

Теория единого выделительного органа в применении к развитию нефрогенного зачатка человека: I. Организменный уровень (расположение в теле эмбриона)

Вводится понятие «системы организменных (топографических) параметров голонефроса» (СОП) – единого выделительного органа человеческого эмбриона. СОП обладает достаточно высоким уровнем интеграции и взаимной детерминации параметров. Анализ СОП выявляет синергизм в изменении топографии первичной и окончательной почек. Выделены периоды изменения СОП. Большинство организменных параметров могут быть рекомендованы для определения стадии развития по O’Rahilly и размеров зародыша в поврежденных образцах или немаркированных эмбриональных сериях.

Ключевые слова: человеческий эмбрион, эмбриогенез, голонефрос, мезонефрос, метанефрос, развитие почки, морфометрия, количественные методы, математические методы.

Yanchenko N. V.

The theory of indivisible excretory organ (holonephros) in human development: I. Topography.

The “system of organismic (topographical) parameters of holonephros” (SOP) is introduced. SOP has a high level of integration and mutual determination of its parameters. The SOP analysis reveals correlation in movement of primary and definitive kidneys. The stages of SOP development are revealed. Most of organismic parameters can be recommended to determine the development stage as by O’Rahilly and damaged embryo sizes.

Key words: human embryo, embryogenesis, holonephros, mesonephros, metanephros, kidney development, morphometry, quantitative methods, mathematical analysis

Убедительные доказательства, полученные за последние полвека на основании: общности источника развития ?8?; сходных принципов развития, строения и деятельности структурно-функциональных единиц ?1, 4, 5, 6, 8, 10?; одинакового антигенного и белкового состава ?7, 9?; сходных проявлений патологии при действии тератогена ?3? или иного повреждающего агента во всех генерациях почек склоняют мнение большинства эмбриологов на сторону существования в пренатальном развитии человека единого выделительного органа – системы из трех нефрогенных областей, обладающих преемственностью и взаимной зависимостью. Для обозначения этой системы применяются термины голонефрос, archinephros или «выделительная подсистема». Она может быть искусственно разделена на пронефрос (предпочку), мезонефрос (первичную почку) и метанефрос (окончательную почку) только в качестве методического подхода. Однако, несмотря тенденцию к изменению общего мнения в сторону существования единого выделительного органа, исследования его как единой системы практически отсутствуют. Не исследованы динамика и характер топографических связей между «подсистемами», в качестве которых выступают первичная и окончательная почки. Известно, что окончательная почка закладывается каудальнее первичной, а затем постепенно поднимается в поясничную область, в то время как первичная почка дегенерирует в кранио-каудальном направлении ?1, 4, 5, 6 и другие?. Однако, данные о расположении почек по отношению к сегментам тела и

друг к другу отрывочны и иногда противоречивы. В то время как подобные сведения достаточно важны: известно, что врожденные пороки, связанные с топографией, формируются именно в эмбриональный период [2]. Применяющиеся в настоящее время методы *in vivo* диагностики требуют получения конкретных количественных параметров, касающихся нормальной топографии почек в эмбриональном периоде, и установления их коррелятивных связей с размерами зародыша и сроком развития, что может позволить диагностировать нарушения и прерывать патологическую беременность, а в недалеком будущем и корректировать подобные нарушения.

Таким образом, целью нашего исследования является выявление системных морфологических особенностей и количественных нормативов эмбрионального морфогенеза единого выделительного органа в норме, как возможной основы для изучения патологии, так как известно, что врожденные аномалии выделительных органов является наиболее распространенной среди пороков развития и ведут к возникновению заболеваний выделительных органов в детском возрасте [2, 3]. Кроме того, нарушение нормального морфогенеза выделительных органов (особенно мезонефроса) является основой для дисэмбриогенеза и развития новообразований других органов и систем в постнатальном периоде [6].

Материалы и методы.

Материалом послужили 160 зародышей человека (теменно-копчиковая длина от 4 мм до 38 мм). Зародыши были распределены по стадиям Карнеги (в модификации O'Rahilly и Muller) на основании разработанной нами балльной системы оценки трех генераций почки, органов половой системы, клоаки, ее производных и надпочечников. Изображения срезов вводились в компьютер посредством системы «Bioscan» (увеличение микроскопа 40x, 100x, 200x, 400x, 1000x) и сканера «ScanJet ADF» (1200 dpi). 54 выделительных органа 27-ми эмбрионов (14-23 стадии по O'Rahilly) были исследованы при помощи морфометрического метода. Для полуавтоматической морфометрии использовалась программа «Scion Image». В качестве методов математического анализа применялись стандартная статистическая обработка; корреляционный анализ, регрессионный анализ. Для определения топографии выделительных органов применялся метод построения графических компьютерных реконструкций и предложенный нами метод «сагиттальной развертки» мезонефроса. Все вышеуказанные методы явились компонентами системного анализа, который ориентирует исследование на раскрытие целостности объекта, выявление многообразных типов связей в нем и сведение их в единую теоретическую картину. Результаты исследования изложены, как того требует системный подход, основываясь на членении организма на иерархические уровни

Результаты исследования.

Полученные нами качественные данные о расположении первичной и окончательной почек в теле зародыша, а также по отношению друг к другу в составе голонефроса на разных стадиях развития суммированы на рисунке 1. Для математического анализа топографических данных мы перевели качественные данные в числовые. Это позволило нам создать систему организменных пространственно-временных параметров, характеризующих голонефрос. В нее вошли такие параметры:

«Верх» и «Низ» – расположение краниального и каудального полюсов мезонефроса;

«Длина Мзн» – в проекции на позвоночник,

«Мтн» – положение средней точки метанефроса по отношению к позвонкам,

«Мзн–Мтн» – взаиморасположение мезо- и метанефроса,
 «Длина эмбриона» – максимальная теменно-копчиковая длина в сагиттальных срезах,
 «Стадии» – стадии развития эмбриона по O'Rahilly.

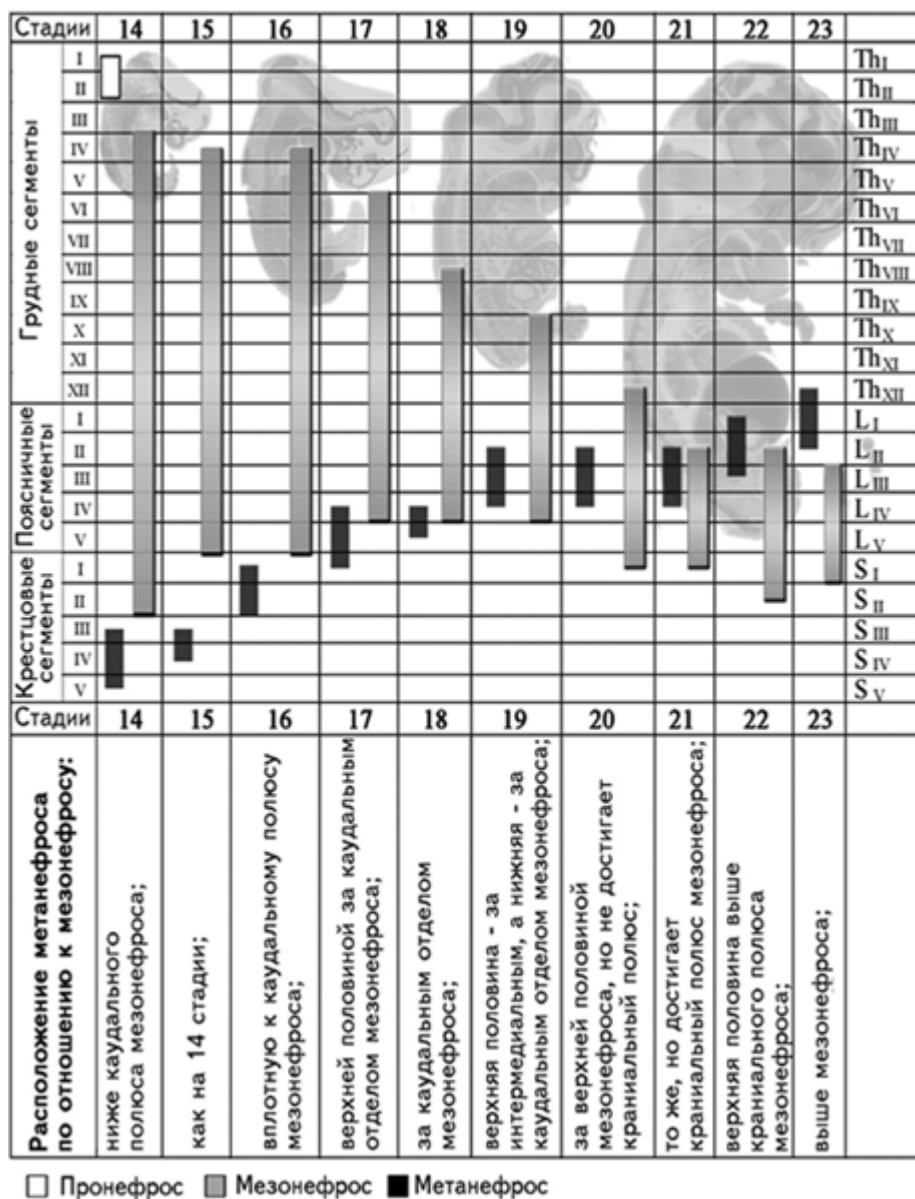


рис.1. Изменение топографии отделов голонефроса в теле эмбриона.

Результаты корреляционного анализа системы организменных параметров представлены в корреляционной плеяде на рисунке 2А (отмечены только сильные корреляционные связи с коэффициентом корреляции $r > 0,7$). Доля сильных связей составляет 71% (из них 33% положительные и 38% отрицательные), что свидетельствует о высоком уровне интеграции в системе (показатель интеграции 0,71) и наличии «возрастающих», «убывающих» и «инертных» параметров. При сравнении коэффициентов корреляции всего комплекса признаков на разных стадиях (рисунок 2Б) выяснилось, что (1) все связи имеют положительную направленность, т.е. система «организменных» параметров изменяется в одном направлении в течение всего эмбриогенеза; (2) сила связей однотипно убывает при увеличении разрыва между стадиями (становясь недостоверной при разрыве в 7 стадий). Подобная закономерность в убывании силы связей между стадиями указывает на то что,

топографические параметры изменяются не только однонаправлено, но плавно, возможно, линейно, что подтвердили результаты регрессионного анализа, представленные на рисунке 3 (линейные тренды и уравнения линейной регрессии даны только для тех параметров, для которых коэффициент линейной регрессии достоверен; по оси абсцисс отложены стадии по O'Rahilly, по оси ординат: для параметров «Верх», «Низ», «Длина Мзн», «Мтн» – число позвонков, для параметра «Мзн–Мтн» – число баллов, для параметра «Длина эмбриона» – миллиметры). Очевидно, что абсолютные значения коэффициентов линейной зависимости для каждого признака близки (тренды идут почти параллельно, разность между коэффициентами регрессии r^2 не существенна). Кроме того, наблюдается линейная зависимость параметров друг друга. Еще одной общей закономерностью является более сильная зависимость от стадии по O'Rahilly, чем от размера эмбриона ($r^2 = 0,31 \div 0,48$). Это объясняется тем, что при переходе на некоторые стадии прирост длины тела эмбриона составляет более 1 мм. Исключение составляет лишь «инертный» параметр – «Низ» не имеющий достоверной зависимости от других организменных параметров. а организменном уровне.

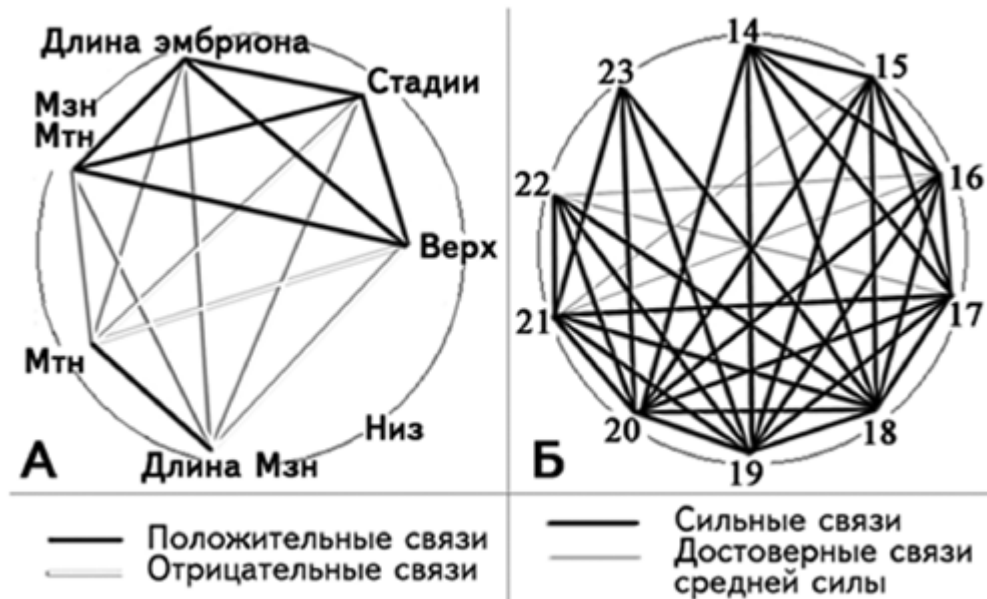


Рис.2. Корреляционные связи в системе организменных топографических параметров голонефроса.

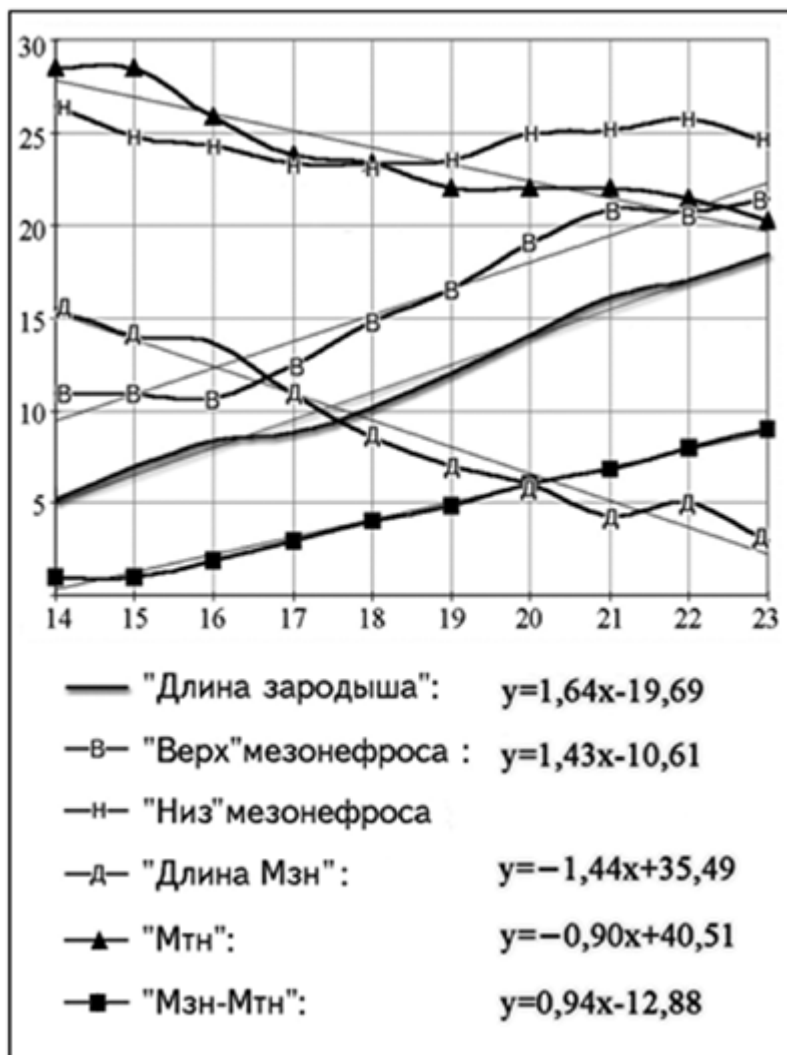


Рис.3. Динамика изменения организменных параметров голонефроса с тенденциями и уравнениями регрессии.

Выводы:

1. Анализ системы «организменных параметров голонефроса» выявляет синергизм в изменении расположения первичной и окончательной почек: пока метанефрос поднимается в дефинитивную позицию, он равномерно движется вдоль дорсальной поверхности мезонефроса и позвонков (вдоль последних быстрее). Мезонефрос примерно с такой же скоростью укорачивается в кранио-каудальном направлении, за счет опускания краниального полюса, в то время как каудальный полюс остается на месте, что согласуется с наблюдающимся морфологически округлением и утолщением каудального отдела мезонефроса.
2. Система организменных параметров обладает достаточно высоким уровнем интеграции и взаимной детерминации параметров.
3. Организменные (топографические) параметры могут быть разделены на 3 группы: убывающие («Длина Мзн», «Мтн»); возрастающие («Верх», «Длина эмбриона», «Мзн–Мтн»); инертные («Низ»). В силу наличия достоверных линейных зависимостей возможно рекомендовать возрастающие и убывающие параметры для определения стадии развития и размеров зародыша в поврежденных образцах или немаркированных эмбриональных сериях.
4. Выделено несколько периодов наиболее значительных изменений некоторых параметров (таблица 1), которые не всегда совпадают (даже полюса мезонефроса

перемещаются каждый в своем режиме). С уверенностью можно как наиболее стабильный выделить период 14-15 стадии.

Таблица 1

Периоды изменения топографии мезонефроса и метанефроса

Стадия по O'Rahilly	Краниальный полюс («Верх»)	Каудальный полюс («Низ»)	Расположение метанефроса («Мтн»)
14	Период «стабильно высокого положения» (Th ₁₉)	Период «большого подъема» (на 3,2 позвонка)	Период стабильности
15			
16			
17	Период «равномерного опускания» (скорость от 1,7-2,8 позвонка за стадию)	Период стабилизации (приросты недостоверны)	Период подъема (на 3,8 позвонка)
18			
19			
20			
21			
22	Период стабилизации (приросты недостоверны)	Период опускания (на 0,8 позвонка)	Период повторной стабилизации
23			
Общая тенденция	Опускается	Колебательные изменения	Поднимается

1. Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. – М.: Медицина. – 1976. – 416 с.

2. Дегтярева Э.М., Карасева А.Н., Харина Е.А. Влияние заболеваний почек матери на формирование органов мочевой системы ребенка (с позицией тератогенеза)? Обзор литературы? / Вопросы охраны материнства и детства. – 1983. – № 11. – С.44-50.

3. Игнатова М.С., Дегтярева Э.М., Даминов М.А. Современное представление о почечном дизэмбриогенезе // Мед. журнал Узбекистана. – 1990. – № 6. – С. 68-73

4. О трансформации мезонефроса и его производных в сравнительно эмбриональном аспекте / Гоженко А.И., Марчук Ф.Д., Филиппова Л.О., Вербинец И.П. // Труды Крымского мед. института. – 1989. – Т. 125. – С. 67-69.

5. Шаповалов Ю. Н., Савчук Б.В. Развитие первичной почки у человека // Морфогенез и регенерация: Тр. / Крымск. мед. институт. – Симферополь, 1978. – С. 70-76.

6. Янин В.А. Мезонефрос. – Екатеринбург, 2000. – 135 с.

7. Differential regulation of two sets of mesonephric tubules by WT-1 / Sainio K, Hellstedt P., Kreidberg J.A. et al. // Development. – 1997. – Vol. 124, № 7. – P. 1293-1299.

8. Gilbert, Scott F. Developmental Biology, 6th ed. – Sunderland (MA): Sinauer Associates, Inc., 2000.

9. KAL, a gene mutated in Kallmann's syndrome, is expressed in the first trimester of human development // Duke V.M., Winyard P.J., Thorogood P. et. al. // Mol. Cell Endocrinol. – 1995. – Vol. 110, № 1-2. – P. 73-79.

10. O'Rahilly F., Muller F. Developmental Stages in Human Embryos. – Washington: Carnegie Instit. Washington, 1987. – 263 p.