

ГИСТОГЕНЕЗ В АСПЕКТЕ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМА

**В.В. СЕМЧЕНКО, доктор медицинских наук, профессор
Л.П. ТЕЛЬЦОВ, доктор ветеринарных наук, профессор
Г.А. ХОНИН, доктор ветеринарных наук, профессор
С.С. СТЕПАНОВ, доктор медицинских наук
А.А. МАКСИМОВСКАЯ, аспирант***
**С.Ф. МЕЛЕШКОВ, доктор ветеринарных наук, профессор
С.И. ШВЕДОВ, доктор ветеринарных наук, профессор
Институт ветеринарной медицины и биотехнологии
Омского государственного аграрного университета
им. П.А. Столыпина, Всероссийский научно-
исследовательский институт бруцеллеза и туберкулеза
животных Россельхозакадемии, Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарёва**

На основі аналізу результатів багаторічних власних досліджень та літературних даних в аспекті сучасної парадигми вивчення морфо-функціонального стану організму у рамках індивідуального розвитку тварин і людини можна зробити висновок, що одним з напрямів, які найінтенсивніше розвиваються, є порівняльне вивчення особливостей змін диферонної та гістіонної організації тканин з урахуванням концепції провізорності гісто- та морфогенезів, що дає змогу з позиції доказової біології і медицини з більшим ступенем вірогідності зрозуміти закономірності відновлення пошкоджених органів тварин і людини, оцінити значення усіх складових диферону у ході репаративної регенерації та використати ці дані як основу для опрацювання генних, клітинних і тканинних технологій регенеративної біології і медицини.

Морфологія, гістологія, методологія, тканини, гістогенез, онтогенез, диферон, регенерація.

В настоящее время происходит совершенствование методической составляющей методологической основы современной гистологии, сложившейся, как науки, в IX–XX веках. Появление новых методов исследования (томографические, иммунологические, генетические, морфометрические, прижизненные исследования с помощью окрашенных белков) позволяет существенно расширить наши представления о живой материи. В этой связи постоянно уточняется

* Научный руководитель – доктор ветеринарных наук, профессор Г.А.Хонин

© В.В. Семченко, Л.П.Тельцов, Г.А.Хонин, С.С.Степанов,
А.А.Максимовская, С.Ф.Мелешков, С.И.Шведов, 2013

парадигма изучения гистогенеза, дифференной, гистионной организации и регенерации тканей животных и человека [21].

Развитие научного метода познания (упорядоченный способ исследования явлений природы, приводящий к истине) в гистологии сопряжено с совершенствованием методов наблюдения (восприятие информации на приборах, обладающих признаками объективности и контролируемости за счет повторного наблюдения) и эксперимента (изучение явления в точно учитываемых условиях, позволяющих следить за ходом явления и многократно воспроизводить его при повторении этих условий) [2].

Главной задачей гистологии является выяснение тканевых механизмов развития, жизнедеятельности, повреждения и регенерации с помощью исследования субмикроскопической структуры тканей, специализированных клеток, качественных и количественных особенностей их организации при различных функциональных состояниях, моделировании тканевых и органных процессов в культуре тканей и органов, при их трансплантации. При этом конечной целью является синтез сведений разного уровня исследований (клетка, ткань, тканевые комплексы, орган) применительно к свойствам целостного организма [5, 11, 13, 26].

Объективные закономерности развития гистологии как науки, свидетельствуют о том, что решение этих задач, а также синтез полученных результатов, будут возможными только при условии получения новых данных об особенностях реализации изучаемых процессов на различных этапах индивидуального развития. В этой связи необходимы сравнительные исследования механизмов гистогенеза на разных стадиях онтогенеза «in vivo» на целостном организме, а также «in vitro» на отдельных клеточных клонах и комбинациях клонов при экспериментальном моделировании.

Цель исследования – оценить состояние, возможности современной гистологии и создание перспективной программы (направления) для получения новых научных данных о закономерностях гистогенеза на разных стадиях онтогенетического развития.

Среди задач, решение которых позволит достичь поставленной цели, базовой становится детальная периодизация (хронология) индивидуального развития животных и человека, а также необходимость определения генетического потенциала гистогенеза для конкретного дифферона. Это связано с тем, что репаративные возможности популяции стволовых и прогениторных клеток организма существенно меняются с возрастом.

Частично вопросы детальной периодизации онтогенеза для некоторых животных и человека частично решены в работах Л.П. Тельцова и др. [25]. Авторами предложена концепция детальной периодизации онтогенеза, в частности, крупного рогатого скота (табл.) на основе синтетического подхода, учитывающего: 1) практическое наблюдение и сознательный селекционный отбор животных с

наибольшей продуктивностью; 2) выделение наиболее продуктивных этапов в развитии; 3) периодизацию на основе смены внешних условий в развитии животных (смена дыхания, питания, сил гравитации); 4) периодизацию (этапность) на основе химического развития организма; 5) различную чувствительность в разные сроки развития; 6) морфофункциональное развитие самого зародыша и животных после рождения; 7) изучение периодизации развития не только организма, но и его систем, органов и тканей; 8) смену генераций дефинитивных (окончательных) органов в постнатальном онтогенезе.

Возрастная периодизация онтогенеза (вивогенеза) крупного рогатого скота (по Тельцову Л.П. и др., 2004)

Периоды	Этапы развития	Стадии развития	Критические фазы
1. Эмбриональный период развития (от зачатия до рождения)	1. Ранний этап (до 60 сут.)	1. Зиготы (до 1 сут.)	1. Зиготы (до 1 сут.)
		2. Дробления (2–12 сут.)	
	2. Средний этап (2–5 мес.)	3. Гастрюляции (13–19 сут.)	2. Имплантации (13–15 сут.)
		4. Закладки провизорных органов (20–34 сут.)	
2. Постнатальный период (от рождения до сформированной половой зрелости)	3. Поздний этап (5 мес.)	5. Раннепредплодная (35–45 сут.)	3. Закладки временных органов (28–34 сут.)
		6. Позднепредплодная (46–60 сут.)	
	4. Новорожденности (до 10–15 сут.)	7. Раннеплодная (2–5 мес.)	4. Формирования дефинитивных органов 2-й генерации (5–7 мес.)
		8. Среднеплодная (5–7 мес.)	
	5. Молочный	9. Позднеплодная (7 мес.)	5. Перед рождением (за 5–7 сут.)
		10. Новорожденности (до 10–15 сут.)	
6. Переходный	6. Переходный	11. Молочная (от 10–15 сут. до 1–1,5 мес.)	6. Новорожденности (до 10–15 сут.) – закладка органов 3-й генерации
		12. Переходная (от 1–1,5 до 4–6,5 мес.)	
			7. Формирования органов 4-й генерации (1–1,5 мес.)
			8. Закладки органов 5-й генерации (6–6,5 мес.)

3. Период зрелости (от полового созревания до смерти)	7. Завершающий этап полового созревания	13. Стадия формирования половой зрелости (6,5–18 мес.)	9. Формирования органов 6-й генерации (10–12 мес.)
	8. Истинной зрелости (2–3 года)	14. Истинной морфофункциональной зрелости (2–3 года)	10. Формирования органов старческой генерации (10–14 лет и старше)
	9. Геронтологический (10–14 лет и старше)	15. Старческая (10–14 лет и старше)	

Концепция периодизации развития позволила установить не только границы этапов развития, но и сроки критических фаз развития животных. Поэтому при изучении процесса гистогенеза необходимо иметь четкое представление о его пространственно-временных характеристиках.

Согласно данным Л.П.Тельцова и др. [23, 24, 25], индивидуальное развитие животных подчинено общим биологическим закономерностям для всех животных организмов на планете: 1) эндогенности (имманентности); 2) этапности (периодизации); 3) цикличности (биологическим ритмам); 4) непрерывности (перманентности); 5) асинхронности и гетерохронности; 6) адаптационной детерминированности (причинности); 7) провизорности (временности). Все вышеуказанное является составным современной парадигмы морфофункционального анализа состояния тканей животного организма.

Второй не менее важной задачей для достижения поставленной цели является совершенствование методов забора материала для гистологического исследования. Эволюция способов забора материала (прижизненное взятие образцов тканей и органов), средств верификации (окраска) и наблюдения (микроскопическая техника) привели к тому, что объектом наблюдения в гистологии все чаще становятся конкретные крупные молекулы и группы молекул. В результате происходит лавинообразный рост количества гипотез (научное предположение, выдвигаемое для объяснения какого-либо явления), требующих проверки, а также теоретического обоснования для того, чтобы стать достоверной научной теорией. При этом количество морфологических теорий, отвечающих принципам строгого научного отбора, меняется незначительно [1, 11, 14]. Это связано с тем, что любая теория – сложное многоаспектное явление, которое требует обобщения коллективного опыта (накопленных данных), отражающего объективные закономерности развития живой структурированной материи, и формирования совокупности обобщенных положений, образующих какую-либо науку или ее раздел [2].

Методологической основой современной гистологии, как и раньше [7, 8, 27, 28], остается клеточная теория, а основные направления изучения этой науки обусловлены многочисленными задачами общей и частной гистологии [6, 10, 25]. Постулаты данной теории создают

критерии для интерпретации изменений, происходящих в тканях и органах при изучаемых процессах и экспериментальных воздействиях.

Так, например, нами установлено, что домашние птицы и телята, в рацион которых введены пробиотического действия ЭМ-препараты, по многим показателям положительно отличаются от животных, в рационе которых данные вещества отсутствуют. Прижизненные гистологические методы исследования биоптатов слизистых оболочек и внутренних органов позволили не только объективно судить об эффективности ЭМ-технологий, но и проанализировать механизм их действия на клеточном и тканевом уровнях организации. У животных опытной и контрольной группы выявлен ряд внутри- и междифференциальных различий в структуре тканей и органов, свидетельствующих о том, что ЭМ-технологии позволяют активировать компенсаторно-восстановительные механизмы, целенаправленно изменять взаимоотношения клеток различных дифференциальных уровней, усиливать рост тканей и органов.

Изучение закономерностей реализации механизмов гистогенеза (совокупность процессов, приводящих к образованию и восстановлению тканей в ходе индивидуального развития) в настоящее время уже невозможно без определения значения в этих процессах стволовых и прогениторных клеток, особенностей образования и взаимодействия различных клеточных клонов на ранних этапах гистогенеза [15, 21, 29, 30, 34, 36, 38, 39].

Начало этому направлению положено А.А.Максимовым, который активно внедряя метод тканевых культур в России занимался разработкой гипотезы о существовании «полибластов», дал экспериментально-научное обоснование унитарной теории кроветворения и ввел в науку понятие о стволовой клетке [15].

В настоящее время, согласно данным литературы, не вызывает сомнения то, что основой любого вида репарации ткани являются стволовые (плюрипотентные) и камбиальные (прогениторные) клетки, а также перспективность их практического использования [31, 32, 33, 39].

Интенсивное изучение стволовых клеток существенно повысило уровень наших знаний о молекулярно-генетических механизмах гистогенеза и разработки методов их регуляции. Был открыт способ получения эмбрионоподобных стволовых клеток из обычных зрелых соматических клеток с использованием инновационной невирусной технологии «обёртывания» для доставки специфических генов в клетки с целью их репрограммирования. Появилась возможность (*in vitro*) манипулировать клетками, находящимися на разных этапах дифференцировки, для выведения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток и их использования с учётом индивидуальной специфики организма [32].

Стволовые клетки – иерархия особых недифференцированных плюрипотентных клеток живых организмов, способных асимметрично делиться с образованием подобной материнской (самовоспроизведение) и новой (прогениторной) клетки, которая дифференцируется в

определённый тип клеток. Стволовые клетки не функционируют, могут дифференцироваться в различных гистогенетических направлениях, являются источником развития всех других клеток данного дифферона, редко делятся (низкая митотическая активность) [31, 37, 39].

Прогениторные (камбиальные) клетки в отличие от плюрипотентных стволовых клеток имеют стойкие биомаркеры, позволяющие отличить их и их потомство от клеток других дифферонов. Способность к пролиферации значительно ниже, чем у плюрипотентных стволовых клеток. Прогениторные клетки выполняют роль стволовых клеток взрослого организма, занятых пополнением пула его созревающих и специализированных клеток. Различают мульти- и унипотентные прогениторные клетки – непосредственные участники восстановительных процессов в тканях, являющиеся обязательной частью дифферона [33, 37].

Клетки-предшественники представляют собой стволовые клетки в нескольких поколениях, повышают степень дифференцированности, не функционируют, митотически более активны, чем стволовые, пути их дальнейшего дифференцирования ограничены. Потомками клеток-предшественников последнего поколения являются дифференцированные клетки, имеющие высокую степень зрелости, активно функционируют; их способность к митозу различна (может отсутствовать, если клетка находится в G₀ периоде митотического цикла), могут переходить в постклеточные формы (эритроциты, корнеоциты) [29, 31, 33].

С открытием стволовых и прогениторных клеток появилась надежда разработки способов целенаправленной коррекции ключевых механизмов гисто-, морфо-, органогенеза, а также формирование нового направления науки – регенеративной биологии и медицины. Основой регенеративной биологии и медицины является активация гисто-, морфо-, органогенеза, образование провизорных субстанций, физиологическая и репаративная регенерация. Наша задача – научиться регулировать эти процессы путем создания оптимальных условий для их реализации. Наиболее перспективным направлением для этого считается использование генных, клеточных, тканевых и органных биотехнологий лечения различных заболеваний, а также клонирования клеток и животных [15, 20, 30, 35, 36].

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения механизмов гистогенеза на различных этапах онтогенеза с целью выяснения потенций развития, присущих каждому типу дифферонов и механизмов, регулирующих сохранение постоянства дифференцировки и ее изменения при формировании тканей в зародышевом развитии, при естественном обновлении тканей у взрослых животных, а также при репаративной регенерации и формировании провизорных органов.

В связи с этим нами проводится изучение реакции различных дифферонов на разнообразные экспериментальные воздействия. Большое внимание уделяется изучению структурно-функционального состояния различных типов клеток и интегральной деятельности

клеточных комплексов, образующих ткань (различные типы полных и неполных дифферонов, гистионы, микро- и макромолекулярные нейронные ансамбли экстранных и ядерных образований головного мозга), а также выяснению путей исторического развития тканей в ходе сравнительного исследования провизорных органов, видовых и индивидуальных особенностей реакции тканей различных животных на повреждение.

В качестве экспериментальных животных используются крысы, кролики, собаки, морские свинки, крупный рогатый скот и птицы. Изучается влияние острой и хронической ишемии, черепно-мозговой травмы, повреждения тонкой кишки, механической высококинетической травмы кожи и кости, эмбриональный и постнатальный гистогенез. Объектом комплексного исследования является головной мозг, кожа, кишечник, печень, слизистые оболочки, кость, тимус, селезенка, лимфатические узлы и клоакальная сумка у птиц с помощью гистологических, иммуногистохимических, электронномикро-скопических и морфометрических методов исследования с использованием компьютерных программ анализа графических объектов. Полученные качественные и количественные данные оцениваются с помощью системного статистического анализа. Все это в совокупности позволяет получить объективную информацию обо всех уровнях структурно-функциональной организации животного организма с необходимостью последующей ее интеграции на базе уже разработанной методологической основы и постоянно совершенствующейся парадигмы изучения гистогенеза [17, 18, 19].

Полагаем, что основой современной парадигмы оптимальной оценки морфогенетических и гистогенетических процессов является целенаправленное получение структурированной информации о следующих основных их характеристиках: 1) системность; 2) целостность; 3) структуризация; 4) иерархичность; 5) реципрокность; 6) реактивность; 7) дивергентность, рекомбинантность, фазность морфогенетических и гистогенетических процессов; 8) пролиферация; 9) дифференцировка; 10) деструкция, гибель клеток; 11) регенерация; 12) модульность (диффероны, регионы, гистионы), внутри- и межмодульная гетерогенность, гетероморфность, гетерохронность.

В рамках положения о модульности клеточный дифферон или гистогенетический ряд рассматривается как совокупность клеток данного направления, находящихся на разных этапах дифференцировки: камбиальные (прогениторные), созревающие и высокоспециализированные дифференцированные клетки, которые можно определить с помощью иммуногистохимических методов верификации специфических белков [8, 31, 33].

Концепция клеточно-дифферонной организации тканей предложена в 1984 году А.А. Клишовым [8]. В понятие «ткань» добавлено новое содержание – дифферонная организация. Согласно Р.К. Данилову и др. [5], дифферон представляет собой совокупность клеточных форм, начиная со стволовой и включая малодифференцированные,

дифференцирующиеся, дифференцированные, стареющие и гибнущие клетки – гистогенетический ряд родственных клеток, составляющих преемственную линию дифференцировки от наименее зрелых (стволовых) до высокоспециализированных (функционирующих) клеток.

Концепция дифферонной организации позволяет рассматривать ткани как системы взаимодействующих дифферонов и выделить ведущий клеточный дифферон, который определяет одно из основных свойств ткани – регенерацию. Например, эпидермис представлен кожноэктодермальным диффероном кератоцитов (ведущий), гематогенным диффероном макрофагов и лимфоцитов, нейрогенными дифферонами меланоцитов и сенсорных клеток Меркеля.

Полный дифферон ткани содержит клетки всех этапов развития (эритроцитарный или эпидермальный). Неполный дифферон содержит только переходные и зрелые или даже только зрелые формы клеток (нейрональный). Источником пополнения популяции прогениторных клеток всех типов дифферонов являются плюрипотентные стволовые клетки, не имеющие стойких биомаркеров [5, 8].

Гистион – понятие, введенное первоначально, в основном, для характеристики состояния структурно-функциональных единиц соединительной ткани. Состав и структура гистионов определяются с точностью до клетки и отражают реализованный в тканях вариант разделения функций между дифферонами. Оценка гистиона предусматривает обязательный качественный и количественный анализ состояния клеточных дифферонов. Репаративный гистион рассматривается как провизорный морфологический субстрат, обеспечивающий структурно-функциональное восстановление органа после его повреждения [5, 6, 17, 20].

Особо выделяются такие свойства тканей как детерминированность, биологические потенции и провизорность. Согласно концепции П.В.Дунаева [3], детерминация лежит в основе возникновения качественного своеобразия частей развивающегося организма на стадиях, предшествующих появлению морфологически различимых закладок тканей и органов. Детерминация тканевая (гистологическая, детерминированность тканей, специфичность тканей) – филогенетически обусловленное свойство тканевых структур изменяться под влиянием разных воздействий в строго определенных границах, стойко сохраняя при этом качественные отличия друг от друга. При этом биологические потенции рассматриваются как амплитуда фенотипических реакций при воздействии внешних факторов, возникновение качественного своеобразия частей развивающегося организма на стадиях, предшествующих появлению морфологически различимых закладок тканей и органов [3].

Принцип провизорности – детерминированная способность эмбрионального зачатка и (или) его производных (плюрипотентные стволовые и прогениторные клетки) формировать на пути к дефинитивному состоянию временные (провизорные) структуры

(диффероны, гистионы, ткани или даже органы), обеспечивающие выполнение жизненно важных функций в развивающемся организме, моделирующие механизмы развития и построения структурно-функциональных единиц или целого органа на уровне дефинитивного морфологического субстрата. Провизорный морфологический субстрат существует в разные периоды онтогенеза (в норме и при патологии), проявляет биологические потенции в течение различного временного промежутка, что определяется генетическими, морфогенетическими и эрготическими корреляциями. Тканевая провизорность является векторным процессом, завершающимся образованием дефинитивной ткани [22].

Только подобный комплексный подход может быть научной методологической основой изучения закономерностей реализации механизмов гистогенеза в процессе онтогенеза, получения объективной информации для практического использования знаний, а также – формирования гипотез и теорий. Использование данного подхода позволило нам получить новые научные данные при изучении провизорного и дефинитивного морфологического субстрата реорганизации дифферонов различных типов тканей и гистионов в ходе физиологической и репаративной регенерации, а также теоретически обосновать возможность регуляции этих процессов.

Установлено, что репаративная реорганизация полных (эпидермального и соединительнотканых) дифферонов происходит за счет иммуногистохимически подтвержденной: 1) активной пролиферации камбиальных клеток; 2) увеличения плотности микрососудистой сети, активации перицитов и адвентициальных клеток; 3) образования миоэпителиоцитов и миофибробластов (дивергенция); 4) интенсификации образования не клеточных компонентов соединительной ткани; 5) увеличения в зоне повреждения численной плотности CD34-позитивных клеток (вероятно, миграция недифференцированных гемопоэтических стволовых клеток). Все это в совокупности и представляет провизорный морфологический субстрат реорганизации полных дифферонов, имеет определенную динамику (фазность) реализации, характеризуется внутри- и междифферонной гетерогенностью, гетероморфностью и гетерохронностью [17].

В динамике раневого процесса последовательно формировались взаимосвязанные и взаимообусловленные гранулоцитарно-макрофагальный, эндотелиально-тучноклеточно-макрофагальный и регенерационный (эндотелиально-фибробластический) провизорные гистионы, в результате реализации внутренних потенций которых происходило частичное восстановление целостности дефинитивного органа [17].

Таким образом, реакция соединительной ткани на механическое повреждение сопровождается формированием и последовательным переходом воспалительного гистиона (гранулоцитарно-макрофагального гистиона в эндотелиально-тучноклеточно-макрофагальный) в репаративный (фибробластический) гистион (провизорный субстрат).

Этот переход сопровождается закономерными фазными изменениями степени внутри- и междифферонной гетероморфии соединительной ткани, что позволяет осуществлять сравнительно быстрое восстановление целостности структуры органа. Результаты нашего иммуноцитохимического исследования подтверждают, детализируют и существенно дополняют данные и теоретические положения Р.К.Данилова [4] о дифферонно-гистионной реорганизации органов в ходе раневого процесса.

Направленность реорганизации нейронального дифферона после ишемического и травматического повреждения головного мозга принципиально отличается от таковой эпидермального и соединительно-тканых дифферонов. Основное различие связано с тем, что восстановление функции зрелых нейронных сетей после необратимого повреждения нейронов происходило за счет формирования принципиально иного провизорного морфологического субстрата.

В большинстве отделов зрелого головного мозга наличие нейрогенеза (комплексный процесс, который начинается с пролиферации клеток предшественниц, миграции, дифференцировки новообразованных клеток и завершается образованием нового функционирующего и интегрированного в нейронную сеть нейрона) окончательно не доказано. Более того, пролиферативные участки в зрелом головном мозге расположены только в отдельных зонах, а закономерности миграции прогениторных нервных клеток из этих зон не ясны. Также не определен механизм включения новообразованных нейронов в существующую систему связей [12, 17, 19, 34, 40]. Тем не менее, в последнее время отмечен бурный рост количества публикаций по использованию индуцированных плюрипотентных клеток для лечения неврологических заболеваний [33].

По нашим данным, провизорный морфологический субстрат восстановления функции поврежденной нервной ткани существенно формируется за счет активации неосинаптогенеза, гипертрофии и последующей рекомбинации функционально зрелых синаптических контактов с образованием перфорированных и более сложных синаптических устройств по дивергентному и конвергентному типу между сохранившимися нейронами [18, 19]. Описанные выше процессы в конечном итоге приводят к внутри- и межмодульной структурно-функциональной реорганизации поврежденного мозга, сопровождающейся либо частичным восстановлением его функций, либо формированием патологических функциональных систем мозга [19].

Репаративная регенерация неполных дифферонов в нервной ткани осуществляется на фоне дисфункции и элиминации большого количества нейронов, что является функциональным императивом активации механизмов компенсаторной реорганизации межнейронных отношений сохранившихся нейронных сетей. При этом происходит своеобразный временный возврат к онтогенетически более раннему типу нейронных сетей (высокая концентрация незрелых пресинапсов) и появлению

провизорных (гипертрофированных) синапсов с высоким потенциалом трансформации в более сложные и эффективные синаптические устройства.

Изучение репаративного гистогенеза позволяет получить и осмыслить новые знания, имеющие существенное значение для разработки методов регенеративной медицины в ветеринарии. В этой связи одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений является сравнительное изучение особенностей изменения дифферонной и гистионной организации различных тканей организма животных и человека согласно концепции провизорности морфогенезов. Накопленные знания позволяют понять закономерности восстановления поврежденных органов животных и человека, оценить роль всех составляющих дифферона (включая и стволовые клетки) в процессе регенерации и являются основой разработки генных, клеточных и тканевых технологий регенеративной биологии и медицины.

Список литературы

1. Анисимов О.С. Методология: функции, сущность, становление (диалектика и связь времен) / Анисимов О.С. – М., 1996. – 380 с.
2. Баскаков А.Я. Методология научного исследования: учеб. пособ. / А.Я.Баскаков, Н.В.Туленков. – [2-е изд., испр.]. – К.: МАУП, 2004. – 216 с.
3. Борисов И.Н. Филогенетические основы тканевой организации животных / И.Н.Борисов, П.В.Дунаев, А.Н.Бажанов. – Новосибирск: Наука, 1986. – 235 с.
4. Данилов Р.К. Экспериментально-гистологический анализ гистогенеза и регенерации тканей (некоторые итоги XX века и перспективы дальнейших исследований) / Р.К.Данилов, Т.Г.Боровая, Н.Д.Клочков // Морфология. – 2000. – № 4. – С. 7–16.
5. Данилов Р.К. Раневой процесс: гистогенетические основы / Данилов Р.К. – СПб., ВМедА, 2008. – 380 с.
6. Данилов Р.К. Учение о камбиальности тканей как о гистогенетической основе познания механизмов раневого процесса / Р.К.Данилов // Вопросы морфологии XXI века: сб.науч.тр. – Вып. 2. – СПб.: ДЕАН, 2010. – С. 34–39.
7. Елисеев В.Г. Соединительная ткань. Гистофизиологические очерки / Елисеев В.Г. – М.: Медгиз, 1961. – 416 с.
8. Клишов А.А. Гистогенез и регенерация тканей / Клишов А.А. – Л.: Медицина, 1984. – 232 с.
9. Клеточно-дифферонная организация тканей и проблема заживления ран / А.А.Клишов, Г.Я.Графова, В.Г. Гололобов [и др.] // Архив анат. – 1990. – Т. 98, № 4. – С. 5–23.
10. Клочков Н.Д. Гистион как элементарная морфофункциональная единица / Н.Д.Клочков // Морфология. – 1997. – Т. 112, № 5. – С. 87–88.
11. Концепции современного естествознания / Под ред. Л.А.Михайлова. – СПб.: Питер, 2008. – 336 с.
12. Стволовые и прогениторные клетки центральной нервной системы – проблемы и перспективы / Д.Э.Коржевский, Е.Г.Гилерович, О.В.Кирик [и др.] // Вопросы морфологии XXI века: сб.науч.тр. – Вып. 2. – СПб.: Изд-во ДЕАН, 2010. – С. 44–47.
13. Лешкевич Т.Г. Философия науки: традиции и новации / Лешкевич Т.Г. – М.: Приор, 2001. – 428 С.

14. Манзий С.Ф. Морфофункциональный анализ грудных конечностей млекопитающих / С.Ф.Манзий, В.Ф.Мороз. – Киев: Наук. думка, 1978. – 194 с.
15. Репин В.С. Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина / Репин В.С., Ржанинова А.А., Шамянков Д.А. – М., 2002. – 225 с.
16. Трансплантация незрелой нервной ткани в экспериментальной и клинической неврологии / [Семченко В.В., Ерениев С.И., Степанов С.С., Сергиенко Г.Г.] – Омск: ГУИПП "Омский дом печати", 2000. – 340 с.
17. Морфофункциональная характеристика миоидных клеток кожи белых крыс после высококинетического механического повреждения (иммуногистохимическое и морфометрическое исследование) / В.В.Семченко, А.Х.Ланичева, С.С.Степанов, А.А.Ресенчук // Морфологические ведомости. – 2010. – № 3. – С.59–63.
18. Семченко В.В. Постаноксическая энцефалопатия / Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеева Г.В.. – Омск: Омская областная типография, 1999. – 446 с.
19. Семченко В.В. Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты) / Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н. – Омск: Омская областная типография, 2008. – 408 с.
20. Регенеративная биология и медицина. Книга I. Генные технологии и клонирование / [Семченко В.В., Ерениев С.И., Степанов С.С. и др.]; под ред. В.П. Пузырёва, К.Н. Ярыгина, В.Н. Ярыгина и В.В.Семченко. – Омск–Москва–Томск: Омская областная типография, 2012. – 296 с.
21. Парадигма изучения гистогенеза и дифференной организации тканей организма животных и человека / В.В.Семченко, С.С.Степанов, Г.А.Хонин [и др.] // Вопросы морфологии XXI века: сб.науч.тр. – СПб.: Изд-во ДЕАН, – 2012. – Вып. 3. – С. 77–82.
22. Принцип провизорности в морфогенезах / [Соловьев Г.С., Янин В.Л., Новиков В.Д., Пантелеев С.М.] – Тюмень: Изд. центр «Академия», 2004. –128 с.
23. Тельцов Л.П. Функциональная морфология тонкой кишки в эмбриогенезе / Тельцов Л.П., Ильин П.А., Столяров В.А. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 1993. – 196 с.
24. Развитие пищеварительных органов животных, человека и птиц в онтогенезе / Л.П.Тельцов, В.А.Здоровинин, Т.А.Романова, Е.Д.Чумакова // Морфология. – 2004. – № 4. – С. 120.
25. Законы индивидуального развития человека и животных / Л.П.Тельцов, И.Р.Шашанов, В.А.Здоровинин, В.А.Столяров // Морфология. – 2006. – Т. 185. – С. 310–321.
26. Фролов И.Т. Очерки методологии биологического исследования: система методов биологии / Фролов И.Т.– М.: ЛКИ, 2007. – 288 с.
27. Хлопин Н.Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии / Хлопин Н.Г.– М., Л.: Изд-во АН СССР, 1946. – 492 с.
28. Хрущов Н.Г. Гистогенез соединительной ткани: экспериментальные исследования происхождения фибробластов / Хрущов Н.Г. – М.: Наука, 1976. – 118 с.
29. Barry F.P. Biology and clinical applications of mesenchymal stem cells / F.P.Barry // Birth Defects Res C Embryo Today. – 2003. – Vol. 69, N3. – P. 250–256.

30. Regenerative medicine for the special senses: restoring the inputs / O.Birmingham-McDonogh, J.T.Corwin, W.W.Hauswirth [et al.] // J. Neurosci. – 2012. – Vol. 32, N41. – P.14053–14057.
31. Edwards R.G. Stem cells today: B1. Bone marrow stem cells / R.G.Edwards // Reprod Biomed Online. – 2004. – Vol. 9, N5. – P. 541–583.
32. England T. Stem cells for enhancing recovery after stroke: a review / T.England, P.Martin, P.M.W. Bath // International Journal of Stroke. – 2009. – Vol. 4. – Is. 2. – P. 101–110.
33. Ito D. Accelerating progress in induced pluripotent stem cell research for neurological diseases / D.Ito, H.Okano, N.Suzuki // Ann Neurol. – 2012. – Vol. 72, N2. – P. 167–174.
34. Stem cell factor stimulates neurogenesis in vitro and in vivo / K.Jin, X.O.Mao, Y.Sun [et al.] // Clin Invest. – 2002. – Vol. 110. – P. 311–319.
35. Commercial development of stem cell technology: Lessons from the past, strategies for the future / P.A.Martin, C.Coveney, A.Kraft [et al.] // Regen Med. – 2006. – Vol. 1. – P.801–807.
36. The stem cell niche: theme and variation / B.Ohlstein, T.Kai, E.deCotto, A.C.Spradling // Curr Opin Cell Biol. – 2004. – Vol. 16. – P. 693–699.
37. Mesenchymal stem cells / B.Short, N.Brouard, T.Occhiodoro-Scott [et al.] // Arch Med Res. – 2003. – Vol. 34, N6. – P. 565–571.
38. Tiozzo S. Regeneration and stem cells in ascidians. In: Bosch T.C., editor. Stem cells: From hydra to man / Tiozzo S., Brown F.D., De Tomaso A.W. – Berlin: Springer; 2008. – P. 95–112.
39. Weissman I.L. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution / Weissman I.L. // Cell. – 2000. – Vol. 100. – P.157–168.
40. Zhao C., Deng W., Gage F.H. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis / C.Zhao, W.Deng, F.H.Gage // Cell. – 2008. – V.132. – P.645–660.

На основании анализа результатов многолетних собственных исследований и литературных данных в аспекте современной парадигмы изучения морфо-функционального состояния организма в рамках индивидуального развития животных и человека делается заключение, что одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений является сравнительное изучение особенностей изменения дифференной и гистионной организации тканей с учетом концепции провизорности гисто- и морфогенезов, которое позволяет с позиции доказательной биологии и медицины с большей степенью достоверности понять закономерности восстановления поврежденных органов животных и человека, оценить роль всех составляющих дифферона в процессе репаративной регенерации и использовать эти данные в качестве основы для разработки генных, клеточных и тканевых технологий регенеративной биологии и медицины.

Морфология, гистология, методология, ткани, гистогенез, онтогенез, дифферон, регенерация.

Based on the analysis of long-term results of their own research and literature in terms of the modern paradigm of studying morphological and functional status in the individual development of animals and humans, it is concluded that one of the most rapidly developing areas is a comparative study of the characteristics and changes differon and giston tissue organization with the concept provisionally histo-

and morphogenesis, which allows you to position the evidence of biology and medicine with a high degree of reliability to understand laws repair damaged organs in animals and humans, to assess the role of all components differons during reparative regeneration and use these as a basis for the development of gene, cell and tissue technologies of regenerative biology and medicine.

Morphology, histology, methodology, tissue histogenesis, ontogeny, differons, regeneration.