

Феномен меторизиса и эмбриональные органогенезы**А.В. Ахматов¹, Ю.С. Спирина¹, Д.С. Леднева¹, И.А. Аптекарь¹, А.А. Марков¹, А.Н. Стеблюк²,
В.А. Шидин¹✉, Г.С. Соловьев¹, А.Р. Нурғалиева³, О.Г. Соловьёва¹**¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия² Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Краснодар, Россия³ Мужевская центральная районная больница, Мужы, Россия

Аннотация. В статье делается акцент на значение меторизиса как механизма эмбриональных органогенезов, для чего прослежена динамика морфометрических показателей эпителия и подлежащей мезенхимы развивающихся органов. **Материал и методы.** Методами световой и электронной микроскопии изучен механизм и локализация трансформации эпителиальной выстилки стомодеума, кармана Ратке (КР) и глоточной кишки эмбриона человека, всего 127 эмбрионов на 12–23-й стадиях Карнеги (СК). Эмбрионов получали при проведении медицинских аборт по социальным показаниям у анамнестически здоровых женщин с их информированного согласия в ЛПУ г. Тюмени. **Результаты.** В головном отделе эмбриона человека инициация меторизиса локализуется в зоне формирования КР, характеризуется параллельной дифференцировкой эпителиального и мезенхимального компонентов развивающихся органов – стомодеума, КР, глоточной кишки, гипофиза.

Ключевые слова: эмбрион человека, меторизис, головной мозг, гипофиз

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-143-148>**The phenomenon of metorhisis and embryonic organogenesis****A.V. Akhmatov¹, Yu.S. Spirina¹, D.S. Ledneva¹, I.A. Aptekar¹, A.A. Markov¹, A.N. Steblyuk²,
V.A. Shidin¹✉, G.S. Solovyov¹, A.R. Nurgalieva³, O.G. Solovyova¹**¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia² Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Krasnodar, Russia³ Muzhevskaya Central District Hospital, Muzhi, Russia

Abstract. The article focuses on the importance of metorhisis as a mechanism of embryonic organogenesis, for which the dynamics of the morphometric dynamics of the epithelium and the underlying mesenchyme of embryonic organs are traced. **Material and methods:** Using the methods of light and electron microscopy, the mechanism and local transformation of the epithelial lining of the stomodeum, Rathke's pouch (RP) and the pharyngeal gut of the human embryo [a total of 127 embryos at Carnegie stages 12–23 (SC)] were studied in women with their informed consent in health care facilities in Tyumen. **Results:** In the head section of the human embryo, the initiation of methorosis is localized in the CR zone; parallel differentiation of the epithelial and mesenchymal components of living organs is observed – the stomodeum, CR, pharyngeal intestine, and pituitary gland.

Keywords: human embryo, metorhisis, brain, pituitary gland

Феномен меторизиса (М), как один из механизмов эволюционирования тканей, был предложен российским академиком В.М. Шимкевичем [1]. Однако автор не обозначил механизма формирования феномена М. Значение меторизиса проявляется при анализе трансформации тканевого состава ряда органов за счет перемещения и расширения границ отдельной ткани в составе органа: вращание волокон миокарда в устье полых и легочных вен у человека [2], формирование «резервных» клеток мезонефробластического дифферона в эпителии шейки матки и влагалища [3], «оккупация» сформирован-

ной тканью новых пространств в развивающемся органе [4]. Несомненно, что действующим началом в инициации М, как и других механизмов органогенеза, являются регуляторные факторы сигнальных путей [5, 6, 7, 8]. Локация подобных факторов и феномена М выявляется при гистологическом исследовании изучаемых объектов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить источник и механизм меторизиса при формировании анизоморфных эпителиев глоточной кишки и ее производных у эмбриона человека.

© Ахматов А.В., Спирина Ю.С., Леднева Д.С., Аптекарь И.А., Марков А.А., Стеблюк А.Н.,

Шидин В.А., Соловьев Г.С., Нурғалиева А.Р., Соловьёва О.Г., 2024

© Akhmatov A.V., Spirina Yu.S., Ledneva D.S., Aptekar I.A., Markov A.A., Steblyuk A.N.,
Shidin V.A., Solovyov G.S., Nurgalieva A.R., Solovyova O.G., 2024

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эмбрионов человека (всего 127, не менее 4 на каждой СК) получали при проведении медицинских абортов по социальным показаниям у анамнестически здоровых женщин с их информированного согласия в ЛПУ г. Тюмени. Возраст зародыша определяли с учетом сведений акушерского анамнеза, ультразвукового исследования, морфометрии, визуального осмотра. Материал фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином, ШИК-методом по Мак-Манусу. Для электронно-микроскопического исследования материал фиксировали в 5%-м растворе параформальдегид-глутаральдегидной смеси, до-фиксировали в 1%-м растворе OsO₄ при температуре +4 °С, заливали в аралдит. Срезы контрастировали уранил-ацетатом. Электроннограммы готовили на электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония) в Сибирском отделении РАН г. Тюмени.

Стадии эмбриогенеза обозначали по Карнеги [9]. Материал был подвергнут статистической обработке с использованием методов описательной статистики и параметрического анализа. Использовали t-критерий Стьюдента. Проведение исследования согласовано с ЛЭК и не противоречило действующему законодательству РФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У зародыша 12 СК проявляется сегментарное строение тела, особенно выраженное в хвостовом отделе. Между метамерными кольцами выявляются щелевидные углубления. В туловищном отделе сформирован сердечно-пупочный выступ, зачатки рук, структуры жаберного аппарата: висцеральные дуги, жаберные щели. Четко определяются контуры челюстной (первой), гиоидной (второй) и глоссо-фарингеальной (третьей) дуг. Жаберная щель между третьей и четвертой (фарингеальной) дугами выражена слабо. Сформирован дорзальный комплекс осевых органов. Процессы нейруляции не завершены. Передний нейропор начинает нивелировать на 12а СК, задний – на 12б СК. В зоне переднего нейропора отмечаются контакты стенок ствола мозга (рис. 1).

Компоненты жаберного аппарата участвуют в построении глоточной кишки и ее производных. Диссоциация хорды на уровне орофарингеальной мембраны позволило сформироваться стомодеальному карману и карману Ратке – источнику развития аденогипофиза (рис. 2).

Первичный стомодеальный инвагинат преобразуется в расширяющийся карман и углубляется. Мозговые пузыри устанавливают анатомические контакты с прилежащими эмбриональными зачатками, участвуют в формировании хрусталиковых плакод, зрительных нервов, глазных яблок, сенсорного отдела обонятельного анализатора нейрогипофиза.

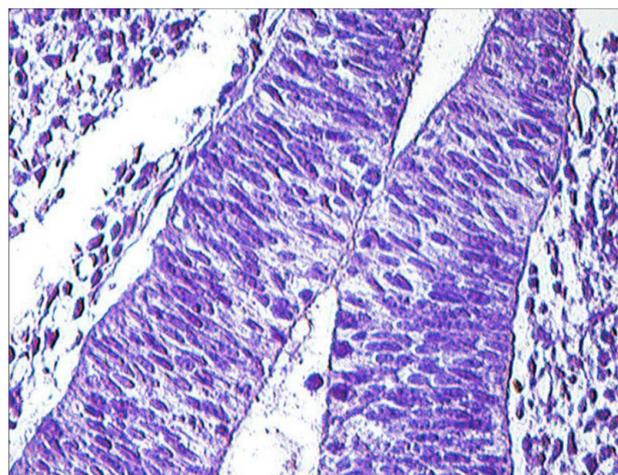


Рис. 1. Эмбрион человека. Биологический возраст 28–29 суток. Передний нейропор. Фиксация: 10%-й нейтральный формалин. Окраска: ШИК-метод по Мак-Манусу. 10 × 40

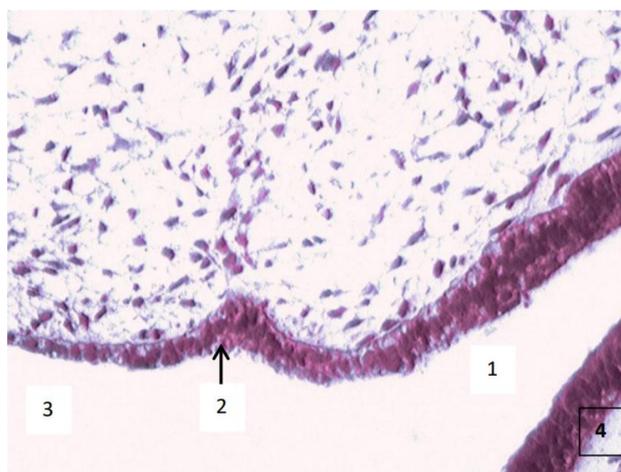


Рис. 2. Эмбрион человека. Биологический возраст 30–32 суток: 1 – устье кармана Ратке; 2 – карман Сесселя; 3 – глоточная кишка; 4 – стенка промежуточного мозгового пузыря. Фиксация: 10%-й нейтральный формалин. Окраска: ШИК-метод по Мак-Манусу. 7 × 40

Зоны контактов обеспечивают органопексию ствола головного мозга в «подвешенном» состоянии, участвуют в формировании изгибов, регулируют расстояние между глазными яблоками. Особенностью развития КР является механизм установления анатомической связи эпителия стомодеума со стенкой промежуточного мозгового пузыря и последующего перемещения этого межтканевого тандема в ростовых процессах головного мозга.

На заключительной стадии сомитного периода (14СК) КР представлен инвагинатом эпителия из полости стомодеума в зоне контакта со стенкой промежуточного мозга. Формирование КР сопровождается трансформацией эпителия из однослойного изоморфного

в псевдомногорядный, многорядный мерцательный, многослойный плоский неороговевающий. В этой зоне инициируется процесс М. Наиболее демонстративно М проявляется в области перехода задней стенки КР в эпителий дорзальной стенки глоточной кишки. Дно КР приобретает бокаловидные контуры и обрастает воронку мозга (рис. 3).

Карман Сесселя в гистологическом препарате ограничивает нарастающий пласт многослойного эпителия, который смещается с задней стенки КР на дорзальную стенку глоточной кишки. Перемещение многорядного эпителия по градиенту роста КР сопровождается активизацией апоптоза, пролиферацией клеток в составе пласта и мезенхиме, а также формированием эпителиоцитов качественно новой генерации, потерявших связь с базальной пластинкой эпителия и участвующих в восполнении дефектов в нишах апоптоза (рис. 4).

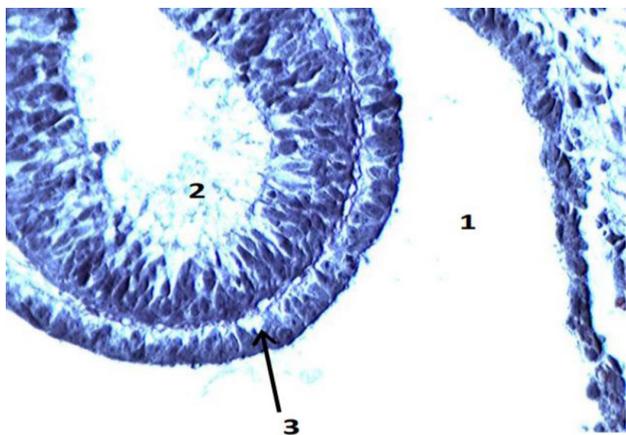


Рис. 3. Эмбрион человека (14-я стадия Карнеги). Топографо-анатомические показатели кармана Ратке (1) и воронки мозга (2). Тканевый тандем (3) в зоне контакта двух источников образования гипофиза. Фиксация: 10%-й нейтральный формалин, ШИК-реакция по МакМанусу. 10 × 40

Эпителий кармана Ратке становится зоной формирования аноморфных эпителиев глоточной кишки и ее производных. Дискутабельность о судьбе кармана Сесселя [10] сохраняется и по настоящее время, так как анализ гистологического строения эпителия и подлежащей мезенхимы кармана показывает наличие оригинального мезенхимного тяжа, назначение которого не раскрыто. Не исключено его участие в формировании хрящевой основы турецкого седла, в построении прехордальной пластинки либо выполнении роли проводника при возможном разрастании кармана.

Начиная с 15 СК в эпителии КР выявляются мерцательные клетки и макрофаги моноцитарного генеза. Эпителий преобразуется в полидифференную структуру. В составе выстилки передней, а затем дна и задней стенки КР, начиная с 19 СК, выявляются дифференцирующиеся аденоциты и аденотропоциты (рис. 5).

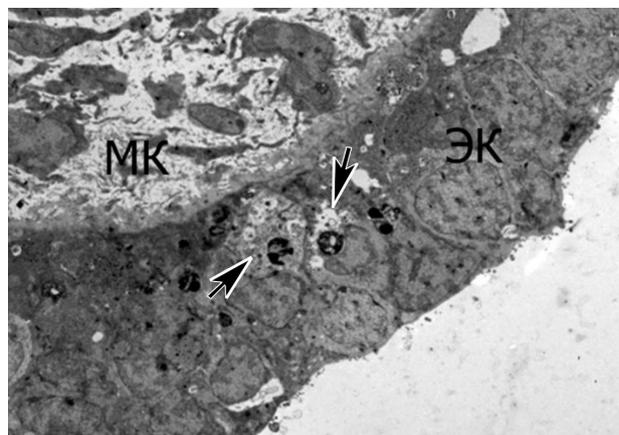


Рис. 4. Эмбрион человека. Биологический возраст 44–46 суток. Зона перехода стомодеального эпителия в карман Ратке. Стрелки – участок с апоптозом эпителия, МК – мезенхимальные клетки, ЭК – эпителиальные клетки стомодеума. Электроннограмма, ув. ×4000. Шкала – 10 мкм

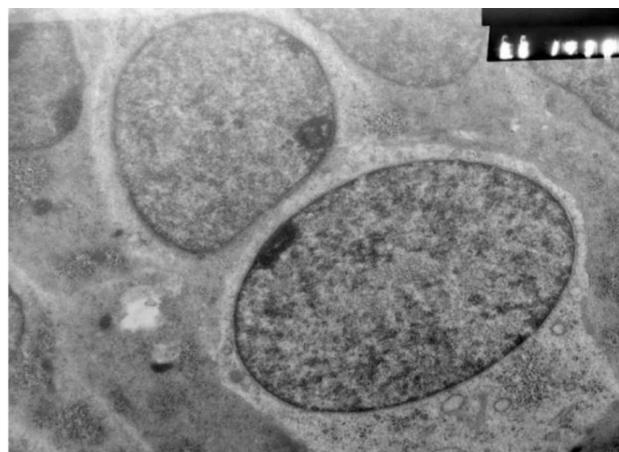
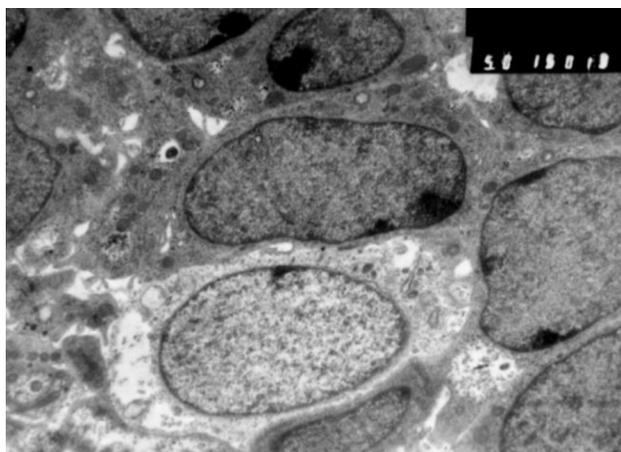


Рис. 5. Аденотропоциты в составе эпителия кармана Ратке. Тиреотропоцит (слева), гонадотропоцит (справа). Электроннограмма, ув. ×8000

После 20 СК полость КР изолируется от глоточной кишки. На заключительных стадиях эмбрионального периода (21–23 СК) КР вступает в фазу дефинитивного органогенеза, в нем формируются дочерние инвагинаты – источник эпителиальных тяжей аденогипофиза. По всей вероятности, продуцентом сигнальных молекул, обеспечивающих органотипическую дифференцировку эпителия КР, следует обозначить промежуточный мозговой пузырь – участник основных процессов органогенеза

в зонах контаминации ствола головного мозга с прилежащими эмбриональными зачатками экто-, энто- и мезенхимального генеза.

Динамика показателей морфометрии была представлена в виде репрезентативной выборки из полного набора эмбрионов на 12–14, 15–18, 19–23 СК. Усредненные показатели позволили выявить вектор органогенезов и органотипической дифференцировки тканей (эпителия и мезенхимы) эмбриональных зачатков в головном отделе зародыша человека (табл. 1–3).

Таблица 1

Результаты морфометрии показателей эпителия и мезенхимы вентральной стенки стомодеума на сомитных и постсомитных стадиях эмбриогенеза ($M \pm m$)

Структуры и параметры	Стадии Карнеги		
	12–14	15–18	19–23
Площадь клеток эпителия, мкм ²	48,1 ± 0,5	38,1 ± 0,4	35,1 ± 0,3
Площадь ядер клеток эпителия, мкм ²	27,5 ± 0,5	26,3 ± 0,4	23,2 ± 0,3
Высота эпителиального пласта, мкм	13,4 ± 0,4	17,4 ± 0,5	19,7 ± 0,5
Число клеток эпителия на 1000 мкм ²	18,2 ± 0,5	17,1 ± 0,5	15,2 ± 0,2
Площадь клеток мезенхимы, мкм ²	32,5 ± 0,4	29,6 ± 0,4	29,1 ± 0,6
Площадь ядер клеток мезенхимы, мкм ²	28,6 ± 0,2	24,6 ± 0,2	16,3 ± 0,5
Число клеток мезенхимы на 1000 мкм ²	13,1 ± 0,4	20,2 ± 0,5	26,4 ± 0,4

Таблица 2

Результаты морфометрии показателей эпителия и мезенхимы дорзальной стенки стомодеума на сомитных и постсомитных стадиях эмбриогенеза ($M \pm m$)

Структуры и параметры	Стадии Карнеги		
	12–14	15–18	19–23
Площадь клеток эпителия, мкм ²	28,2 ± 0,7	26,8 ± 0,5	26,1 ± 0,3
Площадь ядер клеток эпителия, мкм ²	21,5 ± 0,3	20,3 ± 0,2	21,5 ± 0,4
Высота эпителиального пласта, мкм	12,9 ± 0,6	16,1 ± 0,4	25,7 ± 0,2
Число клеток эпителия на 1000 мкм ²	24,2 ± 0,3	21,3 ± 0,5	19,5 ± 0,3
Площадь клеток мезенхимы, мкм ²	25,4 ± 0,2	19,3 ± 0,2	20,1 ± 0,5
Площадь ядер клеток мезенхимы, мкм ²	21,2 ± 0,4	17,6 ± 0,4	15,3 ± 0,3
Число клеток мезенхимы на 1000 мкм ²	7,3 ± 0,6	12,5 ± 0,5	18,4 ± 0,2

Таблица 3

Результаты морфометрии показателей эпителия и мезенхимы глоточной кишки на сомитных и постсомитных стадиях эмбриогенеза ($M \pm m$)

Структуры и параметры	Стадии Карнеги		
	12–14	15–18	19–23
Площадь клеток эпителия, мкм ²	28,4 ± 0,6	27,4 ± 1,3	28,5 ± 2,4
Площадь ядер клеток эпителия, мкм ²	22,6 ± 0,8	18,5 ± 0,8	16,9 ± 0,6
Высота эпителиального пласта, мкм	14,9 ± 0,7	54,3 ± 6,2	38,5 ± 2,2
Число клеток эпителия на 1000 мкм ²	26,2 ± 0,5	27,5 ± 0,5	28,7 ± 0,7
Площадь клеток мезенхимы, мкм ²	23,2 ± 0,6	20,3 ± 0,6	18,4 ± 0,6
Площадь ядер клеток мезенхимы, мкм ²	7,8 ± 0,9	12,5 ± 3,3	15,3 ± 2,5

Результаты морфометрии послужили основой для обозначения КР как источника анизоморфных эпителиев в полостях головного отдела эмбрионов и объективного существования меторизиса, механизма эволюционирования гисто- и органогенезов. Динамика структурной характеристики эпителия и подлежащей мезенхимы КР и компонентов глоточной кишки легла в основу расшифровки меторизиса и позволила рассматривать М как механизм эволюционирования эмбриональных органогенезов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В головном отделе эмбриона человека инициация меторизиса локализуется в зоне формирования КР, характеризуется параллельной дифференцировкой эпителиального и мезенхимального компонентов развивающихся органов – стомодеума, КР, глоточной кишки, гипофиза. Меторизис, наряду с эволюционированием эмбриональных тканей, обеспечивает механизмы эволюционирования эмбриональных органогенезов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Шимкевич, В.М. Меторизис как эмбриологический принцип. Изв. Импер. АН. Сер. 6. 1908:997–1008.
2. 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;148(6):38–42.
3. Желлова М.Ю., Данилов Р.К. Цитохимическая характеристика реактивных изменений эпителиоцитов шейки матки при эктропионе. *Вопросы морфологии XXI века. Сборник научных трудов. Вып. 4. Гистогенез, реактивность и регенерация тканей*. СПб., 2015. С. 122–127.
4. Kempermann G., Gage F.H., Aigner L. et al. Human Adult Neurogenesis: Evidence and Remaining Questions. *Cell Stem Cell*. 2018;23(1):25–30.
5. Lavoie H., Gagnon J., Therrien M. ERK signalling: a master regulator of cell behaviour, life and fate. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020;21(10):607–632. doi: 10.1038/s41580-020-0255-7.
6. Matsuda M., Yamanaka Y., Uemura M. et al. Recapitulating the human segmentation clock with pluripotent stem cells. *Nature*. 2020;580(7801):124–129. doi: 10.1038/s41586-020-2144-9.
7. Rayon T., Stamatakis D., Perez-Carrasco R. et al. Species-specific pace of development is associated with differences in protein stability. *Science*. 2020;369(6510):eaba7667. doi: 10.1126/science.aba7667.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Александр Владимирович Ахматов – соискатель кафедры гистологии с эмбриологией, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; ska-87@inbox.ru

Юлия Сергеевна Спирина – соискатель кафедры гистологии с эмбриологией, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; matusevichsl@tyumsmu.ru

8. Sonnen K.F., Janda C.Y. Signalling dynamics in embryonic development. *Biochemical Journal*. 2021;478(23):4045–4070. doi: 10.1042/BCJ20210043.

9. Савельев, С.В. Стадии эмбрионального развития мозга человека. М.: ВЕДИ, 2002. 112 с.

10. Королев В.А., Потоцкая О.Ю. Прехордальная и миоэпикардальная пластинки: терминологические аспекты, проблемы определения. *Морфология*. 2015;148(4):62–69.

REFERENCES

1. Szymkiewicz, V.M. Metorizis as embryological principle. *Izvestiya Imperatorskoi Akademii nauk = News of the Imperial Academy of Sciences*. Ser. 6. 1908:997–1008. (In Russ.).
2. Rusakov D.Yu., Yamshchikov N.V., Tulaeva O.N. et al. Histogenesis and structural organization of cardiac muscle tissue in the walls of human hollow and pulmonary veins. *Morfologiya = Morphology*. 2015;148(6):38–42. (In Russ.).
3. Zhelgova M.Yu., Danilov R.K. Cytochemical characterization of reactive changes of cervical epitheliocytes in ectropion. *Voprosy morfologii XXI veka. Sbornik nauchnykh trudov. Вып. 4. Гистогенез, реактивность и регенерация тканей = Issues of morphology of the XXI century. Collection of scientific papers. No. 4. Histogenesis, reactivity, and tissue regeneration*. St. Petersburg, 2015:122–127.
4. Kempermann G., Gage F.H., Aigner L. et al. Human Adult Neurogenesis: Evidence and Remaining Questions. *Cell Stem Cell*. 2018;23(1):25–30.
5. Lavoie H., Gagnon J., Therrien M. ERK signalling: a master regulator of cell behaviour, life and fate. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020;21(10):607–632. doi: 10.1038/s41580-020-0255-7.
6. Matsuda M., Yamanaka Y., Uemura M. et al. Recapitulating the human segmentation clock with pluripotent stem cells. *Nature*. 2020;580(7801):124–129. doi: 10.1038/s41586-020-2144-9.
7. Rayon T., Stamatakis D., Perez-Carrasco R. et al. Species-specific pace of development is associated with differences in protein stability. *Science*. 2020;369(6510):eaba7667. doi: 10.1126/science.aba7667.
8. Sonnen K.F., Janda C.Y. Signalling dynamics in embryonic development. *Biochemical Journal*. 2021;478(23):4045–4070. doi: 10.1042/BCJ20210043.
9. Savelyev S.V. Stages of embryonic development of the human brain. Moscow, VEDI, 2002. 112 p. (In Russ.).
10. Korolev V.A., Pototskaya O.Yu. Prechordal and myocardial plates: terminological aspects, definition problems. *Morfologiya = Morphology*. 2015;148(4):62–69. (In Russ.).

Дарья Сергеевна Леднева – ассистент кафедры гистологии с эмбриологией, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; lednyova2011@mail.ru

Игорь Александрович Аптекарь – кандидат медицинских наук, соискатель кафедры гистологии с эмбриологией, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; aptekar72@mail.ru

Александр Анатольевич Марков – кандидат медицинских наук, директор научно-исследовательского института медицинских биотехнологий и биомедицины, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; markova@tyumsmu.ru

Александр Николаевич Стеблюк – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Краснодар, Россия; steblyuk@bk.ru

Владимир Александрович Шидин – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гистологии с эмбриологией, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; ✉ vshidin@mail.ru

Георгий Сергеевич Соловьев – доктор медицинских наук профессор, исполняющий обязанности заведующего кафедрой гистологии с эмбриологией, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; solovyev@tyumsmu.ru

Алия Рамазановна Нургалиева – заместитель главного врача по медицинской части, Мужевская центральная районная больница, Мужы, Россия; aar-0402@mail.ru

Ольга Георгиевна Соловьева – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гистологии с эмбриологией, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; solog.fedor@mail.ru

Статья поступила в редакцию 09.02.2024; одобрена после рецензирования 20.06.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Alexander V. Akhmatov – Candidate of the Department of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; ska-87@inbox.ru

Yulia S. Spirina – Candidate of the Department of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; matusevichsl@tyumsmu.ru

Daria S. Ledneva – Assistant at the Department of Histology and Embryology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; lednyova2011@mail.ru

Igor A. Aptekar – Candidate of Medical Sciences, Candidate of the Department of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; aptekar72@mail.ru

Alexander A. Markov – Candidate of Medical Sciences, Director of the Scientific Research Institute of Medical Biotechnologies and Biomedicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; markova@tyumsmu.ru

Alexander N. Steblyuk – Candidate of Medical Sciences, Ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Krasnodar, Russia; steblyuk@bk.ru

Vladimir A. Shidin – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Histology and Embryology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; ✉ vshidin@mail.ru

Georgy Sergeevich Solovyov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Acting Head of the Department of Histology and Embryology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; solovyev@tyumsmu.ru

Aliya R. Nurgalieva – Deputy Chief Medical Officer, Muzhevskaya Central District Hospital, Muzhi, Russia; aar-0402@mail.ru
Olga G. Solovyova – MD, Associate Professor, Professor of the Department of Histology and Embryology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; solog.fedor@mail.ru

The article was submitted 09.02.2024; approved after reviewing 20.06.2024; accepted for publication 18.11.2024.