеобразования (табл. 2).

Индекс пролиферации представлен в зоне вставания мезонефрального протока, в зоне формирующихся сегментов промежуточной мезенхимы и в зоне сформированных шаровидных зачатков нефрона. При анализе фактического материала в части экспрессии

Vcl-2 результаты оценки были не однозначны, что соответствует данным научной литературы.

Результаты морфометрии телец мезо- и метанефронов представлены на рис. 9 и 10.

### Заключение

Процессы сегментации и органотипической дифференцировки промежуточной мезенхимы на этапах пренатального онтогенеза рыбы, птицы и человека контролируются органами-проторами морфогенеза – мезонефральным протоком и метанефритическим дивертикулом. Органотипическая дифференцировка промежуточной мезенхимы при развитии рыбы, птицы и человека сопровождается конвергенцией иммунокомпетентных клеток (CD34, CD31, Vcl-2) и ангиогенезом (CD31) в дифференцирующихся сегментах промежуточной мезенхимы.

### Список источников / References

1. 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: сб. науч. тр. Тюмень: «Вектор-Бук»; 1998:5–6.  
Dunaev PV. Organospetsificheskaya determinatsiya i differentsirovka geneticheski rodstvennykh tkanei v ontogeneze i regulyatsiya tkaneykh protsessov. Zakonomernosti morfogeneza i regulyatsii tkaneykh protsessov v normal'nykh, eksperimental'nykh i patologicheskikh usloviyakh: sb. nauch. tr. Tyumen': «Vektor-Buk»; 1998:5–6 (In Russ.).
2. Елифанов А.В., Шидин В.А., Соловьев Г.С., и др. Параллелизм органогенезов в эволюции на примере органов мочеобразования животных типа хордовых и человека. Медицинская наука и образование Урала. 2018;19(1(93)):68–71.  
Elifanov AV, Shidin VA, Solovyev GS, et al. Parallelism of Organogenesis in Evolution by the Example of Organs of the Urinary System in Chordates and Humans. Medical Science and Education of Ural. 2018;19(1(93)):68–71 (In Russ.).
3. Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки). Л.: Медицина; 1971.  
Knorre AG. Embrional'nyi gistogenez (morfologicheskie ocherki). Leningrad: Meditsina; 1971 (In Russ.).
4. Ланичева А.Х., Семченко В.В., Мурзабаев Х.Х. Посттравматическая регенерация кожи: монография. Омск, Уфа; 2013.  
Lanicheva AKh, Semchenko VV, Murzabaev KhKh. Posttravmaticheskaya regeneratsiya kozhi: monografiya. Omsk, Ufa; 2013 (In Russ.).
5. Милованов А.П., Савельев С.В. Внутритрубное развитие человека. М.: МДВ; 2006.  
Milovanov AP, Savel'ev SV. Vnutritrubnoe razvitiye cheloveka. Moscow: MDV; 2006 (In Russ.).
6. Пантелеев С.М., Вихарева Л.В., Соловьев Г.С., и др. Метанефрос (нефроногенез). Тюмень: Феликс; 2006.  
Panteleev SM, Vikhareva LV, Solov'ev GS, i dr. Metanefros (nefronogenez). Tyumen': Feliks; 2006 (In Russ.).
7. Погорелов Ю.В. Гистологическая концепция ткани в аспекте теории функциональных систем. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1986;91(8):87–91.  
Pogorelov YuV. Gistologicheskaya kontseptsiya tkani v aspekte teorii funktsional'nykh sistem. Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii. 1986;91(8):87–91 (In Russ.).
8. Савельев С.В. Стадии эмбрионального развития мозга человека. М.: ВЕДИ; 2002.  
Savel'ev SV. Stadii embrional'nogo razvitiya mozga cheloveka. Moscow: VEDI; 2002 (In Russ.).
9. Семченко В.В., Ноздрин В.И., Барашкова С.А., Артемьев В.Н. Гистологическая техника. 3-е изд. Омск-Орёл: Омская областная типография; 2006.  
Semchenko VV, Nozdrin VI, Barashkova SA, Artem'ev VN. Gistologicheskaya tekhnika. 3-e izd. Omsk-Orel: Omskaya oblastnaya tipografiya; 2006 (In Russ.).
10. Соловьёв Г.С., Янин В.Л., Пантелеев С.М., Вихарева Л.В., и др. Проблемы морфогенеза, презумпция провизорности. Вопросы морфологии XXI века. Сб. тр., Санкт-Петербург. 2021;62–74.  
Solov'ev GS, Yanin VL, Panteleev SM, Vikhareva LV, i dr. Problemy morfogeneza, prezumptsiya provizornosti. Voprosy morfologii XXI veka. Sb. tr., Saint-Petersburg. 2021;62–74 (In Russ.).
11. Флерова Е.А., Чуйко Г.М. Сравнительная характеристика ультраструктуры клеток нефрона некоторых видов пелагических, придонных и донных рыб (бухта Карантинная, Чёрное море). Морской биологический журнал. 2021;6(2):95–109. doi: 10.21072/mbj.2021.06.2.07  
Flerova EA, Chuiko GM. Sravnitel'naya kharakteristika ul'trastruktury kletok nefrona nekotorykh vidov pelagicheskikh, pridonnykh i donnykh ryb (bukhta Karantinnaya, Chernoe more). Morskoi biologicheskii zhurnal. 2021;6(2):95–109 (In Russ.). doi: 10.21072/mbj.2021.06.2.07
12. Azar J, Bahmad HF, Daher D, Moubarak MM, Hadadeh O, Monzer A, et al. The Use of Stem Cell-Derived Organoids in Disease Modeling: An Update. International Journal of Molecular Sciences. 2021 Jul 17;22(14):7667. doi: 10.3390/ijms22147667
13. Barresi MJF, Gilbert SF. Developmental biology. 12nd ed. Sinauer: Oxford University Press; 2020.
14. Cha J, Bartos A, Park C, Sun X, Li Y, Cha SW, et al. Appropriate Crypt Formation in the Uterus for Embryo Homing and Implantation Requires Wnt5a-ROR Signaling. Cell Reports. 2014 Jul;8(2):382–92. doi: 10.1016/j.celrep.2014.06.027
15. Guo R, Xing QS. Roles of Wnt Signaling Pathway and ROR2 Receptor in Embryonic Development: An Update Review Article. Epigenetics Insights. 2022 Jan;15:251686572110642. doi: 10.1177/25168657211064232
16. Kahata K, Maturi V, Moustakas A. TGF- $\beta$  Family Signaling in Ductal Differentiation and Branching Morphogenesis. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2017 Mar 13;10(3):a031997. doi: 10.1101/cshperspect.a031997
17. Lim B, Dsilva CJ, Kevrekidis IG, Shvartsman SY. Reconstructing ERK Signaling in the Drosophila Embryo from Fixed Images. Methods in molecular

- biology. 2016 Dec 7;337–51. doi: 10.1007/978-1-4939-6424-6\_25
18. Liu Y, Ross JF, Peter V.N. Bodine, Billiard J. Homodimerization of Ror2 Tyrosine Kinase Receptor Induces 14-3-3 $\beta$  Phosphorylation and Promotes Osteoblast Differentiation and Bone Formation. *Molecular Endocrinology*. 2007 Dec 1;21(12):3050–61. doi: 10.1210/me.2007-0323
  19. Nieto MA. Epithelial Plasticity: A Common Theme in Embryonic and Cancer Cells. *Science*. 2013 Nov 7;342(6159):1234850–0. doi: 10.1126/science.1234850
  20. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological Reviews*. 2019;99(1):665–706. doi: 10.1152/physrev.00067.2017
  21. Silva WN, Prazeres PHDM, Paiva AE, Lousado L, Turquetti AOM, Barreto RSN, et al. Macrophage-derived GPNMB accelerates skin healing. *Experimental Dermatology*. 2018 Apr 30;27(6):630–5. doi: 10.1111/exd.13524
  22. Sonnen KF, Aulehla A. Dynamic signal encoding—From cells to organisms. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2014 Oct;34:91–8. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.06.019
  23. Sonnen KF, Janda CY. Signalling dynamics in embryonic development. *Biochemical Journal* [Internet]. 2021 Dec 6;478(23):4045–70. doi: 10.1042/BCJ20210043
  24. Suzuki Y, Tanaka I, Sakai S, Yamauchi T. Early wound healing of the hard-palate mucosal harvest site using artificial dermis fixation by a transparent plate. *Archives of Plastic Surgery*. 2021 Mar 15;48(2):208–12. doi: 10.5999/aps.2020.00843
  25. West-Livingston LN, Park J, Lee SJ, Atala A, Yoo JJ. The Role of the Microenvironment in Controlling the Fate of Bioprinted Stem Cells. *Chemical reviews*. 2020 Oct 14 [cited 2023 Jun 29];120(19):11056–92. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00126

#### Информация об авторах

✉ Ахматов Александр Владимирович – соискатель кафедры гистологии с эмбриологией Тюменского государственного медицинского университета; ул. Одесская, 54, Тюмень, 625023, Россия; ska-87@inbox.ru  
<https://orcid.org/0009-0000-8508-7915>  
 Спирина Юлия Сергеевна – соискатель кафедры гистологии с эмбриологией соискатель кафедры гистологии с эмбриологией Тюменского государственного медицинского университета; matusevichsl@tyumsmu.ru  
<https://orcid.org/0009-0008-0393-5983>  
 Леднева Дарья Сергеевна – ассистент кафедры гистологии с эмбриологией Тюменского государственного медицинского университета; lednyova2011@mail.ru,  
<https://orcid.org/0009-0003-0361-135X>  
 Аптекарь Игорь Александрович – канд. мед. наук, соискатель кафедры гистологии с эмбриологией Тюменского государственного медицинского университета; aptekar72@mail.ru,  
<https://orcid.org/0009-0008-6977-676X>  
 SPIN 5829-8121  
 Марков Александр Анатольевич – канд. мед. наук, директор НИИ медицинских биотехнологий и биомедицины Тюменского государственного медицинского университета; markova@tyumsmu.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-7471-4792>  
 SPIN 5101-3977  
 Стеблюк Александр Николаевич – канд. мед. наук, врач Национального медицинского исследовательского центра «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» г. Краснодар; steblyuk@bk.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-9645-4538>  
 Шидин Владимир Александрович – д-р. мед. наук, доцент, профессор кафедры гистологии с эмбриологией Тюменского государственного медицинского университета; shidinv@tyumsmu.ru,  
<https://orcid.org/0000-0003-1396-5381>  
 SPIN 5431-1510  
 Соловьев Георгий Сергеевич – д-р. мед. наук, профессор, и.о. заведующего кафедрой гистологии с эмбриологией Тюменского государственного медицинского университета; solovyev@tyumsmu.ru,  
<https://orcid.org/0000-0003-4553-0569>  
 SPIN 9474-6299  
 Нургалиева Алия Рамазановна – соискатель кафедры гистологии с эмбриологией Тюменского государственного медицинского университета; aar-0402@mail.ru,  
<https://orcid.org/0009-0009-9380-0499>  
 Соловьева Ольга Георгиевна – д-р. мед. наук., доцент, профессор кафедры гистологии с эмбриологией Тюменского государственного медицинского университета; solog.fedor@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0003-3447-6755>  
 SPIN2780-9910

#### Information about the authors

✉ Aleksandr V. Akhmatov – researcher of histology and embryology department of the Tyumen State Medical University; ul. Odesskaya, 54, Tyumen, 625023, Russia; ska-87@inbox.ru  
<https://orcid.org/0009-0000-8508-7915>  
 Yuliya S. Spirina – researcher of histology and embryology department of the Tyumen State Medical University; matusevichsl@tyumsmu.ru  
<https://orcid.org/0009-0008-0393-5983>  
 Dar'ya S. Ledneva – assistant of histology and embryology department of the Tyumen State Medical University; lednyova2011@mail.ru,  
<https://orcid.org/0009-0003-0361-135X>  
 Igor' A. Aptekar' – Cand. Sci. (Med.), researcher of histology and embryology department of the Tyumen State Medical University; aptekar72@mail.ru,  
<https://orcid.org/0009-0008-6977-676X>  
 SPIN 5829-8121  
 Aleksandr A. Markov – Cand. Sci. (Med.), head of the Scientific Research Institute of Medical Biotechnologies and Biomedicine of the Tyumen State Medical University; markova@tyumsmu.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-7471-4792>  
 SPIN 5101-3977  
 Aleksandr N. Steblyuk – Cand. Sci. (Med.), physician of the S.N. Fedorov National Medical Research Center "MNTK "Eye Microsurgery", Krasnodar; steblyuk@bk.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-9645-4538>  
 Vladimir A. Shidin – Doct. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of histology and embryology department of the Tyumen State Medical University; shidinv@tyumsmu.ru,  
<https://orcid.org/0000-0003-1396-5381>  
 SPIN 5431-1510  
 Georgii S. Solov'ev – Doct. Sci. (Med.), Professor, acting Head of histology and embryology department of the Tyumen State Medical University; solovyev@tyumsmu.ru,  
<https://orcid.org/0000-0003-4553-0569>  
 SPIN 9474-6299  
 Aliya R. Nurgalieva – researcher of histology and embryology department of the Tyumen State Medical University; aar-0402@mail.ru,  
<https://orcid.org/0009-0009-9380-0499>  
 Ol'ga G. Solov'eva – Doct. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of histology and embryology department of the Tyumen State Medical University; solog.fedor@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0003-3447-6755>  
 SPIN2780-9910

Статья поступила в редакцию 24.07.2023; одобрена после рецензирования 1.03.2024; принята к публикации 29.03.2024.  
 Submitted 24.07.2023; Revised 1.03.2024; Accepted 29.03.2024.