

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ

Л. В. ПОЛЕЖАЕВ

ТЕОРИЯ ДЕТЕРМИНАЦИИ ПРОЦЕССА РЕГЕНЕРАЦИИ СЛОЖНЫХ ОРГАНОВ

(Представлено академиком И. И. Шмальгаузенем 2 III 1940)

В настоящее время можно построить новую теорию детерминации регенерации сложных органов (конечности, хвоста) у позвоночных животных. Старая теория основывалась на принципе независимости отдельных частей как детерминирующих факторов в процессе детерминации, новая основывается на принципе их взаимодействия. Старая теория детерминации регенерата сводилась к следующим представлениям: 1) образование регенерационной бластемы на ампуционной раневой поверхности сложного органа определяется клеточным размножением тканей, которое стимулируется продуктами их распада [раневыми гормонами (⁸, ²²)]; 2) бластема до известного критического периода индифферентна, лишена организационных способностей и детерминируется остатком органа (⁹, ²²); 3) конкретный источник образования подэпителиальной части бластемы неизвестен, повидимому, это рыхлая соединительная ткань, мезенхима (⁹, ²²); 4) детерминирует регенерационную бластему особый фактор («поле»), присутствующий остатку органа как целому (²²).

Новая теория сводится к следующим представлениям, из которых о первом будет сказано ниже, особо; 2) недетерминированность молодой регенерационной бластемы, неспособность ее к самостоятельному развитию обуславливается не отсутствием в ней организационной способности, а необходимостью притока к ней клеточного материала из тканей остатка органа и наличием некоторых других условий, особенно, если дело идет о хвосте (¹¹, ¹⁴, ¹⁵); 3) подэпителиальная часть бластемы имеет своим источником мезодермальную часть органа в целом (⁵, ¹²) и отдельных его частей — скелета (², ²³, ¹⁶), мускулатуры (²³, ²¹, ¹³, ¹⁶), кориума (²¹); 4) бластема детерминируется взаимодействием специфических частей остатка органа — эпителием (⁴, ¹³) и мезодермой (⁵, ¹²); нервная система имеет разное значение для регенерации в зависимости от стадии онтогенеза органа (¹⁷).

Настоящая работа имеет целью рассмотреть специальный вопрос о способе образования регенерационной бластемы. Старое представление о том, что бластема образуется посредством усиленного клеточного размножения на ампуционной раневой поверхности органа, никем не было доказано. Опыт Годлевского (⁹) с торможением регенерации посредством зашивания раны кожей объясняется отсутствием контакта пораненных тканей с эпителием (³), а не подавлением процесса клеточного размножения. Опыты Бляхера и его сотрудников (¹) показывают стимуляцию реге-

неративного роста, но не то, что бластема образуется посредством клеточного размножения. В своих прежних работах я также придерживался старого взгляда (10), но вскоре изменил его, убедившись, что бластема образуется за счет притока к ней клеток в основном без размножения, и лишь впоследствии в ней начинается усиленный рост путем клеточного размножения. Это положение вытекает из трех групп фактов:

1. Молодые гетеротонически пересаженные регенерационные бластемы хвоста и конечности не способны к росту, тогда как при таких же пересадках, произведенных с увеличением количества мезодермального материала, взятого от таких же молодых бластем, происходит интенсивный рост зачатков и соответственно образуются хвостообразные органы (11, 14) или типические конечности (15). Это значит, что до известной стадии бластема растет не путем клеточного размножения, а путем притока к ней клеток, в основном без пролиферации.

2. Травматизация (13, 16) или пересадка (19) * приводит к возобновлению регенерационной способности конечностей у головастиков благодаря дедифференцировке старых тканей остатка органа, освобождению клеток из тканевых связей и быстрому образованию регенерационной бластемы. Количество митозов на ампутированных раневых поверхностях подопытных, регенерирующих, и контрольных, нерегенерирующих, конечностей в основном одинаково (16).

3. Было произведено сравнительное изучение процесса регенерации конечностей у головастиков *Rana temporaria* до и после момента потери ими их регенерационной способности, а также регенерации конечностей у молодых аксолотлей в возрасте около 3 месяцев (4 1/2 см в длину) и у больших аксолотлей в возрасте около 1 1/2 лет. Гистологически изучались ежедневные последовательные стадии регенерации, начиная с момента ампутации до образования сформированного регенерата. Оказалось, что конечности маленьких и больших аксолотлей, а также головастиков, не утративших регенерационной способности, регенерируют так, что начальные стадии образования бластемы имеют очень низкий митотический коэффициент, который поднимается лишь после увеличения в бластеме количества мезодермальных клеток. Накопление клеток в молодой регенерационной бластеме происходит за счет дедифференцировки старых мезодермальных тканей—скелета, мускульных элементов и соединительно-тканых образований. Клетки выходят из тканевых связей, округляются и потоком устремляются к эпителию, покрывающему ампутированную раневую поверхность остатка органа.

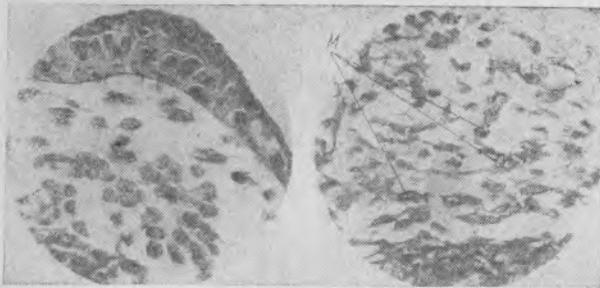
У головастиков, утративших регенерационную способность, ткани остатка ампутированной конечности не дедифференцируются, тканевые связи сохраняются, хотя клетки в области раны некоторое время еще продолжают размножаться.

Итак, образование и рост регенерационного зачатка происходят в две фазы: первую можно назвать первичным накоплением клеток в бластеме, она совершается в основном без клеточного размножения; вторую можно назвать вторичным накоплением, она совершается в основном путем клеточного размножения (фиг. 1 и 2).

Первичное накопление обусловлено дедифференцировкой мезодермальных тканей на раневой поверхности остатка органа. Последние, дедиффе-

* Пользуюсь случаем внести исправление к цитируемой работе (19): в таблице, в графе 4, слово «частично» лишнее; следует читать: «Подопытная регенерировала, контрольная не регенерировала». В другой моей работе [ДАН, XXV, № 6 (1939) «О значении эпителия и мезодермы...»] я уточняю: кожа головастика имеет, помимо эпителия, зачаток кориума, а не базальную мембрану. Однако при регенерации все же дело идет о взаимодействии эпителия и мезодермы, так как раневая поверхность остатка органа покрывается эпителием.

ренцируясь, распадаясь на клетки, освобождают клеточный материал, который образует подэпителиальную часть регенерационной бластемы. Без дедифференцировки накопления клеток в зачатке и регенерации не происходит. Сама дедифференцировка вызвана двумя факторами: механическим повреждением тканей вследствие ампутации органа и действием на них эпителия, покрывающего раневую поверхность. Первым условием дедифференцировки является механическое повреждение ткани, так как выключение его приводит к подавлению регенерации ампутированной конечности даже при наличии эпителия на раневой поверхности (10). Вторым условием дедифференцировки является гистолизирующее действие эпителия, усиливающее распад в мезодермальных тканях (3, 13). Без эпителия на ампутированной раневой поверхности орган не регенерирует (3).



Фиг. 1. Первичное накопление клеток в регенерационной бластеме конечности трехмесячного аксолотля. Митозов нет.

Фиг. 2. Вторичное накопление клеток в регенерационной бластеме конечности трехмесячного аксолотля. М—митозы.

кц, превращения их в бластему, а не условия образования раневых гормонов, стимулирующих клеточное размножение. Я не отрицаю вообще роли раневых гормонов или митогенетических лучей при образовании бластемы, но приписываю им другое значение, чем это делали раньше, поскольку первичное накопление совершается в основном без клеточного размножения.

Вторичное накопление определяется первичным. Если первичное накопление не произошло, то и вторичное не может нормально совершиться. Этим, в частности, объясняется недетерминированность молодой регенерационной бластемы, не способной к росту и развитию после ее изоляции от старых тканей остатка органа (11, 14, 15). Таким образом рост регенерационной бластемы путем клеточного размножения требует предварительного накопления в зачатке некоторого минимума клеток. Однако рост зачатка зависит и от других факторов: без эпителия бластема не растет (18). При наличии в регенерационной бластеме эпителия и мезодермы, которая прошла фазу первичного накопления, она детерминирована, способна к росту и развитию после ее изоляции от старых тканей остатка органа. Сказанное относится к бластеме конечности, бластема хвоста детерминируется более сложным путем (11, 14).

Фазы первичного и вторичного накопления представляют собой стадии образования гистологически недифференцированной регенерационной бластемы и определяются взаимодействием специфических эпителия (4, 14) и мезодермы (6, 12) остатка органа. Условием этого взаимодействия в фазе первичного накопления является механическое повреждение старых тканей остатка органа; в фазе вторичного накопления последнее необязательно, условие роста—в накоплении некоторого минимума клеток в зачатке.

Повидимому, эпителий обладает еще другим свойством, необходимым для регенерации,—притягивать к себе клетки, изолировавшиеся при дедифференцировке мезодермальных тканей, благодаря чему они группируются в зачаток (13). Таким образом с нашей точки зрения регенерация происходит совсем не так, как это думали раньше: разрушение тканей после ампутации имеет значение их дедифференцировки

Если взаимодействие эпителия и мезодермы при наличии определенных условий детерминирует рост регенерационного зачатка, то последний в свою очередь детерминирует новые взаимоотношения частей в этом зачатке, необходимые для дальнейшего его развития. Если подавить рост зачатка, то этим подавляется весь процесс регенерации (10).

Сделанные выводы относятся не только к регенерации сложных органов, но и к детерминации других органогенезов. Повидимому, фазы первичного и вторичного накопления в нормальном онтогенезе наблюдаются вместе при детерминации зачатка конечности, фаза первичного накопления без вторичного—при образовании мезенхимной капсулы вокруг слухового пузырька; вторичное накопление в последнем случае заменяется процессом гистологической дифференцировки—охрящеванием мезенхимы.

Рост вообще не сводится только к клеточному размножению. Если дело идет о культурах тканей вне организма, то здесь предварительным условием роста целой культуры путем размножения, если не принимать во внимание отдельные митозы, не имеющие существенного значения, является наличие некоторого минимума клеток (6). Если дело идет об эпителиально-мезенхимных органогенезах, то здесь кроме некоторого минимума клеток необходимо определенное взаимодействие частей зачатка—эпителия и мезенхимы.

К положению о том, что пролиферация и дифференцировка чередуются и исключают друг друга (20, 7), следует добавить, что дело идет о гистологической дифференцировке. Однако, помимо гистологической дифференцировки, надо различать дифференцировку органофизиологическую—форму органа (18) и цитологическую—структуру и состояние клетки (19). Органофизиологическая дифференцировка, как это следует из моих данных по регенерации, не только не исключает пролиферацию и рост, но сама на определенной стадии органогенеза необходимо определяется ими.

Институт экспериментальной биологии
Академии Наук СССР

Поступило
14 III 1940

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Л. Я. Бляхер, Зоол. журн., 11 (1932). ² L. David, Arch. d'anat. microscop., 30 (1934). ³ М. И. Ефимов, Журн. эксп. биол., 7 (1931). ⁴ М. И. Ефимов, Биол. журн., 2, сообщ. II (1933). ⁵ М. И. Ефимов, Биол. журн., 2, сообщ. III (1933). ⁶ A. Fischer, Roux'Arch., 104 (1925). ⁷ A. Fischer u. R. Parker, Arch. f. exp. Zellforsch., 8 (1929). ⁸ E. Godlewsky, Roux'Arch., 114 (1928). ⁹ E. Guénot, Rev. suis. zool., 34 (1927). ¹⁰ Л. В. Полежаев, Биол. журн., 2, № 4—5 (1933). ¹¹ Л. В. Полежаев, ДАН, I (1934). ¹² Л. В. Полежаев, Арх. анат., гистол. и эмбриол., 13 (1934). ¹³ Л. В. Полежаев, Арх. анат., гист. и эмбриол., 14 (1935). ¹⁴ L. Polejaiev, Bull. Biol. France et Belg., 70 (1936). ¹⁵ Л. В. Полежаев, ДАН, XV (1937). ¹⁶ Л. В. Полежаев, ДАН, II, № 9 (1939). ¹⁷ Л. В. Полежаев, ДАН, XXV, № 6 (1939). ¹⁸ L. W. Polezajew unter Beteiligung von W. N. Faworigina, Roux'Arch., 133 (1935). ¹⁹ Л. В. Полежаев и Г. И. Гинцбург, ДАН, XXIII (1939). ²⁰ I. I. Shmalhausen, Roux'Arch., 108 (1926). ²¹ Э. Е. Уманский, Биол. журн. (1937). ²² P. Weiss, Entwicklungsphysiologie der Tiere, Dresden und Leipzig (1930). ²³ М. А. Воронцова и Л. Д. Лозинер, Труды ин-та эксп. морфогенеза, 5 (1936).