

П. Г. С В Е Т Л О В

**Ф И З И О Л О Г И Я**  
**( М Е Х А Н И К А )**  
**Р А З В И Т И Я**



АКАДЕМИЯ НАУК СССР  
НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРОБЛЕМАМ ЦИТОЛОГИИ  
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ

П. Г. С В Е Т Л О В

**ФИЗИОЛОГИЯ  
(МЕХАНИКА)  
РАЗВИТИЯ**

**ТОМ  
2**

**ВНУТРЕННИЕ  
И ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ  
РАЗВИТИЯ**



ЛЕНИНГРАД  
«НАУКА»  
Ленинградское отделение  
1978

## ДЕТЕРМИНАЦИЯ

Физиология (механика) развития. Т. 2. Внутренние и внешние факторы развития. Светлов П. Г. Л., «Наука», 1978. 264 с.

Второй том книги «Физиология (механика) развития» выдающегося эмбриолога нашего времени, лауреата Государственной премии СССР П. Г. Светлова (1892—1974) содержит анализ внутренних и внешних причинных факторов индивидуального развития организма с единой оригинальной точки зрения. В нем на большом фактическом материале рассмотрены: проблема детерминации; взаимоотношения развивающегося организма и среды; развитие как реактивный процесс. Лит. — 825 назв., ил. — 136, табл. — 12.

Редакционная коллегия:

В. Я. АЛЕКСАНДРОВ, О. М. ИВАНОВА-КАЗАС,

А. Г. КНОРРЕ (отв. редактор), Г. Ф. КОРСАКОВА (секретарь), Ю. И. ПОЛЯНСКИЙ,

П. П. РУМЯНЦЕВ, А. А. СТРЕЛКОВ, О. В. ЧЕКАНОВСКАЯ

Учение о детерминации возникло в эмбриологии как результат экспериментального анализа явлений дифференциации. Яйцо представляет собою систему менее дифференцированную по сравнению со сформированным организмом: если в яйце наблюдается дифференциация, то во всяком случае конечный результат развития представляет собою нечто несравненно более богатое качественными признаками. Речь идет не только о большей простоте и нерасчлененности признаков, обнаруживаемых оптически, но и о большей простоте комплекса факторов развития в начале морфогенеза.

Яйца самых разных животных иногда по внешнему виду и микроскопической структуре чрезвычайно сходны друг с другом, но это сходство только внешнее: они чем-то кардинально отличаются друг от друга. Это факт, установление которого даже не требует специального исследования; очевидно, каждое яйцо заключает в себе нечто такое, что при известном комплексе благоприятных условий обязательно приведет его к конечному результату в виде сформированного организма с той или иной специфической архитектурой и структурой тела. Причину этого можно в общей форме выразить следующим образом: можно сказать, что яйцо соответственным образом детерминировано, т. е. обладает комплексом факторов, благодаря которым его судьба в основном определена однозначно. Раскрытие факторов развития и способов, которыми осуществляется их действие, и составляет главное содержание проблемы детерминации. Однако в столь общем виде эта проблема выходит за пределы нашей области знания, так как эта формулировка включает в проблему детерминации всю область наследственности. Как будет показано ниже, физиология развития ставит и решает проблему детерминации только в отношении частей развивающегося организма.

## 1. НЕКОТОРЫЕ ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Определение и классификация явлений детерминации наталкиваются на ряд затруднений. Характеристика того, что в наше время понимается в эмбриологии под детерминацией, будет выяс-

няться параллельно с изложением фактов, и только после этого можно будет осмыслить это понятие, а равным образом отграничить его от других. Но некоторые замечания необходимо предпослать изложению фактов. Детерминация — это качественное определение судьбы системы, т. е. процессов, ведущих зачаток к состоянию, которое мы рассматриваем как конечное. Конечным состоянием в этом смысле может быть достижение определенной стадии развития, иначе говоря — конец какой-нибудь его фазы. Разумеется, действие всех детерминирующих факторов должно быть определенным образом координировано, так как в противном случае конечное состояние не может быть определено однозначно. Мы будем называть систему (яйцо, регенеративную почку, зачаток, клетку и т. д.) детерминированной в том случае, если она обладает всем комплексом факторов, определяющих специфичность ее конечного состояния, т. е. если процесс идет независимо или автономно; в случае неполноты комплекса детерминирующих факторов, необходимых для реализации качественных признаков конечного результата, действующих в системе или потенциально в ней содержащихся, система может быть названа недетерминированной. В этих случаях требуется воздействие факторов, внешних по отношению к рассматриваемой системе; если это часть организма, то детерминирующее воздействие должно быть оказано со стороны других частей, или со стороны организма как целого, или, наконец, со стороны среды; иначе говоря, развитие рассматриваемого зачатка оказывается в этом случае зависимым.

При таком определении детерминации под детерминирующими факторами следует понимать такие, от которых зависит качественный результат развития. Поэтому разного рода пусковые механизмы в тех случаях, когда система уже детерминирована однозначно (например, раздражители при оплодотворении и искусственном партеногенезе и т. д.), под это понятие не подходят. Вообще вопрос о детерминации имеет смысл лишь там, где имеется налицо недетерминированное состояние в указанном выше смысле, т. е. система обладает какими-то степенями свободы.

Как уже было сказано, не может быть сомнения в том, что конечное состояние всего организма каким-то образом детерминировано в оплодотворенном яйце. Однако этим еще почти ничего не сказано по существу проблемы детерминации. Детерминация как эмбриологическая проблема возникает только с того момента, когда ставится вопрос об определении судьбы частей организма. Главный вопрос можно формулировать таким образом: если весь организм детерминирован в начале развития, то происходит ли это в силу того, что в яйце детерминированы все мельчайшие детали элементарных процессов при формировании любых признаков на всем протяжении развития, или, несмотря на детерминированное состояние целого, его части могут детерминироваться постепенно, шаг за шагом? Например, если курица со всеми ее признаками детерминирована в зиготе, то значит ли это, что зародышевый диск оплодотворенного куриного яйца содержит участки, в которых пространственно обособлены и детерминированы все мельчайшие детали организации, вплоть до пигментации отдельных перышек и т. д. На первый взгляд, может показаться, что генетика в принципе принесла доказательство именно такого решения вопроса, так как в хромосомах половых клеток найдены пространственно обособленные гены, т. е. наследственные факторы, находящиеся в строго определенном соотношении с самыми мелкими признаками взрослого организма. Ближайшее рассмотрение показывает, что поставленный выше вопрос может быть решен и иным образом, без того чтобы были затронуты подлинно научные данные экспериментальной генетики. Вопрос о взаимоотношении проблем развития и наследственности будет разобран позже (гл. 3). Пока отметим, что поскольку генетика связывает определенные качества половых клеток с признаками организации, а не с процессами, которые приводят к их образованию, то все ее данные остаются полностью в стороне от проблемы детерминации в эмбриологическом смысле; детерминация, по нашему определению, относится к причинной обусловленности процесса развития, который генетика оставляет без рассмотрения.

Таким образом, поставленный выше вопрос относится целиком к области учения о развитии. С очень давних времен в эмбриологии существовали два противоположных течения, из которых одно носит название преформации (в современном обозначении), другое — эпигенеза. Преформизм делает ударение на предсуществовании признаков сформированного организма в исходный момент развития, эпигенез — на возникновении принципиально нового. В XVIII в., как известно, преформисты предполагали в яйце или сперматозоиде наличие организмов в совершенно готовом виде; такое представление аннулировало реальность развития как процесса усложнения организации. Противоположная эпигенетическая тенденция исходила в свое время из убеждения, что исходной стадией развития является нечто абсолютно неорганизованное — однородный субстрат. И то и другое представления давно отошли в область истории. Однако обе эти тенденции живы и до настоящего времени; преформационные взгляды возродились в конце XIX в. в виде учения о предсуществующей множественности факторов развития. Как мы увидим ниже, механика развития в начальном периоде своего становления находилась под влиянием идей преформационного характера. Спор между преформационными и эпигенетическими воззрениями переключился, следовательно, с вопроса о предсуществовании признаков в готовом виде на вопрос о предсуществовании факторов, их определяющих, т. е. был перенесен в область проблемы детерминации.

Каждый раз при постановке вопроса о детерминации необходимо иметь совершенно ясное представление об объекте детерминации, т. е. каждый раз ставить вопрос о том, что именно детерминруется. Этот вопрос может быть рассмотрен с двух точек зрения.

Каждый раз при постановке вопроса о детерминации необходимо иметь совершенно ясное представление об объекте детерминации, т. е. каждый раз ставить вопрос о том, что именно детерминруется. Этот вопрос может быть рассмотрен с двух точек зрения.

Во-первых, может идти речь о детерминации развития либо всего организма, либо отдельного органа, ткани, клетки и т. д. Решение вопроса о детерминации развития организма в целом не решает вопроса о детерминации отдельных частей; детерминация области тела или зачатка органа не определяет еще детерминации клеток, в него входящих, и наоборот. Во-вторых, может идти речь о детерминации различных видов дифференциации (см.: Светлов, 1978, т. 1, гл. 3). Они могут детерминироваться в разное время и различными факторами. Кроме того, можно говорить о детерминации темпов роста.

Если вопрос очерчен вышеуказанным образом, то в отношении того или иного акта развития могут быть поставлены следующие вопросы: 1) когда происходит детерминация, 2) на какой срок и до какого определенного пункта детерминируется процесс и 3) каким образом детерминация осуществляется. Последний вопрос, конечно, самый трудный. Сопоставление же ответов на эти вопросы в отношении различных конкретных явлений развития должно дать материал для решения вопроса о существовании детерминации, т. е. в конечном счете для теории развития.

Прежде чем пойти дальше, ознакомимся с некоторыми рабочими понятиями экспериментальной эмбриологии. Прежде всего — это понятия проспективного значения и проспективной потенции. Проспективным значением называют судьбу того или иного зачатка при данных условиях развития. Так, разные участки на поверхности бластулы амфибий имеют разную судьбу. Мы можем предсказать, в какую область тела попадет каждый участок яйца и в развитии какого органа он примет участие. Нормальная судьба каждого участка поверхности бластулы и будет его проспективным значением. Если комплекс причин, необходимых для реализации этой судьбы, заключен в самом зачатке, мы говорим, что он детерминирован. Однако для объяснения явлений детерминации это понятие явно недостаточно. Его нужно дополнить другим, именно понятием проспективной потенции. Под проспективной потенцией понимается весь круг возможностей, свойственных данному участку развивающегося организма. Это, так сказать, весь арсенал формативных способностей того или иного изучаемого нами участка тела, которые могут быть реализованы в условиях эксперимента. Иногда оба эти понятия совпадают в приложении к некоторым объектам. Если бы так было всегда, не было бы нужды в различении этих понятий. Но чаще всего они не совпадают. На яйце морского ежа можно с первых шагов развития установить различие между проспективным значением и проспективной потенцией его частей. На стадии двух бластомеров по отношению к каждому из них мы можем сказать, что его проспективное значение является определенным, т. е. из каждого бластомера развивается половина личинки: из одного бластомера развивается правая, из другого — левая половина. Если искусственно разделить эти два бластомера, оказывается

что каждый из них образует маленького цельного плютея. Это доказывает, что проспективная потенция каждого бластомера оказалась больше, чем его проспективное значение. То, что в нормальных условиях дает половину зародыша, будучи подвергнуто экспериментальному воздействию, может дать и целого зародыша. В общем можно сказать, что проспективная потенция близка к понятию о наследственно (генотипически) обусловленных возможностях организма, а проспективное значение охватывает ту их часть, которая в данных условиях (фенотипически) реализуется в онтогенезе. Отсюда можно видеть, что понятие детерминации относится прежде всего к фенотипу, который детерминируется в каждом реальном случае на основе генотипической потенции (о соотношении между детерминацией и потенцией см. ниже, с. 62).

## 2. МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ДЕТЕРМИНАЦИИ

Рассмотрим экспериментальные методы изучения детерминации. Их можно разбить на две группы: хирургические и физиологические методы.

Использование методов хирургического вмешательства в нормальное течение развития наиболее характерно для классической механики развития, основателем которой был В. Ру. Аналитические эксперименты в этой области могут быть подразделены следующим образом.

1. Удаление и повреждение частей. Эта наиболее многочисленная группа опытов имеет целью проследить степень зависимости частей развивающегося организма. Если опыт состоит в выключении тем или иным способом части зародыша, то он носит название опыта дефекта. Исходом этого опыта может быть либо нормальное развитие, если вслед за поражением происходит регенерация, либо — дефект (отсутствие удаленной части) в пораженном месте. Таким образом, опыт дефекта основан на наличии или отсутствии регенерации на той или иной стадии развития. Как мы увидим, действительно, степень регенеративного эффекта связана с явлениями детерминации. Во многих случаях опыт дефекта прямо говорит о совершившейся локализации и детерминации определенных зачатков, которые не обнаруживаются иными методами (см., например, опыты с *Dentalium* — с. 34). Таким образом, при оценке опыта дефекта можно: 1) учитывать наличие или отсутствие регенерации, что само по себе является важным показателем физиологического состояния зародыша, и 2) на основании того, что именно отсутствует (в случае, если регенерация не происходит), судить о том, насколько далеко зашло расчленение зародыша на зачатки к моменту операции. Другой модификацией опыта удаления частей является опыт изоляции, когда либо весь зародыш разделяется на части (например, дробящееся яйцо — на бластомеры) и проводится исследование изолированных частей, либо выделяется какая-нибудь его часть, судьба

которой в изолированном состоянии является объектом исследования. В последнем случае часто применяется эксплантация, используемая при культивировании тканей вне организма. Предполагается, что если изолированная часть детерминирована, то она в условиях эксплантации даст то же самое, что и в организме; если же судьба ее оказывается иной, то можно говорить о новом акте детерминации, который произошел в экспериментальных условиях, или судить о степени индифферентности изолированной части на стадии экспериментального вмешательства.

Экспериментальная методика удаления частей очень разнообразна. Применяются: вырезание участков зародыша острыми инструментами, прижигание горячей иглой или особым прибором — термокаутером, перешнуровывание зародышей шелком или волосом, «уколы» в определенные точки тонкими параллельными пучками ультрафиолетовых лучей, воздействие веществ, растворяющих коллоиды, склеивающие клетки, и т. д. Следует иметь в виду, что исход опыта часто зависит от примененной методики, особенно там, где вопрос идет о регенеративном эффекте на той или иной стадии развития. Так, в случае применения методов изоляции регенеративный эффект оказывается часто более полным по сравнению с повреждением или умерщвлением частей, оставляемых на месте. Последнее происходит вследствие того, что регенеративный эффект может не проявиться за отсутствием необходимых стимулов в регенеранте.

2. П е р е м е щ е н и е ч а с т е й ( м е т о д ы т р а н с л о к а ц и и ). Эта группа опытов преследует ту же цель, что и первая, но этим путем удастся более точно установить степень зависимости частей друг от друга, а главное, проследить степень активного влияния одних частей на другие. В зависимости от объекта применяются различные методы транслокации. На ранних стадиях развития для изучения значения различных частей цитоплазмы яйца с успехом применяется центрифугирование. Этим путем нормальное расположение дифференцированных участков ооплазмы заменяется искусственным их расслоением по удельному весу. На более поздних стадиях особенно широко применяется метод трансплантации, которому мы обязаны наиболее эффективными результатами в изучении детерминации. Пересаженная в необычное место часть зародыша может продолжать развиваться после пересадки без изменения («развитие по донору»); в этом случае можно сказать, что она детерминирована. Если же после пересадки в дальнейшем развитии можно заметить изменения или переключение развития совсем на другой путь («развитие по реципиенту»), то тем устанавливается недетерминированное состояние трансплантата и детерминирующие влияния на него со стороны реципиента. Наконец, и трансплантат может оказывать влияние на клетки зачатков или тканей реципиента, переключая или видоизменяя путь их развития. Перемещение частей и необычный контакт друг с другом различных зачатков могут быть достигнуты

также методом эксплантации: соединение вынутых кусочков зародышей друг с другом и помещение их в условия культуры вне организма открывает широкие возможности по изучению детерминирующего воздействия их друг на друга.

Несколько особняком стоит метод имплантации. Он состоит в помещении изолированных частей зародышей (или целых зародышей) в полости других зародышей или сформированных организмов, врачивании их в зародышевые оболочки и т. д. Эта методика занимает промежуточное положение между трансплантацией и эксплантацией. От первой она отличается тем, что изолированная часть не входит в состав другого организма, т. е. мы не получаем при этом химеры. От эксплантации эта методика отличается тем, что средой в данном случае является не индифферентный мертвый субстрат, а среда живого организма, которая может оказаться отнюдь не нейтральной в смысле детерминирующих воздействий. В качестве примеров имплантаций можно указать помещение частей зародышей в бластоцель других зародышей (Мангольд, 1933), культивирование их в полости глазного яблока (Dürken, 1926; Kutsche, 1929), помещение в полость тела сформированных животных и т. д. Особое значение метод имплантации приобрел при изучении механизма развития высших позвоночных. Предложенная Гуддли (Hoadley, 1924) методика пересадки частей зародышей птиц и млекопитающих в зародышевую оболочку (хориоаллантоис) приобрела значение главного метода изучения детерминации у этих животных (эту методику обычно называют интерплантацией).

Физиологические методы изучения детерминации вошли в употребление совсем недавно. Особое значение имеет изучение внешних факторов, модифицирующих развитие. Сама постановка такого рода экспериментов столь же стара, как механика развития; воздействие разного рода солями, ядовитыми веществами, искусственное получение всевозможных уродств при помощи внешних воздействий практиковалось даже до разработки методов хирургического вмешательства; такого рода тератологические эксперименты с зародышами цыпленка производил уже Э. Ж. Сент-Илер (St.-Hilaire, 1830).

Путем физико-химических воздействий удавалось произвести разъединение частей зародыша, иначе не осуществимое. Например, применение солей лития и других сильно действующих средств дало возможность отделить эктодерму от энтодермы у зародышей иглокожих и амфибий; гаструляция при этом идет извращенным путем, а именно получаются экзогаструлы с энтодермой, вывернутой наружу (рис. 1). Действием различных вредных факторов может быть вызвано несхождение друг с другом медуллярных валиков у зародышей амфибий, т. е. экспериментально получено уродство, известное под названием *spina bifida* (раздвоенный хребет) и т. д.

Но совсем другое значение приобрел метод воздействия внешними факторами в руках Чайлда, Стоккарда, Гольдшмидта, Кюна и ряда других исследователей. Обнаружено, что изменения чувствительности к внешним агентам разных зачатков в разные периоды имеют закономерный ход; максимальная чувствительность связана при этом с периодом детерминации. Таким образом, использование внешних воздействий получило значение важного метода в разработке проблемы детерминации.

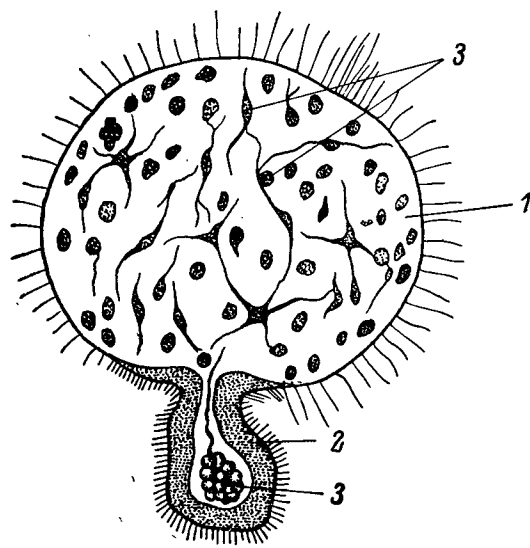


Рис. 1. Экзогастрола морского ежа при развитии в растворе хлористого лития. По: Herbst, 1893.

1 — эктодерма, 2 — энтодерма, 3 — мезенхима.

Кроме вредного и модифицирующего действия внешних факторов, в настоящее время приобретают все большее значение методы определения физиологических констант в различных пунктах зародыша, т. е. изучение химизма, электрических токов, коллоидного состояния и т. д. Например, метод определения восстановления метиленового синего и других прижизненных красителей в различных blastomeres и областях зародыша дает превосходные результаты, совпадающие с данными хирургических методов (Child, 1914, 1915, 1916; Brachet, 1923, 1940a—1940d; Spek, 1934; Ries, Gersch, 1935—1936; Watanabe, 1935; Стрелин, 1943). Метиленовый синий при восстановлении переходит в бесцветное вещество (лейкосоединение); таким образом, этот процесс очень легко наблюдать. Хотя физиологический смысл этого явления еще не вполне ясен, но вряд ли можно сомневаться, что обнаруженные различия в скорости обесцвечивания различных частей зародыша

так или иначе стоят в тесной связи с обменом веществ. Оказалось, интенсивность и характер обмена веществ тесно связаны с явлениями детерминации, что можно было предполагать заранее. Эти исследования ведут к познанию характера обмена веществ в клетках и тканях зародыша. Поскольку зародыш на каждой стадии развития представляет собою комплексное целое, части которого могут иметь различный обмен, главное значение для проблемы детерминации имеет физиологическая характеристика именно этих различий. Техника определения газового обмена сделала в XX в. большие успехи. Особый интерес имеет введенная в эмбриологию Нидхемом (Needham, Boell, 1939) микрометодика с применением так называемого картезианского поплавка. Это ультрамикроманометр, допускающий измерение газового обмена объектов, размер которых в 1500—2000 раз меньше, чем требующийся для таких определений обычным прибором Варбурга. Этот метод допускает измерение газового обмена в изолированной спинной губе blastopore амфибий и аналогичных объектах.

Данное направление исследований чрезвычайно многообещающе, поскольку делает возможной совершенно новую постановку вопросов, связанных с детерминацией, по сравнению с той, которую допускает хирургическая методика. Здесь может идти речь не только об определении зависимости или независимого характера развития, а также наличия или отсутствия влияния извне на развитие зачатков, но может быть вскрыта и более интимная сторона причинного механизма развития. Тем не менее данные, полученные хирургической методикой, являются все же основой сведений о детерминации.

### 3. ДЕТЕРМИНАЦИЯ НА РАННИХ СТАДИЯХ ЭМБРИОГЕНЕЗА

Начнем рассмотрение вопросов детерминации с опытов, производимых на яйцах животных во время дробления и до дробления. Здесь акты детерминации отличаются своеобразием; к тому же именно под влиянием экспериментального изучения ранних стадий эмбриогенеза формировалась сама проблема детерминации и ветвь эмбриологии, названная В. Ру механикой развития.

Начало экспериментальному анализу явлений детерминации положил В. Ру. В 1884 г. он произвел опыт, который состоял в следующем: в яйце лягушки на стадии двух blastomeres один из них убивался горячей иглой. В результате получалась ровно половина зародыша, у которого на стадии гастроляции и позднее были налицо только либо правая, либо левая сторона. Получались также зародыши, состоявшие из передней или задней половины; это доказывало, что первая борозда дробления может проходить различно в отношении осей тела (рис. 2). Результаты этого опыта, а также некоторых аналогичных, привели Ру к построению так называемой мозаичной теории развития. Он предположил, что в яйце имеются зачатки всех органов и тканей сформированного орга-

низма; в процессе деления клеток зародыша происходит постепенное разделение этих зачатков. Если вся яйцевая клетка тотипотентна, т. е. обладает возможностью создать целый организм, то половина яйцевой клетки (один из бластомеров) может образовать только половину организма. Когда из двух бластомеров получается четыре, то в каждом из них заключена уже только одна четверть

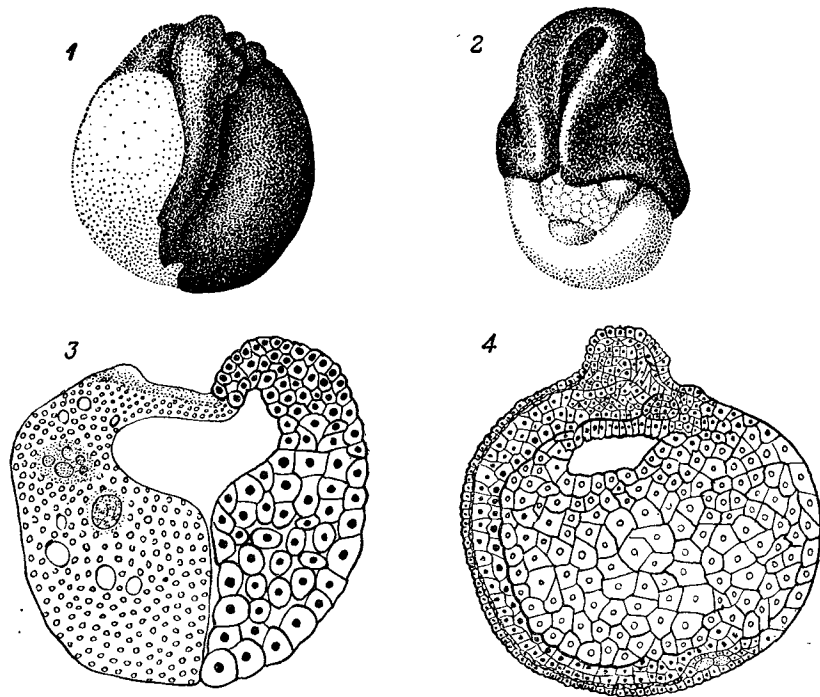


Рис. 2. Опыт В. Ру. Прокалывание одного из двух бластомеров яйца лягушки горячей иглой. Половинные зародыши. По: Roux, 1888.

1 — развилась правая половина тела, первая борозда дробления разделила зародыш сагиттально; 2 — развилась передняя половина тела, первая борозда дробления прошла под прямым углом к сагиттальной плоскости; 3 — разрез через половинную бластулу; 4 — разрез через зародыш, сходный с изображенным на фиг. 1.

будущего организма, и т. д. Таким образом, потенция ограничивается с каждым шагом развития; при этом единственным реальным шагом развития, согласно этой теории, следует считать деление клеток. Яйцо с точки зрения этой теории представляет собой мозаику предсуществующих зачатков, а развитие — прежде всего распределение материала этих зачатков по клеткам. Деление клеток осуществляет распределение факторов развития, заключенных в хроматине ядра каждой клетки.

Эта теория была вслед за В. Ру развита и углублена А. Вейсманом (Weissmann, 1892). Довольно скоро обнаружилась ее полная

беспомощность, и теперь она совершенно оставлена. Уже Ру, работая с другими организмами и с другими стадиями развития, отказался от мозаичной теории или во всяком случае ее сильно ограничил. Им было показано, что впоследствии половинные зародыши лягушки могут превращаться в целых путем процесса, который он назвал постгенерацией (Roux, 1888). По существу это не что иное, как регенерация, несколько запаздывающая, так как зародыши более ранних стадий не регенерируют (вероятно, в силу того, что регенеративный эффект там заторможен). Мозаичная теория оказала длительное и очень сильное влияние на всю биологию и прежде всего сказалась на всем дальнейшем пути развития экспериментальной эмбриологии. Это произошло потому, что, когда в конце прошлого столетия область механики развития стала очень интенсивно разрабатываться, экспериментальные исследования принесли сначала результаты, которые как будто бы говорили в пользу преформационного образа мыслей, характерного для сторонников теории Ру—Вейсмана.

Было открыто так называемое детерминативное дробление у целого ряда беспозвоночных, как гребневики, нематоды, кольчатые черви, моллюски, ракообразные, асцидии и некоторые другие группы беспозвоночных. Оказалось, что детерминация, т. е. бесповоротное определение судьбы, происходит уже в бластомерах дробящегося яйца, и опыты Ру с яйцами лягушек нашли, казалось, не только подтверждение, но самое блестящее и неожиданное развитие. Оказалось, что у упомянутых беспозвоночных достаточно удалить один какой-нибудь бластомер, скажем, на стадии 24 бластомеров, чтобы личинка или организм были уже дефектны. Образуется дефект на том месте, из которого изъят бластомер. Опыт дефекта в этих случаях дает положительный и четкий ответ. Целлюлярная детерминация, предполагавшаяся теорией Вейсмана чисто гипотетически, оказалась как будто реализованной в природе, а основное ее требование — неизменное совпадение проспективного значения и потенции — как будто выполнено. Однако дальнейшее изучение дробления привело скорее к обратному выводу.

Опыты по изоляции бластомеров, «прижиганию» отдельных бластомеров тончайшими пучками ультрафиолетовых лучей на различных стадиях дробления или повреждению их иными способами дают у разных животных неодинаковый результат на разных стадиях дробления. Во многих случаях вслед за удалением той или иной группы бластомеров наступает регуляция, т. е. опыт дефекта дает отрицательный результат, и получаются совершенно нормальные зародыши. Соответственно этому различают два типа дробления: м о з а и ч н ы й (детерминативный по Конклину) и р е г у л я т и в н ы й. Такое разделение возможно, хотя чрезвычайно условно и нуждается в оговорках. В общем можно сказать, что в природе нет развития, в котором не было бы обнаружено явление регуляции и, с другой стороны, нет таких систем, регулятив-



ные возможности которых были бы беспредельны. Оставленная ныне мозаичная теория послужит нам как бы трамплином для изложения и освещения фактов, имеющих очень важное значение в эмбриологии.

**Равнозначность ядер зародыша.** Развитие круглых червей (*Nematoda*) долго считалось оплотом мозаичной теории. У них было открыто детерминативное дробление с одной особенностью, которая как бы была предсказана теорией Вейсмана. По этой теории нужно ожидать неравнонаследственных делений, и поскольку соответственно этой теории наследственное вещество содержится в ядре, нужно было ожидать, что с каждым шагом развития происходит какая-то дифференциация в ядрах. Эту дифференциацию в ядрах во время дробления искали все экспериментаторы в течение целых десятилетий, но она почти нигде не была найдена. Но уже вскоре после опубликования теории Вейсмана, во время ее наибольшего расцвета, были открыты некоторые явления в дроблении у аскарид, которые не только гармонировали с теорией Вейсмана, но были прямо как бы предсказаны ею (Boveri, 1891—1892, 1899, 1910a, 1910b). Речь идет о так называемой диминуции хроматина, которая происходит при дроблении яйца аскариды. Дробление у аскариды происходит следующим путем. Сначала яйцо делится на два бластомера, затем в каждом из этих бластомеров возникает фигура деления ядра, причем фигуры деления ядра расположены под прямым углом друг к другу (рис. 3). Благодаря этому уже на стадии двух бластомеров обе клетки можно отличить друг от друга; тот бластомер, в котором фигура деления направлена вдоль будущей длинной оси зародыша, оказывается бластомером, из которого впоследствии, по выделении из него других зачатков (хвостовой эктодермы, части мезодермы и энтодермы), развивается гонада. Он располагается сзади и обозначается  $P_1$  (его потомки, содержащие половой зачаток, обозначаются последовательно  $P_2, P_3, \dots$  и т. д.); передний бластомер содержит только зачатки будущей эктодермы ( $AB$ ). Благодаря такому расположению веретень зародыши на стадии 4 бластомеров имеет форму молотка. Головку этого молотка составляют бластомеры  $A$  и  $B$ . Вслед за ними идет бластомер, обозначаемый индексом  $EMSt$  и заключающий в себе энтодерму ( $E$ ), большую часть мезодермы ( $M$ ) и зачаток ротовой выстилки ( $St$  — стоматобласт). Бластомер  $P_2$  образует хвостовую эктодерму и весь комплекс первичных половых клеток. Из бластомеров  $A$  и  $B$  образуется почти вся эктодерма. Затем молотообразная фигура складывается в ромб и продолжает дробиться.

Замечено, что уже на стадии 2 бластомеров оба бластомера при образовании хромосом ведут себя неодинаково. Бластомер  $P_1$  образует сплошные хромосомы, а  $AB$  и впоследствии все остальные бластомеры (за исключением полового) при делении образуют хромосомы, распадающиеся на ряд мелких фрагментов, кроме своих дистальных концов. Эти дистальные участки не входят в состав будущего ядра, попадают в цитоплазму и там растворяются

(см. рис. 3, 3, 4). Уменьшение количества хроматина в соматических клетках и получило название диминуции. На стадии 4 бластомеров мы видим также, что процесс диминуции замечается в трех

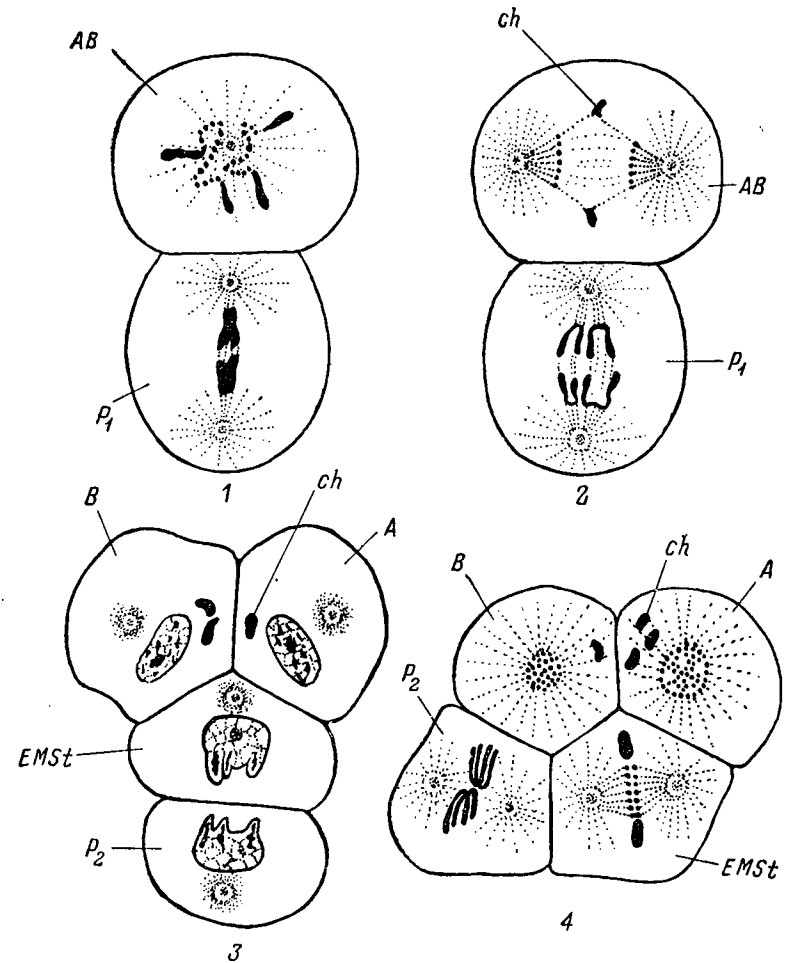


Рис. 3. Схема дробления яйца аскариды (*Ascaris megalocephala* var. *univalens*). По Бовери из: Schleip, 1929.

1, 2 — стадия двух бластомеров, вид с разных сторон, диминуция хроматина в митозе соматического бластомера  $AB$ ; 3 — стадия четырех бластомеров, Т-образная стадия; 4 — ромбовидная стадия, диминуция в эктодермальных ( $A$  и  $B$ ) и в энтомезоостомедеальном ( $EMSt$ ) бластомерах.  $ch$  — хромосомы.  $P_1, P_2$  — половой зачаток.

клетках ( $A, B$  и  $EMSt$ ), а в четвертой ( $P_2$ ) ее не наблюдается. Эти факты были восприняты как наглядное доказательство вейсмановского построения. Самое удивительное, что они воспринимаются так часто и до сегодняшнего дня. Процесс диминуции у аскарид

трактовался таким образом: только клетки *P*, совокупность поколений которых получила название зародышевого пути, обладают ненарушенной идиоплазмой, там остаются целые хромосомы со всей полнотой наследственных свойств; а все остальные клетки утрачивают частично свои наследственные факторы, вследствие чего потенция их уменьшается. И так как это происходит при каждом делении соматических клеток, то уменьшение потенции прогрессирует с каждым шагом развития и приводит к тому, что между половой клеткой и клетками любой ткани возникают принципиальные различия.

Но еще Бовери (Boveri, 1910a) показал, что дело происходит совсем не так, что фактором, определяющим различие в характере кариокINETических фигур в разных бластомерах, являются не хромосомы, а та цитоплазма, в которую они попадают, т. е. наличие или отсутствие диминуции у аскарид определяется положением бластомера в зародыше. Бовери доказал рядом экспериментальных исследований, что цитоплазма яйца аскариды представляет собой как бы совокупность отдельных слоев с различными свойствами. В общем полярность яйца сводится к тому, что от анимального полюса к вегетативному существует постепенное количественное изменение каких-то свойств цитоплазмы, имеющих решающее значение в детерминации ряда процессов (рис. 4, 1). Какие именно это свойства, Бовери ближе не определил. Это положение Бовери, как мы дальше увидим, имеет много общего с теорией Чайлда.

Бовери доказал, что процесс диминуции хроматина не происходит в том ядре, которое попадает в область вегетативного полюса, и, наоборот, любое ядро, попадающее в другие участки цитоплазмы, неизбежно претерпевает диминуцию. Следовательно, определяющим фактором являются, согласно этому представлению, не хромосомы, т. е. не Вейсмановская наследственная субстанция — идио-плазма, а свойства той области цитоплазмы яйца, в которую попадает ядро. Это доказывается при помощи опытов с центрифугированием. При быстром вращении яиц аскариды в центрифуге (до 3 тыс. оборотов в минуту в течение 10 мин.) наблюдаются некоторые аномалии в развитии; они могут быть весьма различными в зависимости от направления центробежной силы относительно оси развивающегося яйца. Если центробежная сила действует на яйцо в направлении с анимального полюса на вегетативный, оно принимает эллипсоидную форму (рис. 4, 3). Длинная ось яйца поэтому искусственно смещается, и тем самым изменяется направление веретена. Первое веретено дробления в нормальном яйце расположено в направлении оси, соединяющей анимальный и вегетативный полюсы. Если яйцо несколько уплощено в направлении своей главной оси, то веретено дробления ложится перпендикулярно к нормальному положению. Это происходит согласно известному правилу Гертвига, по которому яйцо и вообще любая клетка обыкновенно делятся перпендикулярно своей длинной оси.

Это чисто эмпирическое обобщение, которое действительно соответствует наблюдаемым отношениям. При центрифугировании получается иное распределение ооплазмы между бластомерами. В то время как при нормальном дроблении анимальная и вегетативная части ооплазмы располагаются в разных бластомерах, после центрифугирования вегетативная цитоплазма, естественно, распределяется равномерно между обоими бластомерами. При этом,

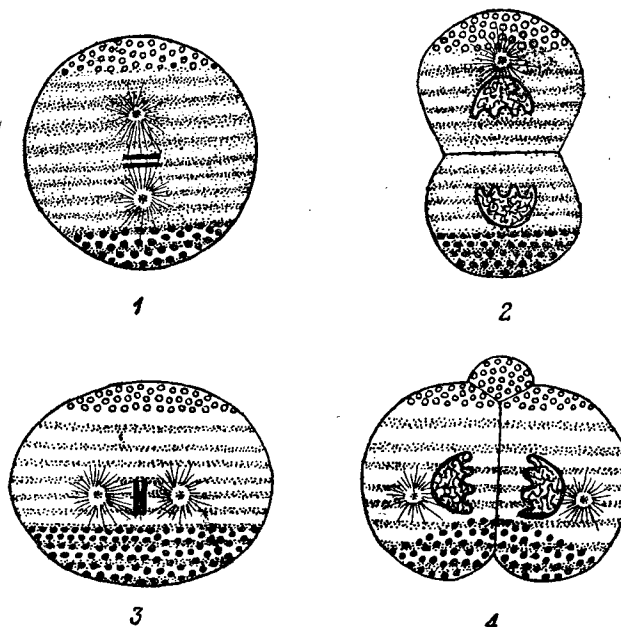


Рис. 4. Дробление нормального (1, 2) и центрифугированного в направлении морфологической оси (3, 4) яйца аскариды. По Бовери из: Schleip, 1929.

В том и другом видно градиентное распределение слоев цитоплазмы согласно гипотезе Бовери. На фиг. 4 сверху безъядерный кусок цитоплазмы между бластомерами, который часто образуется при центрифугировании.

соответственно теории Бовери, процесс диминуции должен измениться. По его представлению, диминуции не подлежит ядро, попадающее в область вегетативного полюса; при нормальном дроблении за счет этой области возникает бластомер  $P_1$ . В приведенном опыте соответствующая часть цитоплазмы распределяется равномерно между обоими бластомерами; следовательно, нужно ожидать, что диминуция должна отсутствовать в потомках обоих бластомеров. Так оно и наблюдается в действительности: когда образуется следующая стадия (4 бластомера), то только в тех двух бластомерах, в которые попадает ооплазма анимальной области, наблюдается диминуция (рис. 5). Из вегетативных же бластомеров получается два комплекса клеток *P*. Это не единственное доказа-

тельство представлений Бовери. В пользу решающего значения цитоплазмы в процессе диминуции в хромосомах аскариды говорит также изучение развития яиц, в которые вместо одного сперматозоида проникло 2 или несколько, т. е. в случаях полиспермии.

Добавим, что процесс диминуции — это исключительное явление, которое даже в группе круглых червей удалось найти лишь у некоторых видов аскариды.<sup>1</sup> Крупные хромосомы аскарид представляют собой целые комплексы единиц, гомологичных хромосомам других животных. Кроме того, нет никаких оснований предполагать, что в дистальных концах «сверххромосом» аскариды содержатся наследственные факторы. Мы знаем теперь, что наследственные единицы — гены — локализируются не в гетерохроматине, а в неокрашивающейся части хромосом (эухроматин), так что явления диминуции нельзя истолковывать в духе мозаичной теории. Можно признать, что это редкий и очень своеобразный случай дифференциации ядер во время дробления. Но смысл этого явления в свете современных данных остается довольно загадочным.

Ознакомимся еще с некоторыми доказательствами того, что распределение ядерных факторов и последовательность делений ядер не играют никакой роли в дифференциации. В этом отношении чрезвычайно демонстративным является опыт со сдавливанием яиц морского ежа (Driesch, 1892; Dürken, 1919, и др.). Если яйцо морского ежа заставить развиваться в сдавленном состоянии под покровным стеклом, то расположение blastомеров становится совершенно атипичным. Нормальное дробление происходит так: яйцо делится сначала на 4 одинаковых по величине blastомера. Каждый из этих blastомеров делится еще раз — получается 8 blastомеров, из которых анимальная четверка несколько меньше по величине. Эти вновь возникшие blastомеры называются мезомерами, а дающие им начало — макромерами. Клетки расположены на стадии 8 blastомеров в два этажа. Если заставить яйцо развиваться под давлением, направленным с анимального полюса на вегетативный, то переход от стадии 4 к стадии 8 blastомеров происходит совершенно иначе: все клетки делятся в одной плоскости, так что яйцо на стадии 8 blastомеров приобретает вид пластинки. При этом клетки располагаются иначе, чем при развитии яйца в нормальных условиях, т. е. четверка blastомеров анимальной области (мезомеры) располагается по краям, а макромеры располагаются ближе к центру (рис. 6). Легко видеть, что при новых условиях (экспериментальных) расположение blastомеров совершенно иное,

<sup>1</sup> Кроме рода *Ascaris*, явления, напоминающие диминуцию, описаны у нематоды *Rhabditis* (Schleip, 1912). Сходное явление наблюдалось при дроблении яйца мухи *Myastor* (Hegner, 1915). Вильсон (Wilson, 1910) относит к диминуции явления, наблюдаемые при созревании яиц жука-плавунца (*Dytiscus*) и некоторых бабочек. Можно сблизить с диминуцией чрезвычайно своеобразные процессы в ядрах во время дробления яиц мухи *Sciara*; полное количество хромосом остается у них только в blastомерах, образующих половую зачаток; в прочих blastомерах число хромосом оказывается уменьшенным.

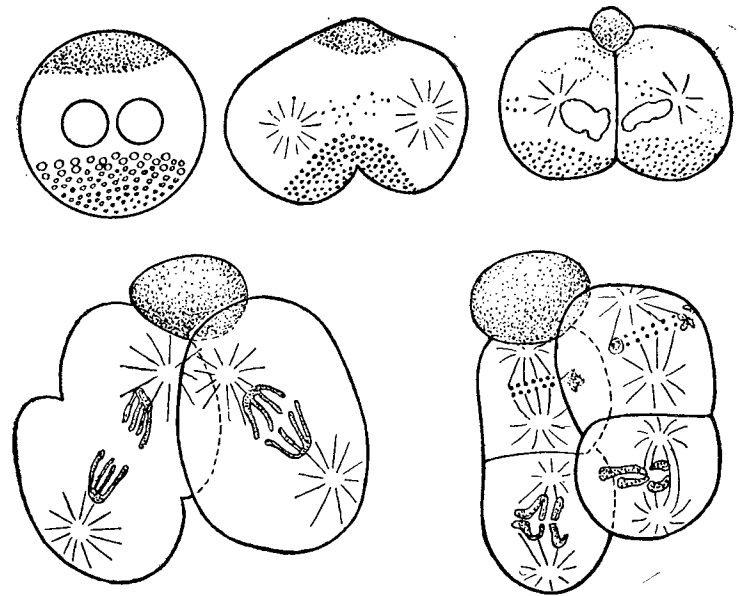


Рис. 5. Дробление и диминуция хроматина в центрифугированных яйцах аскариды. По Хог из: Гексли, де Бер, 1936.

На анимальном полюсе при центрифугировании в направлении главной оси яйца отделяется комочек плазмы. Внизу — диминуция в верхних blastомерах и ее отсутствие в обоих нижних.

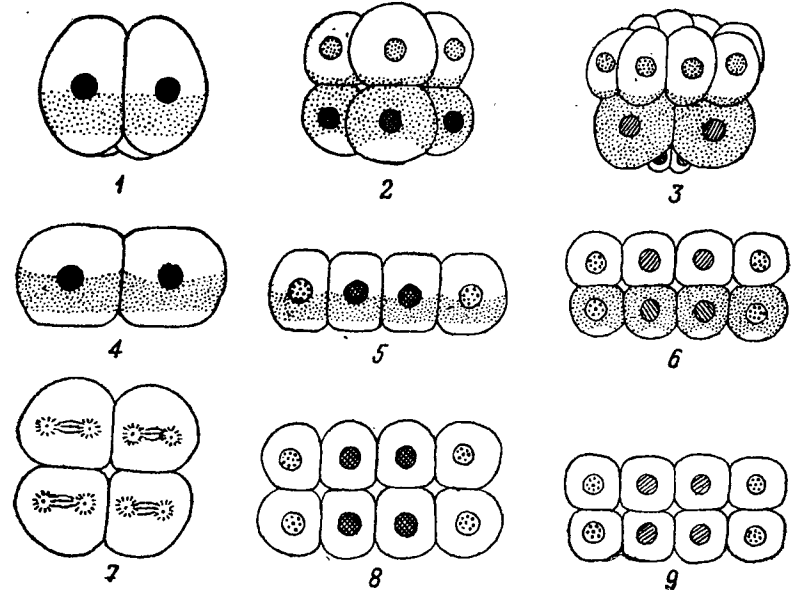


Рис. 6. Дробление яиц морского ежа под давлением. По: Dürken, 1919.

1—3 — нормальное дробление; 4—6 — дробление под давлением, вид сбоку; 7—9 — то же, вид сверху. Пигментация цитоплазмы обозначена точками; гомологические ядра обозначены одинаковой штриховкой.

и с каждым шагом дальнейшего дробления различие между нормальным и экспериментальным яйцом должно все возрастать. Так оно и есть на самом деле. Если бы таким же образом мы произвели анализ стадий 16 и 32 бластомеров, то нашли бы, что различие в расположении бластомеров друг относительно друга между нормальным яйцом и яйцом, развивающимся под давлением, — еще больше.

Если бы дифференциация зародыша имела своей причиной то или иное закономерное распределение ядерного вещества, что постулируется мозаичной теорией, то из такого зародыша не могло бы получиться нормальной личинки; должна была бы произойти полная перетасовка зачатков, если бы они были на этих стадиях развития локализованы в ядре и в виде мозаики распределялись бы по бластомерам. На самом деле этого не наблюдается. Если провести дробление яйца под давлением, а потом снять давление, то из этого яйца разовьется совершенно нормальная личинка морского ежа, которая может претерпевать и нормальный метаморфоз.

Сдавливание яиц амфибий в трубках и между стеклами относится к самым старым опытам механики развития (Pflüger, 1883; Vogt, 1884). Впоследствии эти опыты были повторены рядом авторов, и результаты оказались те же, что и для морских ежей: получались нормальные личинки при любых относительных положениях ядер в бластомерах и при любой последовательности их деления (рис. 7).

Очень важно, что аналогичные результаты были получены и в опытах с дроблением под давлением у кольчатых червей *Nereis* (Wilson, 1896), немуртин (Yatsu, 1910a), моллюсков (Browne, 1910). Дробление у упомянутых животных относится к нерегулятивному (мозаичному) типу, как у гребневиков и нематод. Однако анархическое расположение ядер, возникающее при дроблении сдавленных яиц, не приводит к аномалиям; получают совершенно нормальные личинки, и только количество бластомеров в разных квартетах отличается от наблюдаемого во время нормального развития. Только у асцидий *Ciona* были получены атипичные личинки (Morgan, 1910a); но это связано, вероятно, с тем, что при сдавливании получается перегруппировка не только ядер, но и цитоплазматических материалов яйца, которые, как мы увидим ниже, локализованы у асцидий с большой точностью еще до начала дробления.

Чрезвычайно точным доказательством эквивалентности ядер зародыша и отсутствия неравнонаследственных митозов во время развития служит опыт Шпемана (Spemann, 1928) с перетяжкой яйца тритона. Этот опыт состоял в следующем: на оплодотворенное яйцо тритона, до дробления, накладывалась лигатура. Лигатурой служил тонкий волос. Яйцо у тритона довольно крупное, так что это не представляет больших технических трудностей. Из сферического яйца получается бисквитообразная фигура (рис. 8). При

перетяжке яйца можно сохранить цитоплазматический мостик между обеими половинками. Ядро, разумеется, находится в одной из этих половинок. Та половинка яйца, в которой находится ядро, начинает дробиться, другая остается пассивной, так как цитоплазма без ядра обычно делиться не может.<sup>2</sup> На стадиях дробления одной половины до 32 бластомеров изменением натяжения лигатуры

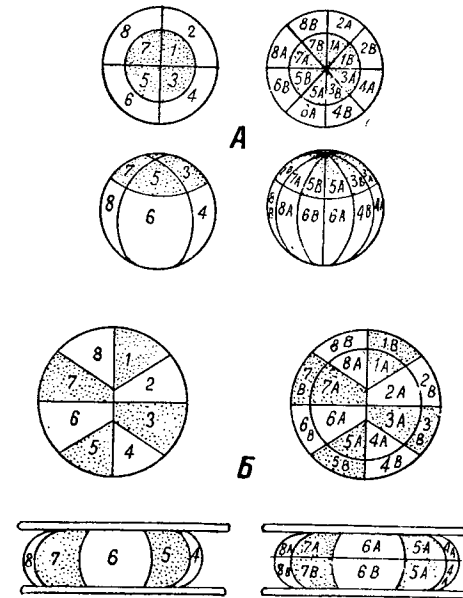


Рис. 7. Измененное распределение ядер в яйцах лягушки при дроблении под давлением. Из: Гексли, де Бер, 1936.

А — нормальные яйца; Б — под давлением (вид сверху и сбоку; слева — стадия 8, справа — 16 бластомеров). Гомологические клетки имеют одинаковые обозначения.

Шпеману удалось достигнуть перехода одного из ядер дробящейся половины яйца тритона в безъядерную часть. Тогда и эта часть тоже начинала дробиться. Если волосная лигатура была наложена в сагиттальной плоскости зародыша, то происходило нормальное дальнейшее развитие, и обе половины перешнурованного яйца давали совершенно нормально сформированных личинок. Этот опыт с полной очевидностью доказывает, что ядро еще не дробившегося яйца и ядра на стадии 16 бластомеров морфогенетически

<sup>2</sup> Однако на яйцах морских ежей и аннелиды *Chaetopterus* удалось получить дробление безъядерных участков цитоплазмы после активации их морской (гипертонической) водой. У морских ежей в некоторых случаях эти «партеногенетические» безъядерные обрывки цитоплазмы образовывали довольно полное подобие бластул из большого числа безъядерных клеток (Haguey, 1936, 1938, 1939).

равноценны, т. е. ядро яйца можно заменить ядром любого blastomera на стадиях 4—16 blastomeres. На стадии 32 blastomeres перемещение ядра в недрающуюся часть уже не вызывает ее раз-

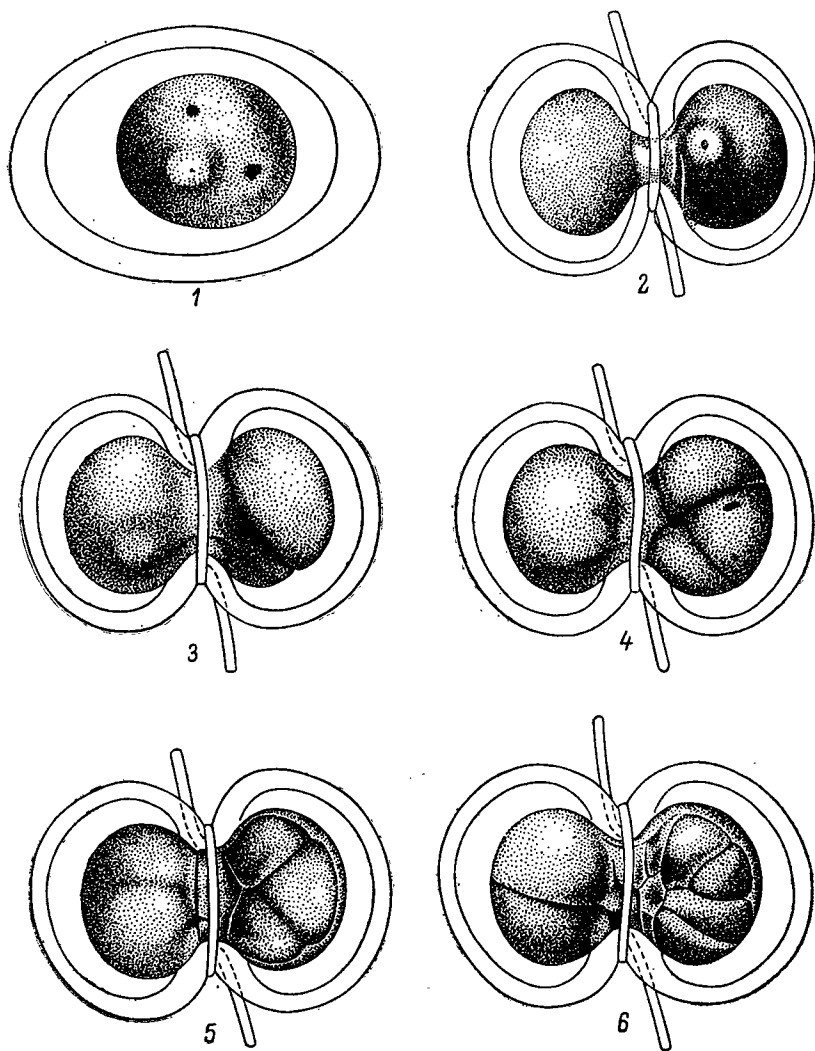


Рис. 8. Опыт перетяжки яйца тритона. По Шлеману из: Schleip, 1929.

1 — яйцо в капсуле, светлое пятно — место выделения редукционных телец, темные пятна — места вхождения сперматозоидов; 2—5 — дробление содержащей ядро части; 6 — начало дробления другой половины после миграции туда одного из ядер.

вития. Но очень трудно допустить, чтобы именно между стадиями 16 и 32 blastomeres происходило резкое качественное изменение в ядрах. Скорее всего, иной результат следует здесь объяснить

либо размерами ядер, величина которых на стадии 32 blastomeres становится недостаточной для «освоения» огромного объема цитоплазмы половины яйца, либо сама цитоплазма за истекший срок теряет реактивность.

Таким образом, данные физиологии развития совершенно определено и категорически говорят против мозаичной теории Ру и Вейсмана. О том же говорят и все результаты генетики. Уже давно Морган и ряд других исследователей пришли к заключению, что наследственные факторы, локализованные в ядре, отнюдь не распределяются мозаично по разным участкам организма во время развития, а представляют собой комплекс, который передается всем клеткам организма. Это следует как из анализа результатов скрещиваний, так и из цитологических исследований. Вообще, чем дальше идет изучение дробления, тем яснее, что термин «мозаичное дробление» только образно характеризует мыслимый тип процесса, но последний никогда не реализуется в чистом виде. Во всяком случае неравнонаследственного распределения ядерного вещества во время развития не происходит; следовательно, дифференциация должна наступать в силу каких-то других причин.

**Локализация зачатков в цитоплазме яйца.** Если гипотеза о неравнонаследственном делении ядер оказывается неприемлемой, совершенно естественно предположение, что дифференциация обусловлена особой структурой цитоплазмы, т. е. что зачатки органов и частей тела уже имеют свои корреляты в различных частях цитоплазмы яйца до дробления. Такого рода представление в общем имеет некоторые основания, но значение его как объясняющего принципа довольно ограничено. Во всяком случае, нет основания понимать структуру цитоплазмы яйца в преформационном духе, т. е. думать, что в ней уже имеются в готовом виде органообразующие зачатки и что она столь же сложно сконструирована, как и взрослый организм.

Можно считать установленным, что цитоплазма в яйцах всех животных неоднородна. Вдоль главной оси яйца свойства ооплазмы градивно изменяются. Часто также выражены билатеральная симметрия и дорсовентральная ось до дробления и даже до оплодотворения. Эти различия могут выражаться структурно и быть заметными оптически или же обнаруживаются лишь физиологически по различиям в чувствительности, окрашиваемости прижизненными красителями, отношению к индикаторам и другим реактивам и т. д. Почти всюду обнаружен на поверхности яйца кортикальный слой цитоплазмы, играющий очень важную роль на ранних стадиях морфогенеза: в нем происходят своеобразные перемещения ооплазмы, и его значение выступает в разных фазах дробления и при гастрюляции. Наконец, в ооплазме до дробления могут быть обнаружены обособленные участки с разным перспективным значением. Наличие этих структур теснейшим образом связано с проблемой детерминации, и в частности с тем типом дробления, который принято называть мозаичным.

Ознакомимся с некоторыми фактами ранней детерминации. Начнем с самого яркого примера явлений этого рода, именно с развития яйца некоторых асцидий. В цитоплазме яйца асцидии *Styela* путем тщательных прижизненных наблюдений удалось установить ряд зон (Conklin, 1905a, 1905b): до дробления тонкий наружный слой ооплазмы (кортикальный) имеет желтый тон;

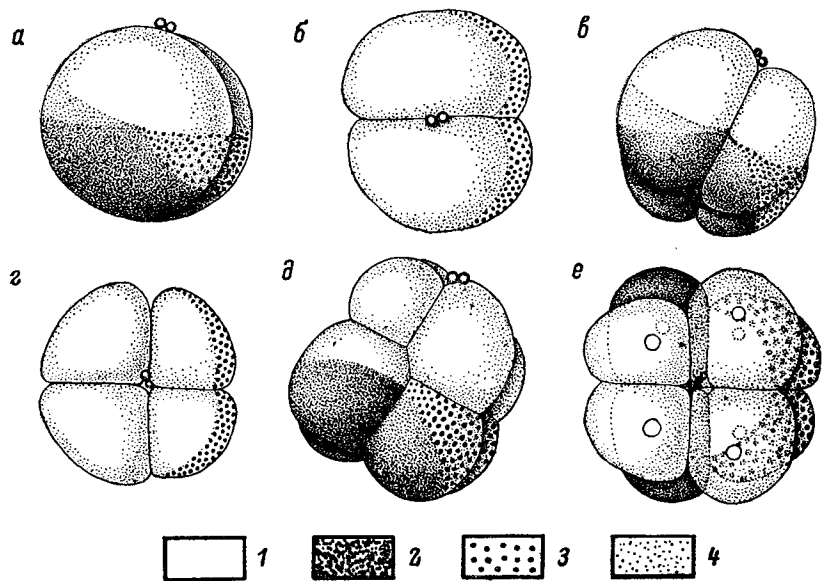


Рис. 9. Дробление яйца асцидии *Styela*. По Конклину из: Schleip, 1929. *a, б* — стадия двух blastомеров; *в, г* — стадия четырех blastомеров; *д, е* — стадия восьми blastомеров; *а, в, д* — вид слева; *б, г, е* — вид с анимального полюса. 1 — эктоплазма, 2 — энтоплазма, 3 — мезоплазма, 4 — хордо-нейроплазма.

под ним помещается голубовато-серая цитоплазма; возле анимального полюса располагается островок совершенно светлой цитоплазмы с хромосомами ядра, так что в исходный момент перед дроблением мы наблюдаем три сорта ооплазмы (рис. 9). В дальнейшем ядро мигрирует по направлению к вегетативному полюсу, а вместе с ним кортикальный слой (желтая ооплазма) как бы сползает к вегетативному полюсу; вскоре в области анимального полюса остается серая ооплазма, а желтая зернистая ооплазма занимает вегетативную половину и языками вдается в область серой ооплазмы. На следующей стадии вся желтая зернистая ооплазма сосредоточивается на вегетативном полюсе; здесь же лежит ядро яйца, а светлая ооплазма в виде тонкого диска ограничивает желтую зернистую ооплазму от серой. Ядра яйца и сперматозоида продельвают довольно сложные перемещения и оказываются в конце концов в центре яйца. Дальше желтая зернистая цитоплазма

собирается в виде полумесяца в одной стороне яйца, и над ней располагается узкая полоска светлой цитоплазмы. Напомним, что яйца амфибий развиваются довольно сходно с яйцом *Styela*, но у последней можно наблюдать большую дробность в распределении веществ в ооплазме. Против участка с желтой зернистой цитоплазмой на первых фазах дробления образуется другой участок цитоплазмы, тоже в виде полумесяца светло-серого цвета. К началу дробления, таким образом, в яйце асцидии дифференцируется ряд областей, морфологически отличимых друг от друга (рис. 10, 11) и соответствующих совершенно определенным зачаткам будущего организма. Часть ооплазмы, занимающая анимальную половину, получила название эктоплазмы (не по ее топографии, а потому, что из нее впоследствии образуется эктодерма). Противоположная область на вегетативном полюсе носит название энтоплазмы: из этого участка в будущем развивается вся энтодерма; из желтого полумесяца зернистой цитоплазмы развивается мезодерма, и он получил название мезоплазмы, а полумесяц, который лежит напротив мезоплазмы и имеет особым образом структурированную цитоплазму, является зачатком хорды и нервной системы; этот участок носит название хордо-нейроплазмы. Кроме того, в желтой плазме оказывается возможным различить по цвету более темную часть — зачаток мышц и более светлую — зачаток мезенхимы; в середине желтого полумесяца видны также два светлых пятна, которые являются зачатком мезенхимы хвоста личинки. Есть попытки биохимической характеристики различных сортов ооплазмы асцидии. Оказалось, что распределение окислительных ферментов в ооплазме ограничивается преимущественно миоплазмой (см. рис. 11). Довольно сложную систему различных плазм Шлейп (Schleip, 1929) представляет так:

Окраска ооплазмы	Происхождение	Судьба	Название	
Светлая	Содержимое ядра	Эктодерма	Эктоплазма	
Голубовато-серая	Центральная плазма ооцита с желтком	Энтодерма	Энтоплазма	
Темно-желтая	Наружный слой плазмы ооцита	Мышцы	Миоплазма	
Светло-желтая		Мезенхима		Химоплазма
Светлые островки в желтом полумесяце		Хвостовая мезенхима		
Светло-серая		Хорда и нервная система	Хордо-нейроплазма	

Конклин (Conklin, 1905b) полагает, что предварительная структура ооплазмы определяет дальнейшее развитие; она представляет собой как бы прообраз будущей архитектоники и расположе-

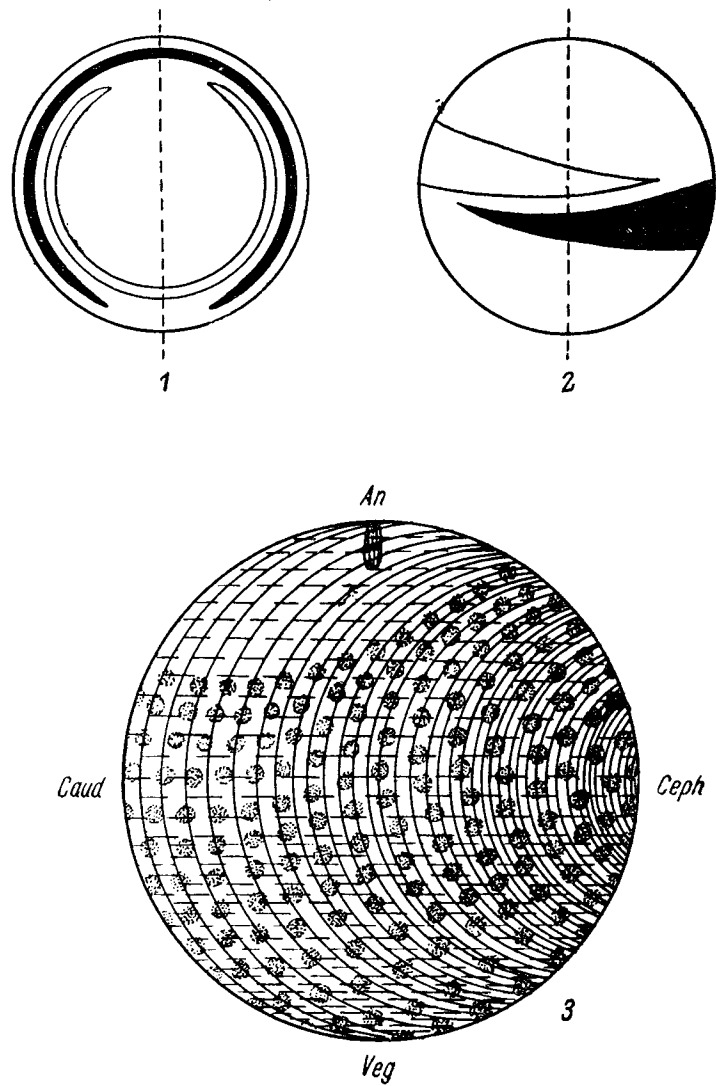


Рис. 10. Организация яйца асцидий. По Дальку из: Child, 1941b.

1, 2 — хордо-нейроплазма (белая), мио-химоплазма (черная), 3 — схема организации неоплодотворенного яйца. An и Veg — анимальный и вегетативный полюсы; Ceph — сторона яйца, соответствующая переднему, Caud — заднему концу тела. На фиг. 3 точечные пятна — желтый пигмент, расположенный в кортикальном слое; горизонтальные линии — «желточный градиент», полукруглые линии — градиент кортикального поля с максимальными потенциалами в presumptive головной области.

ния зачатков в зародыше (закладок хорды, нервной системы и и т. д.). Если подвергнуть яйца действию центробежной силы, вещества ооциты разместятся атипично: мезоплазма, проти-

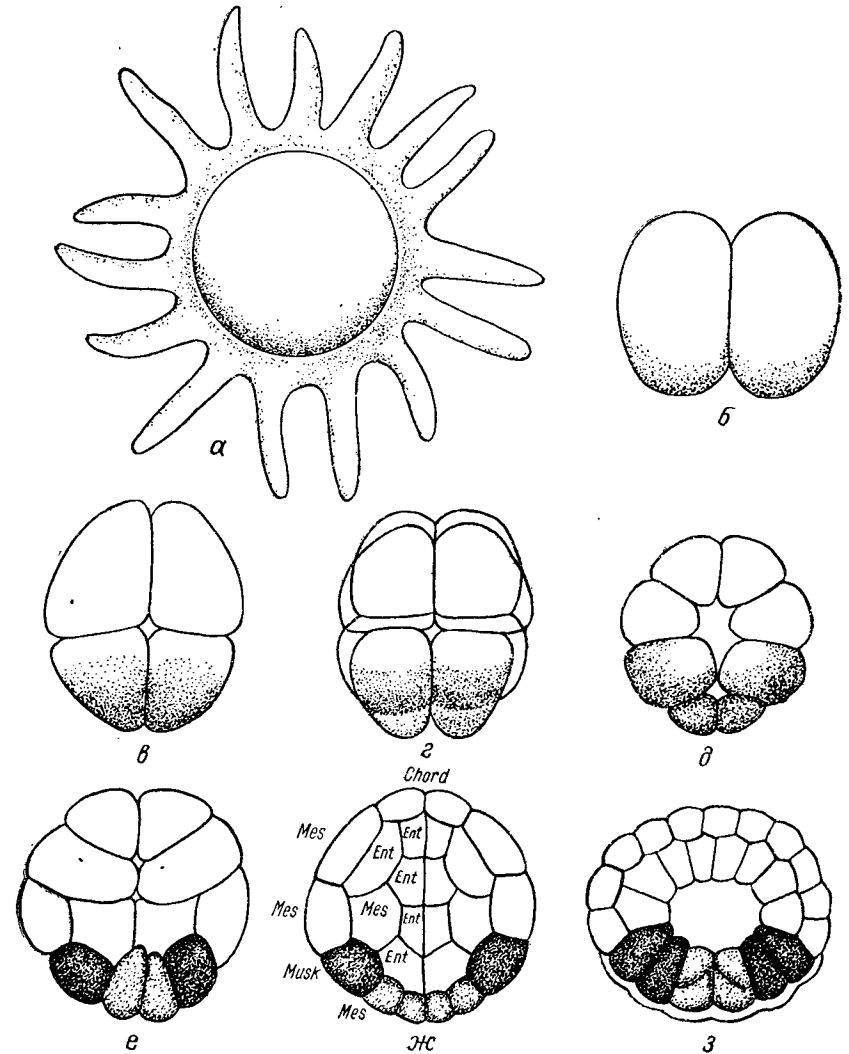


Рис. 11. Локализация участков яйца асцидии Stone, дающих цветную реакцию на пероксидазу. По: Ries, 1939.

a — яйцо до дробления в яйцевом фолликуле; б-е — дробление; ж, з — гаструляция. Степень интенсивности реакции с пероксидазой отмечена точками. Chord — материал хорды, Mes — мезенхимы, Ent — энтодермы, Musk — мышцы.

воположный ей полумесяц и т. д. окажутся не на своих местах. Яйцо, подвергнутое центрифугированию, развивается до поздних стадий, но не дает нормальной личинки (рис. 12), а все зачатки при-

обрегают хаотическое взаиморасположение; энтодерма лежит снаружи, эктодерма «загоняется» внутрь и т. д. (рис. 13, *г*). Этим доказывається, что нормальное расположение различных участков ооплазмы необходимо для нормального развития (Conklin, 1924).

Опыты по изоляции и удалению бластомеров у дробящихся яиц асцидий с давнего времени (Chabry, 1887 и, главным образом, Conklin, 1905a, 1905b) свидетельствовали в пользу ранней детерминации и далеко идущей автономии всех упомянутых выше зачатков. Изоляция бластомеров у морских животных с мелкими

оплодотворения происходят описанные выше движения ооплазмы, детерминирующие относительное расположение всех главных зачатков личинки.

Однако было бы поспешным сразу делать заключения из этих фактов о способах детерминации зачатков яйца асцидий и о полной

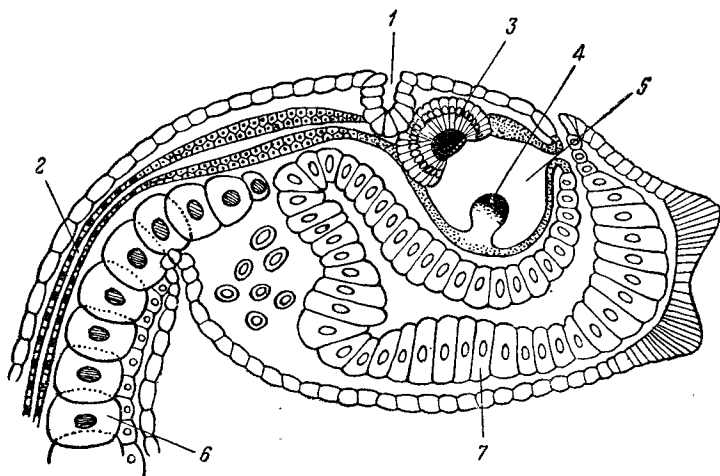


Рис. 12. Нормальная личинка асцидии (туловище и начальная часть хвоста). По Ковалевскому из: Schleip, 1929.

1 — клоакальный мешок; 2 — мозг; 3 — глаз; 4 — статобласт; 5 — передняя часть мозга; 6 — хорда; 7 — кишечник.

яйцами (асцидии, иглокожие, немуртины и т. д.) производится при помощи встряхивания зародыша в воде, лишенной кальция; при этом бластомеры тогда довольно легко разъединяются потому, что вещество, склеивающее бластомеры, в этих условиях легко растворимо. Влияние отсутствия кальция можно заменить подщелачиванием среды (Holtfreter, 1943, 1944a), а также прибавкой к воде сахара или глицерина. Если изолировать бластомеры на стадии 2 бластомеров, каждый из них даст только половину личинки; если это делать на более поздних стадиях, каждый раз будут наблюдаться дефекты как раз на том месте, откуда был изъят бластомер. Эти данные свидетельствуют о ранней и далеко идущей детерминации у асцидий. Здесь детерминируется до дробления главная ось яйца, а также его билатеральная симметрия и дорсовентральная ось (Dalcq, Vandebroeck, 1937). Тип дробления тоже несомненно детерминируется еще в проэмбриональный период, т. е. когда яйцо находится в яичнике. Сразу после

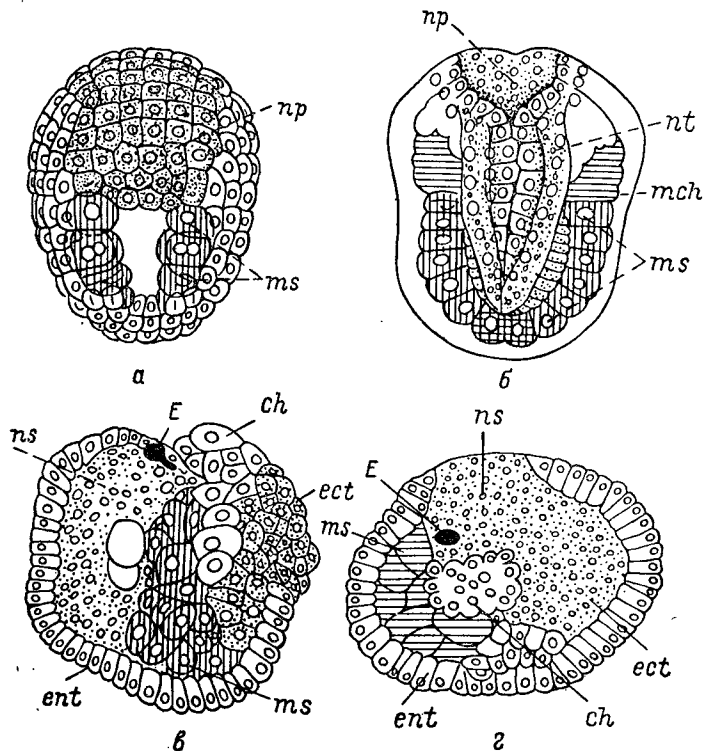


Рис. 13. Влияние центрифугирования на развитие яиц асцидии *Styela*. По: Conklin, 1924.

*а, б* — нормальное развитие, зародыши со спинной стороны (*а* — гастрולה с широким бластопором, нервной пластинкой и мезодермальными зачатками, *б* — образование нервной трубки); *в, г* — зародыши, развившиеся из яиц, центрифугированных перед появлением первой борозды дробления. *ch* — хорда, *ect* — эктодерма, *ent* — энтодерма, *E* — глазное пятно, *mch* — мезенцефал, *ms* — целомическая мезодерма, *np, ns* — нервная пластинка, *nt* — нервная трубка.

автономии развивающихся зачатков, т. е. их окончательной детерминации. Заметим пока следующее. 1. Детерминация относится только к формированию признаков личинки, и никаких признаков детерминации окончательного состояния асцидии и процессов метаморфоза нет и следа. Развитие яйца асцидии, по выражению П. П. Иванова, имеет «установку» на личинку, и детерминируются поэтому те процессы, которые заканчиваются к формированию личинки, а большинство их до формирования ее. 2. Речь идет и



в этом случае ранней локализации зачатков о процессе детерминации, а не о преформированном состоянии ооплазмы, данном ab origine, так как до оплодотворения яйцо находится в гораздо более лабильном состоянии, чем в последующие этапы развития. Об этом говорят опыты мерогонии, т. е. оплодотворения изолированных, не содержащих ядра частей цитоплазмы яйца (Dalcq, 1932a; Reverberi, 1931). 3. Различные зачатки детерминируются в разные периоды, и степень их детерминации различна еще на стадиях дробления. Экспериментально установлено, что в яйцах асцидий обнаруживаются во время дробления весьма значительные регулятивные явления. На них мы остановимся несколько ниже (с. 49).

Рассмотрим еще некоторые примеры ранней детерминации. Классическим примером мозаичного дробления издавна служили гребневки. Взрослые гребневки обладают двумя щупальцами; плоскость, проведенная через щупальца, делит тело на две симметричные половины; это тентакулярная плоскость, принимаемая условно за фронтальную. Перпендикулярная ей плоскость симметрии — глоточная, проходит через края щелевидного рта; она принимается за сагиттальную плоскость, делящую тело на правую и левую половины. По бокам тела расположены 8 рядов гребных пластинок. Как показало исследование развития, на стадии 8 бластомеров взаимно перпендикулярные плоскости, проходящие через середину зародыша, соответствуют сагиттальной и тентакулярной плоскостям (рис. 14, 1). Если у гребневика *Beroë* разделить искусственно 8 бластомеров зародыша на две группы, то в дальнейшем из каждой получится как бы половинный зародыш ктенофоры. Развивающаяся изолированно половинка зародыша образует 1/2 ктенофоры, которая содержит 4 ряда гребных пластинок (рис. 14, 5, 6). Можно дробить зародыш на стадии 8 бластомеров и на более мелкие части. Все 8 клеток можно разъединить и заставить развиваться изолированно. Оказывается, что из каждого бластомера получается 1/8 ктенофоры, т. е. 8 отдельных кусочков, каждый из которых содержит один ряд гребных пластинок, а два из них содержат и по щупальцу (Chun, 1895; Driesch, Morgan, 1896; Fischel, 1898a; Yatsu, 1912a). Каждый бластомер развивается так, как он развивался бы, находясь в целом организме. Внутри каждого бластомера имеются детерминированные зачатки, которые дают ту часть, которую мы ожидали бы соответственно мозаичной теории.

Такой тип дробления гребневиков обусловлен уже до дробления, что доказывается опытами удаления фрагментов оплодотворенного яйца до появления первой борозды (Driesch, Morgan, 1896; Fischel, 1903; Yatsu, 1912b). Опыты удаления различных частей яйца (рис. 15) дали возможность прийти к заключению, что в яйце можно выделить ряд областей, которые стоят в связи с развитием определенных частей тела: можно выделить участки будущей мезодермы (мезенхимы), экто- и энтодермы (рис. 16). При уда-

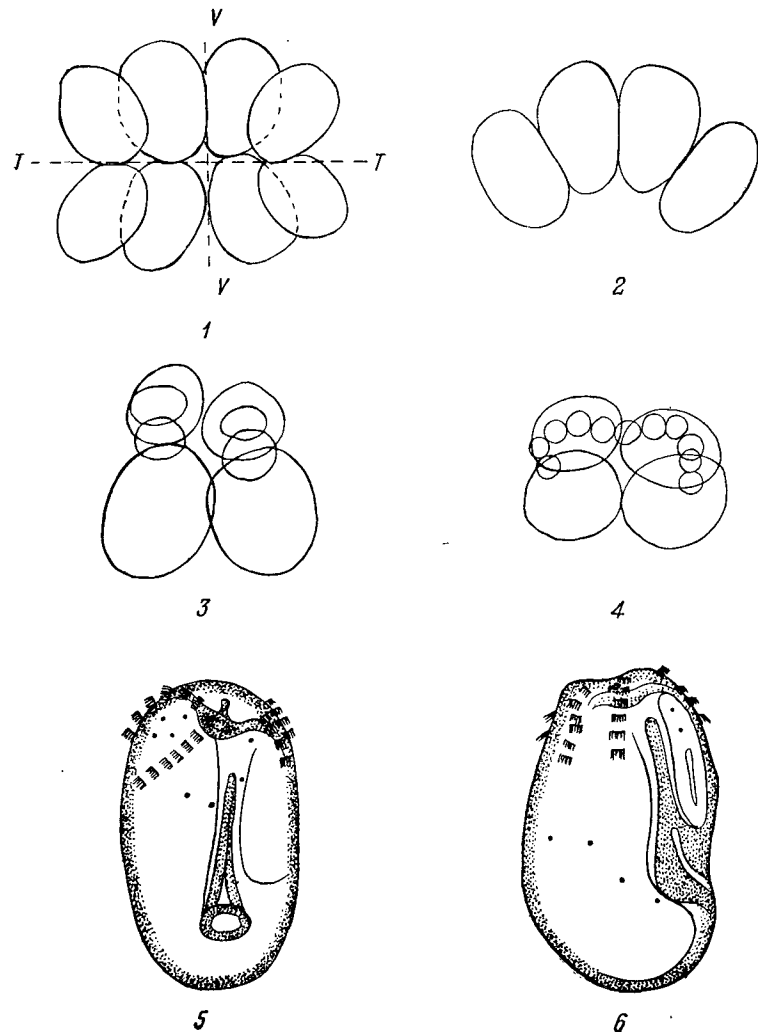


Рис. 14. Дробление гребневика *Beroë* и опыты по изоляции бластомеров.

1 — нормальное развитие, стадия 8 бластомеров с анимального полюса (TT — плоскость щупалец, VV — плоскость дивертикулов кишечника); 2 — та же стадия, вид сбоку; 3, 4 — полужародыши, полученные изоляцией бластомеров на двухклеточной стадии; 5, 6 — половинные зародыши на более поздней стадии (вид сбоку и спереди), имеющие по 4 ряда гребных пластинок. 1, 2 — из: Schleip, 1929; 3—6 — по: Driesch, Morgan, 1896.

лении этих участков яйца получают соответственные дефекты в формирующихся зачатках. Однако насколько поспешным было бы заключение о наличии в яйце соответственных «органобразующих веществ» видно из прижизненных наблюдений Шпека над яйцами *Beroë*. Кортикальный слой яйца, являющийся источником построения главнейших частей организма, находится в непрерывном движении. При наблюдении в темном поле в плазме кортикального слоя, имеющего зеленую окраску, заметны токи,

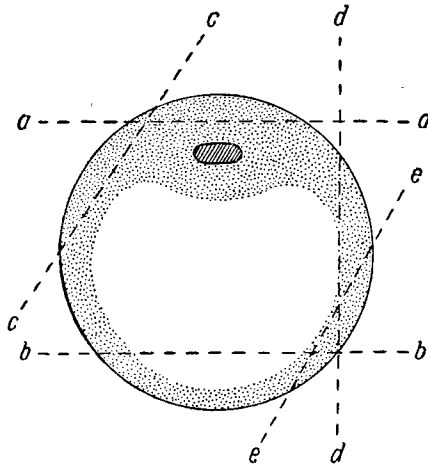


Рис. 15. Схема операций удаления частей кортикального слоя яйца гребневика до дробления. По Фишелю из: Schleip, 1929.

благодаря которым она закономерно смещается. Перед первым и вторым делением зеленая ооплазма конденсируется в виде бугорков на вегетативном полюсе, а после каждого деления вновь равномерно распространяется по поверхности. Перед образованием микромеров плазма кортикального слоя собирается к анимальному полюсу, и из нее строятся микромеры, т. е. наиболее активные элементы дальнейших процессов развития. При этом очень вероятны спонтанные перемещения плазмы от центра к периферии и обратно. Таким образом, детерминированным является не вещество, а данная область яйца в отношении его морфологических осей. Механизм такой детерминации пока представить трудно; нечто подобное мы встретим при рассмотрении феномена организаторов у амфибий.

Следует также отметить, что некоторые регулятивные явления после изоляции blastomeres у *Beroë* все же наблюдались. После разделения 8-клеточного зародыша на 4 части иногда получают личинки с числом гребных пластинок более 2. Число выростов кишечника также часто оказывается большим, чем ожидалось бы при чисто парциальном развитии (Driesch, Morgan, 1896). А после метаморфоза гребневика легко восстанавливают гребные пластинки из эктодермы. Здесь, как и у асцидий, конечным этапом детерминации является личинка. Половинные личинки гребневика *Bolina* после метаморфоза регенерировали недостающие части и превращались в нормальные организмы. Кроме того, следует иметь в виду, что не у всех гребневиков наблюдается дефектное развитие после изоляции blastomeres. Кун (Chun, 1895) наблюдал у ктенофоры *Eucharis* развитие цельных личинок из изолированных blastomeres; они были не вполне симметричны, но

вполне жизнеспособны и размножались половым путем в личиночном состоянии.

Ярким примером детерминации на ранних стадиях развития служит дробление моллюска *Dentalium* (см. с. 35). До дробления весь желток концентрируется в экваториальной (средней) части яйца, а на анимальном и вегетативном полюсах лежат светлые прозрачные массы полярных плазм. Затем, когда яйцо делится на два blastomeres, которые обозначаются буквами *AB* и *CD*, в blastomere *AB* на анимальном полюсе оказывается небольшой участок светлой ооплазмы, а вся остальная ооплазма нагружена желтком. То же самое наблюдается в blastomere *CD*, но с тем отличием, что вся масса ооплазмы, которая в недробящемся яйце была на вегетативном полюсе, здесь образует так называемую полярную лопасть, которая обособляется и висит на стебельке, соединяющем ее с blastomere *CD*. Она похожа на blastomere, но на самом деле это участок цитоплазмы без ядра, который выпятился и принял сферическую форму. Светлые участки ооплазмы на анимальном полюсе в обеих клетках остаются незначительными. Полярная лопасть на стадии 2 blastomeres представляет собой эфемерное образование; она втягивается и от нее не остается следа, а на стадии 4 blastomeres, на blastomere *D*, она снова появляется и тоже напоминает отдельный blastomere, более светлый. Это — вторая полярная лопасть (рис. 17). Она тоже имеет вид обособленного участка очень недолгое время и вскоре втягивается внутрь blastomere *D*. В дальнейшем из blastomere *D* возникают большая часть definitiva эктодермы и вся мезодерма будущего моллюска (рис. 18).

Экспериментально установлено, что полярные лопасти *Dentalium* играют исключительно важную роль в развитии. Можно искусственно вызвать слияние полярной лопасти с любым из двух первых blastomeres. При этом blastomere, получивший вещество полярной лопасти, впоследствии образует *D*-квадрант, из которого возникают все главные части зародыша (Schleip, 1929). Таким образом, цитоплазму blastomeres *AB* и *CD* можно рас-

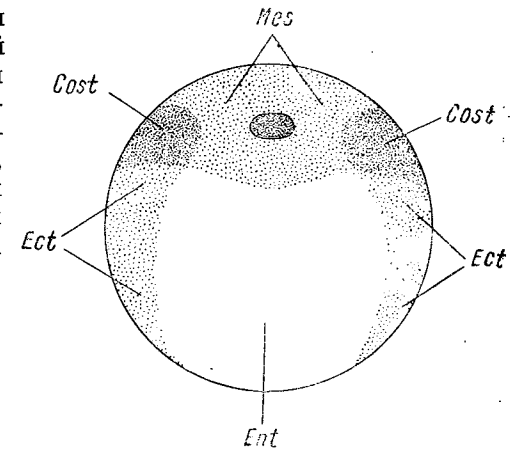


Рис. 16. Схема локализации различных сортов ооплазмы, соответствующих различным презумптивным зачаткам, в яйце гребневика. По Фишелю из: Schleip, 1929.

*Mes* — мезенхима; *Ect* — эктодерма; *Ent* — энтодерма; *Cost* — «ребра» с гребными пластинками.

Экспериментально установлено, что полярные лопасти *Dentalium* играют исключительно важную роль в развитии. Можно искусственно вызвать слияние полярной лопасти с любым из двух первых blastomeres. При этом blastomere, получивший вещество полярной лопасти, впоследствии образует *D*-квадрант, из которого возникают все главные части зародыша (Schleip, 1929). Таким образом, цитоплазму blastomeres *AB* и *CD* можно рас-

смагивать как нечто пассивно подчиняющееся импульсам, исходящим из полярной лопасти.

Чрезвычайно любопытны опыты удаления полярных лопастей (Wilson, 1904). Сделать это технически очень просто потому, что они хорошо обособлены; в то же время эта исключительная особенность развития *Dentalium* позволяет разрешить один из интереснейших принципиальных вопросов развития, так как здесь благодаря этой особенности развития мы можем удалить значительную часть цитоплазмы, не изменяя числа клеток в зародыше. Опыт можно провести чрезвычайно чисто, не трогая ядра и не нарушая развития. Если бы здесь речь шла об уменьшении лишь количества материалов, нужных для построения организма, то должен был бы получаться один и тот же результат от удаления первой желточной лопасти (на стадии 2 бластомеров) или второй (на стадии 4 бластомеров). Однако на самом деле результаты получаются разные.

Если удалить первую лопасть — у личинки отсутствуют одни органы, если удалить вторую — другие (рис. 19). Нормальная личинка имеет султан ресничек на теменной пластинке, под которой лежит головной ганглий, а также прототрох и кишечник, по бокам которого лежат мезодермальные полоски. За счет 1-й полярной лопасти возникает бластомер 2d (1-й соматобласт), образующий большую часть эктодермальных производных; за счет 2-й полярной лопасти образуется бластомер 4d (2-й соматобласт), из которого возникают мезодермальные полоски (рис. 18). В связи с этим, если на стадии 2 бластомеров отделить первую полярную лопасть, получается личинка, вся часть которой, лежащая позади прототроха, устроена совершенно нормально — там имеется кишечник и по бокам от него мезодермальные полоски; имеются также нормальные ресничные шнуры, но теменного султана нет (рис. 19, 2). Отсюда мы можем заключить, что в первой полярной лопасти локализовано нечто, определяющее появление султана и теменной пластинки. Наоборот, в первой полярной лопасти нет ничего, что определяло бы судьбу посттотрохальной части. Если произвести опыт удаления полярной лопасти на стадии 4 бластомеров (удаление 2-й полярной лопасти), то получается нормальный султан, но ресничных шнуров нет, реснички сидят беспорядочно на значительном протяжении поверхности тела личинки, а между кишечником и стенкой тела никаких клеток нет, т. е. выпадает зачаток мезодермы. Естественно, что такая личинка к дальнейшему развитию неспособна. Следовательно, во 2-й полярной лопасти содержатся факторы, определяющие посттотрохальную часть, и в частности возникновение мезодермы. Можно думать, что еще на стадии 4 бластомеров в бластомере D заключается какая-то особая плазма, временно выпячивающаяся в виде полярной лопасти. Если в это время ее отделить от зародыша, то личинка лишается мезодермы. Это еще одно из доказательств неоднородности цитоплазмы яйца еще до дробления и во время

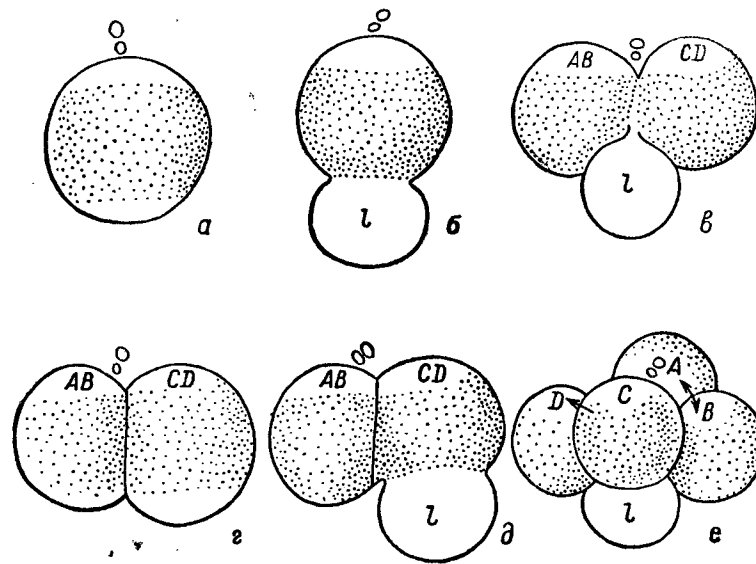


Рис. 17. Обособление полярных лопастей на ранних стадиях дробления яйца моллюска *Dentalium*. По Вильсону из: Гексли, де Бер, 1936.

a — яйцо с полярными плазмами; б — образование 1-й полярной лопасти (l); в — ее обособление на стадии 2 бластомеров; г — следующая стадия: 1-я полярная лопасть втянута; д — образование 2-й полярной лопасти; е — ее обособление на стадии 4 бластомеров: полярная лопасть связана с бластомером D.

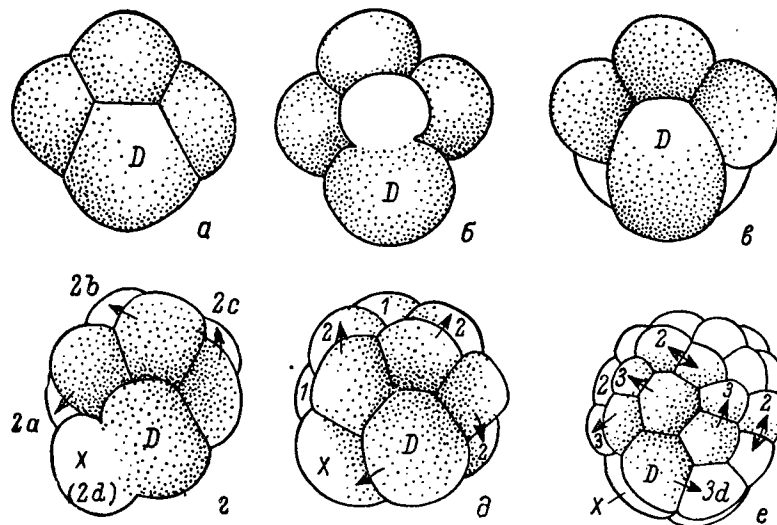


Рис. 18. Дальнейшие стадии дробления яйца *Dentalium*. По Вильсону из: Гексли, де Бер, 1936.

a — стадия 4 бластомеров после втягивания 2-й полярной лопасти; б — образование 3-й полярной лопасти меньших размеров; в — стадия 8 бластомеров с вегетативного полюса; г — образование 1-го соматобласта (X=2d); д — стадия 16 бластомеров; е — стадия 32 бластомеров.

первых его шагов. Однако теоретическое толкование этих явлений отнюдь не так просто.

Соотношения между удаленными частями и образующимися дефектами своеобразны. Только отсутствие мезодермы при удалении 2-й полярной лопасти допускает простое толкование этого дефекта наличием в этой лопасти каких-то качественно особых

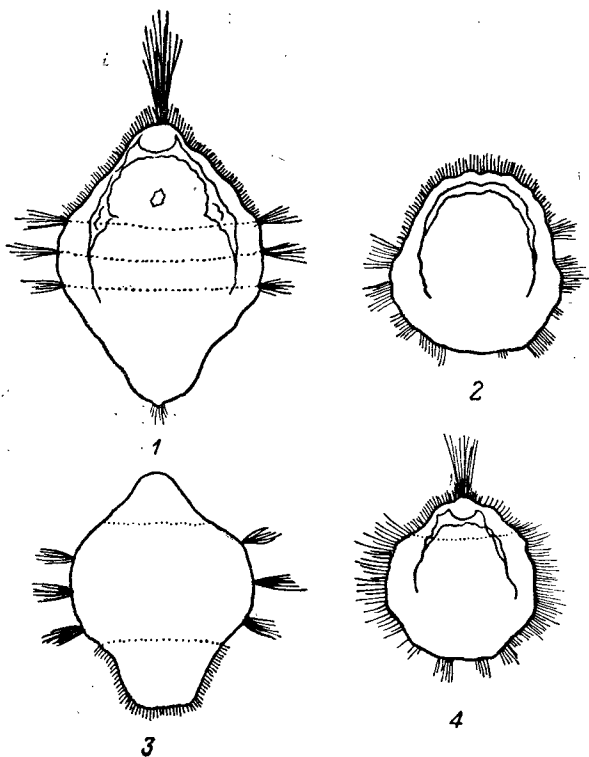


Рис. 19. Личинки моллюска *Dentalium* в норме и после изоляции полярных лопастей дробящегося яйца. По: Wilson, 1904.

1 — нормальная личинка; 2 — личинка после удаления 1-й полярной лопасти; 3 — после удаления половины 1-й полярной лопасти; 4 — после удаления 2-й полярной лопасти.

«мезодермальных» веществ, отсутствие которых порождает дефект. Но ресничные шнуры построхальной области образуются вовсе не из 2-го соматобласта (4d), а из 1-го соматобласта и отчасти из микромеров 3-го квартета. Между тем, как мы видели, они неизменно остаются неразвитыми после удаления 2-й полярной лопасти. Точно так же султан ресничек теменной пластинки строится отнюдь не из производных 1-го соматобласта (2d), а из микромеров 1-го квартета. Тем не менее он отсутствует при удалении вещества первой полярной лопасти, идущей на построение

1-го соматобласта. Таким образом, результаты этих опытов дефекта дают указания на детерминирующие влияния, исходящие из вещества полярных лопастей и оказывающие действие на близлежащие части зародыша. Можно думать, что детерминация теменного султана происходит под действием со стороны 1-го соматобласта, построхальной ресничных шнуров — со стороны 2-го соматобласта. Такое толкование хорошо согласуется с данными опытов, проведенных на яйцах других моллюсков (Morgan, 1936), кольчатых червей (Novikoff, 1938, 1940) и иглокожих (Hörstadius, 1936).

Образование полярных лопастей, аналогичных описанным у *Dentalium*, явление, довольно широко распространенное. Они известны у других моллюсков (*Ilyanassa*), мизостомид (архианнелиды) и некоторых полихет (*Sabellaria*, *Chaetopterus*). Эксперименты показали, что всюду детерминация идет аналогично тому, как это происходит у *Dentalium*. Полярные лопасти, конечно, представляют собой не что иное, как пример крайнего развития полярных плазм (см. с. 34). Они характерны для яиц очень многих моллюсков, олигохет, пиявок и других животных. Имеются эксперименты, показывающие, что полярные плазмы играют ту же роль, что и полярные лопасти, например, у *Clepsine* (Leopoldseder, 1934). Показано, что образование полярных лопастей идет за счет кортикального слоя плазмы, играющего, следовательно, и здесь особо важную роль в развитии, так же как у асцидий и гребневиков. Бесспорное сходство полярных плазм различных беспозвоночных с кортикальным слоем ооплазмы дает основание для сопоставления их с серым серпом амфибий. А это позволяет предполагать, что детерминация у всех этих животных идет по тому же типу, что и у позвоночных.

В яйцах, имеющих дифференцированные структуры цитоплазмы, обычно наблюдается пониженный регенеративный эффект, т. е. опыт дефекта дает положительные результаты. Кроме рассмотренных нами примеров, локализованные дефекты при изоляции или удалении отдельных blastomeres из яйца получены у нематод, во всех группах кольчатых червей, у ракообразных и насекомых, т. е. у огромного количества форм. Этот вопрос имеет большую литературу, накопившуюся более чем за 50 лет. Новые исследования подтверждают эти данные (Costello, 1945; рис. 20). При этом оказалось, что не только изоляция blastomeres не изменяет хода их развития, но и гомопластическая пересадка полярной плазмы, сделанная гетеротопно, не изменяет автономного развития blastomeres (например, у полихеты *Sabellaria* — Novikoff, 1938, 1940). С другой стороны, в развитии всех этих животных обнаружены и регулятивные явления, о чем будет речь ниже. Отсутствие регуляции изолированной части может иметь место по разным причинам, и, в частности, исход опыта может зависеть от примененного в эксперименте технического приема. Все же огромное количество убедительного фактического мате-

риала позволяет сделать заключение о далеко идущей детерминации на ранних стадиях эмбриогенеза этих животных. У животных с более полной регуляцией на ранних стадиях развития (иглокожие, позвоночные) тоже ряд процессов детерминируется несомненно до начала дробления. Без этого развитие было бы невымыслимо. Обязательно детерминируются до дробления у всех живот-

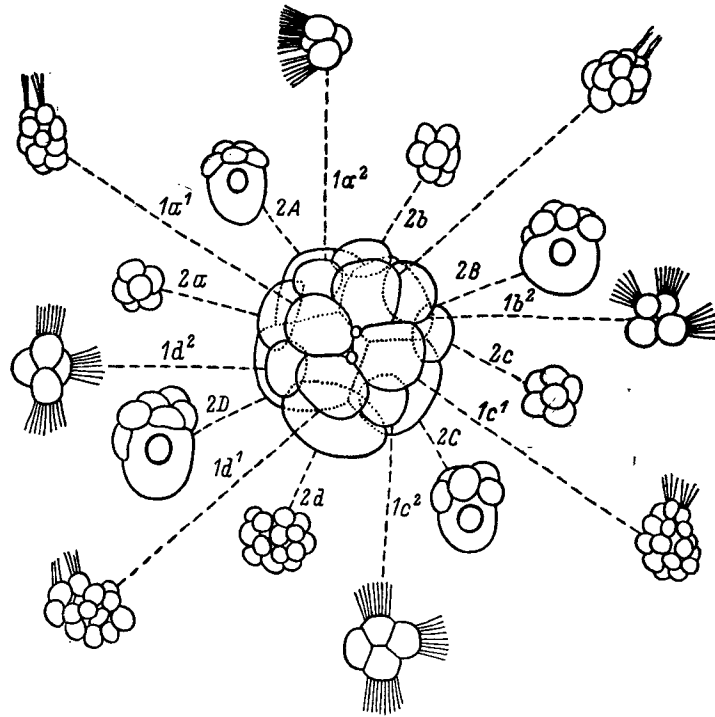


Рис. 20. Развитие blastомеров *Nereis*, разъединенных на стадии 16 blastомеров. По: Costello, 1945.

$1c^1-1d^1$  — образуют комочки клеток с апикальным султаном;  $1a^2-1d^2$  — трохобласты, образуют прототрох с ресничками. Остальные blastомеры также обнаруживают в общем независимую дифференциацию.

ных: 1) полярность и симметрия, 2) тип дробления, 3) конец какой-то исходной фазы развития, на которой могут вступать в действие новые факторы и происходить новые акты детерминации. Эта первая фаза эмбриогенеза, детерминируемая до дробления, может быть различной по богатству параллельно включаемых процессов. При большой «насыщенности» ранних стадий развития качественно разнородными процессами развитие получается сокращенным и регуляция таких яиц во время дробления и до дробления в большей или меньшей степени затруднена. При более плавном течении процесса с поочередным включением в действие

факторов развития регулятивный эффект оказывается более полным.

Итак, наличие детерминации на ранних стадиях развития не подлежит сомнению. Совершенно ясно также, что процессы, разыгрывающиеся в ооплазме на ранних стадиях развития, имеют значение детерминирующих факторов.

Посмотрим, можно ли что-нибудь сказать о способах детерминации на ранних стадиях развития? На основании изложенных и аналогичных опытов рядом исследователей (Lillie, 1929; Conklin, 1933, и др.) было в свое время выдвинуто следующее теоретическое представление о механизмах формообразования: развитие представляет собой как бы «разборку» (сегрегацию по Лилли) имеющихся еще в неоплодотворенном яйце органообразующих веществ; следовательно, все части тела детерминированы с самого начала развития; развитие любой части организма тем самым по существу является независимым, или автономным. Однако такое представление, по сути «плазматический» вариант мозаичной теории, совершенно произвольно: с одной стороны, оно слишком упрощенно, а с другой — наталкивается на невероятные трудности. Рассмотрим, в каком отношении стоят видимые структуры ооплазмы к определению судьбы той или иной ее части.

В этом отношении чрезвычайно интересны опыты с центрифугированием яиц, обладающих той или иной видимой структурой. В большинстве этих опытов обнаружено, что различия в распределении веществ внутри ооплазмы оказываются лишены всякого морфогенетического значения. Например, в яйце пластинчатожабрного моллюска *Cumingia* обнаружено закономерное распределение цитоплазмы. В анимальной области в виде пояска расположено жировое вещество, вегетативная часть занята зернами пигмента, а желток сосредоточивается в средней области. В области анимального полюса происходит выделение редуционных телец. Морган (Morgan, 1910b) установил, что, если яйцо подвергнуть действию центробежной силы, различные вещества внутри яйца можно смещать любым образом; тем не менее редуционные тельца образуются на анимальном полюсе независимо от распределения внутриклеточных органелл и включений. Его же опытами установлено, что сильное центрифугирование яиц червей, моллюсков и иглокожих также не изменяет места выделения полярных телец и направления первой борозды дробления. Следовательно, полярность яйца не зависит от распределения в нем материалов, которые могут быть смещены центрифугированием (Morgan, 1935a—1935c; Морган, 1937b). Равным образом и в личинках *Cumingia* после центрифугирования яиц, из которых они разовьются, можно создать совершенно атипичное распределение этих веществ в зависимости от того, в каком направлении действует центробежная сила (рис. 24). Таким образом, различные вещества в цитоплазме яйца могут располагаться любым образом, и это расположение несколько не влияет на характер развития:

получается совершенно нормальная личинка со случайным распределением пигмента и жирового вещества внутри своего тела.

Аналогичные опыты имеются с иглокожими, например с морскими ежами *Arbacia* (Morgan, Spooner, 1909), в яйце которых наблюдается пигментный пояс; область этого пояса нормально образует энтодерму. После центрифугирования может оказаться, что весь пигмент будет в эктодерме или займет только половину личинки, правую или левую, т. е. его расположение в яйце не оказывает никакого действия на дальнейшее развитие (рис. 22). Точно так же опыты с яйцами амфибий показали, что сильное центрифугирование производит резкие нарушения структуры ооплазмы, но несмотря на это развитие идет нормально.

Яйца аскариды, дробление которых точно детерминировано (с. 14), после сильнейшего центрифугирования могут развиваться нормально (King, Beams, 1938).

Опыты с яйцами асцидий, как уже говорилось (с. 27 и рис. 13), дали иные результаты. Хаотическое расположение зачатков в личинках, полученных из центрифугированных яиц, дает повод думать о чем-то похожем на органообразующие вещества. Придавать этому факту общее значение вряд ли возможно. Эту особенность асцидий должны разъяснить дальнейшие эксперименты.

Можно, конечно, предполагать, что центрифугирование нарушает только грубую структуру цитоплазмы яйца, а органообразующие вещества обуславливают более тонкую структуру, на которой не отражается центрифугирование; так думали Конклин, Гаррисон и ряд других авторов. Но центрифугирование не нарушает также свойств кортикального слоя, лишенного грубых включений. У *Plyanassa* образуются полярные лопасти после сильнейшего центрифугирования (Morgan, 1935a). С другой стороны, Гольдшмидт предполагает, что дело не в структуре, а в различии химизма, что центрифугирование не оказывает влияния на распределение химических компонентов плазмы яйца, благодаря этому оно не изменяет нормального хода развития. Гексли и де Бер (Huxley, De Beer, 1934) и Нидхем (Needham, 1942) тоже полагают, что локализация зачатков в яйце — результат хемодифференциации. Нельзя сказать, чтобы все эти предположения были обоснованны.

Химическая дифференциация ооплазмы действительно обнаружена в яйцах ряда животных. На некоторые факты этого рода было указано выше. Укажем еще, что кортикальный слой ооплазмы гребневика *Beroë* оказался более щелочным, чем центральная часть (Spek, 1926). Разница в pH анимального и вегетативного полюсов обнаружена на яйцах до дробления у многих животных (Spek, 1930, 1938; Ries, Gersch, 1935/36). У моллюска *Aplysia* показано, что центрифугированием можно отделить более щелочные компоненты, которые оказываются более тяжелыми, от более кислых, имеющих меньший удельный вес (Raven, 1938). Есть даже указания на различия в химической дифференциации между мозаичными и

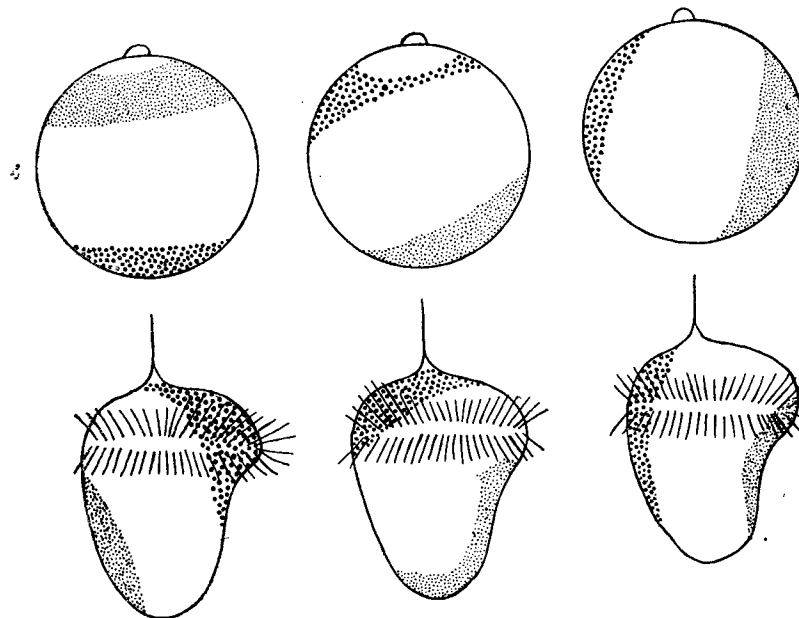


Рис. 21. Результаты экспериментов с центрифугированием яиц моллюска *Cumingia*. По: Morgan, 1910b.

Вверху — три яйца на стадии созревания; расслоение содержимого яйца на зоны в различных направлениях по отношению к главной оси яйца; внизу — получившиеся нормальные личинки.

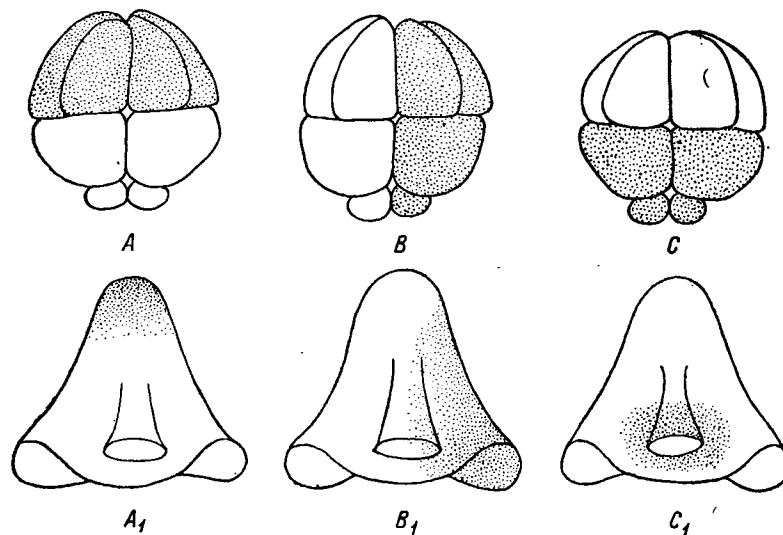


Рис. 22. Результаты экспериментов с центрифугированием яиц морского ежа *Arbacia*. По: Morgan, Spooner, 1909.

A, B, C — зародыши с расслоением веществ в ооплазме в различных направлениях относительно морфологических осей; A<sub>1</sub>, B<sub>1</sub>, C<sub>1</sub> — развившиеся из них нормальные плутены с различным распределением веществ яйца.

регулятивными яйцами; в яйцах асцидий, полихет и пиявок обнаруживаются местные различия в скорости окисления метиленового синего, но яйца морских ежей такой стратификации не обнаруживают (Cohen, Berrill, 1936). Однако между установлением такого рода фактов и определением их роли в развитии лежит огромная пропасть. Они могут быть не причиной, а следствием актов детерминации.

Представить же в плазме обособленные вещества, несмещаемые центрифугированием, или ультрамикроскопический каркас как неподвижную структуру, сквозь которую можно пропускать, не нарушая ее, пигмент, желток и т. д., — очень трудно. Возможно и другое толкование, высказанное Морганом. На основании своих опытов с центрифугированием он полагает, что структура плазмы существует и она во всяком случае не однородна, но эта структура энергетического порядка, или динамическая. Близкие к этому взгляды развивали позднее Чайлд и многие другие исследователи. В чем именно заключается динамическая конструкция ооплазмы, пока сказать трудно, но можно утверждать, что то или другое размещение разных сортов цитоплазмы внутри яйца не есть причина всего дальнейшего, а, наоборот, само пространственное размещение цитоплазмы является следствием других более глубоких причин, которые нужно искать в энергетике и физиологии яйца. В пользу такого взгляда свидетельствуют также движения цитоплазмы в яйце до дробления и во время дробления. На этих фактах мы останавливались уже не раз. Достаточно вспомнить образование полярных плазм у *Dentalium* (рис. 17), движение плазмы во время дробления у гребневиков и т. д., чтобы осознать, насколько трудно согласуемо с фактами представление о неизменном расположении органообразующих веществ в цитоплазме яйца.

**Регуляция на ранних стадиях развития.** Вопрос о регуляции формы на ранних стадиях развития необходимо рассмотреть отдельно. Помимо значения этого феномена как такового, наличие или отсутствие регуляции до сих пор служит, как мы видели, основной метода изучения детерминации ранних стадий эмбриогенеза. Чтобы осознать некоторые трудности толкования результатов, полученных этим методом, нужно ознакомиться с главными фактами экспериментального материала по этому вопросу.

Исследователей долгое время смущало наличие двух типов развития: мозаичного и регулятивного. Одно время казалось настолько неправдоподобным, что разные животные следуют как бы разным «принципам развития», что было стремление подогнать все известные случаи либо к абсолютно мозаичному, либо к вполне регулятивному типу. Однако факты показали с полной убедительностью, что такого рода насилие над природой невозможно. Тогда возникло предположение, что мозаичное и регулятивное развитие отличаются друг от друга тем, что в первом детерминация происходит на более ранних фазах. Такого рода формулировка

этой проблемы хотя в общем и правильна, но, как мы сейчас увидим, неполно выражает суть дела.

В свете добытых теперь фактов совершенно отчетливо выясняется следующее: нет развития, которое не сопровождалось бы регулятивными моментами, и наоборот, по-видимому, нет развития, в котором на всем протяжении процесса формообразования зародыши регулировались бы полностью. Указанные два типа являются абстракцией; на самом деле можно составить непрерывный ряд от наиболее совершенно регулирующих зародышей к таким, у которых регуляции не наблюдается. Далее, наличие или отсутствие регуляции на данной фазе развития само по себе еще ничего не говорит о «принципах развития».

Отметим, что в суждениях о мозаичном и регулятивном типах дробления необходимо учитывать оперативную технику при постановке опытов. Результаты могут быть совершенно разными в зависимости от примененного метода. При повреждении или умерщвлении отдельных бластомеров с оставлением их в организме получается дефектное развитие даже у животных с хорошо выраженным регулятивным дроблением. Здесь можно предполагать, что организм как бы «не замечает» отсутствия у него части и продолжает развиваться так, как если бы никакой операции произведено не было, т. е. организм не получает стимула, достаточного для включения регулятивного процесса.

Опыт Ру, о котором уже была речь, был им истолкован неправильно. Обратим пока внимание на то, что половинный зародыш из яйца лягушки на стадии 2 бластомеров после прокалывания одного из них горячей иглой (см. с. 11) получится лишь в том случае, если не изолировать эти 2 бластомера. Если половинки яйца жерлянки изолировать друг от друга при помощи перетяжки или давления, как это сделал Г. А. Шмидт (1930, 1933, 1937а, 1937б), то происходит регуляция (полная лишь в том случае, если серый полумесяц поделен первой бороздой надвое и его половинки попали в разные бластомеры). Поэтому многочисленные опыты с уколом, прижиганием, ультрафиолетовым облучением и т. д. следовало бы дополнить опытами с применением метода изоляции. Вероятно, это могло бы изменить представление о регулятивных возможностях яиц ряда групп животных.

На еще не дробившихся яйцах морского ежа получают различные результаты даже в зависимости от инструмента, применяемого при операции, и способов действия им: при быстром разрезании яйца очень острым инструментом получается дефектное дробление с последующей регуляцией лишь на стадии бластулы; при применении же не очень острого инструмента и при медленном разрезании дробление с самого начала нормально (Taylor, Tenpent, 1924).

У некоторых низших беспозвоночных регулятивный характер дробления и всего развития выражен в очень резкой форме. В наиболее полной степени регулятивная способность у зародыша на-

блюдается у гидроидов: при изоляции бластомеров до стадии 16 бластомеров из каждого получается нормальная личинка. Можно смешать также любым образом бластомеры; дробящиеся яйца медуз можно превратить в совершенно хаотическую массу клеток, способную, однако, к развитию: образуется планула, и из этой планулы — совершенно нормальная медуза (рис. 23). Вообще Нудгозоа как весьма примитивные животные являются, может быть, одним из крайних случаев, когда на всем протяжении развития имеет регулятивный характер.

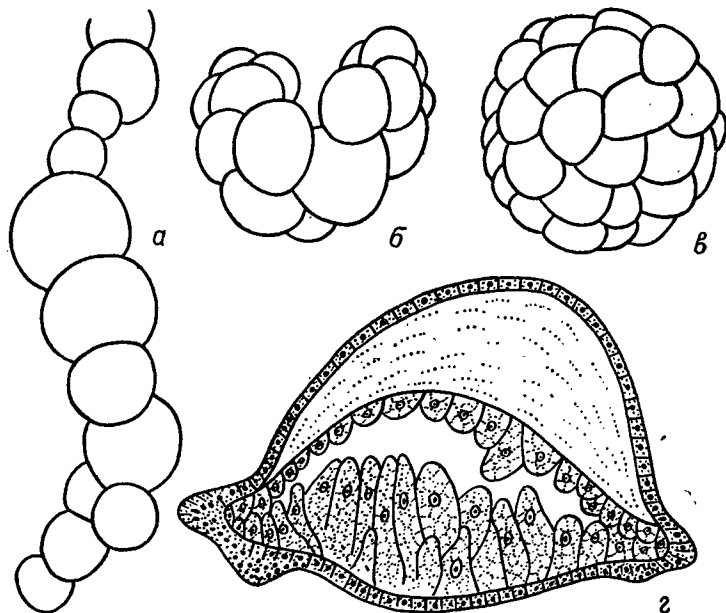


Рис. 23. Результаты экспериментов с перемешиванием бластомеров у гидроидов. По Зойа и Маасу из: Иванов, 1937.

а — смещение бластомеров; б—г — нормальный эмбрион медузы после такой операции.

Рассмотрим регуляцию на ранних стадиях развития яйца иглокожих, дробление которых принято считать образцом регулятивного типа. Если бластомеры морского ежа на стадии 2 изолировать друг от друга, то каждый из них даст совершенно нормальную личинку, но карликовых размеров. Если сделать такой же опыт на стадии 4 бластомеров, то каждый из них дает тоже целую личинку. Очень важно, что в этих случаях самый процесс дробления протекает так, как если бы дробление каждого из изолированных бластомеров происходило в составе целого зародыша. Форма дробления детерминирована, в дальнейшем происходит все-таки регуляция и получаются совершенно нормальные личинки. Если разделять зародыш на части на стадиях начиная с 8 бластомеров, то получатся разные результаты в зависимости от

направления плоскости, в которой производится изоляция частей. На стадии 8 бластомеров зародыш у морских ежей состоит из двух четверок клеток: более крупных клеток вегетативного полюса — макромеров и более мелких — мезомеров, которые составляют анимальную половину зародыша (проспективное значение бластомеров можно видеть на рис. 24). Если разделить зародыш на две части в плоскости, проходящей через полюсы яйца, то получится тот же результат, что и при операциях на стадиях 2 и 4 бластомеров: частичное дробление, а затем полная регуляция.

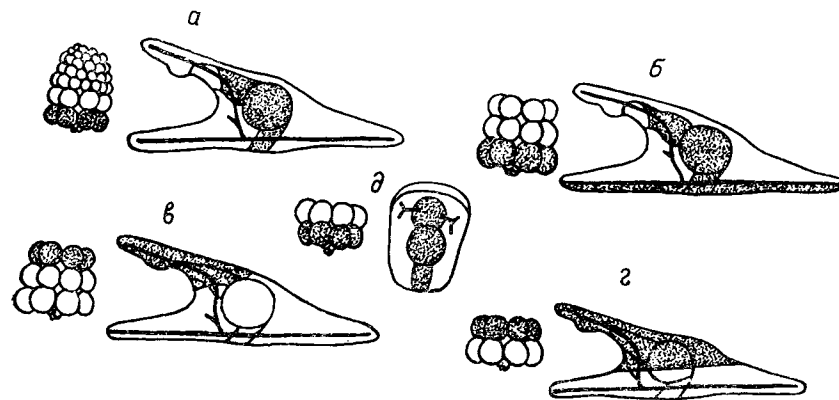


Рис. 24. Проспективное значение бластомеров у морских ежей по данным частичного окрашивания дробящихся яиц прижизненными красителями. По: Hörstadius, 1935.

а — на стадии 64 бластомеров окрашен вегетативный венчик; б — на стадии 32 бластомеров окрашена вегетативная половина яйца; в — на стадии 32 бластомеров окрашен анимальный венчик бластомеров; г — то же, но второй венчик эктобластов удален, после чего окрашенные бластомеры сращены с вегетативной половиной; д — окрашены вегетативные бластомеры после деления на две части яйца на стадии 64 бластомеров. Вегетативные бластомеры, как в норме, образовали только энтодерму. Слева — стадия, на которой проводилось окрашивание, справа — результат.

Но если отделить друг от друга обе группы бластомеров в экваториальной плоскости, то макромеры иногда способны дать всю личинку; это бывает в тех случаях, когда борозда дробления, отделяющая макромеры от мезомеров, проходит выше экватора яйца. В вегетативной половине остается часть материала, который в норме дает эктодерму. Но так или иначе, вегетативная половина зародыша, изолированная на любой стадии дробления, всегда претерпевает процесс гаструляции и образует мезенхиму со скелетными элементами (рис. 25). Изолированные мезомеры образуют только бластулу с необыкновенно длинными ресничками; эти реснички могут покрывать ее почти со всех сторон, чего в норме никогда не бывает. Могут образоваться ресничные шнуры, иногда образуется ротовое впячивание, но гаструляция никогда не происходит (рис. 26). Таким образом, на стадии 8 бластомеров есть существенное различие между бластомерами. Если производить



разделение зародыша пополам на дальнейших стадиях дробления, то получается то же самое. Можно обобщить эти результаты следующим образом: регуляция полноценной личинки происходит в этих условиях лишь в blastomeres вегетативного полюса, а изолированная анимальная часть образует только производные эктодермы.

Однако оказалось, что регуляция анимальной половины blastostyly принципиально возможна. Изолированные анимальные половины зародышей в слабых растворах солей лития образуют

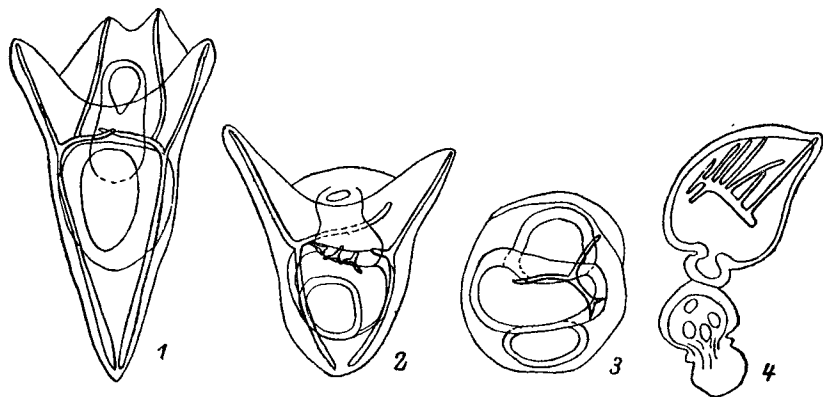


Рис. 25. Личинки (плутеи) морского ежа, развившиеся из изолированных на разных стадиях дробления вегетативных половин зародышей. По: Hörstadius, 1935.

1—4 — переходные формы от нормального плутея (1) до экзогаstrулы (4).

цельных зародышей с энтодермой и мезенхимой (Ubisch, 1933a). Это интересное наблюдение показывает, что, вероятнее всего, отсутствие регуляции мезомеров в обычных опытах объясняется наличием каких-то агентов, тормозящих либо вообще регуляцию, либо именно процесс инвагинации. Действие солей лития снимает это тормозящее действие.

Предполагалось, что все секторы яиц иглокожих при рассмотрении с анимального полюса совершенно равнозначны в отношении потенции и каждый из них способен регулироваться в целый организм. И в этом отношении нужно сделать поправку: оказалось, что эктоплазму яйца морских ежей нужно считать до известной степени двусторонне симметричной: в случае разъединения двух blastomeres могут получаться личинки с несимметрично развитым скелетом (Plough, 1927; Marx, 1931). Эти факты были в общем подтверждены Герстадиусом и Вольским (Hörstadius, Wolsky, 1936) с интересным добавлением, что билатеральная симметрия яйца морского ежа комбинируется с возможностью полной регуляции даже восьмушек зародышей на ранних стадиях развития. Асимметрия личинок при разъединении blastomeres

может впоследствии регулироваться и, наоборот, возникать лишь на поздних стадиях. Наличие билатеральной симметрии яйца не сопровождается ограничением потенции и не может быть истолковано как результат «застывшей» структуры цитоплазмы яйца. Указания на билатеральную симметрию яиц имеются также относительно морских лилий (Runnström, 1926).

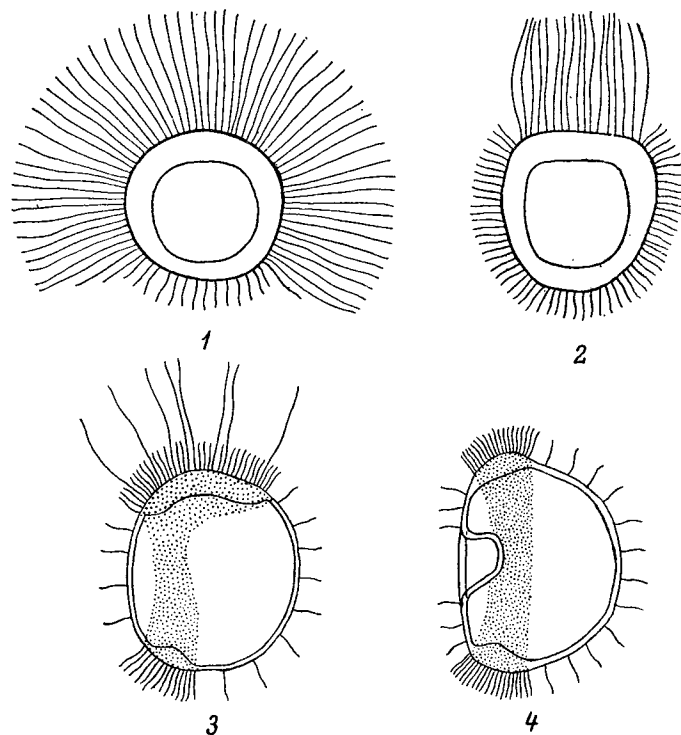


Рис. 26. Результаты экспериментов с изоляцией анимальных половинок дробящихся яиц морских ежей. По: Hörstadius, 1935.

1—4 — различные формы зародышей с атипичным развитием длинных неподвижных ресничек, в норме ограниченных султаном, и ресничных шнуров; образовался стомодеум (4), гастрального же влияния нет нигде.

Таким образом, вегетативная половина яйца обладает какими-то особыми свойствами по сравнению с анимальной; но в развитии морских ежей все указывает на теснейшую зависимость частей друг от друга (Hörstadius, 1935, 1936). Отметим, что произошедшая дифференциация не исключает у иглокожих регулятивных явлений в очень широком масштабе. Мы можем даже теперь сказать нечто о способах, которыми эта регуляция производится. Если разрезать пополам яйцо на стадии 16 blastomeres в меридиональном направлении, то половина его сначала продолжает

дробление, потом blastomeres смыкаются таким образом, что точка анимального полюса оказывается рядом с точкой вегетативного (рис. 27). Это можно установить при помощи маркировки прижизненными красителями. Далее происходит инвагинация и развитие идет до сформирования типичного плютея. При этом установлено, что гастральное впячивание возникает не только за счет материала, образующего энтодерму в норме, но в значительной степени за счет эктодермы (потомков мезомеров, оказавшихся

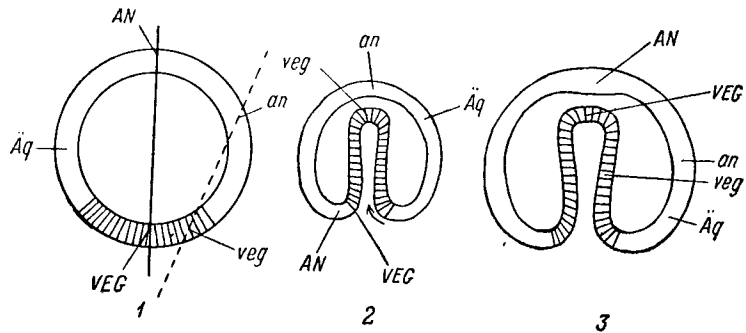


Рис. 27. Схема перемещения материала (энтодермизации) при регуляции бластулы или яйца морского ежа на разных стадиях дробления после разрезания пополам по меридиану. По: Hörstadius, 1935.

1 — нормальная бластула; 2 — гастрала, образовавшаяся из 1/2 бластулы; 3 — нормальная гастрала. AN и VEG — анимальный и вегетативный полюсы цельной гастралы; an и veg — то же половинной гастралы; Aq — экватор. Показаны места оперированной личинки, которым соответствуют точки полюсов и экватора нормальной бластулы, а на нормальной бластуле показаны места, которые заняли бы эти точки при нормальном развитии. Стрелка на фиг. 2 показывает направление впячивания и область перехода эктодермы в энтодерму. Прерывистая линия на фиг. 1 соединяет полюсы половинной личинки и указывает отношение ее оси к нормальной.

возле вегетативного полюса). Происходит, таким образом, энтодермизация эктодермы (Hörstadius, 1927, 1928a, 1936), т. е. регулятивная ее перестройка.

Особенно поучительно сочетание способности к регуляции с ранней локализацией факторов развития в цитоплазме яйца у иглокожих. О последней свидетельствуют опыты по мерогонии, т. е. по развитию частей оплодотворенного и разрезанного на части яйца. Опыты Дриша (Driesch, 1895), Моргана (Morgan, 1895), Делажя (Delage, 1899a, 1899b), Ятсу (Yatsu, 1912b), Гарнли (Harnley, 1926) и др. с яйцами морских ежей дали противоречивые результаты, так как меротомия производилась без точного учета направления разреза. Более новые данные показали, что разрезание на части по экватору до дробления яйца морского ежа *Arbacia* приводит к тем же результатам, что и разъединение blastomeres на мезомеры и макромеры на стадии 8 blastomeres: из анимальной половинки яйца получается бластула с длинными ресничками, из вегетативной может регулироваться цельная личинка (рис. 28). Очень важно, что результат опыта совершенно не зависит от по-

ложения ядра, которое, как известно, до оплодотворения может находиться в любой точке яйца (Hörstadius, 1937a).<sup>3</sup> Следовательно, здесь ранняя локализация идет рука об руку с регуляцией и, как будет еще показано ниже, различие в потенции анимальной и вегетативной половин яйца может быть понято только в свете представления о яйце как о целостной системе: при высокой регулятивной способности яйца иглокожих в общем у них нельзя

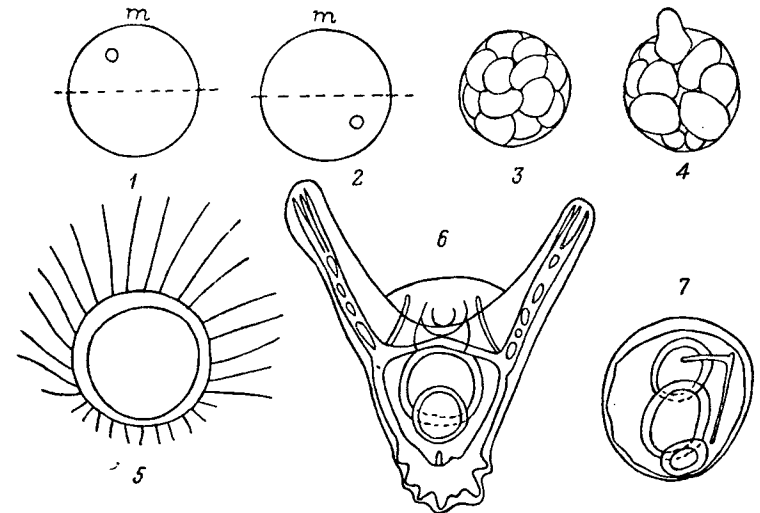


Рис. 28. Опыты разрезания яиц морского ежа *Arbacia* до дробления. По: Hörstadius, 1937a.

Дробление и дифференциация анимальной и вегетативной половинок; для ориентировки при операции служит микропипета (оно отмечено буквой *m*). 1, 2 — схема операции, ядро может находиться или в анимальной, или в вегетативной половине; 3 — экваторное дробление анимальной половины; 4 — дробление вегетативной половины с образованием микромеров; 5 — развитие анимальной половины в атипичную бластулу; 6, 7 — развитие вегетативных половинок: более или менее нормальный или недоразвитый плютея.

констатировать принципиальных различий с дроблением мозаичного типа; здесь ранняя детерминация относится только к меньшему числу признаков и комбинируется с большей способностью к регуляции.

Асцидии были выше приведены в качестве образца наиболее точной и далеко идущей детерминации до дробления. Дефектное развитие после изоляции blastomeres и их транслокации можно считать доказанным. Но наряду с этим у асцидий наблюдаются регулятивные явления хотя и не столь полные, как в яйцах морских ежей, но все же столь значительные, что в итоге их «мозаичность» оказывается весьма относительной. Недаром долгое время считалось, что изолированные blastomeres асцидий регулируются

<sup>3</sup> У морского ежа *Lythechinus* (Tennent et al., 1929) найдено, что разрезание яйца до оплодотворения в любых направлениях может приводить к образованию из каждой части цельных личинок.

полностью (Driesch, 1895; Crampton, 1899). Позже Конклин (Conklin, 1905b, 1931) установил, что это неверно: после изоляции blastomeres у него всегда получались дефектные зародыши. На эти дефекты и обращалось главное внимание Конклином и последующими исследователями (см., например: Berrill, 1932). Однако и Конклин наблюдал значительные регулятивные явления, оставшиеся только в тени, поскольку ими меньше интересовались. Собственно, «половинчатость» личинок, полученных им из разъединенных первых двух blastomeres, довольно условна. Внешний вид личинок был таков, что только внимательный анализ мог обнаружить дефекты на одной стороне тела: эктодерма обрастает зародыш со всех сторон, нервная система имеет вид замкнутой трубки, хорда приобретает вид столбика клеток, как в норме, форма хвоста тоже внешне нормальна; отсутствуют лишь мезодермальные зачатки на одной стороне тела. Очень интересны опыты Тенга и соавторов (Tung et al., 1934) по транслокациям blastomeres у *Ascidella*. Они изолировали на стадии 8 blastomeres 4 эктодермальных микромера от четверки энто-мезобластов и вновь соединяли их в разных атипичных положениях. Поворот зачатка эктодермы на 90 и 180°, наложение с другой стороны, изменение осевых соотношений в разных вариациях и другие комбинации сращивания сопровождалось исследованием развития изолированных blastomeres. В результате этих опытов был сделан вывод, что на стадиях дробления стабильно детерминированы только зачатки хорды и мезодермы. Зачаток эктодермы не только не имеет дробной детерминации внутри себя, но может быть превращен в энтодерму. Наоборот, энтодерма в изолированной четверке blastomeres вегетативного полюса образует регулятивно эктодерму, обрастающую дефектный зародыш. Аналогичные результаты были получены Ревербери (Reverberi, 1931, 1937) и Убисшем (Ubisch, 1938a, 1938b, 1940). В хорошем соответствии с этими фактами стоит и известная способность эктодермы половинных зародышей регулировать органы прикрепления (папиллы) на переднем конце тела. В норме образуются три папиллы, у половинных зародышей их может быть 1—3. Известно также, что половинные личинки у асцидий *Siona* могут претерпевать метаморфоз, идущий до довольно поздних стадий (Шмидт, 1930). Таким образом, происходит нечто принципиально сходное с регулятивными процессами в яйцах морских ежей; разница между этими типами развития количественная.

У нематод, являющихся образцом животных, у которых развитие почти до самого конца идет по принципу мозаичного дробления, обнаружено, что изолированный blastomer с половым зачатком (*P*) может образовать цельный зародыш, но эктодермальные blastomeres не регулируются (рис. 29). Процесс, таким образом, имеет сходные черты с дроблением иглокожих (Pai, 1928).<sup>4</sup>

<sup>4</sup> Эти данные подвергались критике со стороны Шпека (Spek, 1938)

Многочисленные наблюдения над образованием двойников у животных с мозаичным дроблением тоже свидетельствуют о возможности у них регуляций. Всевозможные двойные уродства известны у моллюсков и аннелид (Veidovsky, 1888—1892; Светлов, 1923; Penners, 1924; Tyler, 1930, 1939; Novikoff, 1938, 1940), немертин (Nussbaum, Oхner, 1911), турбеллярий (Sekera, 1906, 1911). Двойники в этих случаях возникают под действием различных вредных факторов на оплодотворенное яйцо до дробления: химические воздействия, удушье, резкое изменение температуры и т. д. вызывают задержку первого деления яйцевой клетки, и полярные плазмы распределяются равномерно в обоих blastomeres.

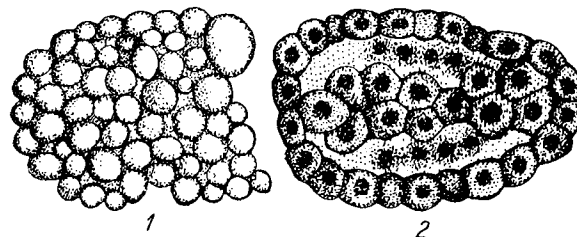


Рис. 29. Результат изоляции blastomeres у нематоды *Anguillula aceti*. По Пай из: Schleip, 1929.

1 — из blastomera AB ( $S_1$ ) образуется кучка клеток, которая дальше не развивается; 2 — первичный гонобласт  $P_1$  образует нормальную гастралу.

мера с. Последующее развитие из одного blastomera самостоятельного организма можно рассматривать как результат регуляции.

Регуляции во время дробления широко распространены у позвоночных. Об этом говорят опыты с яйцами миног (Bataillon, 1901), селахий (Eismond, 1910), костистых рыб (Lewis, 1912a, 1912b). При изоляции blastomeres у этих животных получаются цельные зародыши. У прочих позвоночных частое образование двойниковых уродств и однойцевых близнецов также свидетельствует о наличии регуляций. Скорее всего появление двойников связано не с нарушением дробления, а с аномалиями стадии образования осевых зачатков (хорды и мезодермы).

Рассмотрим еще своеобразный способ регуляции, противоположный образованию двойников, именно регуляцию, имеющую место в результате слияния зародышей друг с другом. Эти опыты сыграли очень большую роль в понимании развития. Слияние яиц друг с другом наблюдалось в целом ряде групп животных, и в том числе у животных с мозаичным дроблением: у кольчатых червей (*Ophryotrocha* — Korschelt, 1894), моллюсков (*Philina* — Lacaze-Duthiers, 1875) и т. д. Во всех этих случаях получались гигантские нормальные зародыши. Особую известность приобрели опыты слияния зародышей иглокожих (Herbst, 1896; Driesch, 1900; Garbowski, 1904; Bierens de Haan, 1913b, 1913c). Если

экспериментировать с морскими ежами в период, когда их половая деятельность оканчивается, то достаточно яйца, выпущенные из гонады, положить в довольно тесное помещение, чтобы наблюдать, как отдельные яйца сливаются друг с другом; при этом получаются гигантские яйца. Если искусственно оплодотворить такое гигантское яйцо, из него разовьется совершенно нормальная личинка; она отличается лишь своими размерами, которые

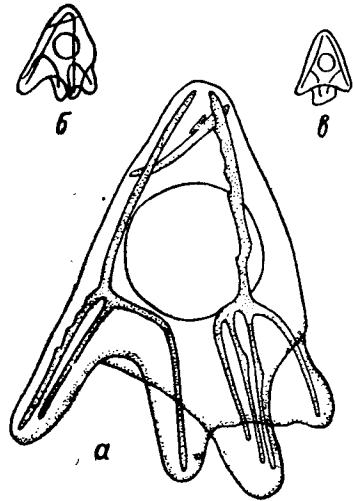


Рис. 30. Регуляция у морского ежа *Paracentrotus lividus* при слиянии бластул друг с другом. По: Viegens de Naan, 1913a.

*a* — личинка, полученная в результате слияния, *б* — то же при меньшем увеличении, *в* — нормальный плутей при том же увеличении.

вдвое больше нормальных. При этом она состоит из такого же количества клеток, как и нормальная, но каждая клетка по своим размерам вдвое больше, чем у нормальной личинки. Такого рода результаты возможны только при условии каких-то регулятивных процессов в цитоплазме обоих яиц. Удвоения органов не возникает: две ооплазмы, сливаясь вместе, образуют одно органическое целое. Слияние зародышей можно вызывать искусственно и на более поздних стадиях. Особенно интересно такое слияние на стадии бластулы. Если две бластулы соединить вместе и поместить в тесный сосуд, чтобы они испытывали некоторое давление с боков, перегородка между ними рассасывается и получается бисквитообразная бластула, которая потом превращается в бластулу сферической формы. Но результат развития такой бластулы в дальнейшем зависит от направления осей тела бластул при сращивании. Возникают плутеи совершенно нормальной структуры

(рис. 30), но тоже превосходящие размерами нормальных; однако их конструкция оказывается несколько иной по сравнению с конструкцией двойных гигантских личинок, возникших из яиц, слившихся до дробления. Именно здесь отличие в размерах от нормальной личинки определяется не размерами каждой клетки, а их числом. Такая личинка имеет вдвое большее число клеток, чем нормальная. Если на определенной фазе гастрულიации сравнить зародыш, происшедший из двух слившихся бластул, с нормальным зародышем, можно наблюдать, что клеток мезенхимы у него как раз вдвое больше: в то время как у нормального зародыша их около 34, в гигантском — 68; это число клеток является исходным для образования скелета.

Эти результаты имеют большой теоретический интерес — они доказывают, что при совершенно тождественной архитектуре тела

может быть различный клеточный состав, т. е. плутеи могут быть построены из различного количества клеток. Следовательно, структуру и форму организма меньше всего, по-видимому, определяет число клеток, из которых он состоит. Отсюда можно видеть, что детерминация носит не целлюлярный характер, а относится к определенным областям организма как целого, независимо от числа входящих в него клеток. Эти выводы Дриша, сделанные так давно, оказались пророческими. Вся современная механика развития проникнута именно таким пониманием детерминации.

Однако далеко не всегда при слиянии бластул получаются нормальные плутеи. Обыкновенно при такого рода опытах происходит образование как бы сросшихся близнецов. Некоторые органы оказываются удвоенными, другие органы являются общими для обеих личинок. Получаются иногда цельные личинки, у которых число рук увеличено, или каждая половина развивается независимо, и получаются двойные уродства (рис. 31). Оказалось, что наличие удвоения и степень этого удвоения зависят от того, каким образом были сложены друг с другом бластулы; если бластулы складываются таким образом, что вегетативные полюса совпадают, т. е. главные оси яйца лежат параллельно друг другу, то получается нормальный плутей. Так как за стадией бластулы следует стадия инвагинации, то у слитой бластулы получается общий вегетативный полюс, в этом месте происходит гастральное впячивание, и дело сводится к образованию нормальной, но увеличенной личинки. Если же бластулы будут слиты так, что главные оси яйца лягут под углом друг к другу, то гастральное впячивание может происходить в разных местах, в результате чего образуются двойные уродства. Опыты по слиянию зародышей морских ежей на стадии 4 бластомеров были произведены Б. И. Балинским (1932); они подтвердили изложенные выше данные.

Такое же слияние 2-бластомерных зародышей возможно получить на яйцах тритона (Mangold, Seidel, 1927). Самое замечательное, что регуляция при слиянии яиц получается иногда и у асцидий, где детерминация совершается очень рано. Яйца *Ascidella* до дробления могут быть слиты друг с другом, и чаще всего при этом получаются двойники, хотя и неполные, т. е. частично регулирующие. Однако при сращивании разноименными полюсами в 1 случае получился цельный крупный зародыш (Ubisch, 1938a, 1938b).

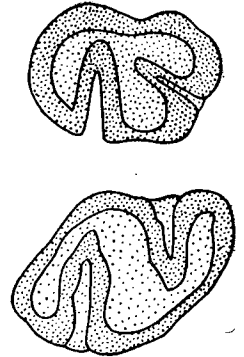


Рис. 31. Двойные гастрюлы, полученные после слияния яиц морского ежа *Arbacia* при резком несопадении в направлении осей обоих компонентов. По: Goldfarb, 1917.

Интересно, что у турбеллярии *Bothrioplana* слияние яиц происходит как нормальное явление. Эта турбеллярия откладывает яйцевые капсулы, в каждой из которых содержится по 2 яйца; яйца сначала развиваются отдельно, но после дробления сливаются и образуют одного червя. Искусственно их можно заставить развиваться раздельно, и тогда каждое из них образует цельный организм (Reisinger, 1923). Слияние яиц наблюдается как случайное явление и у нематод, что особенно поучительно: яйца аскариды могут сливаться друг с другом в половых путях самки; это происходит до образования яйцевых оболочек (Zur-Strassen, 1898; Schleip, 1924). Слияние приводит к образованию гигантских зародышей; часть их развивается атипично, но значительная часть образует либо нормальных гигантских личинок, либо близнецов; последнее получается, когда гигантское яйцо на стадии дробления опять разделяется на две части.

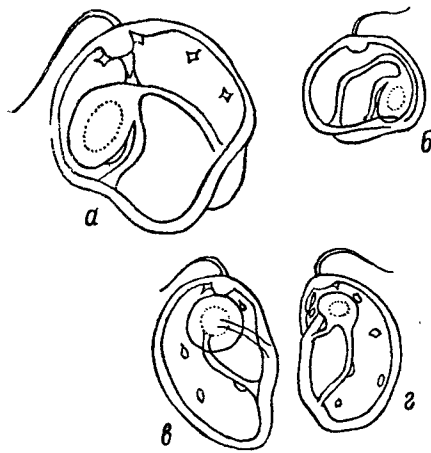


Рис. 32. Развитие пилидиев немертин в норме и в эксперименте. По: Wilson, 1903a.

a — нормальный пилидий; б — карликовый нормальный пилидий, полученный в опыте меротомии яйца до дробления из 1/4 объема яйца; в, г — асимметричные пилидии, полученные из половинок бластулы, разрезанной меридионально.

У водной олигохеты *Tubifex* выключение телобластической эктодермы влечет за собой отсутствие нервной системы, образующейся из этого зачатка. Зародыш покрыт эпидермисом, источником происхождения которого являются квартеты микромеров. Эпидермис не может образовать нервной системы. Но длительные наблюдения за дефектными зародышами показали, что у них появляется в конце концов превосходно выраженная нервная цепочка. Она возникает из мезодермы зародыша (Penner, 1937). Таким образом, зародыш остается дефектным только на протяжении периода развития, характеризующегося пониженной регулятивной деятельностью. С переходом в следующий период регулятивная деятельность может возобновиться, и тогда недостающие части восстанавливаются из «подручного материала», т. е. из наиболее активных клеток, каковыми в данном случае являются клетки мезодермы.

Итак, регуляция на ранних стадиях развития представляет собою универсальное явление, но она выражена в различной степени у разных животных и, главное, — в разные периоды развития. Переход из одной фазы развития в другую может повлечь за собою повышение или понижение регулятивных возможностей. У водной олигохеты *Tubifex* выключение телобластической эктодермы влечет за собой отсутствие нервной системы, образующейся из этого зачатка. Зародыш покрыт эпидермисом, источником происхождения которого являются квартеты микромеров. Эпидермис не может образовать нервной системы. Но длительные наблюдения за дефектными зародышами показали, что у них появляется в конце концов превосходно выраженная нервная цепочка. Она возникает из мезодермы зародыша (Penner, 1937). Таким образом, зародыш остается дефектным только на протяжении периода развития, характеризующегося пониженной регулятивной деятельностью. С переходом в следующий период регулятивная деятельность может возобновиться, и тогда недостающие части восстанавливаются из «подручного материала», т. е. из наиболее активных клеток, каковыми в данном случае являются клетки мезодермы.

Упомянем еще об опытах с зародышами немертин, особенно эффективно иллюстрирующих резкую смену регулятивного эффекта развития (Wilson, 1903a, 1903b; Yatsu, 1910a, 1910b). Если разрезать яйца *Cerebratulus* до начала созревания, когда ядерная оболочка еще не растворилась, то даже из 1/4 объема ооплазмы с ядром получаются миниатюрные личинки — пилидии (рис. 32, б). По некоторым данным, тот же опыт, сделанный после вы-

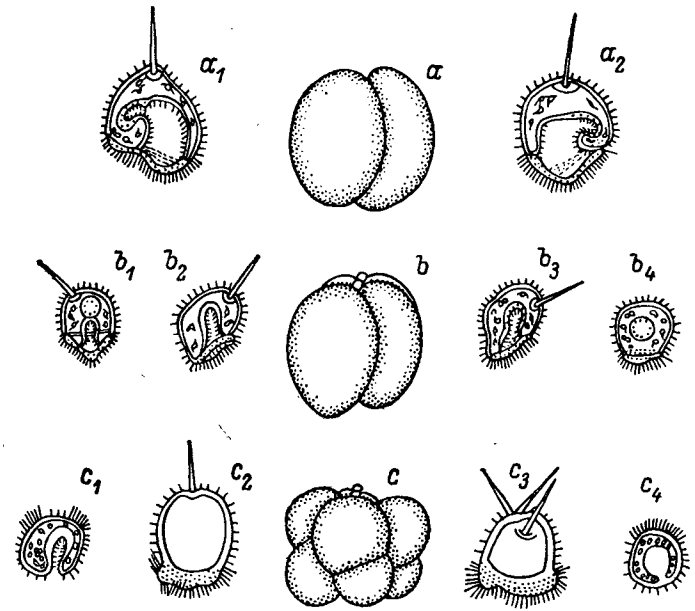


Рис. 33. Развитие изолированных бластомеров немертины *Cerebratulus*. По: Hörstadius, 1937b.

a — 2 бластомера,  $a_1$  и  $a_2$  — нормальные пилидии, развившиеся из изолированных бластомеров; б — 4 бластомера,  $b_1$ — $b_4$  — карликовые пилидии, развившиеся из каждого изолированного на этой стадии бластомера; в — 8 бластомеров,  $c_1$  и  $c_4$  — частичные личинки, развившиеся из групп бластомеров вегетативного квартета,  $c_2$  и  $c_3$  — то же из групп бластомеров анимального квартета.

деления 1-го полярного тельца, чаще всего приводит к образованию дефектных личинок. Однако Вильсон (Wilson, 1903a) и Герстадиус (Hörstadius, 1937b) получили нормальных пилидиев после меротомии на стадиях оогенеза. При разъединении 2 и 4 бластомеров каждый из них дает нормального пилидия; разъединение групп бластомеров на стадии 8 бластомеров приводит к развитию дефектных личинок (рис. 33); бластула, разрезанная пополам, образует асимметричных, но цельных личинок (рис. 32, в, г), а взрослые немертины регенерируют целое из ничтожной части. Этот пример уже приближает нас к пониманию истинного значения мозаичных фаз развития; они имеют временный характер, что нами будет обсуждено ниже. Пока обратим внимание главным

образом на то, что обнаруживаемая при дроблении локализация зачатков в яйце не преформирована: она представляет собой результат процессов развития во время проэмбрионального периода (оогенеза), т. е. детерминация в эмбриологическом смысле (как мы ее определили на с. 4) есть процесс, идущий прогрессивно во время самого развития, а не нечто данное *ab origine*. Мы могли убедиться, что процесс детерминации обычно начинается в эмбриогенезе очень рано: уже в проэмбриональный период детерминируются полярность, симметрия, тип дробления и с различной степенью точности локализуется материал для постройки разных областей тела или зародышевых листков. Вопросы о том, когда детерминируются другие процессы, протекающие на более поздних стадиях, когда процесс детерминации заканчивается и каким образом он совершается, будут рассмотрены ниже.

#### 4. ЗНАЧЕНИЕ МОЗАИЧНОЙ ФАЗЫ РАЗВИТИЯ. ПРИНЦИП ФАЗ

Если сопоставить в разных систематических группах характер дробления в отношении регуляции со степенью регенеративной способности у взрослых животных, то легко убедиться в том, что никакого соответствия между тем и другим нет. Именно дробление может носить очень резко выраженный мозаичный характер, как например у кольчатых червей, большинства моллюсков, асцидий и т. д., а восстановление утраченных частей у представителей этих групп во взрослом состоянии может быть весьма совершенным: кольчатые черви могут сплошь и рядом восстанавливать целое из небольших участков тела, некоторые из них даже из одного сегмента; у асцидий регенеративная способность бывает исключительно высока.

Как согласовать эти факты? При мозаичном дроблении буквально нельзя удалить самую ничтожную часть яйца, чтобы не вызвать дефекта в зародыше в соответственном месте; у сформированных организмов после удаления крупных отделов тела наблюдается полное восстановление. Этого нельзя объяснить тем, что на ранних стадиях в опытах удаляется относительно большая часть тела, чем на поздних, что видно из фактов, приведенных выше. Не объясняет этого явления и ссылка на резервные клеточные элементы, за счет которых происходит регенерация у взрослых животных. Заметим, что действие резервных элементов могло бы сказаться на ранних стадиях развития даже в более полной мере; однако в действительности этого не наблюдается. Эти факты легко согласуются между собой, если обратить внимание на то, что мозаичная структура, возникающая при развитии, не есть нечто необратимое; это — состояние временное. Например, у иглокожих, как мы знаем, дробление происходит по регулятивному типу. Как выше было показано, дробящиеся яйца, разрезанные сагиттально, а также изолированные бластомеры вегетативной части дают цельных зародышей без дефектов; затем, когда зародыш

доходит до стадии гаструлы, он приобретает мозаичную структуру, и уже разрезание зародыша вдоль главной оси приводит к образованию дефектных личинок. Личинки иглокожих также совершенно не регенерируют. За личиночной стадией следует развитие дефинитивного организма, который опять может прекрасно регенерировать (например, морские звезды). То же наблюдается и у асцидий; с этим же явлением мы только что сталкивались у немертин. Таким образом, отсутствие регенерации у зародыша (т. е. мозаичная структура), очевидно, связано с особым состоянием организма в определенные периоды развития. С окончанием этих периодов способность к восстановлению сразу может измениться.

Но мозаичная фаза может обнаружиться и на гораздо более поздних этапах развития. Ознакомимся, например, с ходом регенерации хвостового зачатка у амфибий во время онтогенеза (Светлов, 1933, 1934а). Хвостовая область тела у амфибий развивается из бугорка, образующегося позади бластопора после окончания нейруляции, т. е. из так называемой хвостовой почки. В дальнейшем эта почка образует длинный хвост головастика, содержащий значительную часть сегментов тела. Методом маркировки можно определить участки поверхности бластулы, которые впоследствии образуют хорду и мезодерму хвостового отдела. Но этим, конечно, еще не решен вопрос о времени детерминации этой области тела.

У головастиков лягушек (а у хвостатых амфибий в течение всей жизни) хвост прекрасно регенерирует. У аксолотля же в эмбриональный период развития после удаления зачатка хвоста на разных стадиях развития происходит следующее: на стадии поздней нейрулы, когда хвостовой почки еще нет или она только что появилась, после удаления всей области, которая в будущем превратится в хвост, получается совершенно нормальная личинка; удаление этого зачатка не ведет к дефектам. На стадии нейрулы материал зачатка хвоста находится в относительно индифферентном состоянии; соседние участки могут заменить удаленные; происходит полная зародышевая регенерация по типу реорганизации. То же самое может происходить и на стадии самой ранней хвостовой почки (рис. 34, 35). Спустя очень ограниченное время (меньше суток), за которое хвостовая почка удлиняется, но морфологически еще не дифференцируется (рис. 36), полное удаление ее влечет за собой образование личинок, нацело лишенных хвоста. Но мало того, если на этой стадии изъять любой участок хвостовой почки, в хвосте личинки получаются дефекты как раз в том месте, где был удален эмбриональный материал (рис. 37). При удалении небольшого участка спинной части почки получается точно очерченный дефект в соответственной части спинного плавника. Если осторожно вынуть небольшой участок ткани из внутренней части почки, то можно получить хвост, в котором все нормально, но целиком нет нервной системы или хорды. Зачатки нервной системы и хорды, следовательно, детерминированы

на стадии хвостовой почки. Точно так же хвост можно лишить мышц с одной стороны тела, вынимая участок мезодермы с одного бока, и т. д. Это говорит о том, что хвостовая почка на этой стадии развития в отношении регуляции сравнима с яйцом, дробящимся по мозаичному типу: на этой стадии хвостовая почка имеет мозаичную структуру. Спустя еще некоторое время (приблизительно одни сутки), когда хвостовая почка еще более увеличивается,

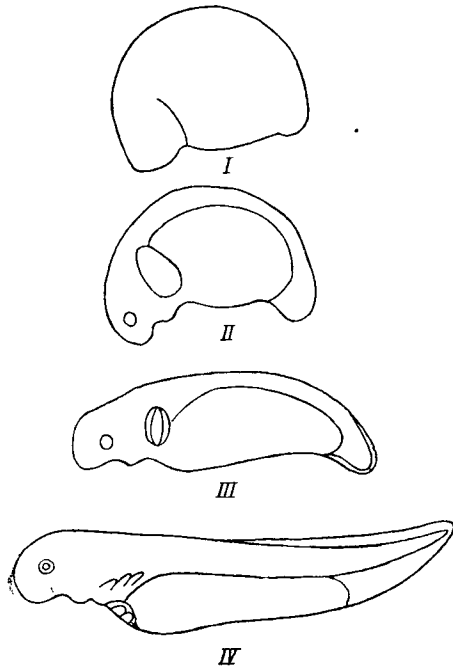


Рис. 34. Развитие хвостовой почки у аксолотля. По: Светлов, 1934а.

I—IV — стадии развития, на которых изучалась регенерация хвостового отдела.

Приблизительно такой же ход регенерации во время развития, судя по имеющимся данным, характерен для очень многих зачатков органов у амфибий и других животных. В специально поставленных для этого опытах временное понижение регенеративного эффекта обнаружено при развитии наружных жабр у амфибий (Муртази, 1938а, 1938б; Муртази, Соснина, 1943); также и в регенерации хвоста взрослых аксолотлей обнаружен период, когда

<sup>5</sup> Опыты по регенерации хвостовой почки повторены М. А. Воронцовой и Л. Д. Лиюзером (1946) в большом масштабе на зародышах лягушки. При длительном наблюдении за оперированными зародышами, как оказалось, можно обнаружить, что у личинок после операции на мозаичной стадии развития хвостовой почки иногда наблюдается восстановление дефектов. По-видимому, здесь происходит нечто вроде постгенерации, т. е. регулятивной реакции на поздних стадиях развития.

в ней уже начинается морфологическая дифференциация различных внутренних структурных ее частей, мозаичной структуры больше нет: после удаления хвостового зачатка происходит регенерация, хотя и очень несовершенная. Получаются личинки с коротким ненормальным хвостом. Здесь происходит уже не реорганизация, а эпиморфоз с образованием обособленного регенерата. Если производить ампутацию хвоста на все более поздних стадиях, можно убедиться в том, что регенерация от стадии к стадии улучшается и ко времени вылупления из яйца удаление зачатка хвоста ведет за собой полное его восстановление путем эпиморфоза.<sup>5</sup> Об этом говорит подсчет случаев нормальной регенерации на разных стадиях развития (рис. 38).

удаленный частично регенерат восстанавливается медленнее, чем в более ранние и более поздние периоды (Светлов, 1935).

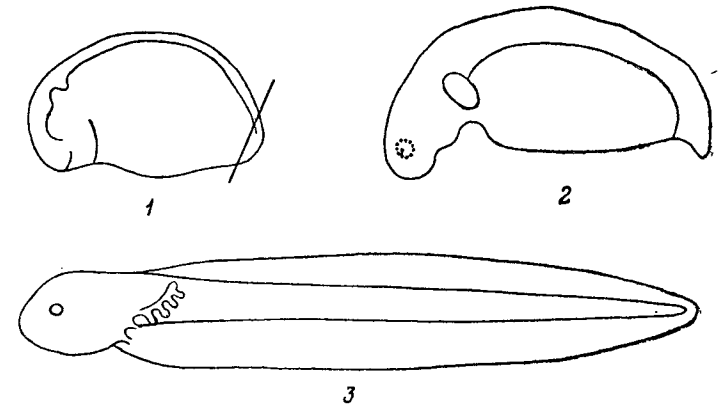


Рис. 35. Полное восстановление хвоста у аксолотля после ампутации хвостового зачатка на стадии ранней хвостовой почки (стадия I на рис. 34). По: Светлов, 1934а.

1 — операция на стадии I, показана линия отрезания; 2 — тот же зародыш через сутки; 3 — через 7 суток.

То, что было сказано о регенерации у зародышей, представляет собой частичную характеристику естественной периодики развития. Развитие, с одной стороны, расчленяется по времени на этапы, характеризующиеся разными свойствами и в том числе регенеративным эффектом, с другой — развивающийся организм постепенно расчленяется на области (ареалы), до известной степени автономные и характеризующиеся многими параметрами, одним из которых является регенеративный эффект. При этом развитие всего организма в целом и автономизирующихся в нем отдельных частей любого порядка проходит в общем через одни и те же этапы, периодически повторяющиеся. Эти этапы, каждый из которых представляет собой нечто цельное и законченное, назовем фазами развития, а изложенное представление о развитии, возникающее из всей совокупности эмбриологических фактов, принципом

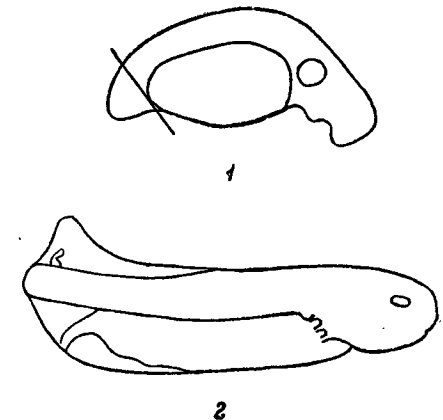


Рис. 36. Отсутствие регенерации хвоста при операции на более поздней стадии развития хвостовой почки аксолотля (стадия II на рис. 34). По: Светлов, 1934а.

1 — операция, 2 — зародыш через 14 дней.

фаза. Каждая фаза разделяется на периоды, в общем однотипные для всех фаз.

Каждая фаза начинается с индифферентного состояния. Эта индифферентность, конечно, всегда относительна; оно индифферентно по сравнению с последующим состоянием, но детерминировано и дифференцировано по сравнению с предшествующим состоянием. Первый период фазы — подготовительный. В течение этого периода идет постепенный процесс детерминации; иногда

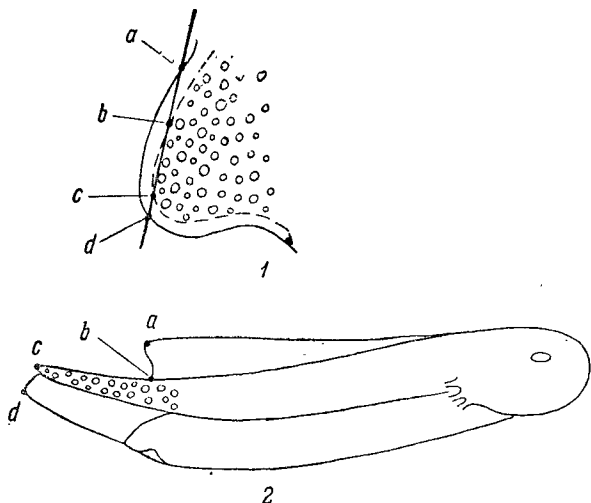


Рис. 37. Опыт удаления части хвостовой почки у зародыша аксолотля косым разрезом на спинной стороне. По: Светлов, 1934а.

1 — схема операции; 2 — результат: дефектный хвост. а—d — соответственные точки на поверхности хвостового конца зародыша.

его трудно обнаружить, но есть основания думать, что он всегда имеется. За ним следует период, который имеет решающее значение в детерминации, — его можно назвать критическим периодом.<sup>6</sup> Во время этого периода и происходит окончательная детерминация зачатков. Критический период может быть очень коротким. Он имеет целый ряд физиологических особенностей; в частности, для него характерно понижение регулятивной деятельности; в критический период может появиться мозаичная структура. Когда зачаток уже детерминирован, начинается период дифференциации. Видимая дифференциация может происходить, конечно, далеко не сразу. О регуляции в этот период нельзя сказать ничего определенного. Детерминированные зачатки могут проявить совершенно различную степень

<sup>6</sup> Подробнее см.: Светлов П. Г. Теория критических периодов развития и ее значение для понимания принципов действия среды на онтогенез. — В кн.: Вопросы цитологии и общей физиологии. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1960, с. 263—285. (Прим. ред., — А. К.).

регулятивной способности: у одних животных она может отсутствовать, у других быть хорошо выражена в силу причин, которые не имеют отношения к проблеме детерминации.

Критический период отделяет лабильное состояние от детерминированного. Регенерируют зачатки либо недетерминированные, либо уже детерминированные. А в то время, когда происходит решающая фаза процесса детерминации, т. е. в течение критического периода, наблюдается понижение регенеративного эффекта вплоть до полного его выпадения.

Вероятно, эта схема приложима и к дроблению. Если процесс дробления имеет мозаичный характер, можно думать, что дробление совпадает с критическим периодом, т. е. с детерминацией каких-то процессов. Регуляция же указывает на то, что критический период либо не наступил, либо уже прошел. Этот вопрос можно осмыслить следующим образом: регенерация, как мы в свое время установили, является следствием того, что все части организма спаяны физиологически в одну целостную систему. Когда коррелятивная связь между отдельными частями недостаточно прочна, то это является препятствием для регенерации. Можно думать, что целостность организма ослабевает в критический период; тогда организм приобретает как бы мозаичную структуру, где каждый зачаток, а в случае дробления даже каждая его клетка получает большую степень независимости, чем в другие периоды. Развитие в этот период совершается автономно в различных бластомерах и зачатках. Может быть, это ослабление коррелятивных связей в критический период стоит в связи с тем, что в этот период все жизненные процессы идут с максимальной интенсивностью, происходит как бы перенапряжение. В этом случае наступает ослабление или даже прекращение регуляции.<sup>7</sup>

Уменьшение регенеративного эффекта во время развития или его полное затухание можно себе представить как результат торможения регулятивного процесса процессом развития. Теперь мы можем дополнить это представление указанием на то, что воз-

<sup>7</sup> Уоддингтон в книге «Организаторы и гены» (Waddington, 1940b; Уоддингтон, 1947) указывает, что этому толкованию в применении к хвостовой почке амфибий противоречат данные Мюнха (Münch, 1938). Я не нахожу этого.

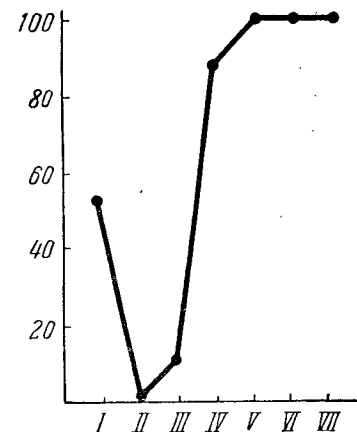


Рис. 38. Частота образования нормальных регенератов хвоста у зародышей аксолотля при удалении зачатка хвоста на разных стадиях развития. По: Светлов, 1934а.

По оси абсцисс — личиночные стадии (I—VII), на которых производились операции (см. рис. 34, 35); по оси ординат — число случаев нормальной регенерации, в процентах.



никновение мозаичной структуры в принципе не означает падения потенции. Поэтому, несмотря на крушение мозаичной теории, опыт с нанесением дефекта является достаточно обоснованным методом для изучения детерминации. Мозаичная структура наблюдается почти у всех животных в том или ином периоде развития; если ее нет во время дробления, она может появиться на более поздних стадиях. Таким образом, мы можем утверждать, что отсутствие регенерации связано с определенным физиологическим состоянием зародыша, которое может быть лишь временным.

Из изложенного можно сделать один важный вывод о детерминации, который должен дополнить нашу характеристику этого понятия: существо процесса детерминации отнюдь не связано непременно с понижением потенции. Эта связь должна мыслиться неизбежной только при чисто отрицательном понимании детерминации. Например, в Вейсмановской концепции детерминация не означает ничего, кроме ограничения потенции; каждое деление клетки означает лишение возможностей, бывших в ней до него. Выше мы говорили, что детерминацию непременно следует понимать как процесс; теперь мы можем прибавить, что существо процесса состоит не в ограничении потенции (т. е. не в отрицательном признаке), а в сообщении данному зачатку толчка, т. е. приобретении некоторых совершенно конкретных физиологических свойств, благодаря которым он может прийти при данных условиях к определенному конечному состоянию. Таким образом, детерминация — прежде всего процесс качественного обогащения зачатка. С другой стороны, как показывают наблюдения, ограничение лабильности с возрастом зародыша (и вообще с возрастом организма) действительно происходит; это было известно еще Иоганну Мюллеру (Müller, 1840). Оно происходит потому, что морфогенетическая пластичность частей организма с возрастом вообще падает. Этот процесс идет параллельно с развитием, но органически с ним не связан, хотя может быть в связи с химическими и коллоидными изменениями цитоплазмы; во всяком случае он ничего не говорит о степени детерминации в эмбриогенезе.

## 5. ИНДУКЦИЯ

**Зависимое развитие у В. Ру.** До сих пор мы главным образом обращали внимание только на тип развития, который Ру называл независимой дифференциацией, или автодифференциацией. В самом деле, при мозаичном дроблении каждый бластомер может независимо проделывать положенный ему путь. Вейсман, современник Ру, а после него и другие исследователи полагали долгое время, что это единственный тип развития. Это — чисто преформационное представление, в кругу идей которого, как было сказано, проводилась большая часть работ по механике развития вплоть до 20-х годов настоящего столетия.

Но впоследствии Ру признавал, что наряду с независимой дифференциацией существует другой тип, который он назвал зависимой дифференциацией. Это стало необходимым благодаря фактам, установленным опытами самого Ру, его сотрудников и других исследователей. Стало известно, например, что если у зародыша амфибий удалить глаз, то вместе с тем недоразовьется и та половина черепа, на которой глаз удален, хотя зачатки ее не повреждены. Был обнаружен ряд случаев, когда нормальное развитие органа требует наличия воздействия со стороны нервной системы и т. д. Но особенное значение Ру придавал функционированию органов при их сформировании. Так, образование структуры костей скелета идет под влиянием гравитации; в развитии кровеносной системы играет роль движение крови и т. д. Все эти факты и были объединены под именем зависимой дифференциации. Но им приписывалось лишь второстепенное значение, и роль их ограничивалась поздними стадиями развития, т. е. функциональным периодом, по терминологии Ру.<sup>8</sup>

Затем было открыто явление, изучаемое до сего времени, именно зависимость образования хрусталика у позвоночных от действия зачатка глаза (Spemann, 1901, 1905; Lewis, 1905). Глаз у позвоночных на ранней стадии развития имеет вид бокала, который покрыт кожным эпителием. Хрусталик возникает в виде утолщения эктодермы в том месте, где глазной бокал с ней соприкасается (рис. 39). Это утолщение потом отшнуровывается; между эпидермисом и глазным яблоком образуется таким образом эпителиальный мешочек, который превращается в хрусталик глаза. Оказывается, что если у тритона удалить глаз на стадии развития, когда хрусталик еще не возник, то он и не образуется. Если же взять кожную эктодерму из другого места тела зародыша (у некоторых видов можно взять эктодерму даже с брюшка) и покрыть место, с которого снята эктодерма над глазом, то пересаженная кожная эктодерма образует хрусталик.

Но и эти довольно многочисленные факты еще не поколебали представления о том, что все-таки автодифференциация представляет собой доминирующий тип развития. Предполагалось, что только некоторые частности в морфогенезе могут требовать координации между соседними частями тела и некоторые детали при развитии могут возникать эпигенетически, но главным принципом развития остается автодифференциация. Согласно этому представлению, в яйце до дробления уже завершена детерминация главных структурных частей зародыша.

<sup>8</sup> Ру делил весь жизненный цикл на 4 периода: 1) период зачатков органов, или собственно эмбриональный — он характеризуется независимой дифференциацией; 2) промежуточный период, в течение которого происходит двойное определение судьбы частей зародыша путем автономной и зависимой дифференциации; 3) функциональный период, в котором зависимое развитие получает преобладающее значение и 4) период старости, когда происходит атрофия органов.



Рис. 39. Развитие глаза аксолотля. По Раблю из: Spremann, 1936,  
а—е — последовательные стадии формирования глаза.

**Опыт Шпемана. Феномен организаторов.** В 1918 г. Шпеман сделал открытие, которое заставило по-иному взглянуть на явления развития; оно внесло в понимание принципов развития совершенно новый момент. Эта серия исследований, которая в настоящее время превратилась в обширную область механики развития, началась с такого рода опытов. Шпеман брал бластулу амфибии (тритона) и разделял ее фронтально на анимальную и вегетативную части. Затем анимальную часть он переворачивал на  $180^\circ$  и пересаживал на прежнее место. Оказалось, что такого рода зародыши давали совершенно нормальных личинок. Уже эти данные сделали возможным предположение, что на стадии бластулы вся анимальная часть, из которой впоследствии развивается нервная система и вообще вся спинная часть позвоночного и которая является наиболее ответственным участком во время развития, к этому времени, вероятно, еще не детерминирована. Следовательно, в вегетативной части бластулы находится нечто такое, что ее детерминирует. Дальнейшие исследования показали, что детерминирующее значение имеет область спинной губы blastopora (когда начинается гастрюляция, то blastopora расположен в вегетативной половине бластулы; сначала он появляется в виде небольшой складки — это спинная губа, которая потом распространяется и вправо и влево, и обе боковые губы смыкаются на брюшной стороне, рис. 40). Далее Шпеман ставил опыты по пересадке области спинной губы blastopora в различные части других зародышей. При этом получился неожиданный результат: в месте пересадки возникал вторичный зародыш. Такого рода опыты были произведены еще ранее Льюисом (Lewis, 1907—1908а) на зародышах лягушек; но это были единичные опыты, из которых не было сделано надлежащих выводов. Опыты Шпемана были крупным успехом; они изумили всех своей техникой, так как до этого времени трансплантация у зародышей на столь ранних стадиях развития казалась совершенно неосуществимой. Однако только последующие работы дали возможность точного истолкования открытых явлений.

В 1924 г. Шпеман совместно с Гильдой Мангольд опубликовал работу, которая сделала эпоху в эмбриологии (Spremann, Mangold, 1924). Содержание этой работы сводится к следующему: если на стадии, когда дорсальная губа blastopora хорошо выражена, взять кусочек из области этой губы blastopora и пересадить в другую гастрюлу на какое-нибудь индифферентное место, например на бок, то на месте, куда посажен трансплантат, начинается гастрюляция и возникает новый зародыш. Из оперированной таким образом гастрюлы возникает нервная система в виде медуллярной пластинки, окаймленной валиками. В дальнейшем может образоваться и почти цельный второй зародыш. Необходимо было решить важнейший вопрос, образуется ли вторичная медуллярная пластинка и вторичный зародыш за счет клеток

трансплантата, или он возникает из тканей реципиента. Если бы образование вторичного зародыша шло за счет самого трансплантата, в этом не было бы ничего принципиально нового; это значило бы только, что трансплантат продолжает развитие на новом месте и регенерирует недостающие части. Но если такая пересадка вызывает явления морфогенеза в тканях реципиента, то это — факт очень большого теоретического значения. Шпеман доказал, что здесь реализуется вторая из указанных возможностей, т. е. добавочный зародыш возникает из тканей реципиента. Доказано это было следующим образом. Для опыта были взяты яйца тритонов разных видов: полосатого (*Triton taeniatus*) и гребенчатого (*Triton cristatus*). Яйца этих видов очень резко отличаются по цвету. Яйца *T. taeniatus* пигментированы (желто-серого цвета), а яйца у *T. cristatus* — белые, лишённые пигмента. Донором служило белое яйцо, а в качестве реципиента бралось яйцо *T. taeniatus*. В результате совершенно отчетливо на сером фоне выступили ярко-белые участки пересаженного материала. Когда возникла вторичная нервная пластинка, она была темной (рис. 41); на разрезах можно видеть, что в центральной части вторичного зародыша в небольшом количестве есть резко отличающиеся от клеток реципиента величиной и другими признаками клетки трансплантата; они отнюдь не образуют обособленного комплекса. Наоборот, клетки обоих видов могут входить в состав одного и того же органа, т. е. медуллярной трубки, хорды и т. д.

Итак, оказывается, что участок, взятый из спинной губы бластопора, способен переключать развитие того материала, который вокруг него находится, на другой путь. Боковая область гастрюлы, которая нормально превратилась бы тогда в участок боковой поверхности тела, в условиях описанного эксперимента образует целый зародыш, т. е. все ткани, окружающие трансплантат, получают совершенно новую судьбу — проспективное значение их совершенно меняется. Это показывает, что на поверхности бластулы потенция клеток шире проспективного значения. Они могут образовывать не только то, что образовывали бы в нормальных условиях, но и нечто гораздо большее. Здесь презумптивный эпидермис<sup>9</sup> образует, кроме эпидермиса кожи, всю нервную систему с головным и спинным мозгом, глаза, органы слуха, хорду, мышцы, органы выделения и т. д. Это доказывает, что: 1) на стадии гастрюлы эктодерма еще не детерминирована и 2) детерминация, т. е. определение судьбы тех или иных элементов поверхности гастрюлы, исходит из участков, расположенных около бластопора. У Шпемана создалось представление, что трансплантат как бы организует вокруг себя материал и производит второй зародыш. Трансплантаты, обладающие свойством вызывать форми-

<sup>9</sup> Презумптивный, т. е. «предполагаемый». Презумптивный эпидермис — материал, который при нормальном развитии образовал бы эпидермис.

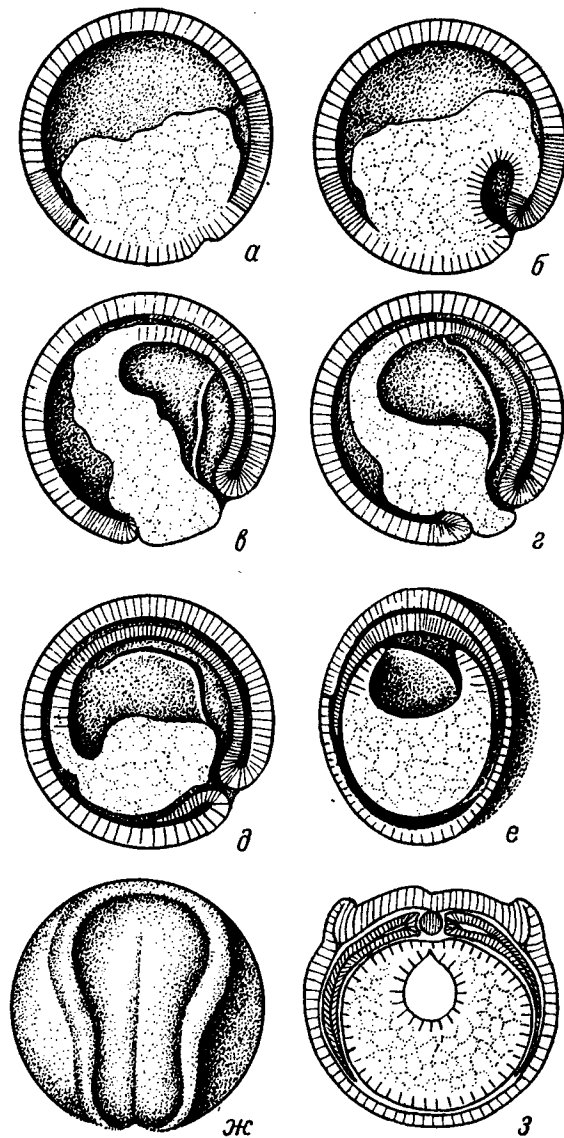


Рис. 40. Нормальное течение гастрюляции и нейруляции у хвостатых амфибий. По: Spemann, 1936.

Эктодерма обозначена редкой штриховкой, хордо-мезодерма — более частой. а-д — последовательные стадии гастрюляции в медианном разрезе; е — стадия д в поперечном разрезе; ж — нейрула, вид сверху; з — то же в поперечном разрезе.

рование вторичных зародышей, Шпеман назвал организаторами, а само явление возникновения вторичного зародыша — индукцией. Вторичный зародыш, получившийся под действием трансплантата, называется индуцированным зародышем (рис. 42, 43).

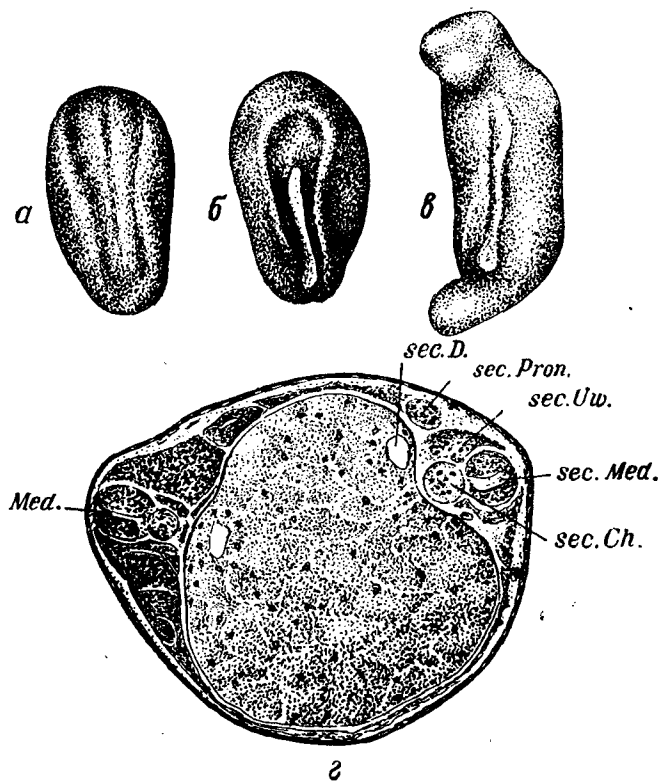


Рис. 41. Индукция вторичного зародыша после трансплантации в гастралу *Triton taeniatus* куска области спинной губы бластопора *T. cristatus*. По Шпеману и Гильде Мангольд из: Гексли, де Бер, 1936.

a — первичный зародыш со спинной стороны; б — то же, вид сбоку, видна индуцированная нервная пластинка с трансплантатом посредине; в — то же, на более поздней стадии; г — поперечный разрез через зародыша, изображенного на фиг. в. Первичный зародыш слева (Med. — его нервная трубка), вторичный (индуцированный) — справа (значок sec. всюду означает индуцированную часть: D. — кишечник, Pron. — проток proneфроса, Uw. — мезодермальный сомит, Med. — нервная трубка, Ch. — хорда).

Термин «индукция» взят из физики; он был введен в механику развития еще В. Ру для обозначения превращения кожи в рогову и хрусталик под действием глазного бокала.<sup>10</sup>

В описанных опытах происходят явления, собственно, совершенно не сходные с физической индукцией. Однако этот термин

<sup>10</sup> Еще раньше Пфеддер (Pfeffer, 1897, 1904) обозначил этим термином формативные влияния среды на растения.

удобен и успел войти в общее употребление. Название «организатор» еще менее удачно, но его трудно заменить другим.<sup>11</sup> Мы ограничиваем применение термина «организатор» случаями индукции в стадии гастролы у позвоночных, где оно укоренилось, хотя этот пример индукции принципиально не отличается от огромного количества других, описанных на других стадиях развития или для других типов животных.

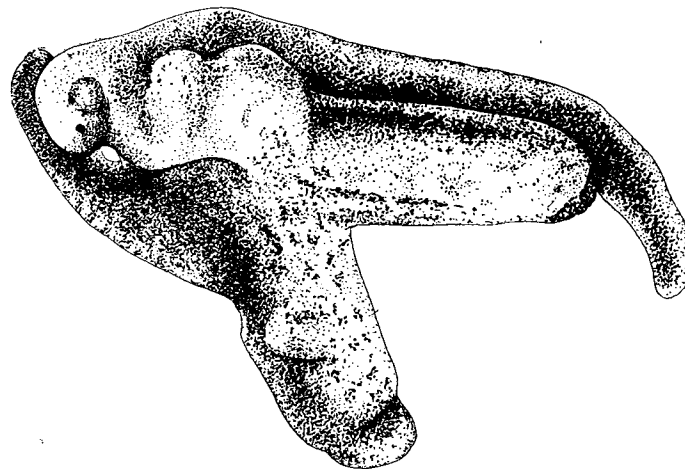


Рис. 42. Полное развитие индуцированного зародыша тритона после имплантации в бластоцель большого куска края бластопора (методика Мангольда). По Гольцфретеру из: Spemann, 1936.

Первичный и вторичный зародыши ориентированы в противоположных направлениях.

Опыты Шпемана произвели колоссальное впечатление и привели к совсем новым теоретическим представлениям о развитии. Они показали огромное значение зависимой дифференциации. Оказалось, что возникновение не только каких-нибудь небольших частей тела, вроде хрусталика глаза и т. д., происходит путем зависимой дифференциации, но и формирование основных частей зародыша происходит именно этим путем. Клетки зародыша

<sup>11</sup> Уоддингтон и Нидхем понятие индукции Шпемана расчлениают на эвокацию и индивидуацию. Слово «индукция» могло бы быть заменено термином «эвокация». Последнее, может быть, лучше всего выражает суть дела и не претенциозно. Но указанные авторы вкладывают в этот термин иной смысл: эвокация — непосредственная реакция материала на химическое действие организатора; индивидуация — результат эвокации, комбинированный с региональными воздействиями. Если выражение «эвокация» в указанном смысле оказывается малополезным ввиду крайне суженного объема его значения, то термин «индивидуация» положительно вреден, так как представляет собой поперек граеоссулатум для выражения совсем другого понятия, лишь соприскающего в известных случаях с индукцией, но ни в коем случае не тождественного ей.

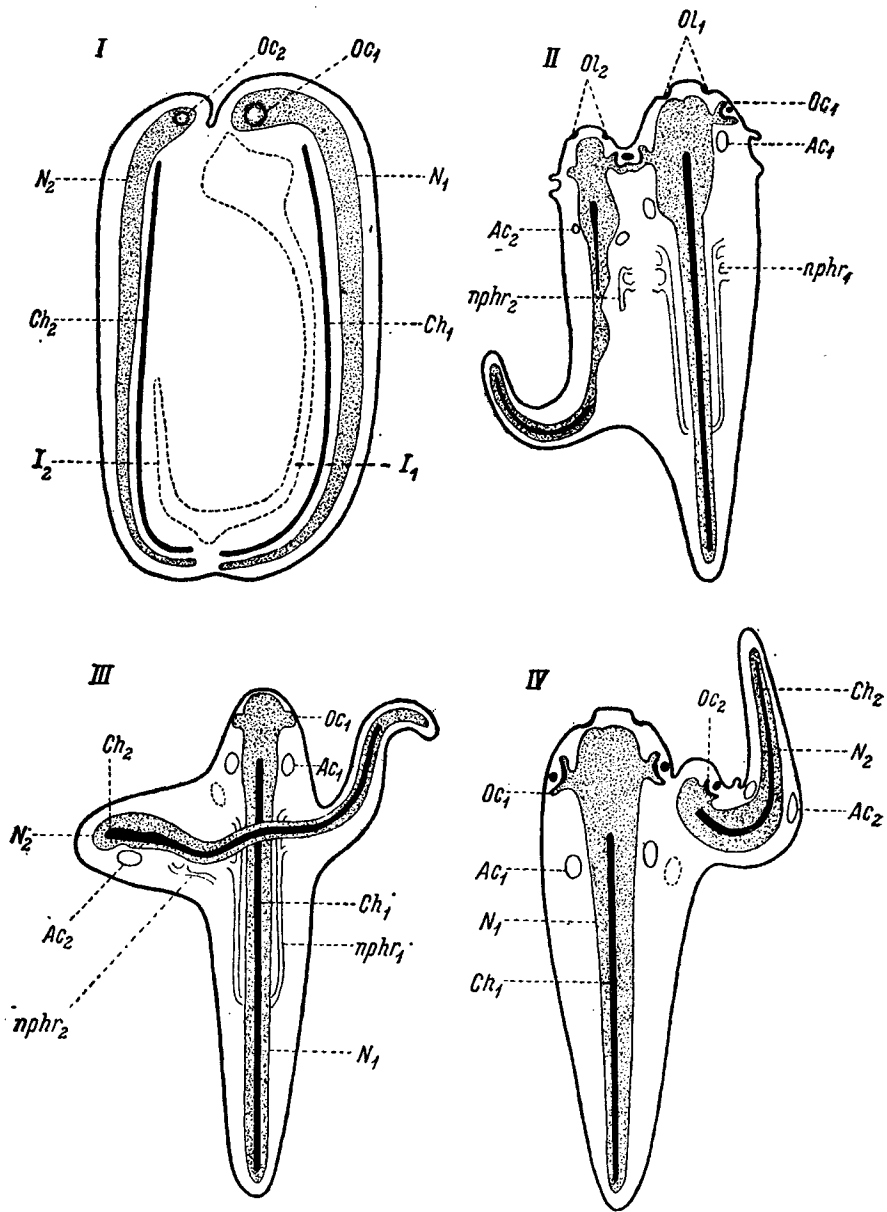


Рис. 43. Различные типы индукции вторичных зародышей после пересадки участка области спинной губы бластопора у амфибий. По: Екман, 1936.

I—II — вторичный (индуцированный) зародыш в положении зеркального отражения первичного; III — крестообразное расположение первичного и индуцированного зародышей; IV — продольная ось индуцированного зародыша в обратном к нормальному положению. *Ac*<sub>1</sub> — слуховые пузырьки, *Ch*<sub>1</sub> — хорда, *I*<sub>1</sub> — кишечник. *Oc*<sub>1</sub> — глаз, *Ol*<sub>1</sub> — обонятельные ямки, *N*<sub>1</sub> — нервная система, *nphr*<sub>1</sub> — proneфрос (головная почка первичного зародыша; *Ac*<sub>2</sub>, *Ch*<sub>2</sub>, *N*<sub>2</sub> и т. д. — то же индуцированного зародыша.

превращаются в нервную систему, в хорду, в мышцы не благодаря тому, что они детерминированы в самом начале развития, но благодаря тому, что они получают соответственный импульс во время гаструляции.

Кроме того, они разрушили представление о клеточной детерминации как о единственном модусе определения судьбы частей развивающегося организма. Когда в процесс формирования индуцированной медуллярной пластинки вовлекается комплекс неопределенно большого числа эктодермальных клеток, то совершенно очевидно, что судьба каждой клетки определяется только положением ее во вновь возникшей системе. О детерминации клеток не приходится даже говорить, так как детерминируется процесс образования медуллярной пластинки в целом, а клетки служат для нее только «материалом», как с полным основанием его принято теперь обозначать. Судьба каждой единицы этого материала, т. е. клетки, не детерминирована, а, по замечательному выражению А. Г. Гурвича, только нормирована, т. е. та или иная судьба каждой отдельной клетки остается в сфере лишь статистически определяемой вероятности. Можно сказать, что детерминация зачатка идет эписеллюлярно, а детерминация клеток, если в конце концов и происходит, то вслед за эписеллюлярной детерминацией.

**Общая характеристика и различные виды индукции.** Первой задачей, которая встала перед исследователями, было выяснение области распространения способности к индукции на поверхности бластулы. Оказалось, что эта область ограничена. На стадии ранней гаструлы амфибий, где бластопор намечается в виде небольшого впячивания, индуцирующая способность обнаруживается в области, окружающей бластопор. Наиболее далеко от бластопора эта область простирается на будущей спинной стороне зародыша, примерно на 90° от бластопора по меридиану, а на боках эта область суживается (рис. 44; см. также рис. 64, 4). Брюшная губа бластопора вовсе лишена индуцирующей способности. При этом индуцирующая способность падает от центра к периферии этого ареала. Чем ближе от бластопора взяты участки для трансплантации, тем больше шансов получить индукцию. Область гаструлы, способная вызывать индукцию, как показали опыты маркировки, представляет собой область будущей мезодермы и хорды (хордо-мезодерма). Вся эта область в ходе гаструляции впячивается в бластоцель, тогда как остальная, неспособная к индукции часть бластодермы остается снаружи (Bautzmann, 1926). Способная к индукции область ранней гаструлы была названа Шпеманом организационным центром.

На стадии нейрулы материал хорды и медиального участка мезодермы при пересадке в гаструлу другого зародыша продолжает индуцировать вторичных зародышей, как и спинная губа бластопора. Если же взять кусочек более латеральной части мезодермы нейрулы, то здесь индукция более ограничена. Кусочек такой

мезодермы (нефротомы), пересаженный в бластулу или гаструлу другого зародыша, индуцирует только части выделительной системы. Следовательно, область нефротомы, пересаженная другому зародышу, с одной стороны, продолжая дифференцироваться автономно, образует части головной почки, а с другой — организует окружающий ее клеточный материал реципиента в том же направлении, в котором развивается сам трансплантат. Такого рода явление носит название гомономной индукции. Гомономная индукция хряща была обнаружена в культурах ткани Фишером (Fischer, 1931). Прибавление в культуру фибробластов сердца

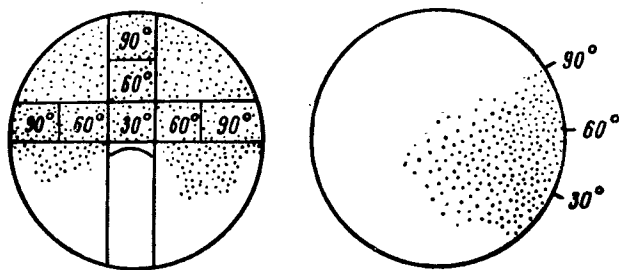


Рис. 44. Схема расположения организационного центра в бластуле амфибий. По Бауцману из: Sprengel, 1936.

Соотношение его с осями бластулы показано в градусах. Отмечена серповидная бороздка (начало образования бластопора).

маленького кусочка хряща влечет за собой процесс образования хряща. Сходные данные были получены Е. С. Данини (1930) при трансплантации хряща под кожу у крыс; хрящ действовал на окружающую соединительную ткань индуцирующим образом; из местных фибробластов в области трансплантата образовывался хрящ. Н. В. Насонов (1934) показал, что такого рода действием обладает и мертвый (фиксированный) хрящ. Эти случаи по смыслу термина, взятого из физики, более заслуживают названия индукции, так как под индукцией обычно понимается возникновение в том или ином теле свойства, сходного с тем, которым обладает индуктор (ср. с индукцией электрического тока). Достоверные случаи гомономной индукции немногочисленны, и скорее это не что иное, как частный случай более обычной гетерономной индукции, с которой мы уже сталкивались при описании действия организаторов спинной губы бластопора. Там кусочек мезодермы индуцирует в окружающих тканях реципиента нечто ей самой не свойственное, т. е. целого зародыша или его части с нервной системой, хордой, мышцами, выделительной системой и т. д. К гетерономной индукции относится также результат воздействия глазного бокала на образующуюся линзу. Глазной бокал, находясь рядом с эпидермисом, индуцирует не другой глазной бокал, как

это было бы в случае гомономной индукции, а особым образом структурированный диоптрический аппарат — хрусталик.

Явления индукции чрезвычайно многочисленны и разнообразны. Д. П. Филатовым (1916) было обнаружено, что при удалении слухового пузырька у зародышей жабы хрящевая капсула слухового аппарата на оперированной стороне не развивается. При пересадке же слухового пузырька в разные области головы, и, как было установлено им позже (1927), в другие области тела, вокруг него индуцируется хрящевая капсула из любой мезенхиматозной ткани. Таким образом, можно думать, что развитие хрящевой капсулы вокруг внутреннего уха происходит под действием каких-то агентов, исходящих из слухового пузырька. Было бы неправильно, однако, распространять эти данные на всех позвоночных. У зародышей волжского осетра при удалении слухового пузырька хрящевая капсула все-таки образуется; здесь процесс ее образования идет независимо от зачатка лабиринта (Филатов, 1930). У разных животных механизмы формообразовательных процессов различны, как это видно на примере индукции линзы у амфибий. Точно так же было бы совершенно ошибочно думать, что под действием слухового пузырька может возникнуть только хрящевая капсула. Слуховой пузырек не только активизирует мезенхиму в направлении образования хряща, но может действовать также, например, на наружную часть глазного бокала, вынуждая ее (в экспериментальных условиях) превращаться в ретину; это показали опыты пересадки зачатка глаза у амфибий в область слухового пузырька. При условии плотного соприкосновения обоих зачатков в глазу образуется добавочная сетчатка (Драгомиров, 1934, 1938). Б. И. Балинский (1925, 1927а) показал, что пересадка слухового пузырька в область боковой линии на поздних стадиях эмбрионального развития тритона в некоторых случаях влечет за собой индукцию конечностей (рис. 45). Таким образом, слуховой пузырек не играет роли специфического индуктора для какого-либо определенного органа, но является мощным активатором самых различных морфогенетических процессов.

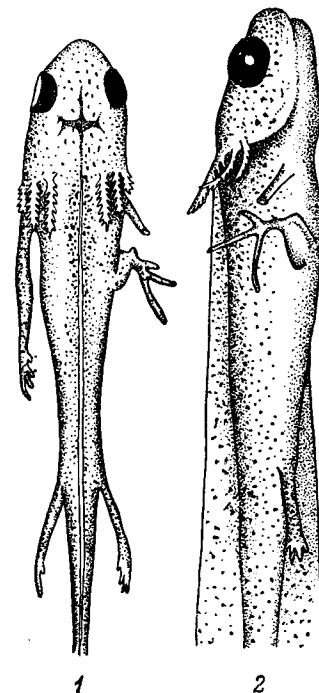


Рис. 45. Индукция конечности у зародыша тритона под действием пересадки в боковую линию слухового пузырька (нормальная конечность отрезана). По: Балинский, 1926.

1 — вид сверху, 2 — вид сбоку.

С другой стороны, один и тот же орган может быть индуцирован разными агентами. Доказано, например, что конечности амфибий возникают под индуцирующим воздействием мезодермы (соматоплевры). Вопрос о механизме развития конечностей амфибий имеет довольно обширную литературу (см.: Полежаев, 1945) и довольно сложен. Мезодерма в ареале конечности испытывает индукционные импульсы, затем в процесс формирования конечности вовлекается эпидермис, и в образовавшемся комплексе зачатка конечности возникают довольно обычные взаимоотношения компонентов, приводящие к его автономизации, т. е. переходу к автономной дифференциации. Детерминация конечности начинается со стадии поздней гастролы. Упомянутые опыты Б. И. Балинского показали возможность развития конечности под действием атипичического индуктора — пересаженного слухового пузырька. Подобные опыты были в дальнейшем повторены как самим Б. И. Балинским, так и рядом других исследователей. Выяснилось, что конечности можно индуцировать не только слуховым пузырьком, но также пересадкой зачатка обонятельного органа (носовой плакиды) и гипофиза. В одном из опытов Б. И. Балинского добавочная конечность возникла после пересадки кусочка целлоидина (впрочем, повторить этот опыт ни ему, ни кому-либо другому не удалось.) Легче всего добавочные конечности индуцируются в области боковой линии, но они могут быть получены и на брюшной стороне. Материалом искусственно индуцированных конечностей может служить мезодерма, которая вне всяких сомнений не участвует в образовании нормальной конечности. Конечности индуцируются чужеродными имплантатами (при гетеропластике) у ряда видов как хвостатых, так и бесхвостых амфибий.

Отметим, что в перечисленных опытах индукция конечности происходила на гораздо более поздних стадиях по сравнению со стадиями детерминации нормальной конечности. В то время как в норме на стадии нейрулы зачаток передней конечности уже в основном детерминирован, вызвать детерминацию добавочной конечности можно на стадии развития тритона с обособленными зачатками наружных жабр. Индуцирующая способность сохраняется и на еще более поздних стадиях: показано, что глаз способен индуцировать линзу и у сформированных личинок. При этом линзы получают после пересадки в глаз не только зародышевого эпидермиса, но и кожного эпителия головастика. Аналогичные результаты получены с индукцией роговицы и барабанной перепонки В. В. Поповым (Попов, 1936—1946 гг.; см. также: Мануйлова, 1935; Лазарев, 1945а). Кожа головастика, перенесенная на кольцевидный хрящ уже взрослых лягушек, превращается в барабанную перепонку. Такие же куски кожи, пересаженные на место снятой роговицы, превращаются в роговицу. Материалом для возникновения линзы под индуцирующим действием глазного бокала могут служить также ткани регенерата хвоста личинок (Schotte, Hummel, 1939).

В общем можно сказать, что явления индукции обнаружены на самых разных этапах развития многих позвоночных и во всех системах органов.<sup>12</sup> Долгое время считалось, что этот принцип детерминации неприменим к половому зачатку. Но теперь имеются данные, показывающие, что клетки полового зачатка у хвостатых амфибий образуются в мезодерме под индуцирующим воздействием со стороны энтодермы (Nieuwkoop, 1946).<sup>13</sup>

Приведенные примеры показывают обширность области и разнообразие явлений индукции. К ней относятся как сравнительно простые явления, где индукция ограничена цитоморфозами, т. е. происходит детерминация гистогенеза, так и более сложные, где детерминирующее влияние трансплантата относится ко всем видам дифференциации, как это можно видеть на примере организаторов, локализованных в спинной губе бластопора. Детерминация гистогенетических процессов не тождественна детерминации формирования органов; в норме та и другая связаны друг с другом, но в условиях эксперимента эти процессы могут быть отделены друг от друга.

На основании опытов с индукцией была создана концепция, согласно которой все главные моменты развития представляют собою ответы на стимулы со стороны индукторов, т. е. в основе морфогенеза лежит зависимое развитие. Прежде всего остановимся на особенностях мощных индукторов, открытых в гастролу позвоночных, т. е. организаторов. Они известны во всех классах позвоночных: бесхвостые амфибии (Шмидт, 1930), птицы (Waddington, Schmidt, 1933), млекопитающие (Waddington, Waterman, 1933), костистые рыбы (Luther, 1935), круглоротые (Bytinsky-Salz, 1937; Yamada, 1937).

**Формирование организатора.** Обратимся к рассмотрению некоторых вопросов, связанных с организатором спинной губы бластопора. Очень важно определение момента, с которого организатор начинает действовать. У хвостатых амфибий пересадка участков яйца из области организационного центра на стадиях более ранних, чем бластула, дает отрицательные результаты. Правда, некоторые исследователи полагают, что причина отрицательного результата в этом случае заключается в том, что организатор, взятый для трансплантации во время дробления, хуже приживляется, и поэтому индукция в экспериментальных условиях не получается (Schleip, 1929). Однако по ряду соображений можно думать, что организатор у *Urodela* активируется незадолго до

<sup>12</sup> См. также: Саксен Л., Тойвонен С. Первичная эмбриональная индукция. М., ИЛ, 1963. 344 с.; Les interactions tissulaires au cours de l'organogenèse. Séminaire de la Chair d'embryologie expérimentale du Collège de France (1967). Publié sous la direction de E. Wolff. Paris, Dunod. 1969. 244 p. (Прим. ред., — А. К.).

<sup>13</sup> См.: Происхождение и развитие половых клеток в онтогенезе позвоночных и некоторых групп беспозвоночных. (Труды Международного семинара под руководством проф. Э. Вольфа, Париж, 1962). Л., «Медицина», 1968. 352 с. (Прим. ред., — А. К.).

гастроуляции. У лягушек на средних стадиях дробления материал организатора уже обладает индуцирующими свойствами. Но на стадии 8 blastомеров организатора еще нет, что следует не только из опытов с пересадками, но и из опытов изоляции микромеров от макромеров и их поворачивания на 180° (Vintemberger, 1935, 1936, 1937). Таким образом, есть основания считать, что организатор образуется эпигенетически во время дробления, т. е. развивается в онтогенезе.

Установлено, что место будущего организатора локализовано в яйце еще до дробления. Ряд наблюдений и опытов показал, что область организатора в общем соответствует области серого полумесяца, который возникает вскоре после оплодотворения. В пользу этого говорят прежде всего наблюдения над развитием яйца амфибий. Оказывается, что первая борозда дробления у амфибий может идти различно в отношении осей симметрии будущего зародыша: либо поперечно, либо сагиттально, т. е. она делит будущий организм или на правую и левую части, или на переднюю и заднюю. Если производить изоляцию blastомеров, получают различные результаты в зависимости от того, как прошла первая борозда дробления (Шпеман). Если первая борозда дробления прошла сагиттально и рассекла серый полумесяц на две части так, что его вещество попало в оба blastомера, то после изоляции blastомеров путем перетягивания шелковинки каждый blastомер дает целого зародыша. Если борозда прошла поперечно, разделив организм на переднюю и заднюю части, то после изоляции blastомеров результаты получаются совершенно иные: blastомер, в который попало вещество серого полумесяца, образует нормальную гастролу, из которой развивается нормальная личинка миниатюрных размеров; в blastомере, в который вещество серого полумесяца не попало совсем, образования осевых органов (нервной системы, хорды) не происходит. Развитие заканчивается образованием так называемого брюшного куска (Bauchstück). Это округлое тело покрыто эпителием; по внутреннему строению оно напоминает брюшную сторону зародыша на стадии поздней гастролы или нейрулы.

Если нанести укол до начала дробления в область серого полумесяца, то яйцо дробится, но к гастроуляции оказывается неспособным. Между тем укол, произведенный в другие области яйца амфибии, вовсе не оказывается вредящим или тормозящим развитие (George, 1918; Brachet, 1923). Наоборот, укол неоплодотворенного яйца в анимальный полюс может заменить действие сперматозоида и стимулировать развитие. Следовательно, область серого полумесяца представляет собой особо ответственный участок яйца. Как раз из этого участка яйца и образуется область blastопора, обладающая индукционной способностью.

В пользу этого говорят и опыты сращивания зародышей амфибий на стадии двух blastомеров (Mangold, 1920; Mangold, Seidel, 1927). Брались яйца тритона на стадии двух blastомеров в тот

период, когда они округляются и как бы отскакивают друг от друга. Они клались крест-накрест и таким образом сращивались. Особенно интересны опыты гетеропластического сращивания blastомеров *Triton taeniatus* и *T. alpestris*. Получались химеры, в которых два blastомера принадлежали одному зародышу, а другие два — другому (рис. 46). После такого рода сращивания получают результаты, в которых совершенно невозможно разобраться, если не принять во внимание того соотношения между организатором и серым полумесяцем, о котором шла только что речь. Известный процент сращенных яиц дает нормальных зародышей; получается гигантская blastула, которая развивается совершенно нормально. Кроме того, получают двойные и тройные уродства, т. е. в одних случаях индивидуальность каждого яйца после сращивания сохраняется, а в других — стирается, и получается один нормальный организм. Если бы дело ограничивалось образованием двойных зародышей, можно было бы думать, что неоднородность результатов объясняется тем, что в одних случаях сращивание было более полным, и тогда наступала регуляция, т. е. получался один нормальный организм. Если же сращивание было менее совершенным, то каждый из зародышей развивался по своему пути. Но образование тройников, которые регулярно возникали в опытах, объяснить таким образом невозможно. Но это легко объяснимо различиями в расположении вещества серого полумесяца при такого рода сращиваниях.

Совершенно ясно, что при указанном сращивании получают различные комбинации в расположении вещества, которое в будущем попадает в ближайшее окружение blastопора. Мыслимы 4 комбинации при сращиваниях (рис. 47). Если у обоих зародышей, взятых для сращивания, первая борозда дробления прошла сагиттально, то вещество серого полумесяца и, следовательно, область будущего blastопора переместятся так, что половинка серого вещества одного зародыша соприкоснется с половинкой

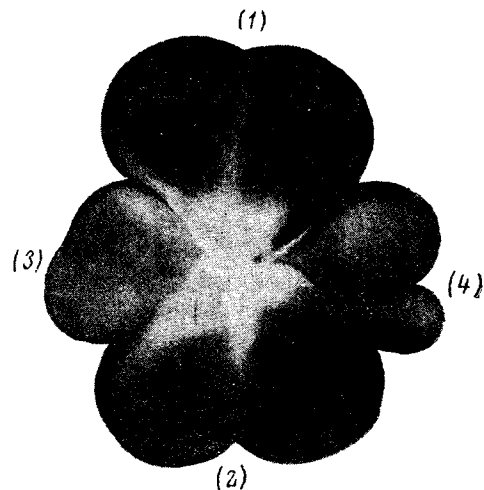


Рис. 46. Сращивание двух зародышей тритона путем накладки их крест-накрест на стадии 2 blastомеров. По: Mangold, Seidel, 1927.

1, 2 — один зародыш, 3, 4 — другой. В обоих компонентах химеры видно возникновение следующей борозды дробления.



серого вещества другого зародыша. Таким образом, восстанавливаются нормальные соотношения, и совершенно понятно, что при этой комбинации из химеры развиваются нормальная бластула и гастрюла. Если в одном яйце первая борозда дробления прошла сагиттально, а в другом поперечно, вещество будущего организационного центра входит целиком в один бластомер; в другом же бластомере оно разделено, и при сращивании обе половинки серого полумесяца могут соприкасаться справа и слева с веществом серого вещества другого зародыша. И в этом случае тоже происходит регуляция, т.е. развивается один увеличенный зародыш.

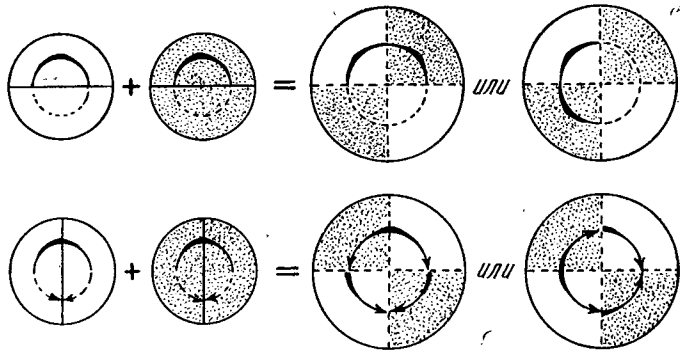


Рис. 47. Результат сращивания двух яиц тритона способом, показанным на рис. 46. По Мангольду и Зейделю из: Гексли, де Бер, 1936.

Слева — сращиваемые компоненты, справа — результат. Контуры бластопора обозначены черными дугами. Стрелками показаны направления разрастания губ бластопора. Вверху — комбинации, при которых получаются регулированные гигантские зародыши, внизу — комбинации, обеспечивающие образование тройных уродств.

Возможны еще две комбинации (рис. 47). Участки вещества серого полумесяца, разделенного на две части при первом делении, могут не соприкасаться друг с другом. В этих случаях получаются три отдельных центра, содержащих вещество серого полумесяца. При этом яйцо обладает не одним организационным центром, а тремя. Получается тройное уродство, где осевые части повторяются три раза: три нервные системы, три хорды и т. д. Количественный учет случаев с разным исходом позволяет толковать опыт Мангольда только одним способом: организационный центр локализован в яйце еще до дробления, вероятно, в области серого полумесяца. Во время дробления у *Urodela* эта область не оказывает какого-нибудь организующего действия; только с момента начала гастрюляции эта область зародыша приобретает свойства индуктора.

Однако рассматривать серый полумесяц, а тем самым и организационный центр как «органообразующее вещество» было бы недопустимым упрощением действительных отношений. У тритона в условиях эксперимента бластопор может возникнуть в любой

точке анимального полушария бластулы, но чаще всего он возникает в области серого полумесяца. Способность к образованию бластопора градивно убывает от области серого полумесяца к диаметрально противоположной точке яйца (опыты переворачивания яиц тритона, — Dalcq, Pasteels, 1938). Шехтман (Schlechtmann, 1936) нашел, что у *Triturus torosus* совпадение места серого полумесяца с сагиттальной осью хотя и имеется, но далеко не всегда. Опытами прижизненной маркировки было установлено, что яйца могут быть разбиты на три группы.

1. Место бластопора совпадает с областью полумесяца; между ними угол меньше  $25^\circ$  72.49% (63 яйца)
2. Дивергенция больше  $25^\circ$  . . . . . 27.60% (24 яйца)
3. Дивергенция около  $90^\circ$  . . . . . 10.39% (3 яйца)

По старым данным Дженкинсона (Jenkinson, 1906), у *Rana temporaria* указанная дивергенция, превосходящая  $25^\circ$ , доходит до 68%. У аксолотля и испанского тритона (*Pleurodeles*), по данным Фогта (Vogt, 1926), полученным тоже при помощи метода маркировки, совпадение области серого полумесяца с местом бластопора более постоянно. Различие в этом отношении у разных представителей амфибий вполне вероятно; однако этот вопрос нуждается в дальнейших исследованиях. Как бы то ни было, отсутствие строгого совпадения указанных областей хотя бы у некоторых амфибий имеет принципиальное значение: этот факт показывает, что характер зависимости ориентации образования основных органов от вещества серого полумесяца гораздо сложнее, чем может показаться на первый взгляд.

Еще большее значение для понимания происхождения организационного центра в онтогенезе и характера его действия имеют некоторые данные по трансплантации. Тендури (Töndury, 1936) провел чрезвычайно обстоятельные опыты следующего характера: у *Triton alpestris* на стадии ранней гастрюлы производился обмен местами между материалом всей области спинной губы бластопора и других областей того же зародыша, причем были избраны три варианта (рис. 48, I—III).

- Опыт I. Пересадка материала дорсальной губы бластопора на место до анимального полюса.
- Опыт II. То же на место за анимальным полюсом, на  $90^\circ$  от нормального положения.
- Опыт III. То же на место вентральной губы бластопора, в вентральную краевую зону.

Каждый из этих опытов ставился в двух модификациях: либо оставался маленький кусочек спинной губы бластопора (рис. 48, I—III), либо материал вырезался начисто, с захватыванием самой губы бластопора; однако последнее на результат особого влияния не оказывало. Вынимался и пересаживался относительно очень крупный кусок, захватывающий презумптивный материал всей хорды и значительной части мезодермы, а вместо него пере-

саживалась область презумптивной нервной пластинки (опыт I) или кожи (опыт II), или кожи с частью мезодермы боковых пластинок и хвостовой области (опыт III). Срастание кусков происходило уже через несколько часов после операции (рис. 49).

Результаты оказались весьма демонстративными: у большинства оперированных зародышей пересаженный материал развивался

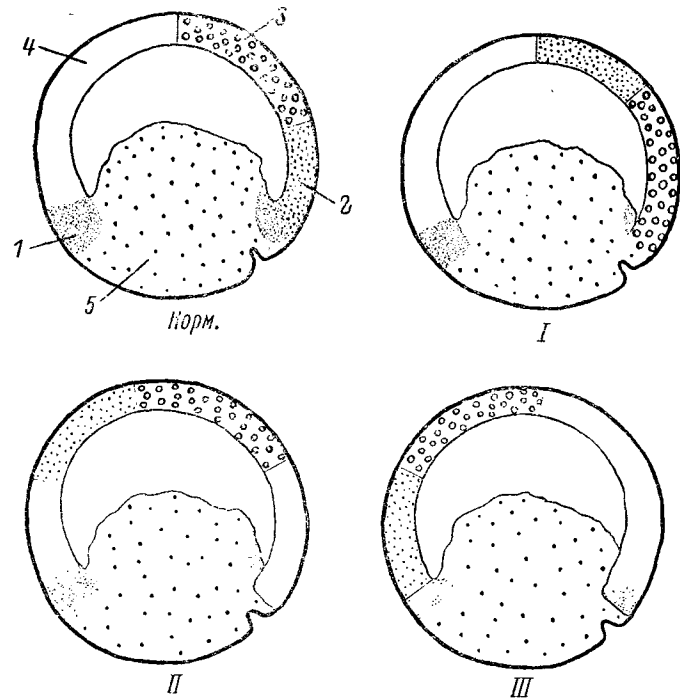


Рис. 48. Схема опытов перемены местами области организатора с другими областями ранней гастрюлы тритона. По: Töndury, 1936.

1 — краевая зона бластопора, 2 — хордальный материал, 3 — нейральный материал, 4 — презумптивный эпидермис, 5 — энтодерма, I, II и III — три различные комбинации перемещений.

«сообразно месту», а не «сообразно происхождению», т. е. хордальный материал образовывал в значительной части случаев только эпидермис личинки, а нейральная и эпидермальная области превращались в организатор. Это видно из таблицы, см. с. 81 (Töndury, 1936).

Рассмотрим сначала судьбу области бластопора в условиях этих опытов. Обычно, как мы знаем, эта область как в норме, так и при пересадках обнаруживает свойства организатора. Только в опыте II было получено большое количество случаев индукции; в остальных опытах большая часть трансплантатов

Опыт	Число опытов	Материал спинной губы бластопора развивается		Материал, трансплантированный в область спинной губы бластопора	
		сообразно месту реципиента	сообразно происхождению (индукция)	развивается сообразно месту реципиента	образует двойники и уродства
I	152	120	12	110	42
II	100	11	89	60	40
III	125	10	15	100	25

развивалась либо сообразно месту реципиентов (опыт I, где из этого материала образовывалась нервная пластинка), либо давала совершенно атипические образования в виде выростов (так называемые «рога» и т. д. — опыт III и небольшая часть зародышей опыта I). Почему в этих условиях индукция происходит сравнительно редко, пока не вполне ясно. Возможно, что здесь играют роль большие размеры трансплантатов: при опытах индукции обычно трансплантаты берутся меньших размеров, а величина зачатка играет очень значительную роль в отношении его судьбы. Г. В. Лопашов, сращивая друг с другом куски области спинной губы бластопора, получал различные результаты в зависимости от числа сращенных компонентов.

Но для разбираемого нами вопроса важно, собственно, лишь рассмотреть судьбу трансплантатов, пересаженных в область спинной губы бластопора. В преобладающем большинстве случаев пересаженный материал приобретает свойства организатора, благодаря чему в этих опытах часто получались совершенно нормальные зародыши (рис. 50). Это результат большой, принципиальной важности.

Как происходит превращение презумптивного эпидермиса и материала нервной трубки в организатор — мы пока не знаем. Имеются некоторые экспериментальные указания в пользу того, что здесь играют роль оставшиеся области организационного центра, которые как бы «заражают» трансплантат своими свойствами. По крайней мере небольшие участки презумптивного эпидермиса, пересаженные в область организационного центра и начавшие погружаться при гастрюляции, приобретают свойства организаторов; пересаженные в индифферентную область другого зародыша, такие «зараженные» трансплантаты вызывают индукцию так же, как и первичные (Spemann, Geinitz, 1927;

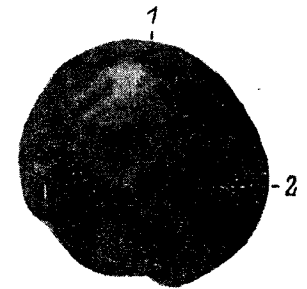


Рис. 49. Зародыш через 3 часа после опыта Тендурри. По: Töndury, 1936.

Вид с анимального полюса. 1 — граница дорсального материала, 2 — след операции.

Raven, 1937). В чем состоит и как происходит это «заражение» — остается совершенно невыясненным. Важен сам факт приобретения заново свойств организатора материалом, происходящим из области, заведомо не стоящей в связи с областью серого полумесяца.

Таким образом, по вопросу о развитии организатора в онтогенезе мы можем пока сказать, что он активируется только к моменту начала гаструляции и что связь организатора с областью серого полумесяца, по-видимому, лишь топографическая.

**Организатор, реагирующая система и региональные влияния.** Опыты Шпемана наглядно доказали процессуальный характер детерминации. Части зародыша под действием организаторов

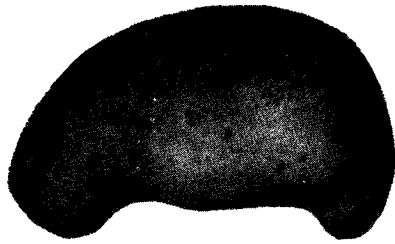


Рис. 50. Нормальный зародыш тритона на стадии хвостовой почки после опыта перемещения области организатора и нервной пластинки. По: Töndury, 1936.

получают импульсы, которых они до того не имели; благодаря этому они проходят определенный путь развития. В дальнейшем они могут подвергаться новым детерминирующим воздействиям, которые опять-таки так или иначе направляют следующие этапы развития. Таким образом, детерминация есть прежде всего активация морфогенетической деятельности в определенном направлении.

В акте детерминации можно различать два компонента: организатор и реагирующую систему. Последняя представляет собой

область зародыша, реагирующую на действие организатора. К этим двум компонентам, как мы увидим ниже, нужно прибавить еще один. Пока же разберем два указанных члена этого комплекса и поставим вопрос: чем определяется специфический результат развития в каждом случае? В какой мере специфичность результата зависит от организатора и в какой — от реагирующей системы?

Этот вопрос не так прост; в общем можно сказать, что на результат оказывает действие специфичность обоих компонентов, находящихся в непрерывном взаимодействии. Но главная ответственность за качественные свойства результата лежит несомненно не на организаторе, а на реагирующей системе. То обстоятельство, например, что из данного участка бластулы под действием организатора разовьется именно нервная система со всеми ее специфическими особенностями и структурой, а не что-нибудь другое, зависит от свойств самих клеток, которые строят нервную трубку.

Доказывается это следующим образом: во-первых, почти с самого начала изучения действия организатора было выяснено, что организатор не имеет видовой специфичности, т. е. если пересаживается организатор от одного вида амфибии в бластулу другого вида, то индукция идет совершенно так же, как если бы были

пересажены организаторы того же самого вида; иначе говоря, гетеропластические и ксенопластические операции дают качественно те же результаты, что гомопластика и аутопластика.<sup>14</sup> Можно организатор лягушки пересадить в бластулу тритона, и он окажет там индуцирующее действие. Принципиальное значение имеет вопрос, какими признаками обладает в этом случае индуцированный зародыш: будет ли это зародыш лягушки или тритона? Если в результате индукции получается дополнительный зародыш с головой, то последняя обладает всегда признаками, свойственными голове тритона. Таким образом, специфичность результата определяет в данном случае не организатор, а реагирующая система. Сказанное иллюстрируют очень поучительные данные опытов Шпемана и Шотте (Spemann, Schotte, 1932). Кусочек эпидермиса с брюшка зародыша лягушки пересаживался в головную область зародыша тритона. Оказалось, что участок эктодермы, который нормально в лягушечьем зародыше превратился бы просто в участок эпидермиса кожи, здесь образует ротовое впячивание (стомодеум). Тритон, в которого он пересажен, является по отношению к трансплантату индуктором, т. е. в данном случае трансплантат не «организует», а, наоборот, представляет собою реагирующую систему, т. е. превращается во что-то иное по сравнению со своей нормальной судьбой под индуцирующим действием реципиента.

Напомним для пояснения смысла этого опыта, что вооружение ротового аппарата у личинки тритона и у головастика лягушки совершенно различно. У личинки тритона — рот хищника, она ловит планктонных животных. Головастики лягушки — это растительноядная форма, у него имеются провизорные роговые челюсти для перетирания растительной пищи и добавочные роговые зубы около них, а также особые присоски. У личинок тритонов на челюстях развиваются мелкие зубы дефинитивного типа, присосок нет, а на голове впереди жабр имеется пара придатков, называемых балансерами.<sup>15</sup> Кусочек кожи с брюшной стороны зародыша лягушки, пересаженный в ротовую область зародыша тритона, образует под действием организатора ротовой аппарат не тритона, но лягушки; образуются и роговые челюсти и присоски, как у головастика лягушки (рис. 51 и 52). Следовательно, специфические результаты исхода морфогенетического процесса зависят здесь от реагирующей системы. Эти данные были развиты далее Г. А. Шмидтом (1937а, 1937б).

Однако было бы преждевременным из этих фактов делать вывод, что организатор вовсе лишен всякой специфичности. В частности,

<sup>14</sup> Только частота индукций при ксенопластике значительно снижается (Драгомиров, 1947).

<sup>15</sup> Бальфур (Balfour) и другие старые эмбриологи принимали их за органы осзания или равновесия, откуда и возникло их название. Эгерт (Egert, 1913) доказал, что это — опорные нити, на которые личинка опирается; она также отталкивается ими от грунта при переходе к плаванию.

организатор, помещающийся в области дорсальной губы бластопора, оказывается, действует по-разному в разных своих областях, т. е. имеет региональную структуру. Шпеман различает в организаторе гастрюлы амфибий головной и туловищный организаторы. Это доказывается при помощи следующих опытов. Если на стадии ранней гастрюлы, когда бластопор имеет вид подковы, пересадить небольшой кусочек со спинной губы бластопора в другую раннюю гастрюлу в область будущей головы, то индуцируется вторая голова с глазами и слуховыми пузырьками, но туловище при этом не образуется (рис. 53). Такая же трансплантация на стадии, когда бластопор донора принял форму замкнутого круга (стадия желточной пробки), дает совсем другие результаты. Индуцированный зародыш обладает всем комплексом органов и всеми частями тела, у него имеется не только голова, но и туловище, а также хвост.

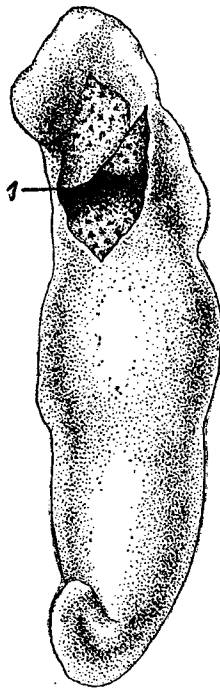


Рис. 51. Зародыш тритона (*Triton taeniatus*), которому в область ротового впячивания был пересажен кусок индифферентной эктодермы ранней стадии развития лягушки (*Rana esculenta*). По: Spemann, Schotte, 1932.

1 — ротовое впячивание, образовавшееся в трансплантате.

замене головного организатора туловищным. Наличие указанной региональной дифференциации организатора подтверждается и данными по дифференциальной чувствительности (Lehmann, 1937).

Очень убедительные результаты в отношении различий в индуцирующем действии различных областей организатора получены Мангольдом (Mangold, 1933b). Как было показано рядом авторов,

любые части медуллярной пластинки обладают свойствами организатора, равно как и части лежащей под ней крыши первичного кишечника — зачатка хорды и мезодермы. Мангольд показал, что если

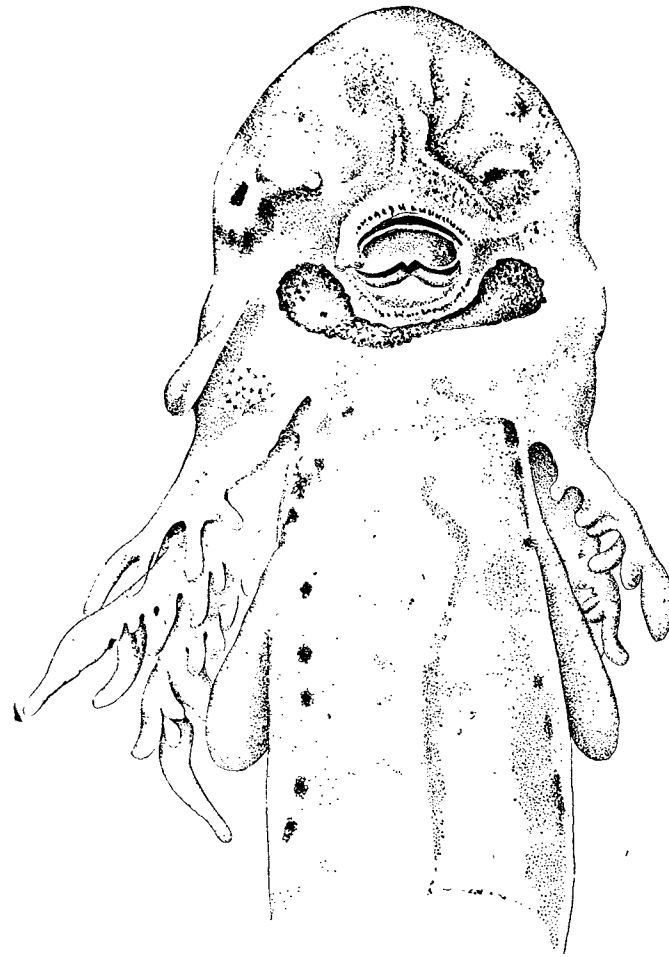


Рис. 52. Личинка хвостатой амфибии, которой в эмбриональном состоянии была сделана операция, аналогичная изображенной на предыдущем рисунке. По Шотте из: Spemann, 1936.

Жаберный аппарат, типичный для Urodela, развился из собственных тканей личинки, слева — балансер. Ротовой же аппарат (роговые челюсти и зубчики) и присоски, типичные для головастиков лягушек.

вводить в полость бластулы тритона различные части медуллярной пластинки или соответственные части крыши первичного кишечника, то результаты оказываются разными. Он делит спинную стенку первичного кишечника на четыре части. Оказывается,

что передние две четверти вызывают индукцию головных частей и в незначительной степени туловищных. Наоборот, задние четверти вызывают индукцию туловищных и хвостовых частей (рис. 53, 54 и табл. на с. 87).

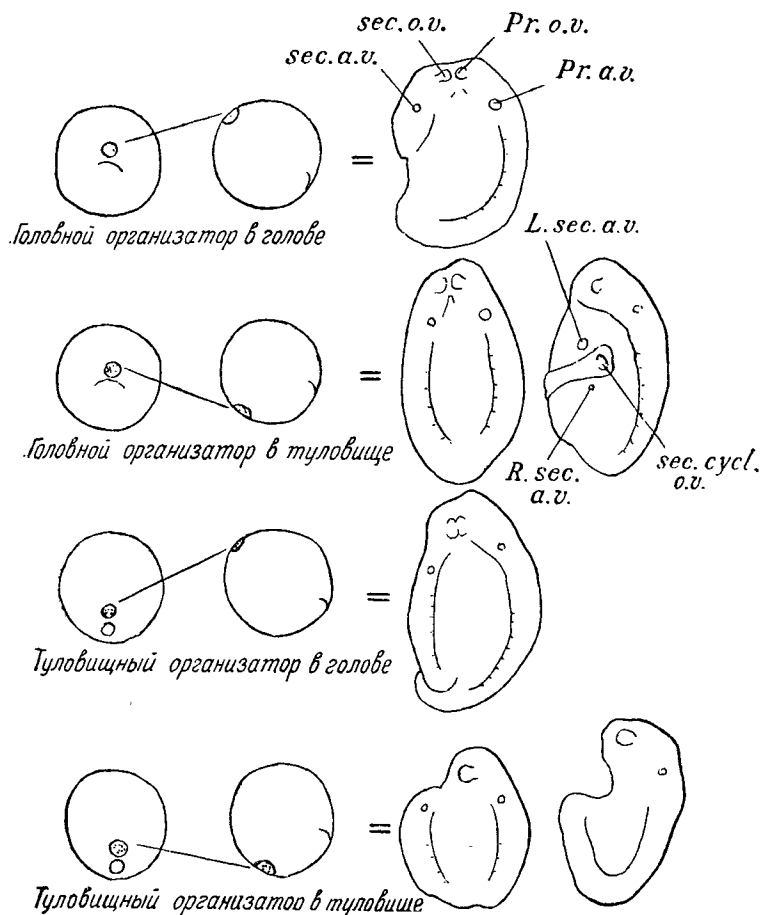


Рис. 53. Результаты опытов, показывающих различия между действием головного и туловищного организаторов и зависимость характера индукции от места трансплантации. По Шпеману из: Гексли, де Бер, 1936.

*Pr. o. v.* — глаз первичного эмбриона; *Pr. a. v.* — ухо первичного эмбриона; *sec. o. v.* — глаз вторичного эмбриона; *sec. a. v.* — ухо вторичного эмбриона (*L* — левое, *R* — правое); *sec. cycl. o. v.* — циклопический глаз вторичного эмбриона.

Таким образом, работа Мангольда целиком подтверждает изложенные выше данные Шпемана. При этом Мангольд подчеркивает, что головные части могут быть индуцированы в задней части зародыша и, наоборот, хвостовые образования индуцируются иногда в головной области. Все эти опыты доказывают

Индукционное действие различных частей медуллярной трубки, в процентах (по: Mangold, 1933b)

Индукцированные части	1-я четверть (60 опытов)	2-я четверть (33 опыта)	3-я четверть (61 опыт)	4-я четверть (62 опыта)
Обонятельные ямки	50	60	0	0
Глава	48	6	0	0
Опорные нити (балансеры)	42	7	0	0
Слуховые пузырьки	55	53	57	24
Выделительные каналцы	0	0	0	36
Мышечные сегменты	0	0	0	56
Хвосты	0	0	0	66

наличие специфических различий в характере раздражений, исходящих из индукторов, на которые одна и та же система реагирует различно.

Вопрос о детерминативной реакции в опытах с пересадкой организаторов усложняется еще тем, что здесь участвует третий компонент, который называют региональными воздействиями.<sup>16</sup> Следует принять во внимание не только свойства реагирующей системы и качество организатора, но учесть также, в какое место попадает в опыте организатор. Зависимость работы организатора от области, в которую он пересажен, мы и называем региональным воздействием. Для пояснения этого можно обратиться опять к схеме на рис. 53. Если пересадить головной организатор в область туловища, то в результате здесь чаще всего образуются полные индуцированные зародыши. Но если ось индуцированного зародыша не совпадает с осью первичного, то головные органы оказываются недоразвитыми. При этом слуховой пузырек на стороне, обращенной к голове первичного зародыша, развит сильнее, чем на противоположной (рис. 53, второй ряд, *L. sec. a. v.*).

После пересадки туловищного организатора в головную область может быть индуцирован весь зародыш. При этом органы первичного и индуцированного зародышей лежат на одном уровне, и индуцированный представляет собой как бы зеркальное отражение первичного. Туловищный организатор в туловище индуцирует или только туловище, или в предельном случае индуцированный зародыш кончается спереди слуховыми пузырьками, т. е. индуцируется только задняя часть головы до среднего мозга (рис. 53, четвертый ряд).<sup>17</sup> Мы разобрали 4 мыслимых случая

<sup>16</sup> В литературе к этого рода влияниям применяются разные названия: региональное поле детерминации (Шпеман), система градиента (Чайлд), поле индивидуации (Уоддингтон), градиент-поле (Гексли и де Бер) и т. д. Я предпочел в этом случае ни к чему не обязывающее выражение — региональные воздействия.

<sup>17</sup> То обстоятельство, что границы действия головного и туловищного организаторов совпадают с границей между средним и задним мозговыми пу-

при пересадках головного и туловищного организаторов в область головы и туловища. Таким образом, индукция зависит от качества организатора, но при тождественных организаторах идет различно, в зависимости от региональных влияний.

Фактов, указывающих на такого рода влияния, чрезвычайно много. Укажем, что Мангольд в описанных выше опытах имплантации участков медуллярной пластинки в бластоцель нашел, что глаза индуцируются тем чаще, чем ближе попадает индуктор к головному концу. К такого рода фактам относится возникновение ротового аппарата в опытах Шпемана и Шотте (с. 83). Бауцман (Bautzmann, 1929) показал, что задний участок зачатка хорды, имплантированный в заднюю часть медуллярной трубки, превращается в участок спинного мозга, а тот же материал, трансплантированный в головную область, превращается в продолговатый мозг и слуховые пузырьки, и т. д. Источники этого рода влияния приурочены не к тому или иному отдельному органу, но связаны с целой областью тела, почему их и удобно назвать региональными влияниями. Но скорее всего, источник этого рода воздействия на трансплантат неотделим от действия организма как целого, что и отражают даваемые ему часто различные названия (см. примечание на с. 87). Вероятно, влияниями этого рода можно объяснить тот факт, что индуцированный вторичный зародыш в большинстве случаев оказывается ориентированным по отношению к первичному зародышу закономерным образом, именно он каждый раз представляет собой как бы зеркальное отражение первичного. Это происходит и в тех случаях, когда при пересадке кусочков гастролы игнорируется сколько-нибудь строгая ориентировка трансплантата. Несмотря на это, оси первичного и вторичного зародышей оказываются параллельными. Такого же рода влиянием Шпеман объясняет сходные явления в двойных уродствах, возникающих в природе. Редко компоненты двойников расположены в отношении осей неупорядоченно друг по отношению к другу; почти всегда оси лежат параллельно или перекрещиваются под прямым углом в случаях крестовидных уродств (*duplicitas cruciata*, см. рис. 43). Когда зародыши находятся в близком контакте друг с другом, они действуют друг на друга; при этом может изменяться и расположение осей. Очень вероятно, что механизм региональных воздействий сходен с действием организаторов (хотя этот вопрос еще и содержит много неясного).

К этому же кругу явлений относится так называемая мутиндукция. Пересаженный организатор не только оказывает действие на соседние части тела, но сам подвергается воздействию

зрениями, имеет большой интерес для теоретической эмбриологии. Для позвоночных — это граница между ларвальным и постларвальным телом. На эти части разделяется тело всех полимерных животных по теории П. П. Иванова. Он трактовал указанным образом данные Шпемана в посмертно изданной работе (Иванов, 1944).

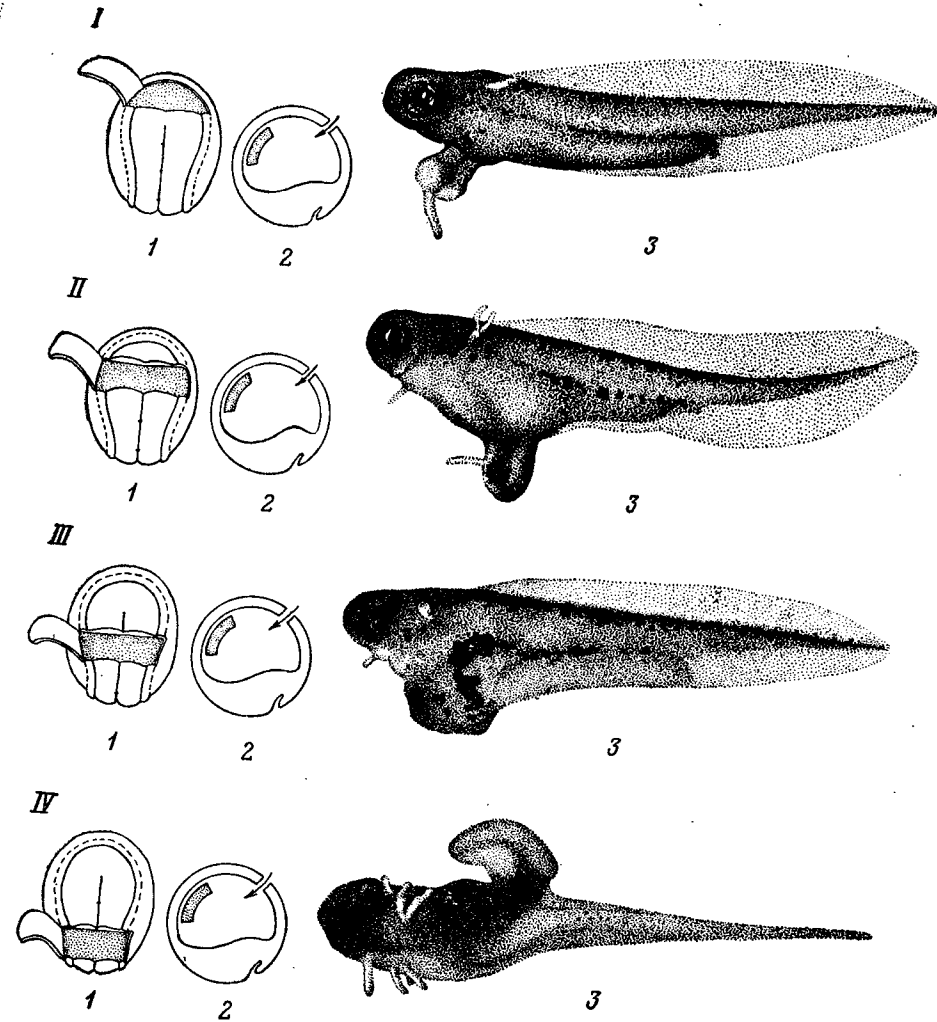


Рис. 54. Имплантация различных участков крыши первичного кишечника (т. е. его спинной стенки) на стадии нейрулы в полость гастролы тритона.  
По: Mangold, 1933b.

I—IV — четыре серии опытов; 1, 2 — схема операции; 3 — результат.

со стороны своего окружения и в принципе — всего организма, частью которого он стал. Это обстоятельство подчеркивается всеми знатоками индукции (см.: Филатов, 1939) и имеет очень большое значение для понимания феномена организаторов. П. П. Иванов (1939) считал, что основным фактором формирования осевых органов позвоночных является взаимодействие зачатков нервной системы, хорды и мезодермы. Они относительно пассивны, пока лежат изолированно на поверхности бластулы, но достаточно им при гаструляции войти в контакт друг с другом, чтобы начался интенсивный процесс формообразования. В качестве примера мутации индукции можно указать на тот факт, что в случае недоразвития нервной трубки сомиты также недоразвиваются, т. е. зачаток нервной системы, с одной стороны, получает индукционные воздействия со стороны мезодермы, а с другой — сама мезодерма испытывает морфогенетические влияния со стороны закладки нервной системы (Рагозина, 1946).

Итак, при изучении вопроса о действии организаторов можно убедиться, что результат индукции в эксперименте каждый раз зависит минимум от трех факторов: 1) от внутреннего состояния тканей, из которых образуется индуцируемая часть (реагирующая система), 2) от характера раздражения (индуктор), 3) от регионального воздействия со стороны частей, прилегающих к реагирующей системе (региональные воздействия со стороны первичного зародыша). Эти соотношения можно изобразить графически, как это сделано на рис. 55. Если система уже детерминирована, т. е. находится в автономной фазе дифференциации, то, естественно, она ни в каких воздействиях измене не нуждается. В нормальном развитии различие между индуктором и региональными воздействиями может стираться, так как каждая реагирующая точка зависит от совокупности разных воздействий и сама в свою очередь может воздействовать на окружающие части. Вообще, чтобы перейти от данных, полученных в описанных экспериментах, к оценке роли организаторов в нормальном развитии, необходимо преодолеть некоторые затруднения.

**Роль организаторов в нормальном развитии.** Рассмотренные опыты еще не дают достаточно ясного ответа на вопрос, какую роль организаторы играют в нормальном развитии. Этот вопрос осложнился тем, что наряду с опытами по действию организаторов продолжалась другая линия исследований, согласно которым наряду с действием организаторов, как будто, идет независимое развитие зачатков гаструлы. В центре внимания стоит в этом отношении вопрос о возникновении и развитии нервной системы у амфибий.<sup>18</sup> Многие исследователи на основании опыта с нанесением дефекта пришли к заключению, что еще во время дробления у амфибий происходит автодифференциация зачатка нервной

системы, причем последняя детерминируется лабильно, т. е. неполно.<sup>19</sup> Происходит как бы предварительное «прокладывание» пути (Bahnung у Фогта) независимо от действия организатора. В пользу этого говорили как будто бы и другие опыты. Например, у амфибий можно подавить процесс гаструляции путем лишения кислорода той области яйца, которая втячивается в бластопор. В таких случаях оказывается, что несмотря на отсутствие гаструляции, т. е. несмотря на то, что вся область, в которой расположен организатор, выключена, передний отдел зародыша с нервной трубкой все-таки образуется в той области яйца, которая была снабжена кислородом; она развивается нормально (Vogt, 1928). Впрочем, более подробное исследование показало, что под эктодермой и в этих случаях находится слой мезодермы, т. е. гаструляция, хотя бы и атипичная, все-таки происходила, и, следовательно, нервная трубка и в этих случаях могла быть индуцирована подлежащей мезодермой.

Под влиянием и этих, и аналогичных опытов, а также под влиянием чисто теоретических предпосылок, источники которых надо искать в мозаичной теории Вейсмана—Ру, оценка роли организатора в нормальном развитии до последнего времени была довольно неопределенной. Эту неопределенность увеличило успешное применение метода маркировки яиц прижизненными красителями, что давало повод для несколько поспешного толкования «карт проекций» областей различного перспективного значения в духе их ранней детерминации и автономного развития. Возникло представление, что зародыш получает как бы «двойную страховку» или двойное обеспечение. С одной стороны, клетки развиваются автономно, и каждая проделывает свой путь, независимо от других: это автодифференциация, или независимая дифференциация, идущая в силу факторов, действующих внутри каждой клетки. Детерминация каждой из них произошла в самом начале развития. Но параллельно с автодифференциацией детерминирующее воздействие оказывает и организатор, так что эти два механизма (независимого и зависимого развития) дополняют друг друга. Работа организатора сводится при такой трактовке только к уточнению уже существующего механизма автодиффе-

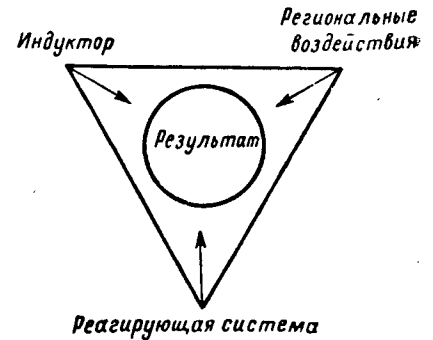


Рис. 55. Схема зависимой фазы развития в условиях эксперимента. Орг.

<sup>18</sup> Литературу по этому вопросу до 1940 г. см. в книге Л. В. Полежаева (1945).

<sup>19</sup> См.: Balinsky V. I. An introduction to embryology. Philadelphia—London, W. B. Saunders Comp., 1965. 673 p.

ренциации. Представление о двойном обеспечении имеется уже в работах В. Ру. Мы уже упоминали, что для поздних стадий эмбриогенеза, по В. Ру, характерна двойственность факторов, направляющих развитие (2-й период развития по Ру), когда автономная дифференциация комбинируется с зависимой. Впоследствии этим представлением пользовались исследователи при толковании некоторых фактов механики развития, а позднее теория двойного обеспечения получила популярность благодаря Шпеману, который нашел возможным высказаться в пользу ее. Он назвал это понимание развития «принципом синергетического действия». Этим термином он хотел выразить совместное действие зависимой и автономной дифференциации в формировании главных частей зародыша амфибий. Эта же концепция содержится и в книге Гексли и де Бера «Основы экспериментальной эмбриологии» (1936).

По мнению этих авторов, яйцо амфибий на стадии ранней гаструлы представляет собой как бы предварительный карандашный контур рисунка будущего организма — результат автодифференциации, происходящей независимо от действия организатора. Но когда начинается гаструляция и возникает детерминационное влияние со стороны организатора, то карандашный набросок превращается в более четкий, окончательный рисунок. Это — фигуральное выражение принципа двойной страховки или теории синергетического действия. Нетрудно видеть, что такое представление сводит, собственно, роль организатора почти к нулю: по-прежнему главное значение в развитии остается за независимой дифференциацией. Такого рода рассуждение является не решением вопроса, а просто капитуляцией перед возникшими трудностями. Если действие организаторов представляет собой реальный факт (а в этом не может быть сомнения), то допустить, чтобы агент такой мощности являлся лишь запасным механизмом «на всякий случай» и все органы могли развиваться вполне типично без его участия путем независимой дифференциации, просто невысказано.

В отношении возникновения зачатка нервной системы теперь уже ясно, что теория двойного обеспечения была обусловлена недостаточностью экспериментального материала. Позднейшие опыты показывают, что участие организатора в развитии нервной системы совершенно необходимо: нервная система до стадии гаструляции оказывается недетерминированной и детерминируется только под действием организатора.

Это было доказано опытами Гольцфретера (Holtfreter, 1933e) путем помещения яйца амфибий, с которого снята оболочка, в раствор Рингера с концентрацией поваренной соли 0.35%. Эта жидкость получила название раствора Гольцфретера. Началась аномалия развития, которая носит название экзогастрюлы. Эта аномалия давно известна как у амфибий, так и у иглокожих. Гольцфретер получил экзогастрюляцию у амфибий в гораздо более полном виде, а главное — проанализировал результат раз-

вития при этой аномалии на позднейших этапах развития. При нормальной гаструляции, как известно, часть стенки бластулы погружается в бластопор и образует зачаток первичного кишечника, от спинной поверхности которого (крыша) отшнуровываются мезодерма и хорда. Этот материал перемещается внутри гаструлы по направлению к будущей головной части. В солевом растворе процесс происходит в обратном направлении, т. е.

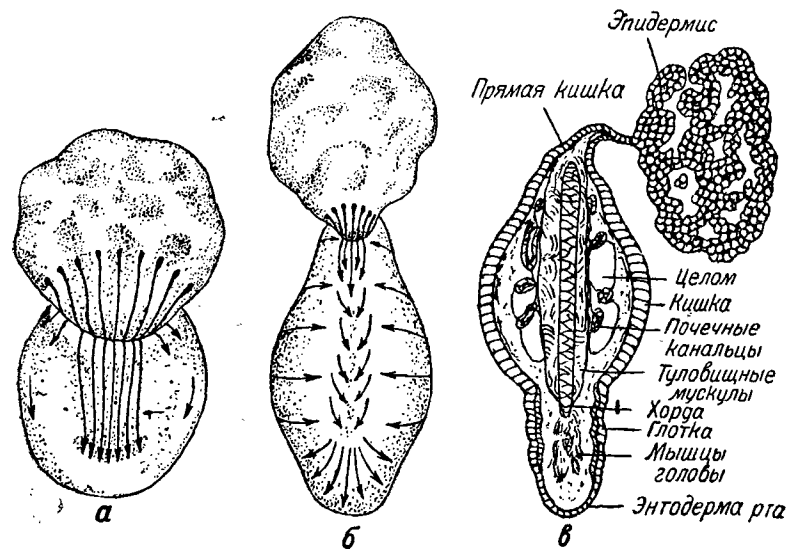


Рис. 56. Экзогастрюляция при культивировании зародышей аксолотля в солевых растворах. По Гольцфретеру из: Гексли, де Бер, 1936.

а — первая фаза экзогастрюляции: мезо-энтодерма остается не втянувшейся в энтодерму и потому вывернутой, стрелки показывают движение клеточного материала; б — фаза формирования осевых зачатков в мезо-энтодермальной части, энтодерма сморщилась; в — зародыш после экзогастрюляции (в разрезе).

вместо того чтобы вворачиваться, одна часть бластулы здесь сползает с другой и обе части располагаются рядом, т. е. тот самый материал, который при нормальной гаструляции располагается внутри зародыша, здесь оказывается снаружи (рис. 56). Как выражается Гольцфретер, зародыш при экзогастрюляции «выползает из собственной кожи». В результате зародыш состоит из двух частей, разделенных перехватом в области бластопора. В некоторых случаях экзогастрюляции обе части лежат совершенно обособленно и сообщаются лишь при помощи очень узкой нитевидной перемычки (рис. 57). В одной из этих частей оказывается материал, который при нормальной гаструляции не погружается внутрь, т. е. презумптивные эпидермис и нервная система; в другой части находится весь остальной материал, т. е. энтодерма, хорда и мезодерма.



Таким образом, в этом опыте искусственно разделены зародышевые листки: эктодерма и мезо-эктодерма.<sup>20</sup> Судьба этих двух частей после процесса экзогастрюляции совершенно различна. Эктодерма в дальнейшем не обнаруживает никаких следов дифференциации нервного зачатка; образуется складчатый комочек неправильной формы, стенка которого состоит из однородных клеток, сложенных эпителиеобразно и продолжающих делиться. Происходит только так называемый гистотипический рост за счет ассимиляции внутриклеточного желтка. Наоборот, в мезо-

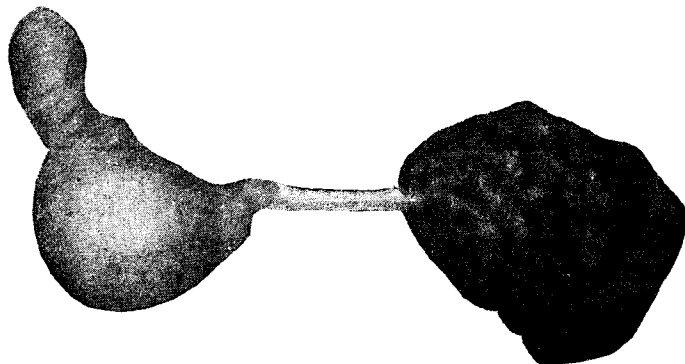


Рис. 57. Экзогастрюла аксолотля. По Гольцфретеру из: Гексли, де Бер, 1936. Случай полного отделения эктодермы (справа) от мезо-эктодермы (слева): обе части соединены лишь длинным тонким тягом. В мезо-эктодерме — далеко идущая дифференциация.

эктодерме происходят совершенно другие явления — эта часть очень скоро начинает изменять форму и дифференцируется. Через некоторое время ее очертания становятся похожими на очертания нормального зародыша амфибии на стадии хвостовой почки. Правда, процесс идет не вполне нормально. Очень скоро на поверхности начинают отшнуровываться какие-то крупные клетки. Микроскопическое изучение такого зародыша показывает следующее: на поперечном разрезе вместо нормальной картины видно, что снаружи тела зародыша лежит эктодерма. Под ней на спинной стороне находятся зачатки хорды и под хордой — мезодерма в виде плотного зачатка (рис. 58). Естественно, что если мезо-эктодерма во время гастрюляции вместо того, чтобы впячиваться, выпячивается, расположение всех частей зародыша должно быть обратным нормальному. Поэтому внутренняя поверхность кишечника здесь находится на поверхности зародыша; отшнуровывание клеток с поверхности — это не что иное, как процесс, происходящий и в норме, который состоит в том, что отдельные клетки эктодермы изолируются на внутренней поверхности и попадают в полость кишечника; здесь они, отшнуровы-

<sup>20</sup> Мезо-эктодерма (=фагоцитобласт И. И. Мечникова и В. Н. Беклемишева) — совокупность материала мезодермы и эктодермы. В отличие от этого под энтомезодермой подразумевают мезодерму энтодермального происхождения. (Прим. ред., — А. К.).

ваясь, попадают в наружную среду. Мезодерма лежит под эктодермой.

В мезо-эктодерме процессы дифференциации идут довольно далеко, но все органы оказываются совершенно лишенными иннервации. Нервная система, развивающаяся из эктодермы, здесь отсутствующая, не развивается вовсе. Но если на такой зародыш наложить кусочек презумптивного кожного эпидермиса из бластулы, в нем индуцируется нервная система, и при этом та часть нервной системы, которая соответствует области тела зародыша, прикрытой кусочком эктодермы. Кусочек эктодермы, наложенный в головной области, образует головной мозг, глаза и слуховые пузырьки. Если прикрыть кусочком эктодермы среднюю область, то в этом кусочке происходит дифференциация спинного мозга, а если прикрыть хвостовой отдел — образуется настоящий хвост, покрытый кожей (рис. 59).

Эктодерма гастрюлы способна образовать нервную систему, а также другие органы и ткани под действием организатора только в течение определенного срока, по истечении которого реактивность ее исчезает. Кусочки эктодермы, после вырезания их из бластулы, сворачиваются и образуют сферические тельца. Введение организатора вызывает в них образование различных органов. Сразу после эксплантации могут быть индуцированы разнообразные органы, через сутки — только балансеры, нервные элементы и мезенхима, а на третьи сутки реактивность эктодермы исчезает вовсе (Holtfreter, 1938a, 1938b). Это видно из таблицы (из: Needham, 1942), см. с. 96.

Экзогастрюляция была получена тем же методом у зародышей миноги. Здесь обе части экзогастрюлы оказались неспособными к дальнейшему развитию. Эктодерма образовала совершенно такие же эпителиальные разрастания, как у амфибий, а мезо-эктодерма, изолированная от эктодермы, тоже не обнаружила никаких признаков закономерного изменения формы и дифференциации. Но при частичной экзогастрюляции в участках эктодермы, подостланных мезо-эктодермой, образуются соответственно более или менее короткие нервные трубки (рис. 60). Это показывает, что у миноги для дальнейшего развития необходимо соприкосновение эктодермы с энтодермой и оно скорее всего

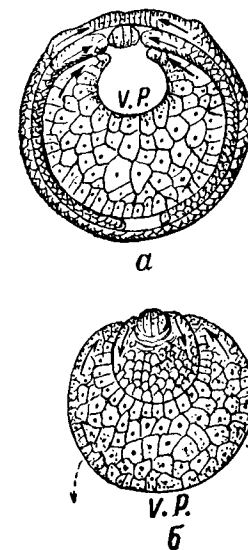


Рис. 58. Схема поперечных разрезов зародышей амфибий на стадии нейрулы. По Гольцфретеру из: Гексли, де Бер, 1936.

а — нормальный зародыш; б — зародыш после экзогастрюляции (разрез через мезо-эктодерму). V. P. — точка, соответствующая вегетативному полюсу яйца. Сплошные стрелки показывают направление движения материала при развитии, прерывистые стрелки — направление изоляции энтодермальных клеток.

Время после изоляции, в часах	Индукцированные структуры						
	мозг	нейроидные пузырьки	нервные клетки	слуховые пузырьки	мезенхима	балансеры	мышцы
0	+	+	+	+	+	+	+
15	—	+	+	+	+	+	—
24	—	—	+	—	+	—	—
46	—	—	+	—	+	—	—
54—96	—	—	—	—	—	—	—

обеспечивается здесь мутоиндукцией, т. е. для развития энтодермальных производных необходимо воздействие со стороны эктодермы (Чекановская, 1948). Но у зародышей севрюги развитие при экзогастроуляции протекает по тому же типу, как и у амфибий (Детлаф, 1946).

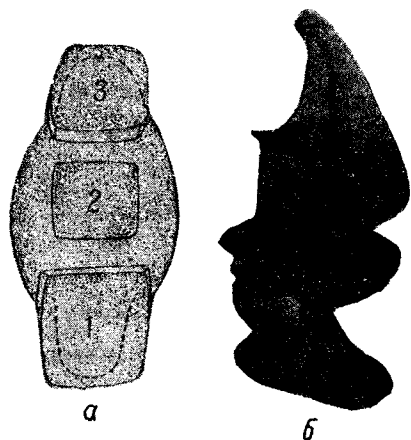
Главное значение этих опытов состоит в том, что они совершенно бесспорно доказывают зависимое развитие нервной системы. Процесс дифференциации в эктодерме не идет вовсе, если она изолирована от действия организатора, который при экзогастроуляции попадает в мезо-энтодермальную часть. Отсюда можно заключить, что на стадии гастрюлы зачатки эктодермы еще не детерминированы и единственным источником, откуда они могут получить в норме детерминирующие импульсы, является организатор.<sup>21</sup>

Большой интерес представляет также установленное опытами Гольцфретера автономное развитие мезо-энтодермы амфибий.

Это доказывается, кроме того, очень интересными опытами эксплантации небольших кусочков бластулы в изотоническом соле-

Рис. 59. Опыт накладывания участков эктодермы на различные части мезо-энтодермы зародыша амфибии после экзогастроуляции. По: Holtfreter, 1933e.

а — накладывание эктодермы на переднюю (1), среднюю (2) и заднюю (3) части экзогастрюлы; б — результат опыта при положении 3: индукция хвоста с плавником.



<sup>21</sup> Из этого, конечно, не следует, что эктодерма гастрюлы абсолютно однородна. Наоборот, можно сказать на основании достоверных данных, что в разных областях ее есть различия, сказывающиеся, например, на различии в чувствительности к вредным факторам. Показано также, что в эксплантатах как презумптивная нервная пластинка, так и презумптивный эпидермис образуют эпителиальные пузырьки. Те и другие пузырьки можно отличить друг

вом растворе (Holtfreter, 1931, 1933e, 1938c, и др.). Можно культивировать кусочки презумптивной мезо-энтодермы, взятые из бластулы или даже из яиц на стадиях дробления. Особенно четкая детерминация наблюдается в различных частях будущего кишечника; в таких культурах можно получить в одном случае клетки пищевода, а в другом — клетки желудка, печени, панкреатической железы и т. д., т. е. гистологические элементы различных

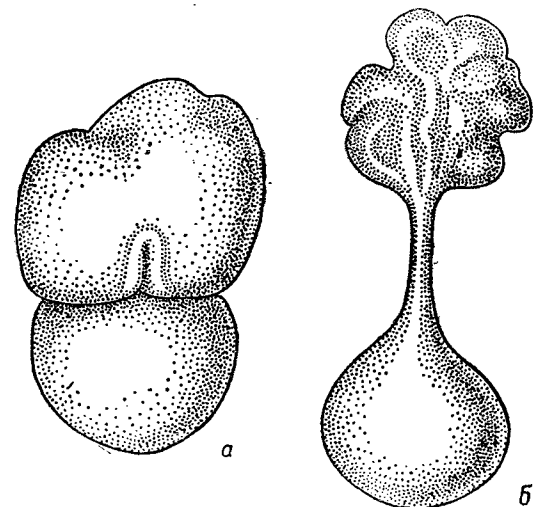


Рис. 60. Экзогастроуляция у зародыша миноги. По: Чекановская, 1948.

а — частичная экзогастроуляция, в эктодерме индуцировалась короткая медуллярная пластинка соответственно границе инвагинированной мезо-энтодермы; б — полная экзогастроуляция, обе части зародыша после разъединения остаются в развитии. Вверху — эктодерма, внизу — мезо-энтодерма.

частей кишечника (рис. 61). По другим данным, однако, и энтодерму на стадии гастрюлы и нейрулы у амфибий нельзя считать окончательно детерминированной: при пересадке участков эктодермы в различные области презумптивного кишечника трансплантаты развиваются соответственно месту реципиента; таким образом, например, участок жаберной части кишки может быть превращен в эпителий тонкой кишки и наоборот. Клетки области хорды детерминированы в гораздо более слабой степени: при эксплантации они дают не только хорду, но и мышечные, а иногда и эктодермальные элементы (рис. 62, Holtfreter, 1938a—1938b). Время начала детерминации мезо-энтодермы пока неизвестно. Но вряд ли к стадии гастрюлы достигается окончательная детер-

от друга по форме и характеру складчатости (Bytinsky-Salz, 1933; Holtfreter, 1933a). Равным образом оказалось, что нервная трубка, индуцированная из эпидермиса, гистологически не вполне тождественна нормальной (Lehmann, 1932). Но между указаниями на неоднородность материала и детерминацией его в сторону образования нервной системы — огромная пропасть.

минация. Например, при культивировании различных инвагинирующих областей бластулы (зачатков хорды и любых частей мезодермы) не в солевом растворе, а в полости глаза личинки почти всегда возникают клетки хорды (Bautzmann, 1929; Kutsche, 1929). Что же касается эктодермы, то, как явствует из выше-

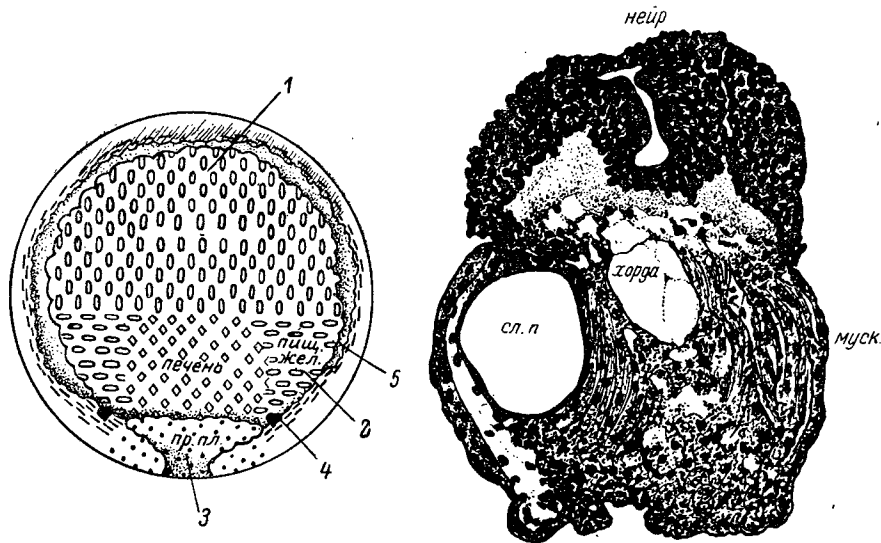


Рис. 61. Схема расположения презумптивных зачатков органов в гастрале хвостатых амфибий по данным опытов эксплантации. По: Holtfreter, 1938b.

Гастрала изображена с вегетативного полюса, бластопором книзу. Область вегетативного полюса с желточной эктодермой срезана. 1 — презумптивный кишечник туловищной области; 2 — область презумптивных пищевода и желудка; 3 — прехордальная пластинка; 4 — презумптивное сердце, 5 — презумптивная почка.

изложенного, она представляет собою наименее детерминированную, т. е. наиболее индифферентную область гастралы.

Теперь можно считать более или менее выясненным соотношение между проспективным значением и потенцией различных частей ранней гастралы хвостатых амфибий. Тем самым приведен в полную ясность вопрос о смысле так называемой «карты зачатков» Фогта, полученной методом маркировки прижизненными красителями. Очень важны в этом отношении опыты Гольцфретера (Holtfreter, 1936), который получил своеобразные химеры путем сращивания и культивирования в солевом растворе частей гастралы тритона и жерлянки. Операция производилась способом,

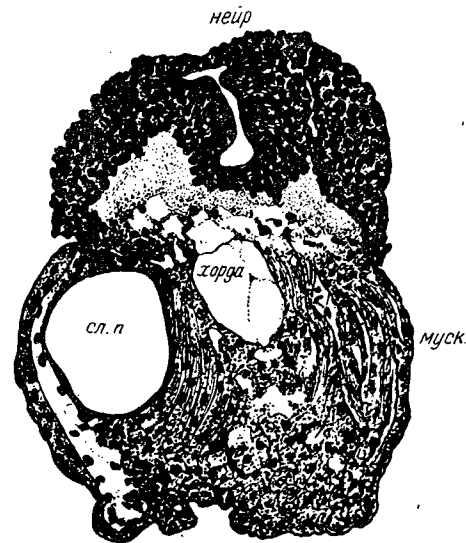


Рис. 62. Эксплантат участка презумптивной хорды (от зародыша хвостатой амфибии). По: Holtfreter, 1938a—1938c.

Развилось сложное образование, в котором, кроме хорды, имеются слуховой пузырек (сл. п.), нейральные массы (нейр.) и мышцы (муск.).

показанным на рис. 63: кусок области спинной губы бластопора *Triton alpestris* обертывался куском эктодермы, вырезанным из области анимального полюса гастралы *Bombinator pachypus* или наоборот (первая операция условно обозначается *Tr.* → *Bomb.*, вторая *Bomb.* → *Tr.*). Получились образования неправильной формы с далеко идущими цитоморфозами. При этом обе части химерного сроска образовывали структуры, в норме никогда из них не развивающиеся. Презумптивный хордо-мезодермальный

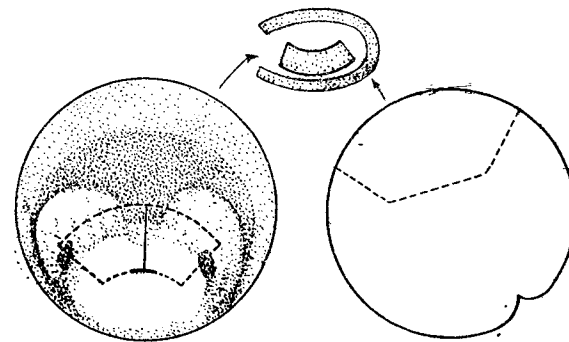


Рис. 63. Схема опытов химерных сращиваний частей зародыша тритона и жерлянки. По: Holtfreter, 1936.

Вынимается половина области верхней губы бластопора и заворачивается в кусок эктодермы из области анимального полюса.

зачаток образовывал нервную систему, эпидермис и другие органы, а презумптивная эктодерма — кишечник, легкие, печень, мышцы и т. д. Клетки обоих компонентов химеры хорошо различимы, что давало возможность устанавливать их взаимное расположение; иногда оба компонента входили в состав одного органа, например нервной трубки. Результаты опытов иллюстрируются следующей таблицей.

Число опытов	Число случаев дифференциации материала организатора								
	кишечник	печень	хорда	мышцы	пронемфос	нервная система	эпидермис	хрящ	кровь
17	17	?	14	17	—	13	3	1	2
16	13	7	12	13	4	19	5	4	5

Для иллюстрации судьбы эктодермы приведем сводку 17 опытов сращивания типа *Tr.* → *Bomb.*

Источники	Производные							
	кишечник	хорда	мышцы	нервные клетки	мозг	хрящ	глаз	слуховые пузырьки
Имплантат	17	14	17	13	—	1	—	—
Эктодерма	4	3	4	17	14	17	2	9

Таблица показывает, что хотя участки гастрюлы и не вполне равноценны в отношении своих качеств, но в общем потенция их приблизительно одинакова. Очень показательны, что в этих опытах как из эктодермального, так и из хордо-мезодермального компонентов имела место дифференциация кишечника и его производных (легкие, печень, желчный пузырь). В опытах же эксплантации небольших участков бластулы и гастрюлы энтодермальные производные получались только из клеток вегетативной области.

На основании данных по эксплантации и трансплантации Гольцфрегер дает схему соотношений между проспективным значением и проспективной потенцией частей гастрюлы, а также их способности к автономному развитию и к обнаружению феномена организаторов при трансплантации (рис. 64). Схема совершенно ясно показывает, что «карта зачатков» реализуется только под действием организаторов. Вегетативная половина гастрюлы (мезо-энтодерма) детерминируется раньше анимальной, что свидетельствует об автономном развитии в эксплантатах. Но все части ранней гастрюлы находятся еще в процессе детерминации, которая еще не завершилась, что показывают вышеприведенные опыты. Такое состояние иногда называют «лабильной детерминацией». Это выражение не определяет, собственно, какого-нибудь особого состояния, а означает только, что процесс детерминации еще не закончился.

После того как эти факты были установлены рядом исследователей на большом материале, появилась работа Барта (Barth, 1941), которым при эксплантации участков бластулы *Amblystoma punctatum* было описано образование нервных и нейроидных структур в эксплантатах без всякого участия организаторов. Одновременно аналогичные данные были получены на зародышах аксолотля Н. И. Драгомировым (1941). Это немедленно побудило Гольцфрегера (Holtfreter, 1943, 1944b) проверить эти данные. Сначала он проделал это на американском тритоне *Triturus torosus*, проведя огромное число опытов (467 успешных операций); он получил при этом полное подтверждение своих прежних результатов, т. е. чисто эпидермальные мешочки из эксплантатов любых частей бластулы. Только в единичных случаях в эксплантатах возникали так называемые нейроидные структуры, т. е. увеличение высоты клеток эпидермиса и уплотнение их наподобие цилиндрического эпителия («палисадная структура»), а также некоторые другие

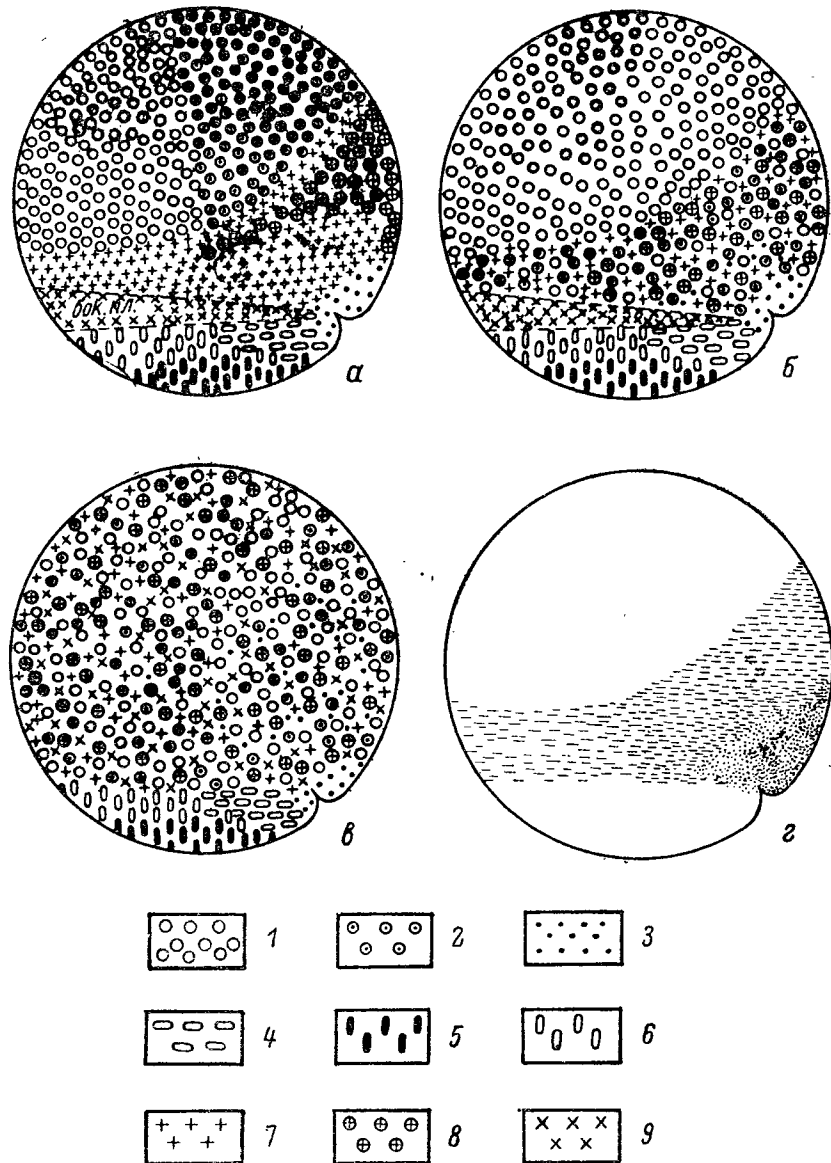


Рис. 64. Схема соотношений между проспективным значением и потенцией в ранней гастрюле тритона. По: Holtfreter, 1936, 1938a—1938c.

а — презумптивные области органов при нормальном развитии; б — результат самодифференцировки презумптивных участков в условиях эксплантации, условные обозначения те же; в — потенции участков гастрюлы, активируемых организатором; г — область организационного центра (точки — головной, черточки — туловищный организатор). 1 — презумптивный эпидермис, 2 — нервная система, 3 — прехордальная пластинка, 4 — пищевод, желудок, 5 — желточная энтодерма, 6 — кишечная энтодерма, 7 — сомиты, 8 — хорда, 9 — боковые пластинки.

структуры, более или менее отдаленно напоминающие структуры нервной трубки. Но и они появлялись только в тех случаях, когда в эксплантат попадала мезодерма, т. е. организатор. Тогда он повторил опыты Барта на том же материале, взяв для эксплантации бластулы *Amblystoma punctatum*. Эти опыты полностью подтвердили факты образования нервных систем и органов чувств в чисто эпидермальных эксплантатах. Приблизительно в 50% всех операций (их было больше 300) в эксплантатах появились хорошо выраженные нейральные структуры: участки спинного мозга, мозговые пузыри, глаза. Однако они получались с одинаковой легкостью как из презумптивной медуллярной пластинки, так и из презумптивного эпидермиса. Это показало, что зародыши *A. punctatum* обладают какой-то исключительной особенностью среди всех хвостатых амфибий. Разгадка этой особенности скоро нашлась. Участки эктодермы бластулы всех *Urodela* после изоляции и помещения их в изотонический солевой раствор очень быстро сворачиваются пигментом наружу в шарики или трубки (в зависимости от формы вырезанной пластинки), и обрезанные края слипаются друг с другом настолько, что очень скоро никаких следов срастания нельзя найти. Оказалось, что у *A. punctatum* процесс сворачивания (*curling*) идет чрезвычайно медленно; кроме того, прежде чем края кусочка эпидермиса сойдутся друг с другом, происходит изоляция отдельных клеток и дегенерация их. Далее, было замечено, что нейральные структуры получают именно в тех местах, где была сильнее дезинтеграция (распад) эксплантата (рис. 65). Кроме того, процент образования нейральных структур оказался тем выше, чем распад сильнее. Это иллюстрирует следующая таблица.

Число эксплантатов	Степень дезинтеграции	Результат эксплантации		
		чистый эпидермис	нейральные структуры	нейроиды
91	++	38 (13%)	181 (61%)	72 (24%)
46	+	22 (47%)	3 (6%)	21 (45%)
32	—	25 (78%)	3 (9%)	4 (12%)

Образование структур в эксплантатах бластулы *A. punctatum* Гольцфретер объясняет тем, что при дезинтеграции клеток образуются вещества, которые действуют индуцирующим образом, т. е. здесь происходит образование «организатора» самим эксплантатом. Такое допущение вполне обосновано, так как убитые клетки любых участков бластулы у всех амфибий приобретают индуцирующие свойства. Немногие случаи образования нейральных структур без видимой дезинтеграции (последняя строка таблицы), вероятно, тоже получают объяснение с точки зрения зависи-

мого развития. Если эксплантаты культивировать во взвешенном состоянии среди волокон ваты, то дезинтегрирующиеся элементы быстро опускаются на дно сосуда. В этих случаях процент образования нейральных структур резко снижается (до 1%). Наоборот, у других амфибий можно вызвать в эксплантатах образование нейроидных структур, если искусственно нарушать целостность поверхностного слоя и тем самым вызывать дезинтеграцию (рис. 66;

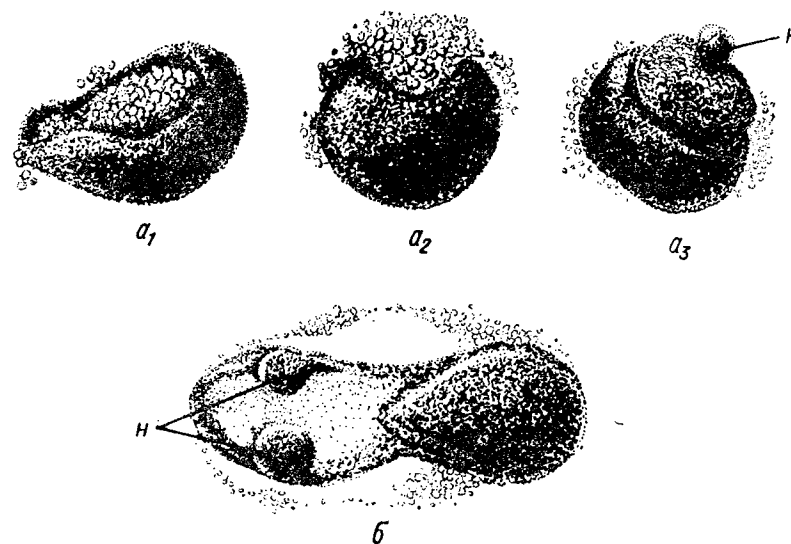


Рис. 65. Образование нейральных структур в эксплантатах эктодермы гастрюлы *Amblystoma punctatum* в местах дезинтеграции эктодермы. По: Holtfreter, 1944b.

*a*<sub>1</sub>—*a*<sub>3</sub> — три последовательные стадии одного опыта: эксплантат во взвешенном состоянии округлился; *b* — эксплантат, приставший к стеклу: нейральные структуры (*n*) образовались в местах наиболее интенсивного распада эктодермальных клеток.

Holtfreter, 1945). Таким образом, призрак автономной дифференциации нервной системы на стадии бластулы у амфибий, возникший было благодаря работе Барта, послужил для еще более полного освещения этого вопроса с точки зрения необходимости наличия внешнего импульса для детерминации зачатка нервной системы. Мы остановились на этой довольно специальной дискуссии, имея в виду показать, как факты, казалось бы противоречащие теории, оказываются не только не опасными для нее, но ведущими к ее углублению. Такие случаи довольно обычны в научной практике.

После работ Гольцфретера стало очевидным, что прибегать для объяснения детерминации медуллярной пластинки к принципу «двойного обеспечения» совершенно не нужно: для этого достаточно принять наличие «волны» детерминации, начина-

ющейся в области спинной губы бластопора и распространяющейся с гастрულიцей по направлению к анимальному полюсу; источником детерминирующих стимулов служит крыша первичного кишечника, подстилающая эктодерму.

**Детерминация хрусталика.** Из процессов, относящихся к более поздним стадиям развития амфибий, рассмотрим развитие хрусталика глаза позвоночных. Здесь уместно коснуться этой проблемы, так как она послужила для Шпемана главным основанием теории двойного обеспечения. Мы уже касались основных факторов нормального развития хрусталика и значения в этом процессе влияний со стороны глазного бокала (с. 63, рис. 39), а также вопроса о регенерации линзы (Светлов, т. 1, 1978).

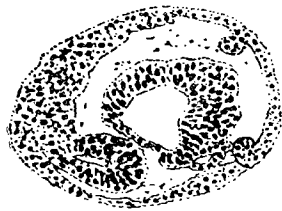


Рис. 66. Нейральные структуры, образовавшиеся из эктодермы гастрюлы *Triturus torosus* после ее дезинтеграции при помощи воды, лишенной кальция. По: Holtfreter, 1945.

Дальнейшее исследование показало, что вопрос о факторах, детерминирующих образование линзы, не так прост. Было обнаружено, что у разных амфибий опыт удаления зачатка глаза дает различные результаты в отношении развития линзы. При удалении на стадии нейрулы области зачатка мозга, образующей глазной пузырь, развитие всегда получается дефектное: у личинок на оперированной стороне глаз отсутствует. У травяной лягушки (*Rana temporaria*) при этом и хрусталик не образуется вовсе (Spemann, 1907); однако у жерлянки *Bombina bombina* и при полном отсутствии глаза эпителий набухает и образует зачаток хрусталика, а у съедобной лягушки (*Rana esculenta*) после тождественной операции может образоваться вполне развитая линза (Spemann, 1907, 1912). Правда, по-видимому, в этих случаях линза получается не вполне тождественная с нормальной (Ubisch, 1925). Точно так же реактивность эпидермиса разных областей тела и у разных амфибий оказывается различной: у тритона можно снять эпидермис над глазом и на место него пересадить участок эпидермиса с туловища; линза в этом случае образуется, и, наоборот, участок эпидермиса, который в норме образовал бы линзу, после пересадки на атипичное место линзы не образует (Mangold, 1931). То же характерно для травяной лягушки и жерлянки, у зародышей которых линза была получена из эпидермиса туловища (Филатов, 1925б; Попов, 1936, 1938; Broer, Ubisch, 1934/35). Но у *Rana esculenta* и *Amblystoma punctatum* линза может образоваться лишь из эпидермиса области глаза (Филатов, 1925б). Интересно, что при пересадке у зародышей *R. esculenta* эпидермиса из других областей тела на область глаза хрусталик иногда развивается из верхнего края глазного бокала, по типу вольфовой регенерации (Светлов, т. 1, 1978, с. 50). Если эпидермис уже реагирует

на воздействие глазного бокала образованием хрусталика, то для этой цели утилизируется иной «подручный материал», каковым является край глазного бокала (Филатов, 1925б).

Создается впечатление, что у некоторых амфибий хрусталик образуется путем автономной дифференциации и от глазного бокала его появление не зависит. Особенно характерно это для съедобной лягушки. С зародышами этого вида Д. П. Филатов (1926) произвел очень эффектный опыт, доказавший способность глазного бокала индуцировать развитие хрусталика. На место снятой с области глаза эктодермы *R. esculenta* пересаживался кусок эктодермы зародышей жабы: в последнем возникали хорошо развитые линзы (рис. 67). Таким образом, индуцирующая способность глазного бокала у *R. esculenta*, как будто, действительно, представляет собой нечто в виде резерва, который в нормальном развитии не используется. Для этого случая теория двойного обеспечения кажется наиболее простым объяснением; он и служит для Шпемана основанием для того, чтобы защищать эту теорию. Однако опыты В. В. Попова доказали, что глаза вполне сформированных личинок амфибий могут быть индукторами хрусталиков в эмбриональной эктодерме, т. е. что индуцирующая способность может проявляться там, где она заведомо не может быть утилизирована организмом в норме; поэтому можно считать, что индуцирующая способность глазного бокала *R. esculenta* не представляет собою чего-либо исключительного и вряд ли может служить основанием для теории двойного обеспечения.

Другие факты из области проблемы линзы также не укладываются в теорию двойного обеспечения. У *Amblystoma punctatum*, как уже было указано, линза может образоваться только из участка, расположенного над глазом. Однако при отсутствии глазного бокала линза не образуется (Le Gron, 1906а, 1906б). Но если линзообразующий участок пересадить в область уха или сердца, то линза образуется (Harrison, 1920). Этот пример показывает, что экспериментальный материал по проблеме линзы содержит противоречия, пока трудно разъяснимые. Не нужно

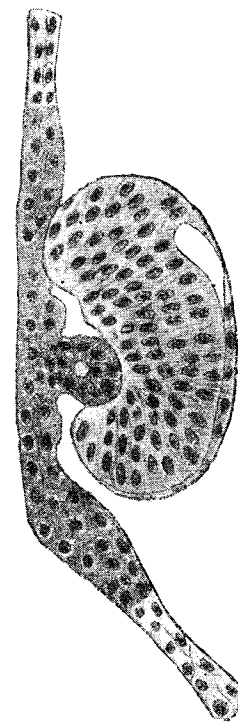
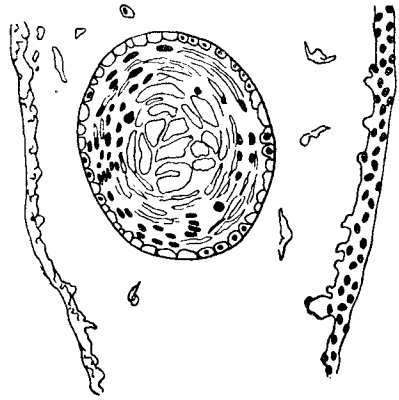


Рис. 67. Продольный разрез через глаз зародыша *Rana esculenta*, у которого линзообразующий (в норме) участок эктодермы заменен куском эктодермы туловища зародыша жабы (*Bufo bufo*). По: Филатов, 1925б.

Трансплантированный участок, хорошо заметный по своей пигментации, образовал линзу под индуцирующим действием глазного бокала.

забывать, что еще совсем недавно вопрос об организаторе спинной губы blastopora содержал аналогичные противоречия; но, как мы видели, они теперь разъяснены при помощи всестороннего экспериментального анализа этого вопроса. Весьма возможно, что особенность *Rana esculenta* состоит в том, что у нее зачаток линзы детерминируется раньше, чем у других амфибий, и детерминирующее значение имеет не глазной бокал, а какой-то иной раздражитель. В этом нет ничего невероятного после наблюдения Гольфрета (Holtfreter, 1934a, 1934b), показавшего, что введение различных веществ в полость бластулы (кипяченые мышцы и др.) может повлечь за собой возникновение линзы вне всякой связи с глазом. Но в общем надо признать, что вопрос о развитии линзы может получить удовлетворительное разъяснение лишь после дальнейших экспериментов.



Однако уже сейчас имеющийся материал содержит много фактов, имеющих принципиальное значение для понимания процесса детерминации. Сюда относится, например, опыт Д. П. Филатова (1934б), который пересаживал у *R. temporaria* глазной пузырь на стадии только что замкнувшейся нервной трубки под эпидермис

в боковую область другого зародыша, а через 1 или 2 дня делалась вторая операция — пересаженный глаз удалялся. В это время в эпителии еще не было заметно никакой реакции на присутствие глаза. Спустя некоторое время обнаруживалось, что эпидермис, под которым был глаз, образовывал вполне дифференцированную линзу (рис. 68). Этот опыт очень instructивен: он показывает, что индуцирующее воздействие должно длиться лишь известный минимум времени, с переходом за который оно оказывается излишним: дальнейшее развитие является последствием детерминирующего импульса. Об этом же говорят некоторые случаи аномалий в развитии, когда линза возникает в отсутствие глаза (Балинский, 1930). Наконец, остановимся еще на одной стороне разбираемого вопроса. Оказывается, что действие глазного бокала на линзу отнюдь не односторонне: если глазной бокал оказывает действие на развитие линзы, то и наоборот, линза оказывает действие на развитие глазного бокала. При отсутствии хрусталика развитие глаза протекает аномально: сетчатка образует складки, стекловидное тело недоразвивается

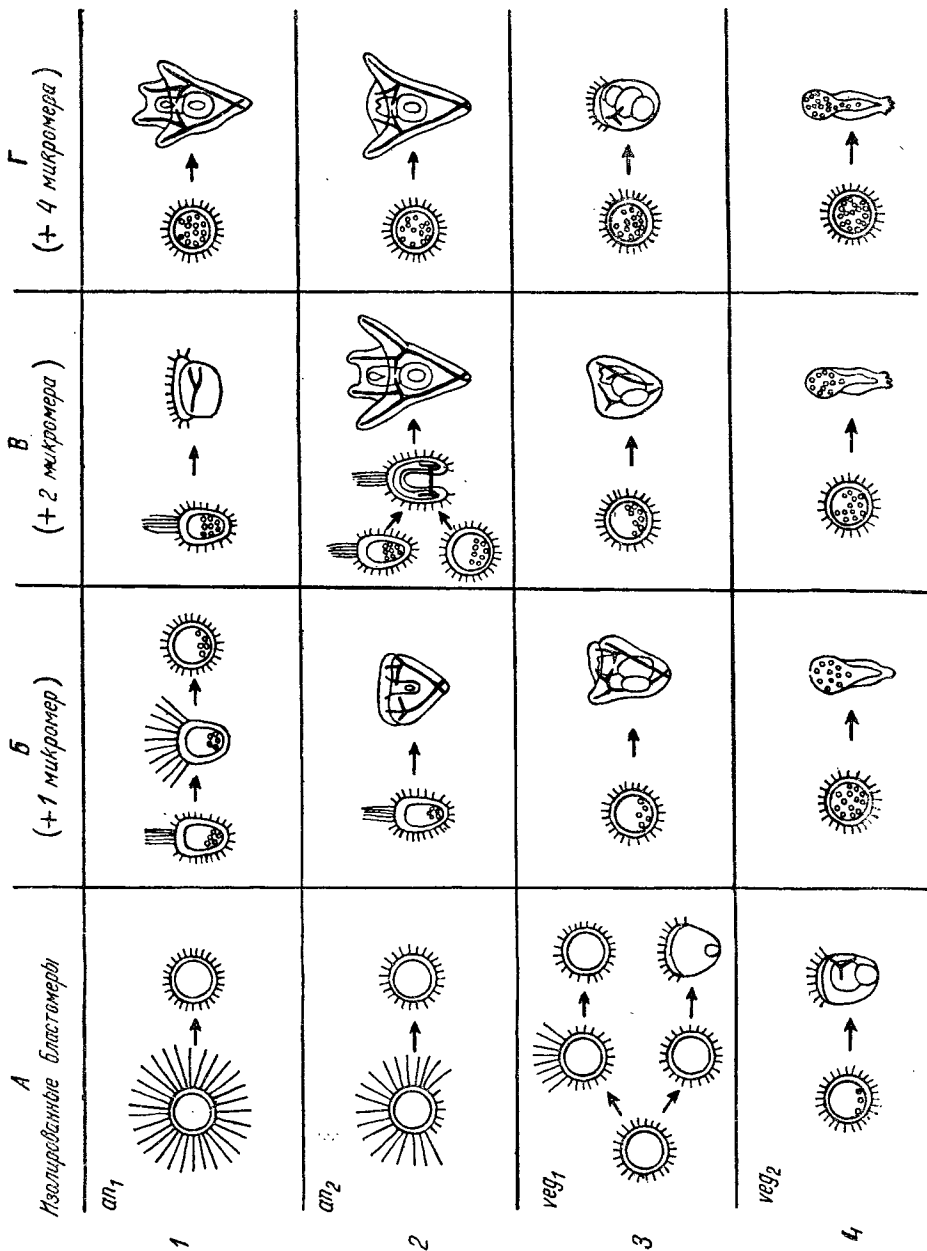
Рис. 68. Хрусталик лягушки (*Rana temporaria*), развившийся после временной пересадки под кожу туловища глазного бокала. По: Филатов, 1934б.

и т. д. (Beckwith, 1927). Такого рода наблюдения имеют очень существенное значение для понимания индукции. Часть зародыша, обладающая способностью к индукции, сама в неменьшей степени зависима от совокупности всех процессов, разыгрывающихся в зародыше как целом.

**Явления индукции в развитии иглокожих.** Явления, сходные с феноменом организаторов у позвоночных, известны в нормальном развитии иглокожих и насекомых. Но механика развития насекомых еще мало разработана, и в явлениях, описанных у них на ранних стадиях развития, еще много неясного. Только на более поздних стадиях развития — в частности, в отношении детерминации рисунка крыльев — получены данные, более легко сравнимые с процессами у других животных (см. с. 220). Здесь мы остановимся лишь на детерминации у иглокожих. Разобранные выше факты опыта дефекта следует дополнить данными по транслокации, вносящими совершенно новые моменты в понимание процесса образования личинки морских ежей. На стадии 64 blastomeres зародыш морского ежа может быть разделен в экваториальном направлении на 5 этажей клеток, различных по своей судьбе и потенциам:

- |             |  |
|-------------|--|
| 1 — $an_1$  | } дериваты мезомеров ( <i>mes.</i> )   |
| 2 — $an_2$  |  |
| 3 — $veg_1$ | } дериваты макромеров ( <i>macr.</i> ) |
| 4 — $veg_2$ |  |
| 5 — $m$     | микроммеры                             |

Герстадиус (Hörstadius, 1928—1935гг.) довел технику хирургических операций с зародышами иглокожих до такого совершенства, что ему удавалось не только отделять эти группы blastomeres друг от друга, но по разъединении сращивать их друг с другом в любых комбинациях. Изоляция производилась при помощи очень тонких стеклянных игол, а соединенные группы blastomeres помещались в крошечные углубления целлулоидной пластинки и прикрывались небольшим грузом для облегчения слипания blastomeres друг с другом. Пересаживаемые группы blastomeres предварительно окрашивались. Первые же опыты пересадки микромеров на анимальную часть зародыша показали, что группы  $an_1$  и  $an_2$  образуют после этого вместо blastul с длинными ресничками вполне нормальные личинки. При этом пересаженные микромеры образовывали только скелет личинки, что было видно благодаря их предварительному окрашиванию, остальные же части личинки строились из презумптивной эктодермы. Уже эти результаты показали сходство группы микромеров с организаторами позвоночных, тем более что область их расположения (вегетативное полушарие) соответствует месту начального впячивания материала при гаструляции; эта группа blastomeres помещается в районе blastopora. Впоследствии были поставлены более детальные опыты, которые показали, что прибавка различ-



ного числа микромеров к разным этапам бластомеров дает неодинаковые результаты. Исход этих опытов иллюстрирует рис. 69. Эта схема настолько ясна, что подробное описание ее излишне: рассмотрение ее показывает, что только в случае пересадки микромеров на группу  $veg_2$  судьба последних существенным образом не меняется;  $veg_2+0$ ,  $veg_2+1m$ ,  $veg_2+2m$ ,  $veg_2+4m$  дают приблизительно одни и те же результаты: получается иногда образование скелета (как и при развитии изолированных  $veg_2$  без пересадки  $m$ ), но нормальной гастрюляции не происходит. Пересадка микромеров к остальным трем этапам клеток существенным образом меняет результат развития. Группа  $an_1$  образует нормальные плютеи лишь при пересадке 4 микромеров ( $an_1+4m$ ); в комбинациях  $an_1+1m$  и  $an_1+2m$  гастрюляции не происходит. Группа  $an_2$  реагирует на пересадку микромеров с наибольшей легкостью: уже при  $an_2+1m$  получается недоразвитый плютей, а при пересадке большего количества микромеров возникают вполне нормальные плютеи. Группа  $veg_1$  дает более бедную дифференциацию, но все же получают недоразвитые личинки.

Этот опыт показывает, что презумптивная эктодерма ( $an_1$  и  $an_2$ ) под действием микромеров может образовать энтодерму и мезодерму, а также нормально дифференцировать внешнюю форму личинки, ресничные шнуры, ротовое впячивание и т. д. При этом действие микромеров градуируется количественно: чем более приращено микромеров, тем полнее дифференциация. Презумптивная энтодерма ( $veg_2$ ) не может образовать эктодермы; возможно, это обусловлено тем, что здесь детерминация происходит раньше, чем в анимальной половине зародыша: на аналогичное явление у позвоночных указывалось выше.

Таким образом, феномен организаторов у иглокожих констатирован с полной отчетливостью. Далее была изучена область организационного центра (Hörstadius, 1935). Пересадка к анимальной половине группы  $veg_2$  дает нормальных плютеев. Но комбинация ( $an_1+an_2$ )+ $veg_1$  образует весьма несовершенных личинок, лишенных скелета и нормально дифференцированной эктодермы. Следовательно, индуцирующая способность распространена здесь, как и у амфибий, на довольно значительное расстояние от бластопора, причем и в этом случае эта способность постепенно убывает в направлении к анимальному полюсу; она ограничена областью материала, впячивающегося при гастрюляции: максимальной способностью индукции обладают микромеры, минимальной — клеточные группы  $veg_1$ .

Рис. 69. Схема результатов опытов сращивания мезомеров и макромеров дробящегося яйца морского ежа с микромерами вегетативного полушария. По: Hörstadius, 1935.

А — развитие изолированных бластомеров (мезомеров и макромеров); ярусы: 1 —  $an_1$ , 2 —  $an_2$ , 3 —  $veg_1$ , 4 —  $veg_2$ . Б — результат добавления 1 микромера. В — добавление 2 микромеров. Г — добавление 4 микромеров.



Очень показательны также опыты имплантации группы из 4 микромеров в различные области неповрежденного зародыша. Такого рода опыты приводят к возникновению вторичного зародыша с самостоятельным бластопором и гастральным впячиванием; впоследствии эти зародыши могут регулироваться, и образуется либо нормальный плютей, либо личинка с удвоением некоторых частей тела (рис. 70). Здесь можно видеть довольно полную аналогию с опытами Шпемана на амфибиях: результат

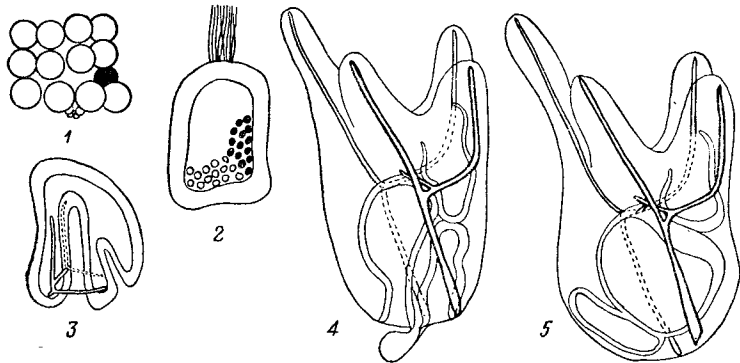


Рис. 70. Имплантация четырех микромеров между вторым анимальным ( $an_2$ ) и первым вегетативным ( $veg_1$ ) ярусами мезомеров у морского ежа. По: Hörstadius, 1935.

1 — операция; 2 — образование мезенхимы; 3 — индукция гастрляции в месте имплантации; 4 — плютей с двумя кишечниками; 5 — регуляция путем слияния обоих кишечников.

приведенного опыта принципиально тождествен с феноменом организаторов.<sup>22</sup>

Упомянем, что изложенные данные, полученные при помощи хирургической методики, находятся в хорошем соответствии с опытами окрашивания яиц морских ежей метиленовым синим с последующим наблюдением обесцвечивания разных областей тела. На ранних стадиях дробления можно видеть, что обесцвечивание начинается на анимальном полюсе (рис. 71). Это является выражением так называемого первичного физиологического градиента яйца, указывающего на большую физиологическую активность анимального полюса. В дальнейшем в области микромеров возникает другая область высокой активности. Во время гастрля-

<sup>22</sup> Герстадиус интерпретирует свои данные несколько иначе: в согласии со взглядами Рунштрема и данными Линдаля он строит гипотезу о наличии двух встречных градиентов в яйце морского ежа. Проведенное им сближение явлений индукции в эмбриогенезе иглокожих с феноменом «организаторов» Шпемана — на мой взгляд бесспорное — этой гипотезы не затрагивает, так как и явления индукции у амфибий некоторыми исследователями объясняются при помощи «градиентного» способа мышления. Особенно близки к Герстадиусу построения Далька и Пастельса (прим. автора, см. также: Светлов, т. 1, гл. 4, 1978).

ции верхушка впячивающейся энтодермы с микромерами продолжает оставаться наиболее активной (Child, 1936a). Совпадение области максимальной способности к индукции с областью мак-

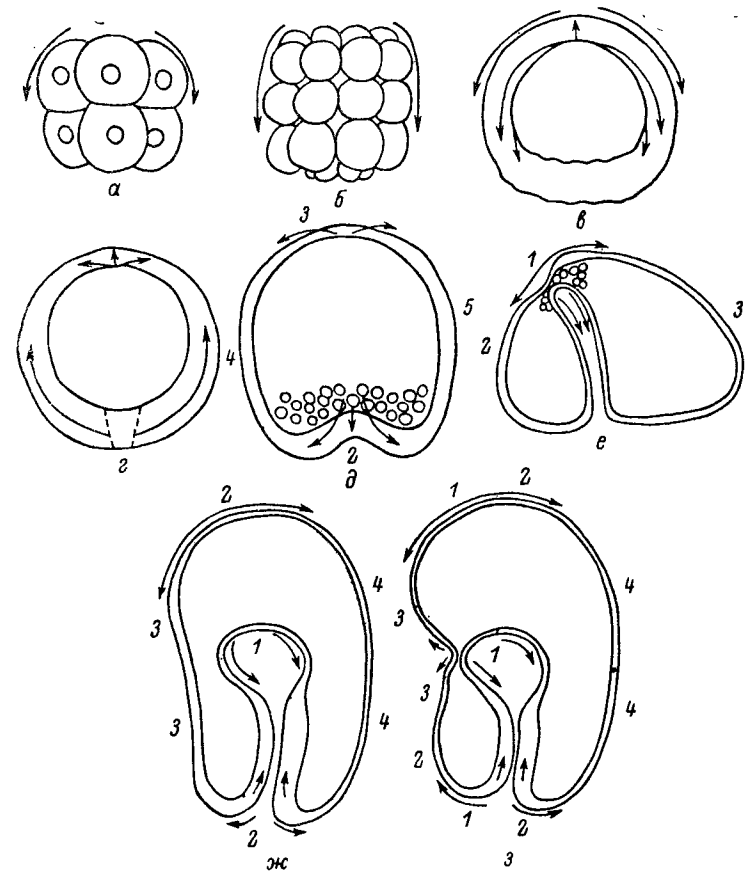


Рис. 71. Градиент обесцвечивания метиленового синего в яйцах иглокожих. По: Child, 1936a.

Стрелками показано направление обесцвечивания. Цифры (1—5) означают порядок обесцвечивания: 1 — максимальное, 5 — минимальное обесцвечивание. а—в — дробление и ранняя бластула; градиент обесцвечивания от анимального полюса к вегетативному; г—е — гастрляция; появляется другой, быстро обесцвечивающийся район на вегетативном полюсе; ж, з — личинки: максимальная физиологическая активность в слепом конце архентерона, в области бластопора и стомодеума. а—е — морские ежи *Strongylocentrotus franciscanus*, *S. purpuratus* и *Dendraster excentricus*; ж, з — морская звезда *Patiria miliaris*.

симальной физиологической активности чрезвычайно важно в методическом отношении. Простые физиологические опыты прижизненного окрашивания позволяют выделить области, имеющие индуцирующее значение, и показывают, с какого момента развития они активируются.

## 6. ДЕТЕРМИНАЦИЯ ПРИ РЕГЕНЕРАЦИИ

Поскольку регенерация представляет собой один из видов формообразования, вполне естественно ожидать, что проявления детерминации в эмбриогенезе и при регенерации тождественны. Но регенерация имеет и своеобразные черты по сравнению с эмбриогенезом; в отношении регенерации возникает поэтому ряд особых вопросов, связанных с детерминацией.

Остановимся прежде всего на явлениях индукции при регенерации в разных группах животных. В. Исаев еще в 1923 г., когда

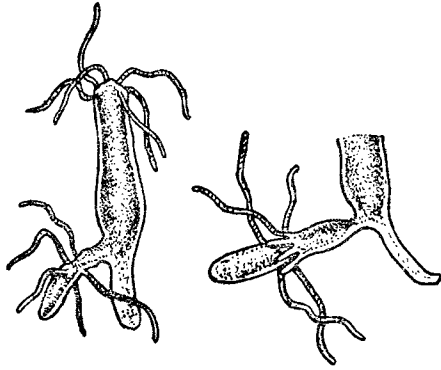


Рис. 72. Трансплантация гипостома в стенку тела гидры. Пересадка активизирует образование почки. По Мутц из: Гексли, де Бер, 1936.

организаторы у амфибий были только что открыты, обнаружил, что гипостом у гидры обладает способностью при пересадке индуцировать возникновение новых индивидуумов в месте трансплантации. Впоследствии это было экспериментально подтверждено и развито Мутцем (Mutz, 1930). Показано, что трансплантация орального конца в стенку туловища влечет за собой образование почки в этом месте; при этом щупальца возникшей почки ориентированы правильно относительно материнского организма и

в противоположном направлении по сравнению с трансплантатом (рис. 72). Область, обладающая индуцирующей способностью, оказалась у гидры очень резко ограниченной только одним гипостомом. Градативного падения этой способности вдоль по оси тела не наблюдается (Yao, 1945a, 1945b). Индуцирующим действием обладают и трансплантаты при гетеропластике. Сходные явления обнаружены и у других гидроидов: особенно отчетливо явление индукции наблюдалось у *Corymorpha* (Child, 1928). У этого крупного морского гидроида пересадка в бок тела апикальной области вызывает образование гидранта (рис. 73), но индуцирующими свойствами обладают и другие части тела, только в более слабой степени. Этот факт очень интересен и стоит в соответствии с действием организаторов позвоночных и с явлениями, наблюдаемыми при гастрულიи иглокожих: там тоже, как мы видим, ареал индуцирующей способности довольно широк, и последняя падает от blastopora к анимальному полюсу. На сходство в топографии организационного центра у амфибий и индуцирующей области у гидроидов было указано М. В. Остроумовой (1928, 1937), которая изучала это явление у своеобразного черно-

морского гидроида *Moerisia inkermanica*: действительно, blastopora морфологически соответствует рту гидроидов. Поэтому указанное сопоставление имеет интерес для вопроса об эволюционном происхождении организаторов.

Указания на индукцию при регенерации планарий имеются в работах Чайлда (Child, 1941), с наибольшей ясностью эти явления описал Ф. Сантос (Santos, 1929). Пересадка головы или даже

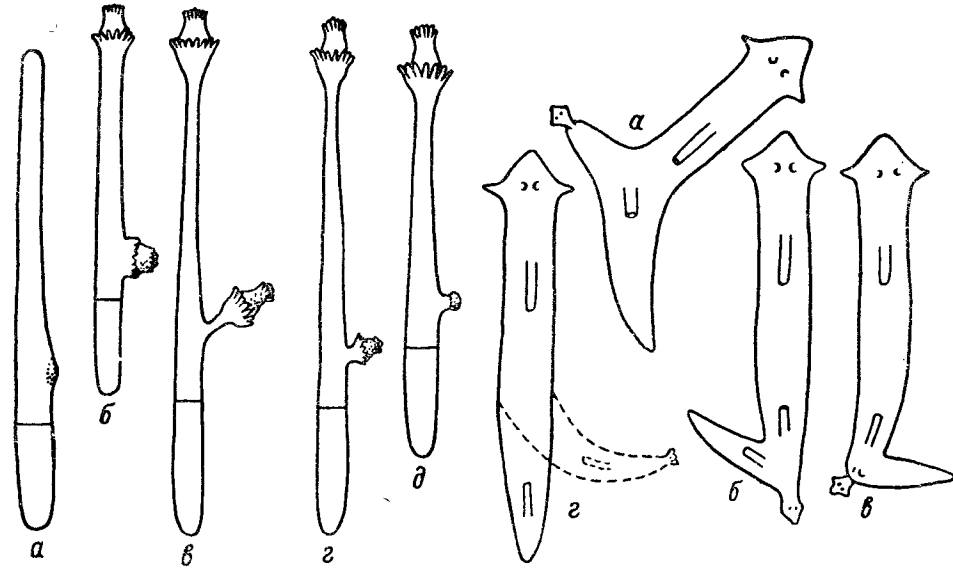


Рис. 73. Трансплантация апикальных частей гидранта *Corymorpha* в базальную область. По: Child, 1929b.

Трансплантат отмечен точками. Поперечная черта — линия, до которой гидрант обнажен от перисарки. а—г — последовательные фазы индукции в месте пересадки нового гипостома со щупальцами и гидранта; д, е — пересадка более базально лежащих частей, индукция более слабая.

Рис. 74. Индуцирующее действие пересаженной головы у планарий. По Сантосу из: Гексли, де Бер, 1936.

а — индукция глотки при латеральной пересадке головы позади глотки реципиента; б, в — трансплантат на заднем конце тела индуцировал второй задний конец и добавочную глотку; г — образование глотки и инверсия полярности в заднем конце тела; пунктиром показаны движения, характерные для головного конца. а—в — гетеропластика; г — гомопластика.

ее небольшого участка в разные части тела планарии вызывает возникновение вторичных индивидуумов; это явление очень сходно с феноменом организаторов у амфибий (рис. 74). При этом здесь не может быть сомнения, что происходит в действительности индукция, т. е. реакция в тканях реципиента: в паренхиме планарии появляются глотка и другие органы, а иногда индуцируется хвостовой регенерат (рис. 74, б, в). Приращивание участка головы другого вида не меняет результата: голова *Dugesia dorotocephala*, пересаженная на тело *D. tigrina*, индуцирует вторичную особь. Таким образом, отсутствие видовой специфичности налицо

и здесь. Эти опыты были продолжены впоследствии Дж. Миллером (Miller, 1938). Оба автора описывают явления индукции в терминах теории Чайлда. Сходные явления обнаружены и у немертин (Coe, 1934).

У кольчатых червей нечто сходное с явлениями индукции наблюдалось при регенерации переднего конца тела (Иванов, 1903; Berrill, 1931b; Светлов, 19376): сегменты червя, прилежащие к регенерату, перестраиваются под воздействием влияний, исходящих из головной части. Есть также указания на то, что при регенерации заднего конца тела у олигохет на образование нервной системы в регенерате оказывает индуцирующее влияние подстилающая мезодерма. При дифференциальном повреждении мезодермы нервная система в эктодерме не образуется (Жинкин, 1936).

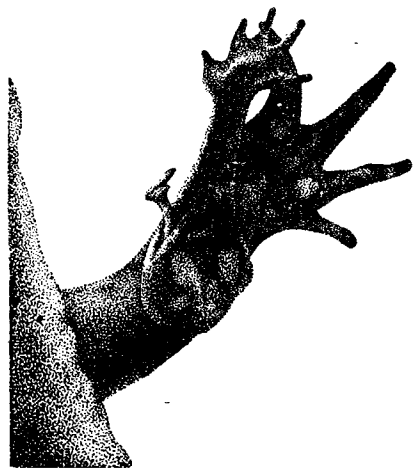


Рис. 75. Индукция регенерата на задней конечности аксолотля при помощи вложения под кожу кусочка легкого. Рис. Н. В. Насонова.

На индуцированной конечности эпителиальный вырост; 1-й палец основной конечности закрыт регенератом.

Явления индукции известны и при регенерации у позвоночных. Н. В. Насонов (1935, 1937, 1941), вкладывая под кожу конечности аксолотля куски хряща и других тканей, получал в этом месте формирование регенерата добавочной конечности. Например, при вложении под кожу кусочка легкого можно наблюдать образование весьма полностью сформированной конечности (рис. 75). Разрезы показывают, что вложенный кусок ткани не принимает участия в конструировании конечности; наоборот, доказано, что если он не дегенерирует и остается живым, то добавочной конечности не образуется. Влияние раневого раздражения исключалось тем, что имплантат не оставлялся на месте сделанного в коже отверстия, но при помощи зонда отодвигался на значительное расстояние от раны. Конечность возникает всегда в непосредственном контакте с имплантатом (рис. 76). Есть все основания думать, что здесь образование конечности представляет собой эффект, тождественный с индукцией в онтогенезе других позвоночных.

Итак, индукция представляет собой широко распространенное явление при регенерации различных групп животных. Имеются также данные, доказывающие, что детерминация регенерата представляет прогрессивно идущий процесс. Правда, нельзя представлять себе регенерационную бластему как нечто абсолютно индиф-

ферентное (Weiss). Но понятие индифферентности всегда относительно (равно как и детерминации). Во всяком случае на ранних стадиях регенерации бластема более индифферентна, чем на последующих. Это доказывается, например, опытами пересадки регенератов конечностей амфибий (Milojevic, 1924; Лодыженская, 1930; Schwidefsky, 1934). При пересадке регенерационной почки

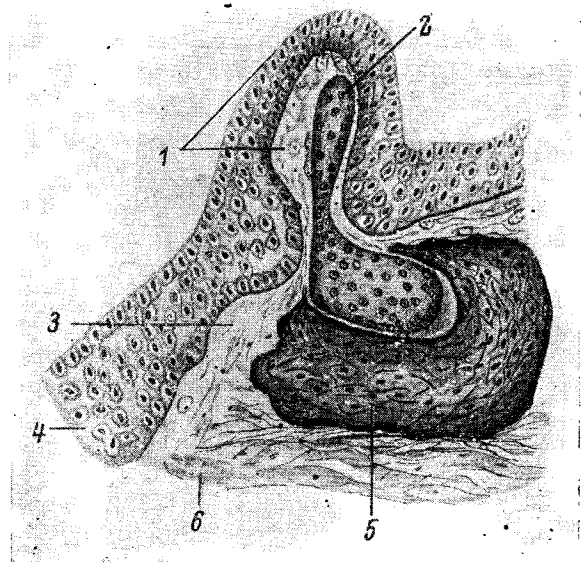


Рис. 76. Опыт вложения под кожу конечности аксолотля кусочка легкого. Рис. Н. В. Насонова.

1 — регенерат в месте вложения; 2 — хрящ; 3 — соединительная ткань кожи; 4 — эпидермис; 5 — дегенерирующий кусок легкого; 6 — мышцы.

с задней конечности на переднюю получают различные результаты в зависимости от стадии регенерации, на которой произведена операция. Если это делается на сравнительно ранних стадиях, то получается передняя, четырехпалая конечность, а на более поздних стадиях регенеративная почка оказывается детерминированной и после пересадки образует регенерат задней пятипалой конечности. Еще более демонстративны трансплантации регенератов конечностей в различных положениях к регенерату, т. е. когда при трансплантации конечность переворачивается тыльной стороной вниз и передним краем назад. Оба эти перемещения осей можно сделать порознь, пересаживая перевернутую почку либо на ту же сторону (гомоплеврально), либо перенося на другую (гетероплеврально). Опыты показывают, что на ранних стадиях регенерации спиннобрюшная и переднезадняя оси в бластеме

почки еще не детерминированы: при пересадке почки в любом положении развитые регенераты оказываются ориентированными по реципиенту, а не по донору, т. е. они детерминируются на новом месте соответственно расположению осей оставшейся части конечности, на которую производится пересадка. На более поздних стадиях развития регенерата такого обращения осей больше уже не происходит; получают конечности с тыльными сторонами, обращенными вверх и т. д. Таким образом, детерминация осей регенерата происходит в процессе его развития. Удалось установить, например, что детерминация осей регенерата конечностей у тритона проявляется в среднем на 16-й день после операции, а детерминация числа пальцев несколько позже (Schwidersky, 1934).

Отсюда видно, что здесь, как и в эмбриогенезе, детерминация является процессом сложным, в котором должны быть выделены различные компоненты. При регенерации конечностей из комплекса формообразовательных процессов можно выделить детерминацию осей и количества пальцев. Эти компоненты представляют собой последовательные фазы детерминации; в то же время они представляют собой процессы до известной степени независимые друг от друга. Об этом говорят и очень эффективные опыты Гудруны Руд (Ruud, 1929): она пересаживала диски из отрезанных передних конечностей белого аксолотля на место отрезанной задней конечности черного. Получалась типичная передняя конечность с локтевым суставом и другими признаками передней конечности; на окраску реципиент тоже не оказывал действия, конечность получалась белая. Но число пальцев было характерным для задней конечности (пятипалая). Таким образом, детерминация числа пальцев может быть экспериментально выделена из комплекса факторов, детерминирующих признаки конечностей (рис. 77).

При изучении регенерации получает особое значение вопрос о детерминации регенерата со стороны остатка органа. Можно считать установленным, что у позвоночных регенерация представляет собой по преимуществу местный процесс, т. е. реакцию со стороны тканей, непосредственно прилежащих к ране. Поэтому местный характер той или иной области определяет качественный результат регенерации (так, по крайней мере, происходит у амфибий). Например, на месте вырезанной целиком конечности возникает новая конечность (а не что-нибудь другое) в силу того, что эта область обладает особыми свойствами, представляя собой особый ареал регенерации, или регенерационную территорию по Гюйено (Guyénot, 1927). Ареалы регенерации характеризуются совокупностью локальных свойств данной области. Границы ареалов простираются довольно далеко за пределы органов, которые они характеризуют, а соседние ареалы переходят друг в друга без резких границ: способность образовать конечность в наиболее сильной степени выражена в центре ареала регенерации конечности, от центра к периферии эта способность слабеет и угасает,

а с переходом на другой ареал регенерации после ранения или удаления частей регенерируют уже другие органы (например, хвост, если идти кзади от ареала регенерации задней конечности). Локальные свойства ареалов регенерации определяют, таким образом, качественный исход морфогенетической реакции; они характеризуют в данном случае реагирующую систему, но они же могут служить и источником детерминирующих воздействий.

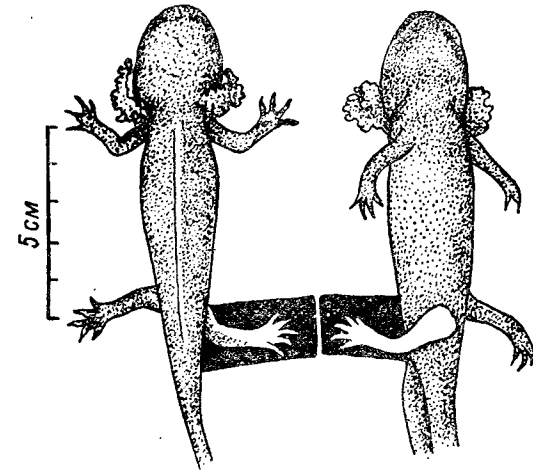


Рис. 77. Трансплантация регенерационной почки передней конечности белого аксолотля на место отрезанной задней конечности черного аксолотля (пересадка почки делалась вместе с диском старых тканей). По Руд из: Гексли, де Бер, 1936.

В регенерационной почке оказываются детерминированными большинство признаков передней конечности, равно как и окраска. Однако число пальцев детерминируется местными влияниями: образуется пятипалая конечность, что характерно для задней ноги; на передней конечности четыре пальца.

Например, ранняя регенерационная почка конечности тритона, пересаженная в область хвоста, образует там хвост (Guyénot, 1927), и, наоборот, регенерационная почка хвоста, пересаженная на конечность, образует конечность (Weiss, 1927). На более поздних стадиях пересаженные регенераты развиваются автономно и свойства ареала, в который они попали после трансплантации, уже не оказывают влияния на их качество.

Таким образом, и к явлениям регенерации оказывается применимой схема, приведенная выше для действия организаторов в эмбриогенезе (с. 91, рис. 55). Аналогом организатора является раздражитель, обычно возникающий как следствие нанесенной раны (как будет показано ниже, вероятнее всего раздражителями являются химические продукты, возникающие при распаде тканей). Реагирующая система представлена тканями, участвующими в формировании регенерата, а региональные воздействия — свой-

ствами ареала регенерации. Она же может послужить источником детерминирующих воздействий в случаях экспериментов с трансплантацией.

Можно считать установленным, что свойства ареалов регенерации связаны со свойствами тканей этих областей. Л. В. Полежаев (1934) показал, что измельченные ткани хвоста, вложенные в пустую кожную манжетку конечности, образуют хвостоподобные регенераты. Следовательно, нарушение гармонической целостности и нормального расположения тканей в органе не изменяет еще его «локального знака»: ткани хвоста, несмотря на деструкцию их и на перемещение в другую территорию, при регенерации образуют нечто вроде хвоста. Еще яснее связь специфических особенностей территории регенерации именно с ее тканями показана М. А. Воронцовой и Л. Д. Лиознером (1936): если в кожную манжетку конечности аксолотля, приготовленную по методу Л. В. Полежаева, поместить кусок мышцы хвоста, то на дистальной поверхности возникает длинный регенерат, внутреннее строение которого не оставляет сомнений в том, что это регенерат хвоста. Хвост получается, конечно, атипичский; достаточно того, что в нем нет спинного мозга. Но во внутреннем строении таких регенератов обнаруживается сегментация мускулатуры и расчленение осевого скелета на позвонки. Сравнение таких регенератов с нормальными регенератами хвоста показывает, что процессы в обоих случаях протекают в основном сходно. Эти опыты показывают, что хотя из хвоста был взят только кусок мышцы, свойства регенерационной территории хвоста были представлены в условиях опыта полностью: кусок мышцы на месте конечности «организовал» регенерацию хвоста. Мышечная ткань не является специфическим носителем детерминирующих свойств регенерационных территорий. Имеются указания, что эпителий, мезенхима и хрящ обладают аналогичными свойствами. В чем заключаются различия между морфологически сходными тканями, взятыми из разных областей тела, и чем определяется различие их морфогенетических потенций — пока неизвестно. Нужно думать, что изучение тканевого обмена веществ и химизма его побочных продуктов прольет свет на этот вопрос.

## 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой главе мы рассмотрели лишь общие данные, касающиеся проблемы детерминации: знакомство с ними уже дает возможность найти точку зрения для анализа факторов, при помощи которых осуществляется процесс детерминации.

Как было показано, определение судьбы отдельных зачатков органов и систем производится под действием детерминирующих импульсов, получаемых дифференцирующимся материалом во время самого развития. Таким образом, детерминация есть про-

грессивно идущий процесс. На каждой стадии развития зародыш представляет собой органическое целое, причем эта целостность имеет комплексный характер: в состав индивидуума входят системы, тоже обладающие до известной степени целостностью, таквы клетки, отдельные зачатки органов, области тела и т. д. Расчленение и усложнение комплексного состава органического индивидуума происходит постепенно, причем видимому проявлению этого усложнения предшествует физиологическое расчленение в процессах детерминации. Из сферы действия факторов, контролирующих целое, происходит постепенное (ступенчатое) выделение подчиненных целому, но до известной степени автономных детерминирующих фокусов. Для иллюстрации этого можно взять пример из развития амфибий: на стадии ранней гаструлы зародыш обладает организационным центром в области спинной губы blastopora, детерминирующей развитие главных органов и разных областей тела. Это организатор 1-го порядка; он расчленяется уже на стадии гаструлы на головной и туловищный организаторы, а с обособлением отдельных зачатков дробность детерминирующих центров быстро возрастает (Spemann, Mangold, 1924). Эта концепция детерминации Шпемана иллюстрируется прилагаемой схемой (рис. 78). Она еще очень несовершенна и не полна. Значение этой схемы не в деталях взаимоотношений зачатков в развитии амфибий, а в принципе ее построения. Она иллюстрирует идею Шпемана о расчленении первичного детерминирующего центра и о центрах различных порядков.

Этот принцип может считаться руководящим, по-видимому, для всех животных. Он может быть выражен также в следующей форме: детерминация целого совершается ранее детерминации его частей. Это прежде всего относится ко всему организму, развитие которого в целом несомненно детерминировано уже в исходный момент онтогенеза. Но столь же несомненно, что его части в этот момент в значительной мере индифферентны, т. е. не детерминированы. То же самое относится и к любой автономизирующейся системе внутри организма, будь то развитие области тела, органа или отдельной клетки (т. е., например, головы, глаза, конечности, мышцы, нейрона и т. д.), неизменно сначала детерминируется зачаток как целое. Детерминация же частей, его составляющих, совершается в ходе дальнейшего развития отдельными и последовательными детерминирующими актами. Из этого не следует, конечно, что зачаток в начальном периоде его детерминации состоит из однородных и индифферентных элементов; он может, например, состоять из клеток, детерминированных в направлении образования тех или иных тканей в более ранних фазах эмбрионального развития. Но и к тканевой детерминации принцип «общее — раньше частного», по-видимому, применим в полной мере. Парадоксальность этого принципа — кажущаяся: в сущности мы сталкиваемся с ним при физиологическом рассмотрении самых различных жизненных явлений.

Детерминирующие импульсы вызывают в реагирующих системах процессы развития, ведущие их к определенному структурному и физиологическому состоянию, характеризующему конец данной фазы развития; переход в следующую фазу развития требует новых детерминирующих импульсов. Развитие расчленяется, таким образом, на естественные периоды, которые удобно называть фазами.

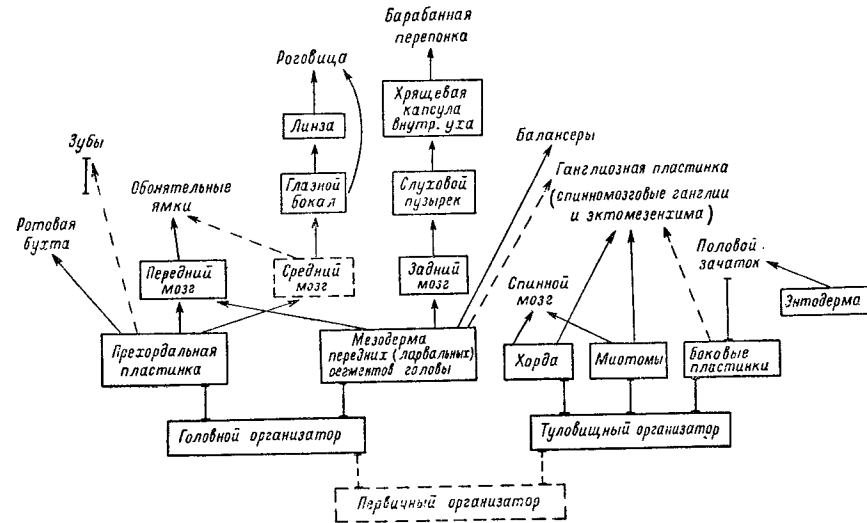


Рис. 78. Схема расчленения организаторов в развитии хвостатых амфибий. По: Holtfreter, 1938b, с изменениями.

Названия организаторов заключены в четырехугольные рамки. Стрелки символизируют индукционное действие. Связи без стрелок означают расчленение зачатков. Названия без рамок — зачатки без указания их индукционных свойств. Прерывистые стрелки — связи второстепенного значения или недостаточно прочно установленные. Учтено преимущественно действие организаторов при нормальном развитии. Схема неполная и служит главным образом для иллюстрации идеи Шпемана об организаторах разных степеней и образовании «цепей индукции».

Заметим, что детерминация различных видов процесса развития (дифференциации) может происходить в одном и том же зачатке в различное время и различным образом. Например, детерминация гистологической дифференциации, приводящей к образованию определенных структур в клетках и тканях, подчас весьма слабо связана с детерминацией движений клеток и их комплексов, ведущих к возникновению структур анатомического порядка. В экспериментальных условиях координация между тем и другим может быть нарушена. При эксплантации слухового пузырька цыпленка или интерплантации его в хориоаллантоис получают типичные цитологические структуры в виде чувствительных клеток с волосками, отолитовые мембраны и т. д., но образование лабиринта как целого (т. е. формирование полукружных каналов,

улитки и т. д.) в этих условиях сильно подавлено; гистологическая дифференциация может идти в совершенно бесформенном пузырьке (Hoadley, 1924; Fell, 1928; Щербатов, 1938). Установлено, что при развитии хрусталика играют роль две фазы детерминирующих воздействий: линзообразующие воздействия со стороны глазного бокала обуславливают только возникновение мешочка линзы; вслед за этим импульсом следует другой, ведущий к образованию волокон ткани хрусталика: последний может исходить не обязательно из глаза и может быть заменен воздействиями со стороны мозга или слухового пузырька (Драгомиров, 1929, 1930).<sup>23</sup>

В охарактеризованном выше процессе расчленения организма на подчиненные системы последние могут приобретать различную степень автономности. Автономное развитие представляет собой особый период каждой фазы развития. Когда автономизация идет особенно далеко, то организм приобретает временно так называемую мозаичную структуру, столь характерную для многих этапов эмбриогенеза.

С вопросами естественной периодики развития мы столкнемся еще не раз. Разобранные факты детерминации приводят нас к очень важному выводу: переход из недетерминированного состояния в детерминированное осуществляется для частей организма в силу воздействия на них извне, т. е. осуществляется путем зависимого развития. Поэтому зависимое развитие приобретает особенное значение в изучении детерминации: детерминация — прежде всего реакция на какое-то воздействие, а дальнейшее является последствием этой реакции. Следовательно, развитие нужно представлять себе прежде всего как реактивный процесс. С этой точки зрения мы продолжим рассмотрение развития.

<sup>23</sup> Подробнее о механике развития глаза см.: Строева О. Г. Морфогенез и врожденные аномалии глаза млекопитающих. М., «Наука», 1971. 244 с. (Прим. ред., — А. К.).

## РАЗВИТИЕ КАК РЕАКТИВНЫЙ ПРОЦЕСС

Само собой разумеется, что развитие и его результат обеспечиваются свойствами наследственного субстрата при наличии определенных условий внешней среды. Совершенно ясно также, что и то, и другое обусловлено исторически. Однако мы еще очень далеки от понимания как природы наследственной системы факторов развития, так и существа их действия. Очерченная в предыдущей главе эмбриологическая проблема детерминации затрагивает преимущественно вопросы локализации, времени действия и способов действия тех факторов, которые играют роль стимулов или торможений для тех или иных процессов. Самые «недра» процесса развития, т. е. законы качественного своеобразия и его параметры, или, иными словами, содержание того, что «включается» или «тормозится», — этим рассмотрением почти не затрагиваются. Но уже сама возможность выделения из труднейшей проблемы о каузальных основах индивидуального развития ее частей, допускающих разумную постановку вопросов и их экспериментальное решение, означает крупный успех знания. Наша наука, установив, что детерминация это — прежде всего реакция на детерминирующий стимул, выясняет природу и характер действия этих стимулов. Немалое значение имеют при этом факторы внешней среды: они могут локализовать детерминирующие воздействия и модифицировать процесс. Благодаря этому внешние и внутренние факторы составляют в конечном счете неразрывный комплекс. Откладывая обсуждение значения факторов среды до гл. 3, займемся рассмотрением воздействий на процесс развития, источником которых является сам развивающийся организм.

Качественный характер воздействий, имеющих значение для развития, может быть самым различным. Особое значение имеют воздействия, относительно которых имеются все основания для того, чтобы определить их на языке физиологии, как раздражения. Ввиду того, что, с нашей точки зрения, в актах развития имеют особенно важное значение отношения раздражения и ответной реакции на него, мы остановимся несколько на характеристике явлений, называемых в физиологии раздражениями. В комплексе этих явлений мы различаем, с одной стороны, действующий агент, или раздражитель, и с другой — эффект раздражения,

наблюдаемый в реагирующей системе. Раздражитель обязательно является внешним агентом по отношению к реагирующей системе как по своей локализации, так и по природе. Для биологических реакций этого рода типично следующее.

1. Отсутствие пропорциональной зависимости между количеством раздражения и степенью проявления эффекта. Раздражитель часто носит характер так называемой «разрешающей» причины, т. е. он лишь включает в действие те или иные аппараты. Его роль до известной степени подобна действию искры, воспламеняющей порох, или действию спуска курка при выстреле. Этим, однако, не сказано, что количественная связь между раздражением и эффектом вообще отсутствует. Наоборот, во многих случаях она может быть вполне точно констатирована; однако она всегда гораздо сложнее, чем простая пропорциональность.

2. Раздражитель как внешний агент стоит особняком от той цепи реакций, которую он включает в действие, и не является первым звеном этой цепи; первое ее звено находится внутри реагирующей системы. Отсюда — обычно отсутствие однозначной связи между качественным характером раздражителя и эффекта: один раздражитель может быть заменен другим, вызывающим тот же эффект. Но живая система может явиться рецептором лишь немногих видов раздражения, однако на разные раздражения может отвечать качественно различными эффектами, т. е., как правило, для нее характер раздражителей отнюдь не безразличен.

3. Для явлений раздражения характерно также наличие последствия, т. е. эффект может продолжать развиваться и после того, как действие раздражителя прекратилось.

Перейдем к рассмотрению морфогенетических реакций, т. е. ответа на действия раздражителей. Особое значение имеют химические раздражители.

## 1. РОЛЬ ХИМИЧЕСКИХ РАЗДРАЖИТЕЛЕЙ

**Организаторы как химические раздражители.** Прежде всего обратимся к рассмотрению характера действия организаторов у амфибий, которые мы рассматривали в предыдущей главе. Механизм действия организаторов представлялся одно время чрезвычайно загадочным. В организационном центре гастролы амфибий хотели видеть нечто вроде командного пункта, который подчиняет себе все остальные области развивающегося яйца. Сами термины «организационный центр» и «организатор» содержат в себе следы такого понимания их. Но такое представление оказалось совершенно неверным, и теперь можно с уверенностью сказать, что организатор действует по типу раздражителя.<sup>1</sup> Ха-

<sup>1</sup> Феномен организаторов допускает различную трактовку с точки зрения тех или иных теоретических представлений более общего порядка. Но большинство их не стоит в противоречии с данной в тексте формулировкой. Она не согласуется только с чисто химической концепцией феномена органи-

рактер морфогенетических процессов, наблюдаемых после трансплантации организатора, мы должны рассматривать как реакцию организма на произведенное раздражение.

Вопрос о характере действия организаторов был разрешен таким образом. Сначала Шпеман (Spemann, 1931a) обнаружил, что, если организаторы разрезать на мелкие кусочки, или даже растереть их в ступке (Krämer, 1934), они продолжают индуцировать. Одним из его учеников было показано, что наркотизированные организаторы продолжают быть активными (Bautzman et al., 1932). Эти результаты, как ни просто их толкование, были

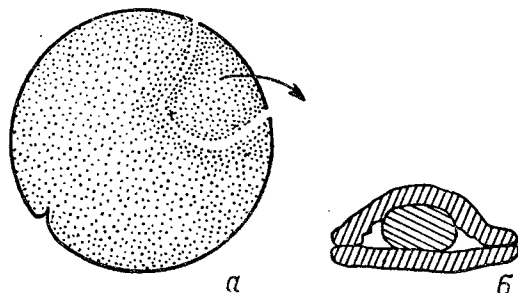


Рис. 79. Схема операции Гольцфретера, демонстрирующая действие мертвых организаторов. По: Holtfreter, 1933d.

*a* — ранняя гастрюла, из которой вынимается кусочек эктодермы; *b* — убитый кусочек гастрюлы помещен между двумя кусками изолированной эктодермы.

подвергнуты сомнению, и много нужно было положить труда, чтобы выяснить природу действия организаторов. Баудман, Гольцфретер, Шпеман и Мангольд в 1932 г. открыли, что убитые организаторы обладают индуцирующими свойствами. Мало того, опытами Гольцфретера (Holtfreter, 1933—1935 гг.) было доказано, что любые части убитой бластулы приобретают индуцирующие свойства, включая область вегетативного полюса, содержащую лишь крупные «пассивные» клетки, нагруженные желтком. Он ставил опыты с эксплантатами, пользуясь методикой культуры ткани вне организма, т. е. помещал кусочки любых участков убитой ранней гастрюлы тритона на предметное стекло с ямкой, на дно которой наливался агар. Кусочек мертвого яйца покрывался пластинкой бластулы живого тритона (индифферентное место) и содержался в изотоническом солевом растворе (рис. 79). Оказалось, что мертвые куски гастрюлы обладают индуцирующими свойствами; из зачатка кожного эпителия получается хорошо

затворов, игнорирующей физиологическое звено происходящих событий, т. е. рассматривающей организаторы и реагирующие системы как реактивы, а результат их действия — как продукт химической реакции. Но абсурдность отождествления актов развития, скажем образования медуллярной трубки, с химической реакцией — очевидна.

сформированная нервная трубка (рис. 80). Как мы уже знаем, при пересадке живых участков гастрюлы область действия организатора ограничена лишь областью вокруг бластопора; участки, лежащие вне этой области, дают отрицательные результаты. Следовательно, умерщвленные части яйца более активны в отношении

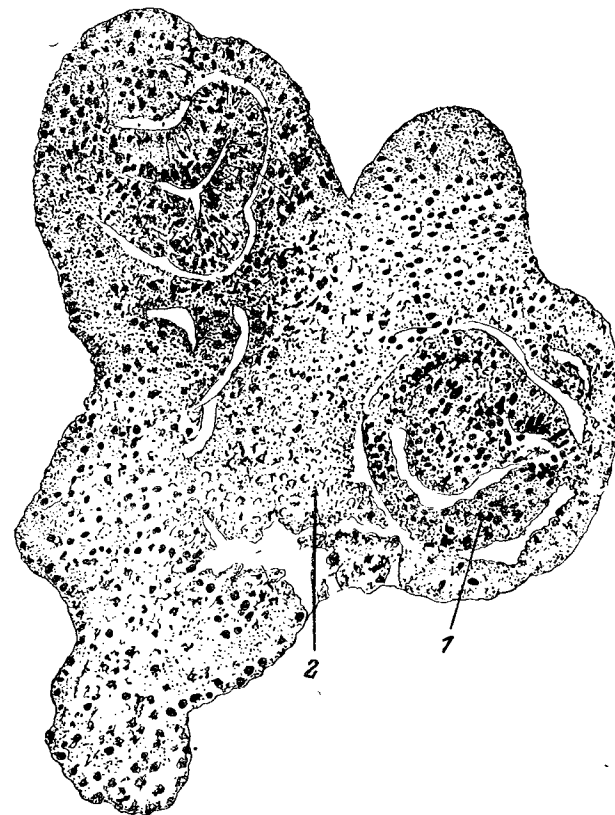


Рис. 80. Разрез через эктодермальную массу, получившуюся в опыте, изображенном на предыдущем рисунке. По: Holtfreter, 1933a.

*1* — нервная трубка, *2* — мертвый имплантат.

индукции, чем живые. Шпеман сначала предполагал, что это объясняется наличием особого вещества в живых клетках, тормозящего деятельность химического раздражителя развития, т. е. активного начала организатора. Но впоследствии Шпеман, Гольцфретер, Нидхем, Уолдингтон и др. признали, что индуцирующее вещество содержится во всех клетках зародыша в связанном состоянии и освобождается в норме в области организационного центра перед гастрюляцией, а во всех прочих клетках после смерти



при автолизе. Нидхем (Needham, 1942) предполагает, что индуцирующее вещество связано с белковыми молекулами и, возможно, с полисахаридами (гликогеном). Таким образом, активация организатора к началу гастрულიзации в презумптивной крыше первичного кишечника означает освобождение в этой области какого-то химического раздражителя, бывшего до того времени в связанном состоянии.

Для действия организатора необходим тесный контакт с живым материалом, в котором индукция может произойти. Это типично для всех индукторов эмбрионального типа. Этим они отличаются от гормонов, т. е. веществ, которые могут продуцироваться на значительных расстояниях от реагирующей системы. Значение такого контакта проще всего объясняется тем, что для индукции необходимо проникновение в реагирующую часть какого-то вещества. Оказалось, что достаточно положить тончайшую коллоидную пленку между организатором и индуцируемой частью в виде желточной оболочки яйца амфибии, чтобы результаты получились отрицательными; это значит, что достаточно только ослабить диффузию раздражителя, чтобы явления индукции уже не происходили (Гольцфретер). Далее, оказалось, что организатор, выделенный из гастрюлы амфибий, можно кипятить в воде и высушивать в течение часа при 185°; затем можно его обрабатывать разного рода химикалиями, например 20%-й соляной кислотой (20 мин.) или 70%-ным спиртом, после чего опыты индукции все-таки дают положительный результат. Участок гастрюлы был выдержан, например, в течение 6 месяцев в 70°-ном спирте и не утратил индуцирующей способности. Гастрюлы выдерживались также в ксилоле и в жидком парафине без ущерба для их индуцирующей способности. Если организаторы обработать эфиром, их индуцирующие свойства пропадают: если сушить их не при 185°, а при температуре больше 200°, то они перестают индуцировать. Уже из приведенных данных можно сделать вывод о некоторых свойствах вещества организатора: 1) при температуре свыше 200° оно разлагается; 2) оно растворимо в эфире, 3) труднорастворимо в воде, спирте, ксилоле и некоторых других веществах.

Далее, оказалось, что индуцирующими свойствами обладают отнюдь не непременно участки развивающегося яйца амфибий. Можно вкладывать в бластулу как живые, так и мертвые кусочки тканей самых различных животных и получать индукцию нервной системы и других органов. Можно также пользоваться методом эксплантации Гольцфретера. Положительные результаты индукции были получены после вложения в бластулу тритона кусков ленточных червей и кипяченых мышц беспозвоночных, желе из дафний (свернутого), имагинальных дисков гусениц (Holtfreter, 1933a, 1933b), всех испробованных органов рыб (Mangold, 1933b), мозга, печени, сердечной и других мышц разнообразных позвоночных (Holtfreter, 1933c), регенератов конечностей

взрослых амфибий (Уманский, 1933), злокачественных опухолей (Woerdeman, 1933c) и т. д. Из этого перечня видно, что индуцирующими свойствами обладают любые ткани всевозможных животных.

Однако вопрос, не является ли действие организаторов результатом механического раздражения, неизбежно наносимого вложением инородного тела, можно считать решенным отрицательно. Многочисленные контрольные опыты, проведенные с вложением в бластоцель зародыша амфибий разных инертных веществ — кусочков кожи, парафина, воска, желатины, сильно перегретых и обработанных эфиром организаторов и т. д. давали неизменно отрицательные результаты. Вещества растительного происхождения — крахмал бобов и картофеля, кусочки бананов и агара также оказались неактивными. Соскоб камбия березы дал сомнительный результат (Рагозина, 1936). Попытка заменить действие организатора односторонним температурным раздражением (Gilchrist, 1928) тоже дала неясные результаты. Упомянутый в предыдущей главе факт образования конечности у тритона после вложения под эпидермис боковой линии зародыша кусочка целлоидина (Балинский, 1927a, 1927b) никем не был подтвержден. Однако фактом, свидетельствующим в пользу возможности замены химического раздражителя механическим, является индукция нейродных образований после вложения в бластулу амфибий кусочков кварца и каолина (Okada, 1938). Длительное механическое раздражение острыми краями кусочков этих минеральных веществ вызывало значительные повреждения стенки бластулы, сопровождаемые изоляцией и дегенерацией клеток. Автор этого исследования с полным основанием считает, что индукция в этом случае связана с дегенерацией клеток. Эти опыты можно сопоставить с приводившимися ранее опытами Гольцфретера (с. 102) с *Amblystoma punctatum*. Возможность замены химического раздражителя, действующего при индукции в нормальном развитии, иными раздражителями и вообще определенным образом дозированным любым повреждением, имеет очень большой теоретический интерес. Во всяком случае, вопрос о действии «мертвых организаторов» как об имитации химических раздражителей, детерминирующих процессы развития в нормальном эмбриогенезе, на основании изложенных опытов получил столь прочное основание, что естественными были дальнейшие попытки большого числа исследователей определить химическую природу индуцирующих веществ и степень специфичности их действия. Эти вопросы нам и следует разобрать. Однако необходимо сначала остановиться на качественных особенностях действия мертвых организаторов по сравнению с живыми.

Индукция под действием мертвых организаторов долгое время казалась столь парадоксальной, что некоторые исследователи полагали возможным считать ее результатом ошибочных наблюдений. Одно из возражений, выдвинутое Д. П. Филатовым, состояло

в том, что получаемые в опыте структуры могут явиться вовсе не результатом вложения в бластулу каких-либо веществ, а возникнуть по иным причинам. Это возражение оказалось вполне обоснованным в отношении ряда опытов, в которых были получены — будто бы в результате вложения мертвых организаторов — великолепные вторичные зародыши, хорошо развитые и правильно организованные. Теперь можно с уверенностью сказать, что такие результаты (оставшиеся единичными) нужно считать связанными с какими-то ошибками. На основании очень большого экспериментального материала можно считать, что хорошо офор-

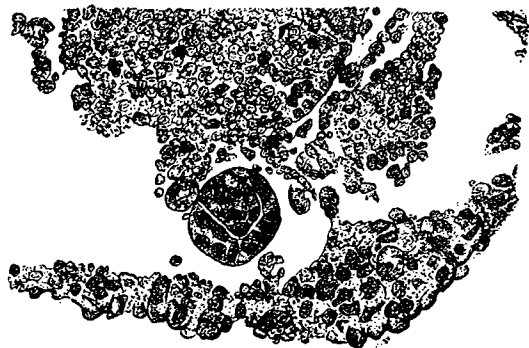


Рис. 81. Индукция изолированной линзы без глазного бокала после имплантации мертвого организатора. По: Holtfreter, 1934a, 1934b.

мленные вторичные зародыши получают только после имплантации живых организаторов. Максимальный эффект «мертвых организаторов» состоит в индукции ряда систем органов, взаимное расположение которых и число оказываются весьма далекими от нормы. Образуются мозговые пузыри, трудно идентифицируемые с нормальными отделами головного мозга, на которых могут образовываться глаза в разных местах, несимметрично и в избыточном количестве и т. д. Чаще получают индукции, в количественном отношении более бедные. Обычно индукция ограничивается нейральными образованиями, а иногда из эмбриогенеза как бы выхватывается какой-нибудь один из его компонентов весьма частного характера. Например, многократно была получена индукция превосходных хрусталиков в бластуле (рис. 81), в которую были вложены куски кипяченой нейрулы, свежая печень, кипяченое сердце личинки саламандры (особенно хорошая индукция) и некоторые другие вещества (Holtfreter, 1934a, 1934b). В другой работе одиночные линзы были получены из многих испробованных индукторов только введением в бластулу тимуса морской свинки (Toivonen, 1940). Уже давно предполагалось на основании данных по регенерации глаза (Wachs, 1914, 1920), что

сетчатка выделяет какое-то вещество, вызывающее образование хрусталика. Оказалось, что имитировать это воздействие можно и на других стадиях, и разными веществами.

Очень существенно, что индуктор оказывает разное действие в зависимости от того, находится ли он в целом зародыше или в эксплантате. В эксплантатах индукция всегда слабее, в них и живые организаторы никогда не вызывают образования цельных вторичных зародышей. Мертвые же индукторы дают очень незначительные реакции в эксплантатах: они самое большее образуют очень неправильные медуллярные трубки, но цитоморфозы иногда идут далеко. Приводим таблицу из работы Гольцфретера (Holtfreter, 1939a, 1939b), иллюстрирующую эти факты.

Индуктор	Реагирующая система	Результат
Живой организатор	Цельный зародыш	Хорошо развиты вторичные эмбрионы с симметрично и правильно расположенными органами
Мертвый организатор	Цельный зародыш	Органы хорошо развитые, но часто в избыточном количестве, и расположение их хаотическое. Образования упорядоченных вторичных эмбрионов нет
Живой организатор	Эксплантат эктодермы	Органы маленькие, но обычно расположенные на нормальных местах и в правильных соотношениях. Далеко идущие цитоморфозы
Мертвый организатор	Эксплантат эктодермы	Неправильные нейроидные образования с полостью внутри и разветвлениями. Далеко идущие цитоморфозы

Сравнение этих четырех комбинаций показывает, что 1) индуктивные воздействия со стороны мертвых организаторов приводят к количественно более бедным результатам по сравнению с живыми, 2) действие как живых, так и мертвых организаторов приводит к более полным результатам в цельных зародышах, чем в эксплантатах и 3) органообразование и цитоморфозы до известной степени независимы, причем для осуществления первого действия живых организаторов и условия их работы в целом организме важнее, чем для вторых. Первый пункт не требует пояснений. Второй же представляет собою следствие того, что организм это всегда целое, в котором все части находятся в физиологической связи друг с другом; поэтому если область организатора воздействует на соседние участки и вызывает индукцию в основном при помощи химического раздражения, то, с другой стороны, сама область, которая вырабатывает химический раздражитель, также подвергается воздействию со стороны окружающих его частей. Поэтому в нормальном развитии мы всегда имеем перед собой не одностороннее действие организатора на его окружение, но сложную систему мутоиндукций, и в частности

действие окружающих частей на организатор; этой системой реактивных взаимодействий, надо полагать, и обеспечиваются нормальные результаты развития. Третий пункт очень важен, потому что дает возможность на основании работ с мертвыми организаторами сделать заключение о значении для развития химического раздражителя, выделяемого областью организатора во время гаструляции. Выше было показано, например, что нервная система не может возникнуть при отсутствии организатора (с. 94). Теперь можно к этому прибавить, что организатор, будучи необходимым компонентом акта возникновения и развития зачатка нервной системы, в то же время недостаточен для его нормального развития. Для этого нужны еще другие агенты и условия.

Таким образом, в норме для развития нервной системы, по-видимому, необходимо наличие вещества, которое бы действовало как химический раздражитель на эктодерму гаструлы. Ведется биохимическое изучение открытых в организаторах веществ. Нидхем и Уоддингтон (Needham et al., 1933; Waddington et al., 1933) и их сотрудники нашли, что вещества, перешедшие в раствор после обработки организатора эфиром, оказываются индуцирующими (рис. 82). Далее ими найдено, что индуцирующие вещества содержатся в неомыляемой фракции жировых веществ, растворимых в эфире. Такие препараты были ими получены из тканей взрослых тритонов и печени млекопитающих. Названные исследователи пришли к выводу, что это вещество типа стероидов (жироподобные циклические соединения). Правда, результаты индукции этими препаратами ограничились образованием «палисадных структур», т. е. это была довольно слабая индукция, но вполне отчетливая. Заметим, что вещество организатора, введенное в бластулу амфибий в виде раствора, оказывается неактивным. Им непременно нужно имбибировать какой-нибудь твердый субстрат, например, свернутый белок, желатин, агар и т. д. Интересно, что к этой группе веществ очень близко стоит ряд гормонов, выделяемых некоторыми железами внутренней секреции; половые гормоны, как мужской, так и женский, по своей химической структуре относятся к той же группе веществ (Ружичка, Доддс, Нидхем). Обнаружено, что женский половой гормон (эстрон) обладает сильными индуцирующими свойствами (Waddington, 1938a). Стериноподобная структура молекулы свойственна также углеводородам, при помощи которых удается экспериментально вызвать раковые опухоли (так называемые канцерогенные вещества). Оказалось, что и эти вещества способны индуцировать нервную систему у зародышей амфибий (Waddington, Needham, 1936). При этом обнаружено, что разные углеводороды обладают также весьма разными индуцирующими свойствами, что наблюдается и при экспериментальном получении опухолей.

Впрочем, этот вопрос нельзя считать решенным. Работами школы Шпемана было показано, что организаторы после тщательной обработки их эфиром все-таки продолжают индуцировать и,

кроме того, что после нейтрализации их эфирные экстракты инактивируются. Сильное снижение или повышение кислотности вводимого в бластулу кусочка желатины (рН 10 и 3) само по себе достаточно, чтобы вызвать индукцию (Barth, 1939). Наконец, несомненно, ряд веществ, не имеющих ничего общего по химизму со стеринами, может вызвать весьма полный индукционный эффект. Так, синтетическая масляная кислота и нуклеопротейды

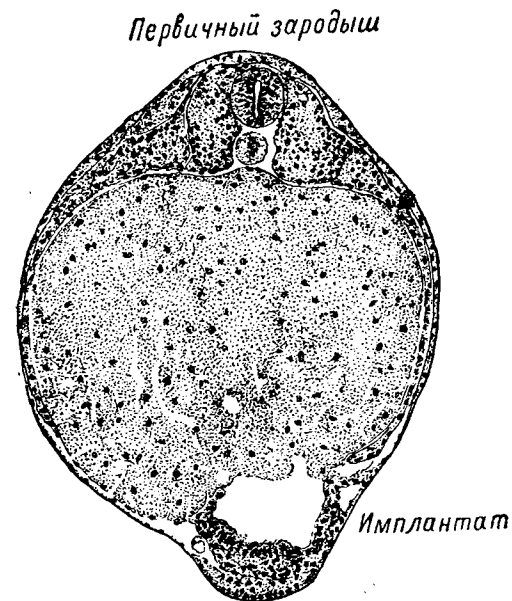


Рис. 82. Индукция в эктодерме гаструлы палисадной нейроидной структуры после имплантации в бластоцель яичного белка, имбибированного эфирным экстрактом из нейрул тритона. По: Needham, Waddington, Needham, 1933.

из тимуса телянка индуцируют вторичные медуллярные трубки у зародышей аксолотля (Fischer, 1935). Обнаружен индукционный эффект, вызванный вентральной энтодермой, прокрашенной метиленовым синим (Waddington, Needham, 1936). Тем не менее Нидхем (Needham, 1942) продолжал развивать взгляды о специфической роли веществ со стериноподобной структурой молекулы как организаторов нервной системы; он называет их нейрогеном и указывает на их химическое сходство с эстрогенами (женский половой гормон), андростероном (мужской половой гормон), некоторыми канцерогенами и рядом стеролов, активных фармакологически. Опираясь на работу Шена (Shen, 1939), он считает индуцирующее действие всех веществ, кроме стероидов и всех иных факторов, не прямым, но «демаскирующим» действие специфических стимуляторов развития нервной системы. В этом можно видеть указа-

ние на возможность со стороны любого повреждающего агента освободить связанные с белком стимуляторы и тем самым активировать развитие. Эта мысль чрезвычайно интересна и правдоподобна, и всему рассуждению нельзя отказать в стройности. Слабым местом работ Кэмбриджской школы является исключительно малая активность индукторов, выделенных при помощи экстрагирования эфиром. Большая часть других веществ, испробованных в отношении индуцирующих свойств, оказалась активнее. Например, обезжиренные куски мозга оказывают более сильное индуцирующее действие по сравнению с эфирными экстрактами из них (Barth, 1941).

Шен в упомянутой работе получил интересные данные по индуцирующему действию одного из канцерогенных углеводов (он исследовал растворимое в воде соединение 1,2,5,6-добензантрацен-эндо- $\alpha$ - $\beta$ -сукцинат). Во-первых, здесь была определена доза, необходимая для индуцирующего действия. Она оказалась очень маленькой: индукционный эффект проявлялся при вкладывании в бластулу стомиллионной доли миллиграмма. Расчет на вес зародыша показал, что это тот же порядок чисел, который характерен для минимальной дозы физиологического действия гормонов. Увеличение дозы в 100 раз дает максимальный по частоте эффект, а дальнейшее увеличение в 100 раз (0.0001 мг на зародыша) влечет за собой полное угнетение индуцирующего эффекта (рис. 83). Вряд ли при таких дозах может идти речь о повреждающем действии этого вещества на клетки зародыша. Поэтому гипотезу косвенного действия через «демаскировку» какого-то специфического вещества можно признать для данного случая маловероятной. Скорее это вещество просто заменяет нормальный индуктор.

Интересно сопоставление доз различных веществ, вызывающих индукцию в эктодерме гастрюлы, с дозами, необходимыми для других биологических реакций, сделанное Нидхемом (Needham, 1942).

	Доза (мг на 1 кг живого веса)
Нейральные индукции	
канцерогенный углеводород по Шену (Максимальный эффект)	0.25
фракция стеролов	0.1
жирные кислоты	3150.0
нуклеопротеиды	6250.0
Действие гормонов	
тироксин (действие на человека)	0.01
половые гормоны (эстрогены)	0.004—0.1
Активность витаминов	0.011—0.39

Заметим, что экспериментальное получение злокачественных опухолей у взрослых млекопитающих при помощи канцерогенных веществ достигается длительным воздействием в течение месяцев, а индуцирующее действие на бластулу сказывается немедленно.

Отметим также, что действие канцерогенных веществ на клетки бластулы ограничивается образованием медуллярных трубок; медуллярные трубки получаются очень четкие и типичные, но образования других органов не происходит. Принимая во внимание ничтожную дозу, необходимую для индукции, можно думать, что канцерогенные вещества воспринимаются какими-то особыми плазматическими рецепторами клеток бластулы.

Но до этого скажем еще несколько слов о значении местных различий в обмене веществ и химизме различных частей бластулы амфибий в связи с вопросом о возможности появления в области организационного центра индуцирующих веществ. Вурдеман (Wurdeман, 1933—1935 гг.) полагает, что организаторами являются продукты гликолитического обмена веществ. Им очень убедительно показано гистологическим методом, что во время гастрюляции в области бластопора, а в глазном зачатке в то время, когда он обладает способностью индуцировать хрусталик, происходит интенсивный гликолиз (исчезновение гликогена из клеток). Скепсис некоторых исследователей в отношении этих данных оказался необоснованным. Они были подтверждены и микрохимическими анализами: оказалось, что в области дорсальной губы бластопора количество гликогена падает на 35% (Heatly, 1935). Применение очень чувствительного прибора для определения газового обмена (картезианский поплавочек) дало возможность Нидхему с сотрудниками (Needham, Voell, 1939) показать, что анаэробный гликолиз в области спинной губы бластопора у лягушки в 3 раза интенсивнее, чем в других областях бластулы. Различий в поглощении кислорода разными частями бластулы этим методом не обнаружено.<sup>2</sup> Только дыхательный коэффициент несколько повышается за счет интенсивного выделения CO<sub>2</sub>. В аэробном гликолизе местных различий тоже не обнаружено. Эти дан-

<sup>2</sup> По другим данным, некоторые различия в поглощении кислорода разными частями бластулы амфибий все же имеются (Lehmann, 1938).

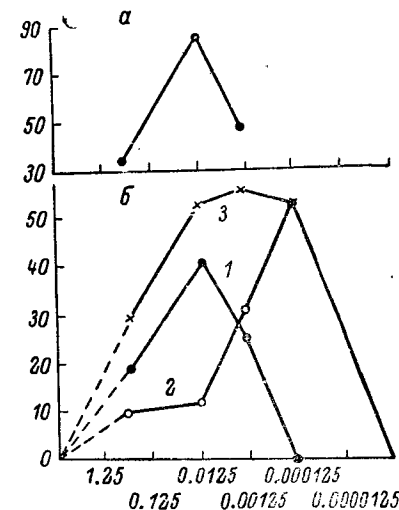


Рис. 83. Размеры нейродных образований (а), индуцируемых производными растворимых в воде канцерогенных углеводов, и частота их возникновения (б). По: Shen, 1939.

По осям абсцисс — доза, в  $\gamma$ -единицах ( $10^{-4}$  мг); по осям ординат: а — средний объем индуцируемых медуллярных трубок,  $\text{мм}^3 \times 10^{-4}$ , б — число индукций, в процентах. Кривые демонстрируют зависимость индукционного эффекта от дозы. 1 — медуллярные трубки, 2 — палисадообразные клеточные пласти, не замкнутые в трубку, 3 — совокупность всех индукций.

ные подтверждены и Ж. Браше (Brachet, 1939) при помощи иной методики. Интересно, что протеины области спинной губы бластопора более богаты сульфгидрильными группами (SH); это обнаруживается особой цветной реакцией (нитропруссидная реакция). Интенсивность красной окраски протоплазмы, появляющейся после этой реакции, часто служит мерилем физиологической активности белка. Интересен своеобразный генезис этих биохимических различий. В ооцитах SH-группами богато ядро, а цитоплазма в отношении нитропруссидной реакции — однородна. Затем окрашивается область серого полумесяца; во время дробления реакция на сульфгидрильные группы не дает ясного регионального распределения их, а к началу гаструляции реагирует область организационного центра, т. е. изменения в локализации качественно различных белков находятся в соответствии с локальными различиями в обмене и основными морфогенетическими процессами. Браше (Brachet, 1940a — 1940d) обнаружил и некоторые другие биохимические отличия области спинной губы бластопора по сравнению с другими частями бластулы.

Попытка связать интимные стороны эмбриогенеза с процессами обмена и субстанциальными различиями в разных областях зародыша очень перспективна. Но сделано пока немного, и имеющиеся данные противоречивы. Это объясняется трудностью микрометодики, необходимой для столь мелких объектов: адекватная методика находится еще в стадии разработки. Установлено, что область организационного центра характеризуется повышенным обменом, и что это усиление обмена происходит за счет анаэробного гликолиза, что находится в хорошем соответствии с данными по региональной чувствительности к вредным факторам, полученными школой Чайлда. Труднее ответить на вопрос, что именно означает полученное соответствие между локальными изменениями метаболизма количественного и качественного характера, с одной стороны, и морфогенезом — с другой. Можно предполагать, что оно имеет отношение к комплексу причин морфологической локализации и детерминации, так как появление организатора как химического раздражителя должно быть результатом процессов обмена. Но нужно иметь в виду, что гликолиз может явиться следствием явлений индукции. В начале гаструляции берет начало сразу ряд процессов дифференциации, которые, естественно, требуют расхода энергии, вследствие чего интенсивность клеточного обмена веществ может скачкообразно повыситься.

Закончим обзор явлений индукции у зародышей амфибий кратким рассмотрением спорного вопроса о специфичности действия организаторов. Ряд виднейших знатоков этого вопроса, к которым относятся Шпеман, Чайлд, Вейс, Вурдеман и ряд других эмбриологов, высказывался единодушно в пользу того, что действие первичного организатора лишено всякой специфичности и ответственности за результат развития является целиком реагирующая

система. Индуктор играет, по их мнению, роль совершенно «безличного» активатора, и эктодерма гаструлы может реагировать только одним способом на сообщенное ей раздражение любого качества, нужно только, чтобы оно было достаточно сильным, т. е. при переходе порогового значения раздражитель включает всегда один и тот же процесс развития. Действие индуктора на эмбриональных стадиях сходно поэтому с действием раздражителя при искусственном партеногенезе. Такая точка зрения может опираться на самые различные теоретические предпосылки и поэтому выражается в различных терминах: индуцированное развитие может быть сочтено результатом пуска в ход дальнейшего развития предварительно лабильно детерминированного зачатка (Шпеман), или возникновением новой полярной оси (Чайлд), или результатом возбуждения «поля» (Вейс, Вурдеман), или попыткой создать под действием повреждения цельный организм из какой-то его части, — может быть одной клетки (Токин, 1934) и т. д. Все они сходятся в том, что отрицают возможность качественного своеобразия действия индуктора.

Необходимо осознать с полной ясностью, что эта точка зрения означает вместе с тем отрицание детерминирующего характера действия индукторов. Ибо вопрос о детерминации может возникнуть лишь в том случае, если реагирующая система обладает какими-то степенями свободы, без чего действие индуктора состоит только в подталкивании ее в единственно для нее возможном направлении. Но это и означает, что система уже детерминирована, что, например, имеет место при оплодотворении и партеногенезе, где о детерминирующем действии раздражителя не приходится говорить, так как яйцо в целом детерминировано до дробления (см. гл. 1). Данное обстоятельство создает немалую трудность для принятия изложенной точки зрения, так как основанием всей современной механики развития, как мы видим, служит признание наличия недетерминированных, т. е. в различной степени индифферентных частей. Поэтому развитие нельзя себе представить иначе, как цепь последовательных актов детерминации. Детерминируемые системы правильнее всего понимать как плюрипотентные, т. е. имеющие лишь относительную индифферентность и обладающие ограниченным количеством степеней свободы. Согласовать этот принцип с изложенным взглядом о полном качественном безразличии индукторов можно, только предположив, что детерминация совершается не при помощи индукции, а каким-то иным путем, нам совершенно неизвестным. Но после того, что было сделано в этой области за последние несколько десятилетий, для такого пессимизма вряд ли есть почва. Таким образом, чисто дедуктивно можно прийти к необходимости признания за организаторами какой-то (хотя бы минимальной) специфичности действия.

Точка зрения на индукцию как ответ на неспецифическое раздражение возникла в качестве реакции на начавшее было

распространяться после открытия действия мертвых организмов мнение, что все развитие можно представить в виде сложной цепной химической реакции, и каждый его шаг в виде чего-то, похожего на сцепление молекул индуктора и реагента. Представление о развивающемся организме как о полифазном конгломерате веществ, компоненты которого вступают друг с другом в химическое взаимодействие и образуют медуллярные трубки, глаза, конечности, хрусталики и т. д., причем результат определяется химической специфичностью вступающих в реакцию веществ, — настолько нелепо, что не нуждается в критике. Оно напоминает некоторые образцы мышления предшественников Гиппократов, и совершенно непонятно, каким образом оно может возникать у натуралистов, находящихся во всеоружии огромного запаса знаний, накопленного биологией. Правда, этих мыслей в изложенном виде никому из видных эмбриологов, по-видимому, и нельзя приписать. Но это — доведенная до крайнего предела тенденция, которую в несколько завуалированной форме можно найти в сочинениях некоторых предшественников так называемой химической эмбриологии. Посмотрим, что говорят факты. В эктодерме гастролы амфибий под индуцирующим действием различных организмов и химических препаратов возникают несомненно совершенно различные образования. Индуцироваться могут целые зародыши или их части (кроме производных кишечника), изолированно или в разных комбинациях. Очень часто при этом индукция изолированных нервных систем. Трактовать все эти индукции как формирование новых осей тела и попытки воспроизвести цельный организм (Чайлд) было бы большой натяжкой; достаточно вспомнить изолированные линзы, возникающие в эктодерме гастролы под действием некоторых индукторов. Если же принять во внимание те же явления на более поздних стадиях, то там об индукции каких-либо осей или воспроизведении целых организмов не может быть речи: конечности, обонятельные ямки, слуховая капсула, балансеры и т. д. возникают под действием индукции, но вряд ли кому-либо придет в голову рассматривать эти факты развития как депрессивное бесполое размножение. Если признать, что индукция — результат действия абсолютного неспецифических раздражителей, то толковать различие результатов развития из одного и того же исходного материала можно только при предположении, что один и тот же возбудитель при различной дозе или интенсивности действия может давать качественно различные результаты развития. Это предположение было сделано Чайлдом, Вейсом, Дальком и поддержано другими исследователями.

Что касается так называемого «нейрогенного» действия канцерогенных и стероидных веществ, то толкование его спорно. Не исключена возможность его объяснения слабостью индуцирующего действия этих веществ. Формообразование в эктодерме начинается с образования медуллярной пластинки. Если раздражитель очень слаб, то на этом процесс и заканчивается. Если он сильнее —

образуется нервная трубка, а при дальнейшем усилении начального импульса процесс формообразования становится еще более сложным. В пользу этого говорят некоторые факты. Например, китайский исследователь Чуанг (Chuang, 1938, 1940a, 1940b), развивая линию работ Гольтфретера, показал, что при кипячении индукторов в течение разных сроков диапазон их деятельности постепенно суживается, причем нейрогенное действие сохраняется дольше всех других (рис. 84). Приведенные раньше опыты

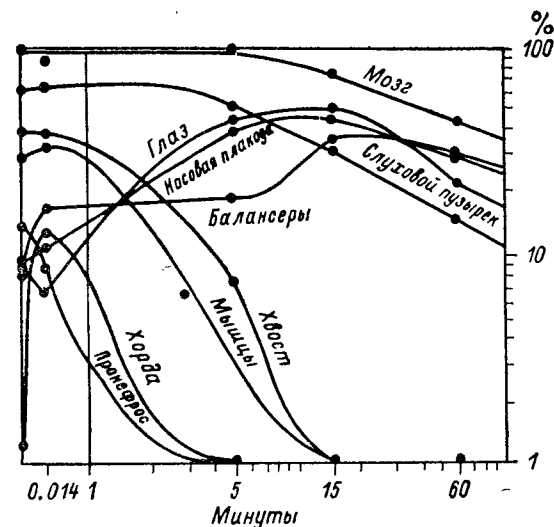


Рис. 84. Результаты индукции (у зародышей тритона) убитыми организаторами в зависимости от срока их кипячения в воде. По: Chuang, 1938.

По оси абсцисс — длительность кипячения, в мин.; по оси ординат — число индукций, в процентах.

Гольтфретера (Holtfreter, 1938a — 1938c) показали, что в изолированной эктодерме гастролы способность к образованию «нейроидов» — одна из самых стойких. Значит, большая вероятность именно нейрогенного эффекта, а не какого-нибудь другого, возможно, определяется, с одной стороны, большей легкостью реагирования материала в этом направлении, а с другой — слабым раздражением. Но вопрос не совсем ясен, так как имеются факты, которые не укладываются в эту схему. Сюда относятся упомянутые данные об оптимальной дозе канцерогенных веществ для нейрогенной индукции (с. 131). Реакция возникает при определенной минимальной дозе, увеличение которой сопровождается усилением индукционного эффекта и возрастанием частоты, но при дальнейшем увеличении концентрации раздражителя не происходит качественного обогащения результата реакции, а, наоборот, эффект опять затухает. Таким образом, указанное канцерогенное

вещество ничего не может индуцировать, кроме медуллярной трубки. При этом дозы, взятые для индукции, были столь малы, что думать о повреждающем действии их при переходе за оптимальную дозу — вряд ли возможно (Shen, 1939). Скорее приходится считать, что канцерогенное вещество как раздражитель чем-то качественно отличается от других организаторов.

Есть данные, которые еще труднее понять с точки зрения обезличенных раздражителей. В работе, которая только что была цитирована по поводу различной стойкости организаторов при кипячении, приводятся данные об индуцирующем действии живых кусочков почки мыши и печени тритона при заворачивании их в презумптивную эктодерму бластулы (Chuang, 1938). Этим методом удалось получить индукции самых различных органов, иногда в типическом взаиморасположении. Были получены в эксплантах эктодермы мозг, глаза, органы обоняния, балансеры, хвост, мышцы, хорда и другие образования. Сравнение взятых организаторов показало, что результат их действия различен, что видно из приводимой таблицы.

Индуктор	Число опытов	Процент индукций			
		органы головы		органы туловища	органы хвоста
		передняя часть (ларвальная)	задняя часть (постларвальная)		
Печень тритона	63	36	44	48	41
Почка мыши	97	56	12	0	0

Печень тритона дает приблизительно одинаковый процент индукций органов всех областей тела. Почка мыши образует резко выраженный максимум индукций органов передней части головы и вовсе не индуцирует органов туловища и хвоста. При имплантации в бластулу различия между этими индукторами становятся менее ясными, но все же остаются. Но Тойвонен (Toivonen, 1940) получил очень резкие различия в действии различных мертвых чужеродных индукторов и при имплантации в бластулу тритона. В качестве индукторов были использованы печень и почка окуня, морской свинки, гадюки, почка рожки (купки — птицы из сем. вороновых), а кроме того, тимус морской свинки (все индукторы перед опытом выдерживались в спирте). Несколько курьезный подбор индукторов, мотивированный, по-видимому, случайными обстоятельствами, не лишает эту работу серьезного значения. Фиксированная спиртом печень всех взятых животных индуцировала только органы передней части головной области, т. е. глаза, органы обоняния, мозг. Это производные той части головы, которая, согласно теории П. П. Иванова, составляет ларвальную область тела позвоночных. Задняя часть головы, начиная со слу-

ховых пузырьков, относится к постларвальной области тела. Органы этой части головы индуцируются фиксированной спиртом печенью очень редко. Почка всех животных, кроме гадюки, чрезвычайно редко индуцирует органы ларвальной области головы, и в большинстве случаев под ее воздействием образуются органы других частей тела. Кривые частоты положительных случаев индукции почками и печенью эффектно перекрещиваются (рис. 85).

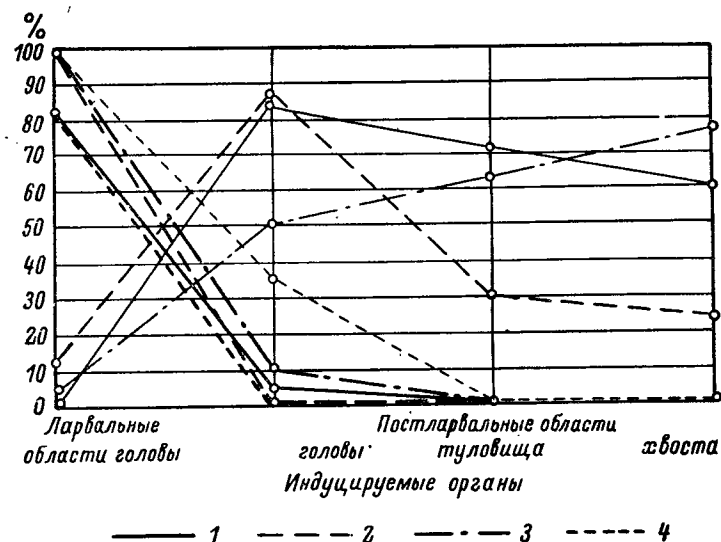


Рис. 85. Качественное различие в действии различных мертвых индукторов. По: Toivonen, 1940.

Полужирные линии: 1 — печень окуня, 2 — печень гадюки, 3 — печень морской свинки, 4 — тимус морской свинки. Тонкие линии: 1 — почка окуня, 2 — почка сойки, 3 — почка морской свинки, 4 — почка гадюки.

Материал был взят достаточно большой и, следовательно, статистически достоверный. Почка гадюки по характеру действия сходна с печенью других животных. Что же касается тимуса морской свинки, то индукции, полученные воздействием этого органа, своеобразны; в 10 случаях из 12 образовались изолированные линзы, иногда и органы обоняния, но ни разу не возникали глаза. Эти данные трудно истолковать иначе, как результат качественной неоднородности химических раздражителей.

В пользу такого толкования действия организаторов говорят также опыты по индукции глаз убитыми глазными зачатками. Выделенные и прокипяченные в воде глазные пузырьки зародышей аксолотля и тритона после введения их в бластоцель ранней гаструлы или бластулы *Triton taeniatus* чаще, чем другие органы, индуцируют глаза. То же получается и в опытах эксплантации методом Гольцфретера: при покрывании мертвого глазного пузыря

кусом эктодермы гастрюлы в последней индуцируются глаза (Лопашов, 1935а, 1935б; Van Cleave, 1938).<sup>3</sup>

Вопрос об организаторах как химических раздражителях при нормальном развитии еще далек от разрешения. Но имеются указания на то, что региональные различия первичного организатора (головной и туловищный организаторы) обусловлены химически. В самом деле, в опытах Чуанга и Тойвонена при действии различных чужеродных индукторов происходит как бы имитация различий между головным и туловищным организаторами; одни из них индуцируют преимущественно переднюю часть головы, другие — туловище и заднюю часть головы.

Итак, химическая природа организаторов не вызывает сомнений. Если вопрос о химическом составе организаторов, действующих в норме, пока еще и не решен, то наметились пути к его разрешению. Можно также считать установленным, что в условиях эксперимента вещество организатора, действующее в норме, может быть заменено другими веществами; для этого достаточно сопоставить данные о положительных результатах индукции химически чистыми углеводородами и синтетической масляной кислотой. Степень специфичности действия раздражителя может быть весьма различной. В явлениях искусственного партеногенеза можно видеть пример очень слабо выраженной специфичности раздражителя. Феномен организаторов представляет собой случай более отчетливо выраженной специфичности раздражения. Здесь замена химических раздражений (адекватных) другими видами раздражений, если принципиально и возможна, то осуществима лишь в крайне ограниченных пределах. Положительный эффект индукции дают вещества, хотя и различные по своему составу, но обладающие какими-то ближе пока не определенными свойствами. Еще более высокую специфичность обнаруживают гормональные реакции позвоночных в поздних фазах морфогенеза.

Отметим что феномен первичного организатора гастрюлы амфибий особенно характеризуется тем, что реагирующая система (эктодерма гастрюлы) весьма лабильна (плюрипотентна). Поэтому организаторы обладают ясно выраженным детерминирующим действием.

**Роль гормонов в развитии позвоночных.** Рассмотрим на нескольких примерах морфогенетические реакции, возникающие под действием гормонов, т. е. совершенно определенных, хорошо известных в химическом отношении веществ.

Начнем с действия щитовидной железы на некоторые морфогенетические процессы. Функциональное значение щитовидной железы подвергается физиологами всестороннему изучению. Гормон щитовидной железы тироксин представляет собой органическое

<sup>3</sup> О качественной неоднородности химических раздражителей при индукции свидетельствуют опыты Н. В. Насонова (1934—1941 гг.) и его продолжателей (Федотов, 1941, 1943, и др.) по индукции конечностей у взрослых аксолотлей при помощи введения под кожу различных тканей и экстрактов (с. 114).

соединение, производное циклической аминокислоты — тирозина. Тироксин может быть получен синтетическим путем (Harrington, Barger, 1927); химические и физические его свойства хорошо известны. Характернейшей его особенностью является содержание в нем иода (формула тироксина  $C_{15}H_{11}O_4NI_4$ ).<sup>4</sup>

Давно известно, что щитовидная железа играет очень важную роль в процессе метаморфоза у амфибий. Первые это было обнаружено Гудерначем (Gudernatsch, 1912, 1914), который поставил опыт кормления головастика лягушки щитовидной железой; головастики при этом проделывают метаморфоз гораздо скорее, чем нормальные. В результате получаются лягушата крошечных размеров. За этим последовал целый ряд опытов, показавших, что участие щитовидной железы абсолютно необходимо для того, чтобы личинка амфибии проделала метаморфоз. Например, если у головастика экстирпировать щитовидную железу, то они продолжают расти, достигая гигантских размеров; размеры их превышают во много раз размеры нормальных головастика, но метаморфоз не наступает; при этом развитие конечностей — процессы окостенения — задерживается (Allen, 1917; Schulze, 1922, 1924, и др.). «Экспериментом природы» в этом отношении является аксолотль — неотеническая форма североамериканской саламандры *Amblystoma mexicanum* (рис. 86), которая в Европе служит одним из обычных аквариальных животных. Аксолотль достигает половой зрелости в личиночном состоянии (явление неотении), что стоит в связи с недостаточностью функции щитовидной железы (Laufberger, 1913).

Достаточно прибавлять к корму аксолотлей препарат сушеной щитовидной железы (тиреоидин), чтобы они начинали превращение. Плавник рассасывается, жабры уменьшаются, кожа перестраивается, появляется пятнистая окраска тела. Процесс начинается под влиянием этого фактора; но если он начался и толчок к метаморфозу был дан достаточно большой дозой, то он идет далее автоматически, без кормления тиреоидином (Бляхер). Это самый простой способ превращения аксолотля в амблостому. Можно заменить кормление прибавлением тиреоидина к воде, в которой живут аксолотли. Достаточно взять 0.1 г тиреоидина на литр воды, чтобы через некоторое время начались явления подготовки к метаморфозу. Превращение проходит в течение 20—30 дней, причем достаточно, чтобы одну треть этого времени аксолотли находились под действием экстракта щитовидной железы. Исследования пока-

<sup>4</sup> Некоторыми эндокринологами выдвигается точка зрения, согласно которой гормоны, действующие в организме, не тождественны физиологически активным органическим соединениям, полученным синтетическим путем. В частности, считается, что тироксин представляет собой лишь обломок молекулы нативного гормона щитовидной железы. Предполагается, что нативный гормон представляет собой соединение тироксина с белком. В пользу такого предположения говорят факты о неполной равнозначности действия одноименных гормонов у разных животных, а также некоторые другие факты.



зали, что щитовидные железы у аксолотлей очень малы и хотя вырабатывают тироксин, но в недостаточном количестве для того, чтобы вызвать метаморфоз (Swingle, 1922).

Если заменить препарат высушенной железы ее действующим началом — тироксином, то, применяя ничтожные дозы этого вещества, можно вызвать ускорение метаморфоза у амфибий. При этом у разных видов граница чувствительности к тироксину различна, например, у американской жабы (*Bufo cholaphilus*) ускоре-



Рис. 86. Аксолотль (справа) и амблистома (слева): у последней отсутствуют жабры, хвостовой плавник, иная форма головы.

ние метаморфоза получается при разведении тироксина в воде в пропорции 1 : 200 млн (Allen, 1932). Но головастики обыкновенной травяной лягушки (*Rana temporaria*), оказывается, реагируют ускорением метаморфоза при концентрации тироксина 1 : 5000 млн. У аксолотлей для полного метаморфоза достаточно однократного введения в полость тела 0.01 мг тироксина, а заметный эффект получается уже при введении 0.001—0.003 мг (Тренделенбург, 1932, 1936). Таким образом, чувствительность организма к этому веществу чрезвычайно высока. Напомним, что образование медуллярных трубок в гастрале амфибий происходило под действием канцерогенных веществ, взятых примерно в таких же дозах.

Были поставлены опыты для того, чтобы выяснить, нельзя ли чем-нибудь заменить действие щитовидной железы. Выяснено, что

щитовидную железу можно экстирпировать и заменять различными органическими соединениями, содержащими иод (например, диодтирозином, иодтиреоглобулином и др.). Получено также превращение личинок амфибий под влиянием раствора иода в иодистом калии. Оказывается, если ввести в полость тела аксолотля кристаллики иода, то наступает метаморфоз (Hirschler, 1922; Бляхер, Белкин, 1927). Однако можно считать выясненным, что действие неорганического иода в этом случае сводится к стимуляции работы щитовидной железы, и метаморфоз не представляет собой непосредственной реакции на повышенное содержание в организме иода. Но диодтирозин (вещество, очень сходное с тироксином) вызывает, по Свинглю, метаморфоз и у головастиков, лишенных щитовидной железы.

Очень интересно во многих отношениях, что специфически ускоряющее действие на метаморфоз амфибий оказывают гормоны метаморфоза насекомых (с. 155). Если к воде с головастиками *Rana temporaria* прибавить эмульсию из окукляющихся гусениц *Pieris brassicae* (капустницы), то метаморфоз наступает несравненно скорее, чем в контроле. Возможность трофического действия эмульсии исключается, так как прибавление к воде с головастиками эмульсии из гусениц, не готовых к окуклиению, или из зрелых куколок не оказывает никакого влияния на метаморфоз головастика (Передельский, 1940). Известно, что как раз ко времени окукливания в крови гусениц появляется гормон, включающий у них процессы метаморфоза. По данным А. А. Передельского, этот гормон оказывается активным и в отношении реакции метаморфоза амфибий.

Чтобы оценить значение гормонального раздражения, нужно иметь в виду, что метаморфоз у амфибий, особенно у *Anura* (бесхвостых амфибий), сопряжен с очень серьезной перестройкой организации. Если сравнить организацию головастика со взрослой лягушкой, то можно видеть, что это совсем разные организмы. В то время как личинки бесхвостых амфибий растительноядны, взрослые формы являются хищниками. В связи с этим у личинок совершенно иная структура ротового аппарата; у взрослой лягушки имеются настоящие зубы, головастики же имеют нечто вроде клюва с роговыми челюстями и роговыми зубчиками вокруг них. Как известно, у тех и других совершенно различна конструкция кишечника: у головастика спирально закрученный кишечник громадной длины, у лягушки — кишечник относительно гораздо короче и стенки его имеют иную структуру. Кроме того, при метаморфозе головастик теряет хвост и жабры и приобретает легкие; структура покровов резко изменяется. Метаморфоз — это чрезвычайно бурный процесс, последняя и главная фаза которого происходит у головастиков лягушек в течение всего нескольких дней. Эта полная перестройка организма происходит под действием совершенно определенных раздражителей. Для осуществления метаморфоза необходимо вещество, вырабатываемое щитовидной желе-

зой или сходное с ним по химической структуре. Если этого вещества нет в организме или его недостаточно, то метаморфоз не происходит. Таким образом, тироксин — это как бы ключ, открывающий замок этой сложной реакции и пускающий в ход чрезвычайно сложный процесс метаморфоза.

Морфогенетическая функция щитовидной железы довольно разнообразна; мы выбрали реакцию метаморфоза у амфибий как одну из наиболее типичных и хорошо изученных. Известно также, что функция щитовидной железы обеспечивает нормальный рост у млекопитающих: как при отсутствии функции железы, так и при избытке гормона пропорциональность растущих частей тела нарушается, приостанавливается рост трубчатых костей и т. д. Далее, известно влияние щитовидной железы на пигментацию перьев у птиц, причем небольшие дозы гормона могут стимулировать отложение пигмента, а более значительные приводят к депигментации пера (Завадовский, 1924а, 1924б; Завадовский, Белкин, 1929).

У млекопитающих окраска шерсти также зависит от действия щитовидной железы; это показано на горностаевых кроликах, у которых удаление щитовидной железы влечет за собой усиленное развитие пигмента; при гипертиреозидизме же происходит депигментация (Ильин, 1926а). Интересно, что изменение деятельности щитовидной железы стоит в связи с температурой среды (Hartwig, 1936), благодаря чему в конечном счете окраска горностаевых кроликов зависит от внешних факторов. Наконец, некое значение гормон щитовидной железы имеет как регулятор деятельности половых желез; у птиц большие дозы тироксина задерживают кладку яиц, малые — несколько стимулируют.

Какова же природа действия щитовидной железы на метаморфоз? Физиологическое действие тироксина, как хорошо известно, заключается прежде всего в повышении интенсивности обмена веществ. Повышаются процессы окисления, обмена азота, происходит мобилизация жировых резервов. Однако это обстоятельство само по себе еще мало говорит о морфогенетической функции щитовидной железы. В частности, ускорение метаморфоза или его выпадение при отсутствии в организме гормона щитовидной железы не могут рассматриваться как непосредственные следствия изменения обмена веществ. Повышение интенсивности обмена может быть достигнуто многими средствами (например, повышением температуры), но они не приводят к бурному проявлению процессов метаморфоза. У амфибий, не теряющих наружных жабр в течение всей жизни (отряд *Perennibranchiata*, куда относится, например, протей — *Proteus*), введение тироксина не вызывает никаких признаков редукции жабр, несмотря на то что обмен веществ повышается (Uhlenhuth, 1921, 1923). Кроме того, очень важным моментом для понимания действия щитовидной железы в данном случае является уже отмеченное выше обстоятельство, что наличие гормона в организме в определенном количестве не-

обходимо только до определенного момента (вероятно, критического периода); далее метаморфоз продолжается и без непосредственного действия гормона. Таким образом, здесь перед нами типичный случай действия химического вещества как раздражителя, вызывающего определенную морфогенетическую реакцию. Вопрос о том, что именно является непосредственной причиной начала метаморфоза, осложняется тем, что система эндокринных желез представляет собой физиологически очень сложный комплекс благодаря взаимным влияниям отдельных компонентов друг на друга. Известно, например, что удаление гипофиза у личинок амфибий приводит к недоразвитию щитовидной железы, а вместе с тем и к отсутствию метаморфоза. При этом играет роль как передняя, так и задняя доля гипофиза (см., например: Бляхер, 1928; Adams et al., 1932).

Большой интерес имеет также то обстоятельство, что на повышенное содержание гормона щитовидной железы амфибии реагируют не на всех стадиях развития. На эмбриональных стадиях развития тироксин не оказывает никакого действия. Головастики лягушек и жаб начинают реагировать на гормон щитовидной железы ускорением метаморфоза только со стадии образования почек конечностей (Romeis, 1916). Но сама железа сформировывается и начинает функционировать гораздо раньше.

Очень важны в этом отношении данные Спейделя (Speidel, 1929) об относительной способности к морфогенетической реакции под действием щитовидной железы регенератов хвоста личинок амфибий. Как известно, хвост у головастика лягушек регенерирует очень хорошо. Если у головастика *Rana sylvatica* обрезать хвост и после возникновения каждого очередного регенерата прибавлять к воде, в которой они живут, порошок тиреоидного экстракта, то результаты будут различными в зависимости от возраста регенерата. Если действие тиреоидина начинается в шестидневном возрасте регенерата, то в результате получают головастики с редуцированными плавниками у регенеранта и прекрасно развитыми в регенерате (рис. 87). Редукция плавников хвоста, типичная для метаморфоза, ускоряется лишь в старых тканях, а регенерат на этой стадии развития оказывается совершенно нечувствительным к действию тиреоидного экстракта. Это сказывается и на реакции пигментных клеток (хроматофоров): в регенеранте все хроматофоры втягивают свои отростки, в регенерате они расправлены, как в норме (рис. 88). Впоследствии, конечно, и регенерат вовлекается в процесс метаморфоза, но указанное отставание его от прочих частей хвоста очень характерно. Если тот же опыт проделать на головастике того же возраста, но с регенератами более развитыми (24-дневными), то результаты оказываются противоположными: регенерат рассасывается при гипертиреозидизме скорее, чем регенерант (рис. 89). Опять-таки реакция проявляется резче всего на редукции плавников. Регенерат дистальной части хвоста, равно как регенерировавшие ткани после выре-

зок, сделанных на любой части плавника, рассасывается скорее неповрежденных частей. В случае, если было сделано несколько треугольных вырезов в плавниках, т. е. хвосту придан фестончатый вид, то после регенерации под действием тиреоидина он принимает фестончатую форму. Следовательно, на более поздней стадии регенерации вновь возникшие части оказываются более чувствительными к метаморфическому воздействию со стороны гормона. Этот характер действия гормонов Спейдель назвал правилом фазного действия. Суть его сводится к тому, что каждой фазе развития соответствует определенный порог раздражения и, следовательно, количество гормона, циркулирующего в крови, отнюдь не определяет однозначно характера последующей реакции; она определяется свойствами реагирующей системы, в данном случае стадией развития.<sup>5</sup>

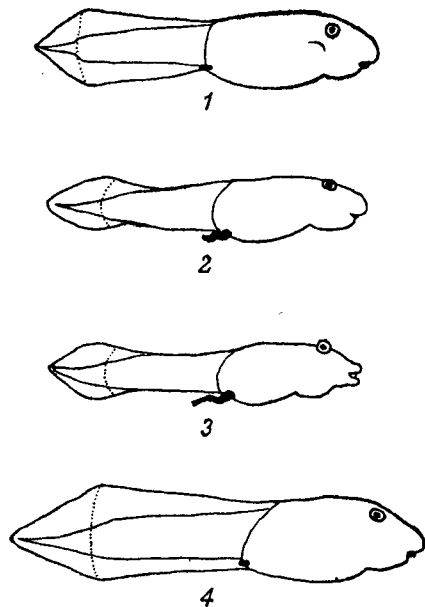


Рис. 87. Действие тиреоидина на разные стадии развития регенерата хвоста у головастика *Rana sylvatica* (удалено 2/3 хвоста). По: Speidel, 1929.

1 — начало воздействия тиреоидина одновременно с ампутацией; 2 — через 7 дней после ампутации; 3 — то же через 8 дней; 4 — контроль.

У аксолотлей действие это проявляется, во-первых, в расправлении (экспансии) пигментных клеток кожи, т. е. происходит чисто функциональная реакция, обуславливающая тот или иной цвет кожи. С другой стороны, увеличивается число пигментных клеток;

<sup>5</sup> Приведенное здесь толкование опытов Спейделя несколько отличается от толкования их самим автором. Спейдель полагает, что действие экстракта щитовидной железы проявляется на всех стадиях развития регенерата и сводится к повышению обмена веществ: оно просто ускоряет все формативные процессы. На ранних стадиях развития регенерата происходит поэтому усиленное развитие плавников, на поздних — быстрая редукция их. Однако стимулирующего действия гипертиреозидизма на ранние стадии регенерации не показано. Все говорит в пользу того, что на ранних стадиях регенерат вообще не реагирует на избыток гормона.

это уже морфогенетическая реакция, имеющая тот же биологический смысл. Среди аксолотлей, как известно, имеются две наследственных расы: одна черная, другая белая (обе относятся к одному виду *Amblystoma mexicanum*). Если у черного аксолотля вырезать гипофиз, то он бледнеет, т. е. все пигментные клетки кожи резко уменьшают свой объем, вбирая все отростки и превращаясь в сферические комочки. Наоборот, если белому или гипофизэктомированному, ставшему бледным, аксолотлю пересадить в полость тела несколько гипофизов (все равно — от белого или черного аксо-

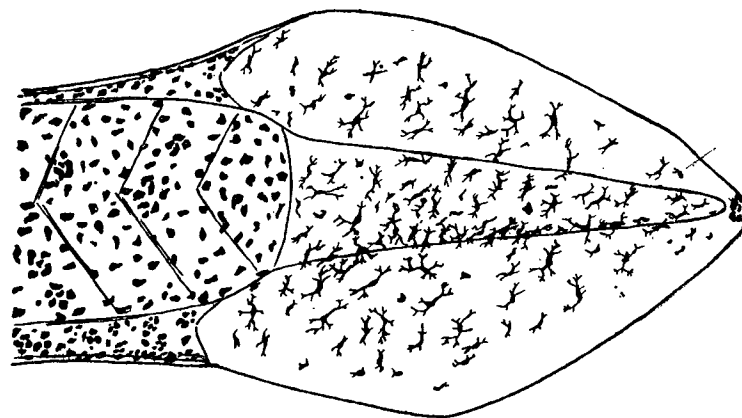


Рис. 88. Регенерат хвоста головастика *Rana sylvatica*, который через 7 дней после ампутации был подвергнут воздействию тиреоидина. По: Speidel, 1929.

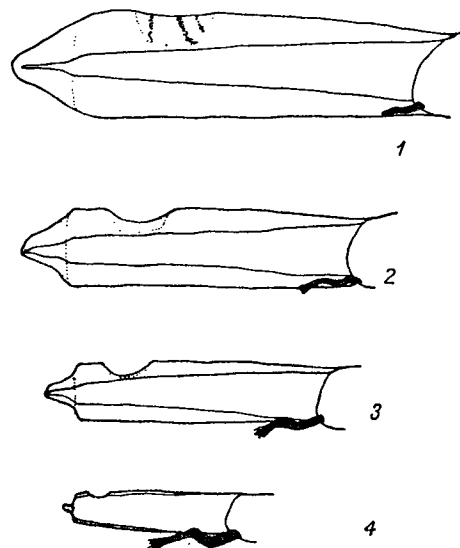
Резорбции плавника в регенерате нет; экспансия хромотофоров в регенерате.

лотля), то белый аксолотль начинает темнеть. Подчеркнем, что белому аксолотлю одного гипофиза недостаточно, их нужно пересадить несколько штук, и только тогда действие гормона начинает проявляться.

Не все области тела в одинаковой степени чувствительны к действию гормона гипофиза. Оказывается, что при известной дозе введенного гормона потемнение ограничивается лишь головной областью, а все остальные части тела остаются бесцветными. Если увеличить дозу гормона, т. е. пересадить большее число гипофизов, то начинается пигментация следующей области, именно спинной области туловища. При продолжении усиления действия гормонов начинается пигментация хвоста, только брюшко остается белым. Наименее чувствительной оказывается область брюшной стороны туловища, которая пигментируется при самых сильных дозах, при наибольшем количестве пересаженных под кожу гипофизов. Можно видеть, что эти четыре области тела расположены закономерно. Во-первых, чувствительность по отношению к гормону гипофиза падает от головного конца к хвосту и, во-вторых, со спин-

ной стороны к брюшной (рис. 90). На действие одного и того же раздражителя разные ткани в одном и том же организме могут реагировать различно: этот принцип имеет большое теоретическое значение, он лежит в основе одной из современных теорий развития, именно теории Чайлда (см.: Светлов, т. 1, 1978).

Эти опыты приводят к решению вопроса о природе различия между черной и белой расами аксолотлей. Исследования по сравнению черной и белой рас аксолотлей показали, что имеется наследственный фактор пигментации, представленный одним геном. Гетерозиготные особи оказываются черными, а во втором поколении происходит расщепление в пропорции 3 : 1 (Натали, 1934). Но физиологический механизм проявления гена пигментации может быть различным. Теоретически различие между расами обусловлено различным количеством гормонов, т. е. белая раса могла бы обладать непигментированной кожей потому, что у нее гипофиз недостаточно развит. Однако опыты



М. А. Воронцовой (1928, 1929) говорят в пользу того, что здесь дело не в количестве раздражителя, а в свойствах реагирующей системы, т. е. хроматофоров (пигментных клеток). Оказывается, что хроматофоры белого аксолотля в отношении действия гипофиза гораздо менее чувствительны; выражаясь физиологическим языком, можно сказать, что порог раздражения по отношению к гормону гипофиза у белого аксолотля гораздо выше, чем у черного.

Доказывается это следующим образом. Если кусок кожи от черного аксолотля пересадить белому, то черный кусок кожи на белом фоне будет очень хорошо заметен (рис. 91); у аксолотля кожа при трансплантации прекрасно приживляется и поэтому можно долгое время наблюдать за ее судьбой. Никакого побледнения трансплантата не замечается, приживленный кусок кожи остается черным. Если участок кожи белого аксолотля пересадить черному, то белый кусок будет не менее резко выделяться на черном фоне; в течение неограниченно долгого времени никакого потемнения

трансплантата не произойдет. Если разницу между этими двумя расами объяснять различиями содержания в крови гормона гипофиза, мы должны были бы ожидать, что белая кожа, пересаженная на черного аксолотля, должна почернеть, и равным образом если бы белый цвет кожи был вызван недостаточностью функции гипофиза, то черный трансплантат на белом аксолотле должен был бы побледнеть. Мы же знаем, что после удаления гипофиза у черного аксолотля кожа бледнеет; следовательно, у белого аксолотля имеется достаточное количество гормонов гипофиза для реакции пигментации, и раз кожа остается черной, значит различие

обнаруживается градиент чувствительности от переднего конца тела к заднему.

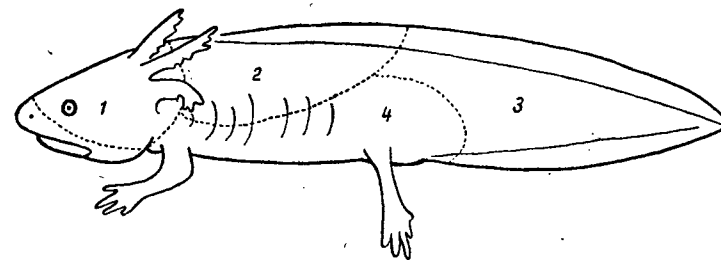


Рис. 90. Области тела (1—4) аксолотля с различными порогами раздражения по отношению к гормону гипофиза, действующему на пигментацию. По: Воронцова, 1928.

между обеими расами заключается не в различном количестве раздражителя (в данном случае гормонов гипофиза), а в разных способностях реагировать на данное количество гормона. Опытом установлено, что то минимальное количество гормона, которое является достаточным для черного аксолотля, совершенно недостаточно для белого. Если отложить на вертикальной оси минимальное количество гормона, при котором происходит реакция потемнения кожи, то это будет величина порога раздражения. У черной и белой расы пороги раздражения различны в различных областях тела, причем они всюду у черной расы ниже, чем у белой. Об этом же говорят и очень простые наблюдения над аксолотлями. Среди белых аксолотлей очень часто встречаются особи с заметно пигментированной головой, у которых по направлению к заднему концу тела пигментация постепенно исчезает (рис. 92). Это происходит в силу различной чувствительности разных областей тела к одному и тому же количеству гормона, содержащегося в крови. Еще более показательны случаи «мозаичных гибридов» среди аксолотлей. При скрещивании гетерозиготных особей иногда появляются особи, у которых одна половина тела черная, другая белая, причем граница между черной и белой частями может быть очень резкой (рис. 93). Совершенно ясно, что гормональный режим в обеих половинах тела тот же самый, но пигментация в них совер-

шенно различна в зависимости от физиологических особенностей реагирующих клеток.

Мы подробно остановились на этих данных потому, что они, помимо своего фактического интереса, показательны как пример анализа соотношений между свойствами раздражителя, с одной

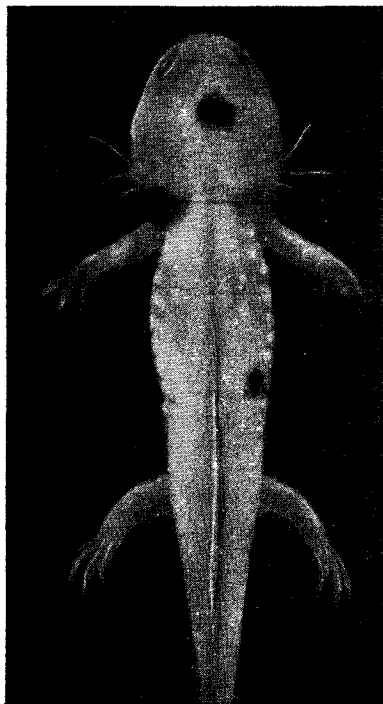


Рис. 91. Результаты пересадки кусков кожи с черного аксолотля на белого (через 4 месяца после операции). Опыт по схеме М. А. Воронцовой.



Рис. 92. Белый аксолотль с пигментированной головой. Пигментация вызвана более низким порогом раздражимости хроматофоров в коже головы. Ориг.

стороны, и характером воспринимающих это раздражение клеток — с другой; обе эти стороны всегда должны учитываться самым тщательным образом.

Однако наиболее существенная роль гипофиза в развитии заключается в его мощном влиянии на темп роста и на созревание половых желез. В этом отношении имеют значение гормоны передней доли гипофиза; гормон роста выделяется периферической частью передней доли, содержащей эозинофильные клетки. Центральная часть передней доли, содержащая базофильные клетки, вырабатывает гормон, стимулирующий щитовидную железу —

тем самым действие его ускоряет метаморфоз амфибий (Войткевич, 1938). После удаления гипофиза у собак, крыс, а также у личинок амфибий рост приостанавливается и получаются карликовые формы (рис. 94, 95). Наоборот, при гиперфункции гипофиза наблюдается усиленный рост, приводящий к гигантизму, который сопровождается рядом патологических явлений (акромегалия). При кормле-



Рис. 93. Мозаичный гибрид, получившийся в потомстве от скрещивания белого и черного аксолотлей. Ориг.

Половина тела пигментирована слабее: правая и левая половины тела обладают разными порогами раздражения.

нии гипофизом аксолотлей наблюдается усиленный рост, который после превращения их в амблостом может привести к образованию форм, резко превосходящих по величине нормальные (Uhlenhuth, 1921, 1923). Однако у млекопитающих кормление гипофизом не дает таких результатов; гормон роста, по-видимому, разрушается в кишечнике. Но опыты пересадки гипофиза и инъекции гормона роста дают очень эффективные результаты на мышах, крысах, собаках и других животных. Практическое применение этого метода с целью получения укрупненных животных вряд ли возможно, так как при этом, как правило, получается акромегалия и расстройство половой деятельности. Но в медицине и ветерина-

рии вмешательство в деятельность гипофиза во время роста при лечении ряда заболеваний имеет большие перспективы.

Весьма интересны опыты Смита и Мак-Довелла (Smith, MacDowell, 1930) с пересадкой гипофиза наследственно карликовым мышам. Карликовость у мышей обусловлена наличием рецессивного гена. При повторных пересадках гипофиза наследственно карликовым мышатам последние приобретают усиленный темп роста, в результате чего получаются мыши, неотличимые от нормальных. Следовательно, наследственная карликовость у мышей

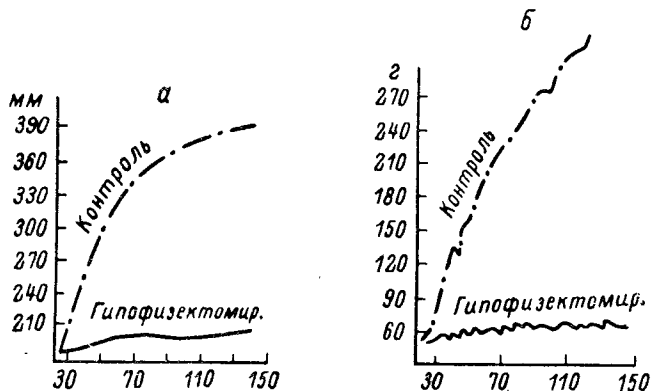


Рис. 94. Влияние гипофиза на рост самцов крыс. По Смигу из: Мицкевич, 1935.

Кривые длины (а) и веса (б) при удалении гипофиза и в норме (контроль — рост нормальных особей того же помета).

обусловлена недостаточностью функции гипофиза или его недоразвитием. При сопоставлении этих данных с приведенными выше данными о различии между черной и белой расами у аксолотлей можно видеть, насколько различен может быть механизм действия наследственных факторов.

Другие эндокринные железы также имеют очень существенное значение в морфогенезе позвоночных. Особенно важной является группа гормональных воздействий со стороны половых желез, но этот вопрос стоит в тесной связи с довольно сложным вопросом об определении пола. Заметим, что большое значение имеет взаимное влияние эндокринных желез друг на друга: поэтому нормальное развитие обеспечивается так называемым гормональным равновесием; нарушение деятельности одной из желез влечет за собой изменение функции остальных и тем самым нарушение нормального развития. М. М. Завадовский (1931, 1941) полагал, что взаимодействие между эндокринными железами подчиняется закономерности, которую он назвал теорией плюс—минус взаимодействия. Суть

этой теории заключается в следующем: если в организме имеются эндокринные железы А и В, и железа А стимулирует деятельность железы В (положительное действие), то железа В обязательно оказывает тормозящее действие на железу А (отрицательное действие). Если имеется ряд желез, связанных физиологически друг с другом (что наблюдается в действительности), то получается цепь взаимодействий, которую можно изобразить схематически в следующем виде:

$$A \begin{matrix} + \\ \rightleftharpoons \\ - \end{matrix} B \begin{matrix} + \\ \rightleftharpoons \\ - \end{matrix} C \begin{matrix} + \\ \rightleftharpoons \\ - \end{matrix} D.$$

Каждое звено этой линейной цепи может стать узлом разветвлений и пересечений с другими аналогичными цепями. Таким образом, в организме осуществляется сложная система взаимодействий. Главное положение этой теории — обязательность антагонистического действия друг на друга двух смежных компонентов — получило целый ряд фактических подтверждений. Такого рода отношения установлены, например, между гипофизом и гонадами, гипофизом и щитовидной железой, яичником и маткой и т. д. Универсальность связей типа плюс—минус взаимодействия весьма вероятна, так как такого рода соотношения не что иное, как одно из простейших проявлений регулятивного принципа, имеющего всеобщее значение в биологии. Работа каждого органа, а равным образом и акт развития, находится под контролем антагонистически действующих факторов, т. е. является всегда результатом комбинированных стимулов и торможений.

Как мы видели, действие гормонов на развитие главным образом заключается в том, что все эти вещества являются химическими возбудителями тех или иных морфогенетических реакций. Итак, идея о том, что явления развития следует понимать как ответ



Рис. 95. Крыса, лишённая гипофиза вскоре после рождения (справа), и контрольная того же помета (слева). По Смигу из: Мицкевич, 1935.

на определенное и преимущественно химическое раздражение явилась очень плодотворной и, как мы можем убедиться на многочисленных примерах, начиная с действия организатора и кончая действием эндокринных желез у позвоночных, теория формативных раздражителей имеет очень обширный круг применения в физиологии животных и растений.

В отличие от действия организаторов, которое мы разобрали выше, действие гормонов передается через кровь. Как мы видели из опытов с организаторами, для того чтобы произошла индукция, необходимо плотное соприкосновение организатора и реагирующей системы. При воздействии же гормонов непосредственного контакта не нужно. Это стоит в связи с различной растворимостью и способностью к диффузии той и другой группы химических раздражителей. Биологически это различие осмысливается без труда, если принять во внимание, что на поздних стадиях развития организм обладает более совершенным средством транспорта веществ в виде кровеносной системы. Продукция химических раздражителей не происходит больше в самих развивающихся органах, как на эмбриональных стадиях. Железы внутренней секреции снабжают химическими раздражителями весь организм, что представляет собою более совершенный тип реактивных отношений. Совершенно ясно, что этот тип отношений требует большой дифференцированности разных элементов организма к рецепции раздражителей и большей специфичности последних: требуется, так сказать, «более четкая работа» как со стороны реагирующей системы, так и со стороны индуктора. Гормоны представляют собою органические вещества с очень своеобразной структурой молекул; для того чтобы включить ту или иную морфогенетическую реакцию, нужна продукция именно данного вещества, а не какой-нибудь сходного по составу и структуре молекулы. А клетки тела должны обладать способностью «отличить» именно это вещество от тысячи других, содержащихся в омывающей их тканевой жидкости, и, только восприняв совершенно специфический сигнал, приступить к осуществлению их способности к тем или иным морфогенетическим процессам.

**Роль гормонов у беспозвоночных.** Уже с давних пор делались попытки распространить учение о морфогормонах на беспозвоночных. Однако многочисленные опыты по влиянию гормонов позвоночных (щитовидной железы, гипофиза, половых желез и т. д.) на рост и дифференциацию у беспозвоночных в общем дали отрицательный результат. Кормление щитовидной железой личинок насекомых и ракообразных в некоторых опытах дало ускорение метаморфоза, но контрольные опыты (кормление мясным порошком) показали, что это ускорение — результат не гормонального раздражения, а просто улучшенного питания. Впрочем, есть указания, что вытяжки из желез щитовидной, вилочковой и надпочечников ускоряют рост моллюсков *Limnaea* (Шацилло, 1937).

Однако на некоторые процессы у беспозвоночных экстракт гипофиза, тироксин и иодистые препараты несомненно оказывают действие. Например, П. П. Ивановым и К. А. Мещерской (1935) показано, что экстракт гипофиза, впрыснутый в полость тела неполовозрелых самок тараканов-прусаков (*Blattella germanica*), вызывает ускорение полового созревания, и превращение их в крылатых имаго происходит вдвое скорее по сравнению с нормой. При этом выяснено, что экстракт гипофиза повышает проницаемость ооцитов, что и является условием окончания их роста и созревания. Наоборот, действие гормонов щитовидной железы приводит яичник половозрелых насекомых в инфантильное состояние и понижает их проницаемость. Эти же авторы показали, что на ускоренное созревание половых желез у насекомых в опытах с гипофизом влияет не гонадотропный гормон передней доли гипофиза, а гормоны задней доли гипофиза, которые у позвоночных никакого прямого влияния на гонады не оказывают (задняя доля гипофиза содержит гормоны, регулирующие кровяное давление и вызывающие сокращение мышц матки). В теле насекомых вырабатывается, следовательно, вещество, которое стимулирует созревание гонад, но это вовсе не гонадотропный гормон позвоночных, а иное вещество.<sup>6</sup> У ряда насекомых открыто гонадотропное действие гормонов, выделяемых эндокринными органами, расположенными в голове. Эти опыты показывают, что половое созревание и темп развития насекомых стоят под контролем их гормональной системы.

В отношении линьки насекомых имеется ряд данных, говорящих в пользу того, что этот процесс связан с наличием гормональных раздражений. Боденштейн (Bodenstein, 1933a—1933c) показал, что при пересадке конечностей у гусениц бабочки *Vanessa urticae* (крапивница) они линяют одновременно со всеми частями реципиента, хотя были взяты у личинки сразу после линьки и трансплантированы в личинку незадолго до линьки. Сначала роль возбудителя линьки приписывалась веществу, выделяемому так называемыми версоновыми железами, расположенными в коже. Однако впоследствии было показано, что роль этих желез сводится к растворению старого хитина при помощи фермента хитиназы. Секрет этих желез выделяется в просвет между старым отслоившимся хитином и вновь образованным, плотно прилегающим

<sup>6</sup> Раздел, посвященный гормонам насекомых (с. 143, 155—157), написанный в 40-е годы, не был позднее переработан автором и устарел. В настоящее время эндокринология насекомых интенсивно и успешно развивается (см. сводки: Wigglesworth V. B. The hormonal regulation of growth and reproduction in insects. — *Advances Insect Physiology*, 1964, v. 2, p. 248—336; Novák V. J. A. Insect hormones. London, 1966, 478 p.; Herman W. S. Control of hormone production in insect. — In: *Metamorphosis as a problem in developmental biology*. New York, 1968, p. 108—141; Doane W. W. Role of hormones in insect development. — In: *Developmental systems: Insects*. V. 2. London, 1973, p. 291—297. (Прим. ред., — А. К.).

к гиподерме. Растворению подвергается только внутренняя часть старого хитина (эндохитин), тогда как образовавшаяся пленка нового экдохитина не подвергается этому действию. Такое облегчение сбрасывания старой шкурки при линьке насекомых (при помощи частичного растворения ее) сходно с процессами, происходящими при вылуплении многих животных из яйцевых оболочек. Например, у рыб к концу эмбрионального периода зародыш выделяет ферменты, переваривающие оболочку яйца (Wintrebert, 1912).

Гормональная стимуляция линьки производится веществами, вырабатываемыми в голове насекомого. Уже довольно давно было замечено, что гусеницы бабочки, лишенные мозга или перешнурованные за мозгом, не линяют и не окукляются (Корес, 1922). Уигглсуорт (Wigglesworth, 1934, 1942) исследовал эти явления у кровососущего тропического клопа *Rhodnius prolixus*. Вопрос оказался довольно сложным. По-видимому, линька и метаморфоз стимулируются двумя различными гормонами. Кроме того, нормальное развитие регулируется гормонами, тормозящими линьку и метаморфоз. У клопов гормон линьки локализован в переднем мозге (по-видимому, его продуцируют особые клетки Ганстрема). При введении гормона линьки на любой стадии развития, насекомые немедленно линяют. Вызвать линьку этим способом можно и у половозрелых клопов. Но этот гормон задерживает метаморфоз, и введение его нимфам, готовым превратиться в имагинальную форму, вызывает у них дополнительную линьку. Гормон метаморфоза продуцируется в органах, прилежащих к головному мозгу и называемых *corpora allata*. Они оказались железами внутренней секреции. Введение этого гормона личинкам вызывает преждевременный метаморфоз. По-видимому, этот же гормон тормозит линьку. При экстирпации *corpora allata* начинают быстро следующие друг за другом линьки. У бабочек линька и метаморфоз также включаются при помощи сложных систем гормональных воздействий (Kühn, Pierho, 1936, и др.). Так же как и при метаморфозе у амфибий, достаточно определенного периода воздействия гормона на реагирующую систему, чтобы далее реакция шла автоматически.

Удаление *corpora allata* у шелковичных червей *Bombyx mori* 4-го (последнего) возраста не отзывается на метаморфозе; та же операция на гусеницах 3-го возраста влечет за собой окукливание без линьки (одна линька, таким образом, выпадает). Но удаление мозга и перетяжка гусеницы за мозгом до этой стадии метаморфоза не вызывает. Следовательно, для рецепции гормона реагирующие системы еще не подготовлены. Одностороннее удаление этого органа не влечет за собой выпадения линьки, равно как и ускорения метаморфоза (Bounhiol, 1937).

У личинок мух роль железы внутренней секреции, управляющей линькой и метаморфозом, играет орган, расположенный возле личиночного ганглия, так называемое вейсманово кольцо. После

наложения лигатуры на личинок мясных мух *Calliphora* (Fraenkel, 1935) и *Drosophila* (Bodenstein, 1938a; Левин, 1947) позади ганглия, куколочные покровы (пупарий) образуются только в передней части, т. е. получается частичная куколка. У насекомых, как и у позвоночных, гормоны не имеют видовой специфичности.

Гормон окукливания был выделен из личинок мух и изучен химически. Оказалось, что это вещество, растворимое в воде, ацетоне и спирте (Becker, Plagge, 1939).

Еще более серьезное значение имеют гормоны у насекомых при формировании различных наследственно обусловленных признаков. Оказалось, что у амбарной огневки (*Ephestia kühniella*) при образовании пигмента глаз и некоторых других признаков играют роль гормоны, выделяемые гонадами и мозгом. При трансплантации семенников от одной расы бабочек к другой происходят значительные изменения в пигментации глаз и других признаках (Kühn, 1939). Опыты с пересадкой имагинальных дисков у дрозофилы показали, что цвет глаз, характеризующий мутации кларетовую (claret), пурпурную (vermilion) и киноварную (cinnabar), зависит от гормонов, содержащихся в лимфе личинок. Если имагинальный диск глаза нормальной дикой мухи, имеющей красные глаза, пересадить личинке мутантов claret в возрасте 80—106 час. после откладки яйца, то на атипическом месте развиваются глаза цвета кларета. Но позднее этой критической фазы цвет глаз мухи оказывается детерминированным, и после пересадки он развивается по типу донора, т. е. реципиент не оказывает на него больше модифицирующих воздействий (Beadle, Ephrussi, 1935a, 1935b; Beadle, 1937; Ephrussi, Beadle, 1937a, 1937b; Ephrussi, 1938). Эти вариации цвета глаз у дрозофилы обусловлены, по-видимому, различными комбинациями желтого и красного пигментов.

Отложение этих пигментов происходит под действием химических раздражителей, легко диффундирующих в кровь, т. е. действующих по типу гормонов. Эти вещества продуцируются, по-видимому, мальпигиевыми сосудами (Beadle, 1937). Есть данные, показывающие вероятность существования нескольких гормонов, каждый из которых вызывает ту или иную мутацию цвета глаз, хотя вопрос еще не вполне ясен. Действие этих гормонов может быть имитировано прибавкой в корм определенных доз дрожжей, пептона и веществ, продуцируемых некоторыми бактериями (Beadle et al., 1939; Tatum, 1939a, 1939b).

У наездника *Habrobracon* наследственная пигментация глаз у самцов обусловлена гормоном, который вырабатывается в семенниках. Гормоны, определяющие цвет глаз, лишены видовой специфичности. Гормон, определяющий пурпурную мутацию у дрозофилы, имеется в лимфе мясной мухи, а также может быть заменен гормоном, определяющим пигментацию глаз у *Ephestia*. Возможно, что и гормон пигментации глаз *Habrobracon* идентичен гормонам мух и бабочек.



Следовательно, у насекомых гормональные раздражения в развитии играют очень важную роль. Можно сказать, что реактивный характер развития в этой группе выражен не менее ясно, чем у позвоночных. Отметим, что гормоны на поздних стадиях развития насекомых (ларвальных и куколочных) играют не только стимулирующую, но и детерминирующую роль в развитии ряда признаков: действие того или иного гормона может направить развитие по тому или по другому руслу.

**Ауксины у растений.** У цветковых растений есть своеобразная морфогенетическая реакция, которая носит название фототропического изгиба стебля. Она заключается в том, что если растение освещено не со всех сторон с одинаковой интенсивностью и свет падает с одной стороны, то стебель изменяет направление своего роста, т. е. он изгибается по направлению источника света. Установлено, что фототропический изгиб стебля представляет собой гормональную реакцию. Оказывается, что в верхушке растущего стебля образуется вещество, которое ботаники называют веществом роста (ауксин). Это было доказано целым рядом опытов. Если срезать растущий кончик побега овса и поместить его на пластинку агара, то он отдаст в агар вещество, свойства которого можно изучить. Если стебель лишит верхушки, то фототропического изгиба не происходит. Но если взять очень маленький кусочек пластинки агара, на которую был помещен кончик побега, и посадить на край поверхности среза на растущем побеге, то он образует изгиб, который ничем не отличается от фототропического (рис. 96) (Вент и Тиман, Холодный и др.). Известно, что угол изгиба зависит от концентрации ауксина; при малых дозах величина угла пропорциональна концентрации ауксина. Изучался также способ передачи этого раздражения, исходящего из верхушки растущего стебля, к месту, где происходит изгиб. Судя по скорости распространения, можно предположить, что передача происходит не путем диффузии этого вещества через клеточные мембраны и цитоплазму, так как реакция наступает для этого слишком скоро. По-видимому, мы имеем здесь дело с чем-то вроде так называемой цепной реакции, т. е. не передачу непосредственно вещества к тому месту, где наблюдается изгиб, но передачу раздражения от клетки к клетке.

Ауксин, полученный от одного растения, оказывается активным для ряда других; так, например, гормоны злаков вызывают фототропический изгиб у мотыльковых, и наоборот. Есть данные, что ауксины могут быть заменены другими веществами. Однако было бы ошибочным делать из этих данных вывод о неспецифичности действия ауксинов. Кегль (Kögl, 1933) выделил один из ауксинов (гетероауксин) в чистом виде; он оказался  $\beta$ -индолилуксусной кислотой. Исследование этого вещества показало, что разные растения реагируют на него далеко не одинаково. Равным образом попытки заменить это вещество другим, подчас химически очень близким (например,  $\beta$ -индолилпропионой кислотой), дали отри-

цательные результаты; точно так же никакого положительного эффекта не было получено под действием скатола и растительных энзимов (Shackel, 1937). Эти данные имеют много общего с искусственным вызыванием раковых опухолей при помощи воздействия химических раздражителей. Эти раздражители (канцерогенные вещества) обнаруживают высокую специфичность действия: из двух очень сходных по молекулярной структуре веществ одно может оказаться очень активным в смысле вызывания опухоли, другое — совершенно нейтральным для организма.

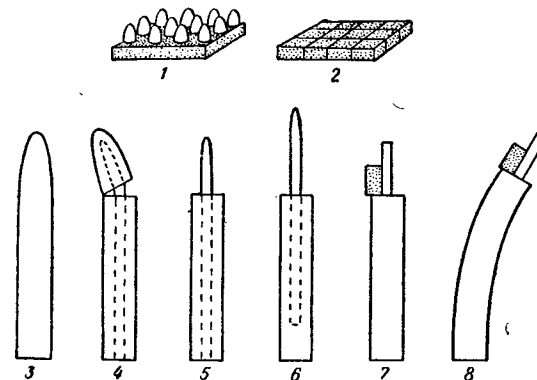


Рис. 96. Способ получения гормона роста из молодых побегов овса и опыт имитации фототропического изгиба стебля. По Венту из: Гартман, 1936.

1 — пластинка из агара с положенными на нее 12 срезанными верхушками побегов; 2 — верхушки удалены, агар разделен на 12 кусков; 3 — побег овса; 4 — надрез на нем с целью удаления верхушки; 5 — верхушка удалена; 6 — первый лист вытянулся; 7 — кусочек агара приставлен сбоку к обрезу; 8 — искривление стебля вследствие одностороннего действия ауксина.

Действие ауксинов на фототропический изгиб стебля — хороший пример трансформации факторов среды через посредство внутренних механизмов. На основании изложенных данных можно представить себе механизм фототропического изгиба у растений следующим образом: первичным возбудителем этого явления является фактор среды — одностороннее освещение. Под действием одностороннего освещения происходит ускорение образования вещества роста (ауксина) на стороне, противоположной той, которая интенсивно освещена (Went, 1928). Таким образом, первичное раздражение передается на противоположную сторону верхушки стебля, и на ней гормон роста начинает вырабатываться с большей скоростью. Далее, это вещество роста воздействует на подлежащие ткани, и раздражение передается к тому месту, где наблюдается ответная реакция. Здесь перед нами сложная цепь событий, в которой первым звеном является фактор среды, а последним — морфогенетическая реакция, которая выражается в изменении направления роста.

В дальнейшем мы увидим, что и для животных характерно наличие тесной связи внутренних факторов с внешними. Если мы, например, характеризуем гормоны как внутренние факторы, то это не значит, что действие их происходит изолированно от внешней среды: организм не является замкнутой системой — он вступает в многосторонние отношения с наружной средой, от которой зависит и работа внутренних факторов развития. Поэтому при изучении развития необходимо все время иметь в виду, что для характера действия факторов, локализованных внутри организма, наружная среда отнюдь не безразлична.

**Роль продуктов распада при регенерации и в онтогенезе.** Роль химических раздражителей обнаружена при заживлении ран и регенерации как у животных, так и у растений.<sup>7</sup> У сосудистых растений после нанесения повреждения происходит заживление раны, которое совершается до известной степени аналогично этому процессу у высших животных: рана заполняется особой пробковой тканью, являющейся аналогом рубцовой ткани. Она закрывает рану, изолируя ее от внешней среды. Оказывается, что возникновение на месте раны пробковой ткани совершается под действием раздражающих веществ, которые образуются при разрушении клеток. Нанесение раны и наличие повреждения клеток вызывают появление химических раздражителей, которые Габерландт (Haberlandt, 1922) назвал раневыми гормонами. Он доказал наличие раневых гормонов и их активность следующим образом: из клубня картофеля вырезалась пластинка и прослеживалось образование на ней пробковой ткани, т. е. заживление раны, при различных условиях. Если промыть свежую рану водой, то пробковой ткани не образуется. Но если промыть рану водой, а после этого потереть ее только что отрезанным куском другого клубня картофеля (его раневой поверхностью), то начинается образование пробковой ткани. Такие же опыты были произведены с люпином и другими растениями с теми же результатами. Таким образом, заживление ран у растений — это реакция на раздражение со стороны веществ, образующихся или выходящих из клеток после травмы. Очень возможно, что наличие раневых гормонов стоит в связи с явлениями распада тканей.

Эти опыты Габерландта оказали влияние и на зоологические исследования в области изучения стимулов регенерации и заживления ран. Самое вероятное, что «раневые гормоны» Габерландта представлены у животных продуктами так называемого автолиза, т. е. ферментативного распада протоплазмы поврежденных клеток.

Регенерация, идущая путем эпиморфоза, совершается после предварительной деструктивной фазы. Разрушение тканей распространяется довольно далеко вглубь от раны; при этом деструктивная фаза тем глубже и длительнее, чем более высококодифферен-

цированы ткани (Naville, 1922). В качестве раздражителей процесса регенерации у позвоночных, по-видимому, особое значение имеют продукты автолиза хрящевой и костной тканей. У тритонов можно вызвать появление добавочной конечности при помощи перелома плечевой кости без нанесения раны (Tornier, 1897). Работами ряда авторов показано, что раздражителем, вызывающим процесс образования новой конечности, являются продукты распада скелетных частей. Этот вопрос подвергся разработке в опытах Н. В. Насонова (1928—1941 гг.). Им было показано, что стимулирующее действие открытой раны может быть заменено искусственно вызванным распадом скелетной ткани. Дальнейшие опыты Н. В. Насонова всесторонне осветили этот вопрос и показали, что к образованию добавочных конечностей приводит также вложение под кожу конечности кусочков хряща, а в редких случаях и тканей других органов, например, кусочков легкого, печени, кишечника и мозга. Остальные испробованные ткани и органы дали отрицательные результаты. Несравненно большую активность при вложениях под кожу обнаруживает хрящ, и весьма знаменательно, что хрящи из разных областей тела обладают разной активностью. Наиболее активным оказался хрящ конечности, вложенный под кожу; добавочные конечности получились в 36.6% случаев. При вложениях хрящей из других областей тела конечностей не возникало. Получались иногда атипические выросты, морфологическую природу которых распознать невозможно. Очень интересны данные Н. В. Насонова по вложению под кожу конечности хрящей, взятых от других видов животных (гетеропластические и ксенопластические пересадки). Оказалось, что только хрящи конечностей *Aplysia* в единичных случаях после пересадки индуцировали добавочные ножки у аксолотля (рис. 97). Хрящи ящериц и рыб давали очень слабую реакцию, хрящи млекопитающих только в одном случае образовали недоразвитую конечность. Таким образом, в отличие от эмбриональных организмов химические раздражители при регенерации у сформированных амфибий отличаются высокой локальной и видовой специфичностью действия.

Опыты Н. В. Насонова дают возможность значительно уточнить понятие о «раневом раздражении» при ампутациях у амфибий. Можно считать выясненным, что после ампутации происходит дегенерация хряща, и продукты его автолиза утилизируются как раздражители, включающие сложную цепь процессов регенерации конечностей.

Рассмотрим еще один пример стимулирующего действия продуктов автолиза, относящийся к области онтогенеза. Известно, что когда головастики лягушки близок к метаморфозу, то у него за день-два до начала бурного метаморфоза появляются передние конечности. Они развиваются одновременно с задними, но скрыты под особой складкой кожи (жаберной крышкой) и поэтому снаружи не видны. Перед самым метаморфозом левая конечность

<sup>7</sup> См.: Холодный Н. Г. Фитогормоны. Избр. труды. Т. 1—3. Киев, Изд-во АН УССР, 1956. (Прим. ред., — А. К.).

(у *Rana esculenta*) выходит наружу через жаберное отверстие, которое образуется в начале личиночной жизни, а правая конечность выходит через специальное отверстие, образующееся перед моментом метаморфоза. Сначала думали, что просто ладка давит на внутреннюю поверхность жаберной крышки, прорывает кожу

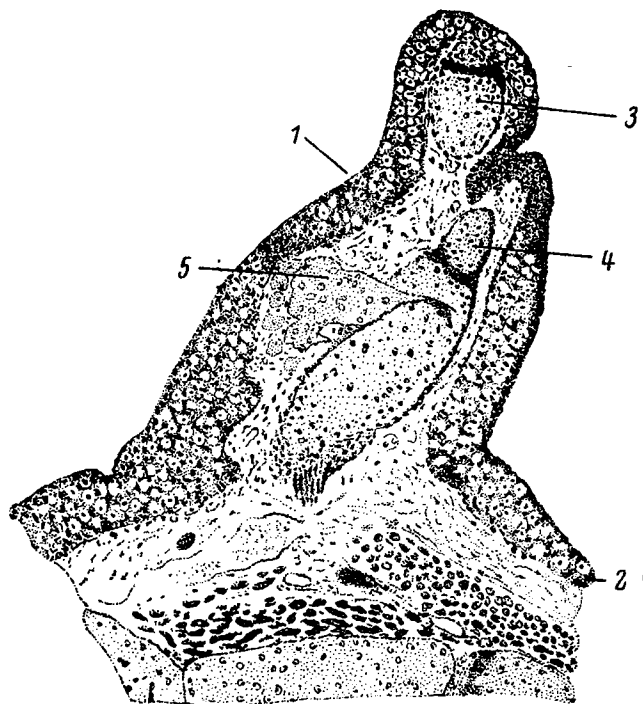


Рис. 97. Результаты вложения хряща ножки лягушки (*Rana esculenta*) под кожу аксолотля. По: Насонов, 1941.

1 — разрез через развившееся добавочное образование в виде друпалого придатка; 2 — кожа аксолотля; 3 — одна из фаланг одного из пальцев; 4 — фаланга другого пальца; 5 — часть оставшегося мертвого хряща лягушки.

и высовывается наружу. Но Браус (Braus, 1906) показал, что дело обстоит совсем не так. После удаления конечности или ее зачатков отверстие в жаберной крышке, через которое ножка должна была просовываться, все-таки образуется. В дальнейшем механизм образования этого отверстия в жаберной крышке головастика был выяснен. Оказалось, что это отверстие образуется вследствие действия продуктов распада, которые появляются в результате автолиза дегенерирующих жабер. К началу метаморфоза наружные жаберы у головастиков дегенерируют, и продукты распада, поступающие в жаберную полость, утилизируются организмом

в качестве сигнала для следующего своеобразного процесса: под действием этого раздражителя в определенном участке жаберной крышки происходит автолиз волокнистой соединительной ткани,

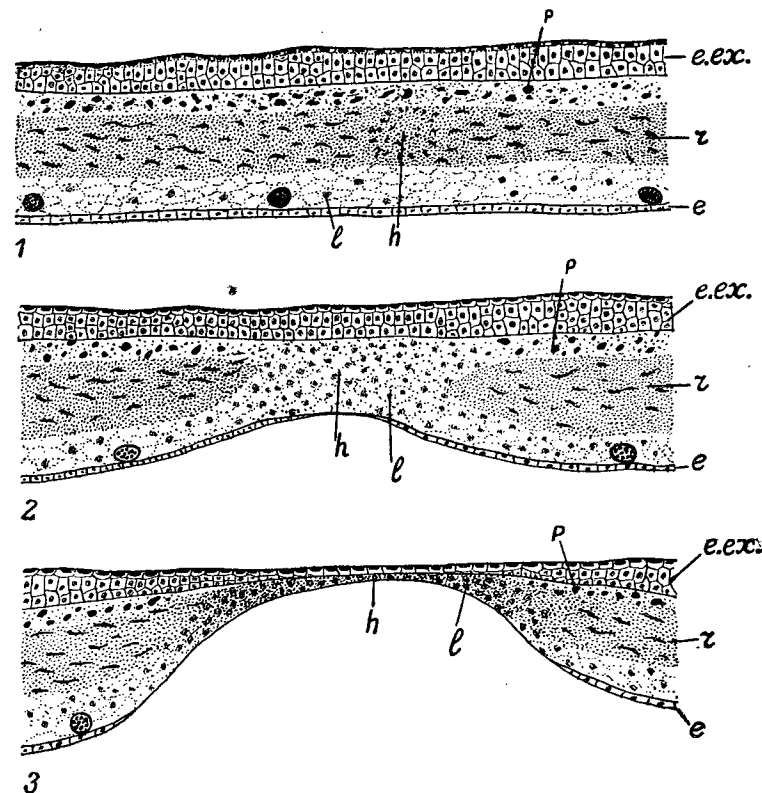


Рис. 98. Образование отверстия в оперкулярной складке головастика лягушки. По Гелфу из: Гексли, де Бер, 1936.

1 — первый признак гистолиза в плотном слое соединительной ткани (отмечено *h*); 2 — волокнистая часть соединительной ткани растворилась, много лейкоцитов, в области гистолиза — начало истончения кожи; 3 — кожа резорбировалась, остались два слоя эпидермиса, прилегающие друг к другу. *e. ex.* — наружный эпидермис; *e* — эпидермис жаберной полости; *l* — лейкоциты; *p* — пигментированные клетки соединительной ткани; *r* — плотная соединительная ткань кожи (кутис); *h* — место гистолиза.

эпителий резорбируется и получается круглое отверстие (рис. 98).<sup>8</sup> Если дегенерирующую жаберу головастика пересадить под кожу спины лягушки (*Rana palustris*), то это вызывает и там появление

<sup>8</sup> Обратим внимание на сходство этого явления с первыми фазами процесса образования добавочных конечностей в опытах Н. В. Насонова. Добавочная конечность образуется только после растворения соединительнотканного слоя кожи, которое, по предположению Н. В. Насонова, происходит под действием особого компонента раздражителя, который он назвал кориоцидом.

отверстия в коже. Действие дегенерирующих жабр на жаберную крышку можно заменить действием кусочка резорбирующейся при метаморфозе мышцы хвоста. После удаления жабр и пересадки в жаберную полость куска дегенерирующей мышцы хвоста получается отверстие в жаберной крышке, неотличимое от нормального (Helff, 1926).

Дальнейшие работы показали, что вопрос о прободении жаберной крышки у головастика еще сложнее. При пересадке кожи оперкулярной области на спину в ней может образоваться отверстие (рис. 99). У *Rana ridibunda* оно образуется в 90% случаев, у *R. temporaria* — в 31% случаев. Здесь, следовательно, как и при образовании хрусталика, *R. ridibunda* (очень близкая к *R. esculenta*) оказалась более реактивной. Кроме того, выяснилось, что различные участки кожи головастика реагируют на раздражения со стороны дегенерирующих жабр не вполне одинаково, т. е. обладают в этом отношении локальной специфичностью (Бляхер, Воронцова, Лиознер, 1935, 1936). Но и эти работы содержат подтверждение данных о значении резорбирующихся жабр как фактора, вызывающего образование оперкулярного отверстия.

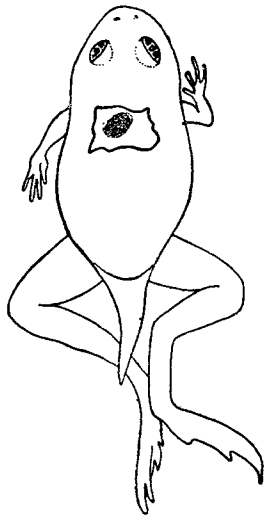


Рис. 99. Образование отверстия в куске оперкулярной складки головастика *Rana ridibunda*, пересаженном на спину (период метаморфоза). По: Бляхер и др., 1935.

Этими же исследованиями было обнаружено стимулирующее влияние аутолитических продуктов на рост конечностей головастика перед метаморфозом и ряд других формативных процессов.

Образование отверстия в жаберной крышке получает особый интерес, если осознать, что дегенерация жабр в свою очередь представляет собой реакцию, входящую в состав метаморфоза. Метаморфоз амфибий, как мы знаем, включается тироксином, выделяемым щитовидной железой, а деятельность щитовидной железы контролируется гипофизом. Кроме того, поочередное включение в действие всех этих раздражителей обусловлено общим состоянием организма и факторами среды. Таким образом, рассмотренная реакция представляет собой последнее звено цепи реактивных процессов, начало которой в конечном счете восходит к актам детерминации эмбрионального периода.

Заклучим наш обзор значения продуктов распада как морфогенетических раздражителей следующим соображением: вероятно, здесь перед нами прототип настоящего гормона, т. е. продукта выделения специальной железы внутренней секреции.

На основании ряда фактов легко себе представить, что специализированные гормоны следует выводить исторически из побочных продуктов обмена веществ; а после того как организм находит путь к утилизации этих продуктов, их выработка совершенствуется и локализуется в особых железах.

## 2. РОЛЬ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Теперь мы рассмотрим группу факторов, которые по своей природе стоят, по-видимому, близко к группе химических воздействий, именно факторы влияния со стороны нервной системы. Само собой разумеется, влияние нервной системы не может рассматриваться как универсальный фактор развития. Это можно заключить уже из того, что влияние этого фактора может начать сказываться только с того момента, когда нервная система у зародыша начинает функционировать, но до этого времени зародыш продельывает значительную и, может быть, самую главную часть пути своего развития. Тем не менее как в онтогенезе, так и в явлениях регенерации воздействие со стороны нервной системы на формативный процесс имеет чрезвычайно серьезное значение.

В отношении влияния нервной системы на эмбриональное развитие имеют большое значение исследования Дюркена (Dürken, 1910, 1925), Гамбургера (Hamburger, 1925—1939 гг.), Гаррисона и его учеников (Harrison, 1904—1940 гг.) и др. Этими исследованиями показана, например, тесная зависимость развития конечностей амфибий от нервной системы. Оказалось, что если у головастика денервировать (т. е. лишить нервов) конечность, в которую уже вросли нервы из спинного мозга и симпатических ганглиев, то конечность развивается неполно. Если произвести поражение в той части спинного мозга, которая иннервирует конечности, то это тоже обязательно влечет за собой недоразвитие конечности. Больше того, нанося поражения некоторым центрам головного мозга в области зрительных бугров или экстирпировав глаз, можно вызвать явное недоразвитие конечностей (рис. 100). Таким образом, мы имеем следующую цепь факторов: головной мозг влияет на спинной мозг, а оттуда это влияние передается через периферическую нервную систему к конечностям. Однако самое интересное в опытах Дюркена — это обнаружение не односторонней, но взаимной связи между нервной системой и зачатками конечностей. Если удалить у головастика лягушки зачаток конечности ранней стадии ее развития, то периферические нервы, идущие к конечностям, не развиваются; при этом оказывается, что недоразвивается спинной мозг (рис. 101), а также в известных частях и головной мозг (рис. 102). В большинстве случаев при экстирпации зачатков конечностей на стадии первого скопления мезенхимы регенерации их не происходит. Следовательно, зависимость между развитием нервной системы и конечностей — двусторонняя: наличие неповрежденной нервной системы обязательно для

нормального развития конечностей, и, наоборот, наличие конечностей обязательно для нормального развития нервной системы.

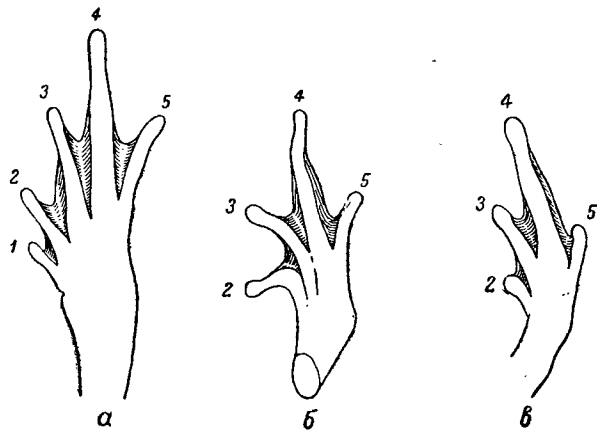


Рис. 100. Односторонние дефекты конечностей, полученные после удаления одного глаза и соответствующих частей среднего мозга у лягушки.

а — нормальная правая задняя конечность, б, в — дефектные конечности. Цифры — номера пальцев.

О двусторонней связи в развитии органов и иннервирующих их нервных центров говорят также многочисленные случаи из тератологии у домашних животных и человека. Замечено, что при отсутствии определенных мышц у свиней и телят отсутствуют соответствующие нервы и недоразвиты определенные нервные центры.

У человека описано врожденное отсутствие предплечья на одной руке; в этом случае и соответственная часть спинного мозга оказалась недоразвитой и найдены дефекты в головном мозге. Описан случай, когда после ампутации руки у четырехлетней девочки при вскрытии в 52-летнем возрасте были обнаружены явления атрофии в некоторых частях головного мозга.

Однако зависимость между развитием нервной системы и конечностей у позвоночных проявляется лишь на поздних стадиях развития обоих зачатков. До известного предела оба зачатка развиваются совершенно

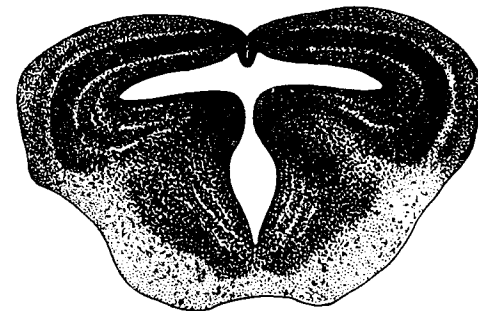
Рис. 101. Поперечный разрез через поясничную область спинного мозга лягушки, у которой в личиночной стадии был удален зачаток левой задней конечности. По: Dürken, 1919.

1 — дорсальный корешок (слева отсутствует); 2 — передняя комиссура; 3 — место расположения двигательных центров правого переднего рога (слева недоразвиты); 4 — двигательные корешки.

является лишь на поздних стадиях развития обоих зачатков. До известного предела оба зачатка развиваются совершенно

независимо друг от друга. При разрушении нервной трубки против будущего зачатка конечности у зародыша конечность закладывается и начинает дифференцироваться (Hamburger, 1929). Сравнительно полная дифференциация конечностей была получена при интерплантации зачатков крыла у зародыша цыпленка (Mittau, 1926a, 1926b). Из почки конечности развивалась расчлененная конечность с полным числом пальцев и хрящей скелета в среде, где о каких бы то ни было влияниях со стороны нервной системы не может быть речи (зачаток конечности пересаживается в хориоаллантоис другого зародыша цыпленка). Кроме того остается не вполне ясным, имеет ли нервная система на поздних стадиях развития значение раздражителя, или она только обеспечивает нормальное физиологическое состояние тканей развивающегося организма (трофическое действие).

Все же наличие указанной зависимости было обнаружено и на других примерах эмбрионального развития. Например, у аксолотля удаление части нервной пластинки на стадии нейрулы влечет за собой недоразвитие хрящевого черепа. Но если недоразвивается определенная часть головного мозга, то целая группа хрящей головного скелета тоже недоразвивается, череп получается асимметричным (Raven, 1931). Те же результаты были получены у *Amblystoma punctatum* (Stone, 1926) и у лягушки (Stone, 1932; О. В. Чекановская, неопубликованные данные). Вероятнее всего, эти соотношения объясняются наличием раздражений, исходящих из нервной системы во время формирования головных хрящей; развитие черепа происходит на поздних стадиях, когда область головы уже иннервирована, т. е. когда уже функционируют головные нервы. Наличие взаимной связи при



1



2

Рис. 102. Поперечные срезы через средний мозг лягушки. По: Dürken, 1919.

1 — в норме; 2 — после экстирпации у головастика зачатка левой задней конечности.

развитии обнаружено также между глазом и мозгом. При отсутствии глаза крыша среднего мозга недоразвивается, и наоборот.

Влияние нервной системы на формативный процесс оказывается гораздо более значительным в процессах регенерации. Общеизвестный опыт Моргана (Morgan, 1902) с дождевыми червями повторялся много раз в разных вариациях многими исследователями; каждый раз такое повторение обнаруживало, что регенерация у дождевых червей тесным образом связана с нервной системой. Опыт состоял в следующем: если отрезать у дождевого

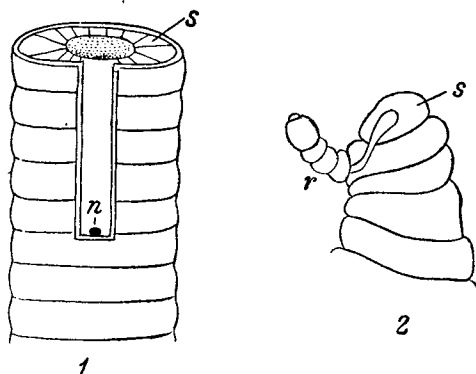


Рис. 103. Влияние нервной системы на регенерацию головного конца дождевого червя. По Моргану из: Dürken, 1928.

1 — схема операции; 2 — результат: возникновение регенерата (r) не с раневой поверхности (s), как обычно, а от места, где кончается брюшная цепочка (n).

червя передний конец на том уровне, где он заведомо регенерирует (при удалении 5—10 сегментов), то в 100% случаев на раневой поверхности восстанавливается голова. Если же вырезать, кроме того, часть нервной цепочки, которая лежит под кожей на брюшной стороне тела, то получается совсем другой результат: на раневой поверхности регенерата не образуется, и процесс ограничивается лишь заживлением раны, а головной регенерат возникает в том пункте, где оканчивается нервная система; происходит образование регенерационной почки, которая потом растет и дифференцируется, и в конце концов получаются 5 головных сегментов, которые всегда образуются при регенерации переднего конца тела (рис. 103). Морган вырезал в своих опытах нервную цепочку вместе со стенкой тела; последующими работами было показано, что при выдергивании одной только нервной цепочки регенерации головного конца, естественно, не происходит и у конца оставшейся части нервной цепочки из-за отсутствия там открытой раны.

Аналогичные опыты были проведены с водными олигохетами *Lumbriculus* и *Rhynchelmis*. Довольно известный факт возникновения добавочных головных или хвостовых концов при нанесении

этим червям боковых ранений, как оказалось, объясняется влиянием со стороны нервной системы. Боковые регенераты образуются только в том случае, если при ранении повреждена или разорвана нервная цепочка; регенерат непременно возникает в месте разрыва нервной цепочки (рис. 104). Иногда на месте боковой раны возникает два регенерата; исследование показывает, что в этих случаях один из них головной, другой — хвостовой. В этих случаях от головного конца нервной цепочки возникает хвостовой, а от ее заднего конца — головной регенерат, т. е. с нарушением целостности нервной системы целостность организма тоже нарушается (рис. 105). Иначе говоря, на повреждение нервной системы организм реагирует как на ампутацию части тела, и формативное раздражение в этом случае оказывается тем самым, которое необходимо и достаточно для стимуляции образования регенерата (Hafner, 1934; Жинкин, 1935). Отсюда видно, что для включения регенеративного процесса стимулы со стороны нервной системы имеют чрезвычайно существенное значение.

Авель (Avel, 1932) и Бэйли (Bailey, 1939), модифицировав опыт Моргана, получили передние регенераты на раневой поверхности сегментов, лишенных нервной цепочки. Опыты ставились следующим образом: посредством разреза на брюшной стороне тела нервная цепочка обнажалась на протяжении 5—7-го сегментов, затем перерезалась у переднего края 5-го сегмента и обнаженный ее кусок позади разреза заправлялся передним концом назад в полость тела под кишечник в виде петли. Таким образом, 5—7-й сегменты оказывались лишенными нервной цепочки. После этого производилась ампутация 5 передних сегментов. В этих условиях примерно половина оперированных животных восстанавливала передние сегменты, подчас весьма совершенно. Вероятно, это объясняется тем, что прилегающие к ране сегменты все же сохраняли иннервацию от сзади лежащих сегментов. Такое предположение согласуется с тем, что известно по поводу

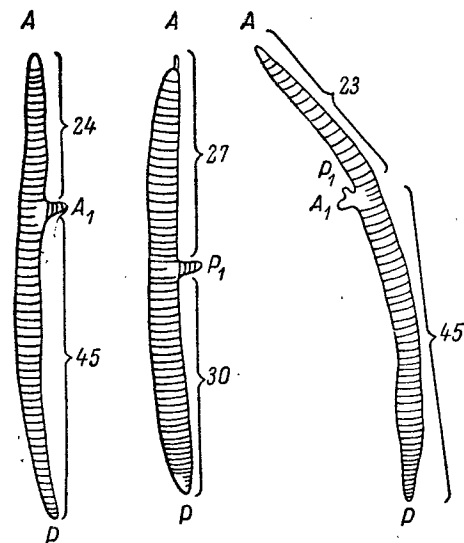


Рис. 104. Боковые регенераты у *Lumbriculus* при перерезке нервной системы. По: Жинкин, 1935.

A — передний конец тела, P — задний. A<sub>1</sub> и P<sub>1</sub> — головной и хвостовой регенераты. Цифры — количество сегментов спереди и сзади от нанесенной раны.

трофического влияния нервной системы при регенерации позвоночных.

Значение иннервации органов для возможности регенерационных процессов известно и у членистоногих. У ракообразного *Asellus* регенерация торакальных конечностей при условии повреждения нерва выше ампутационной поверхности происходит

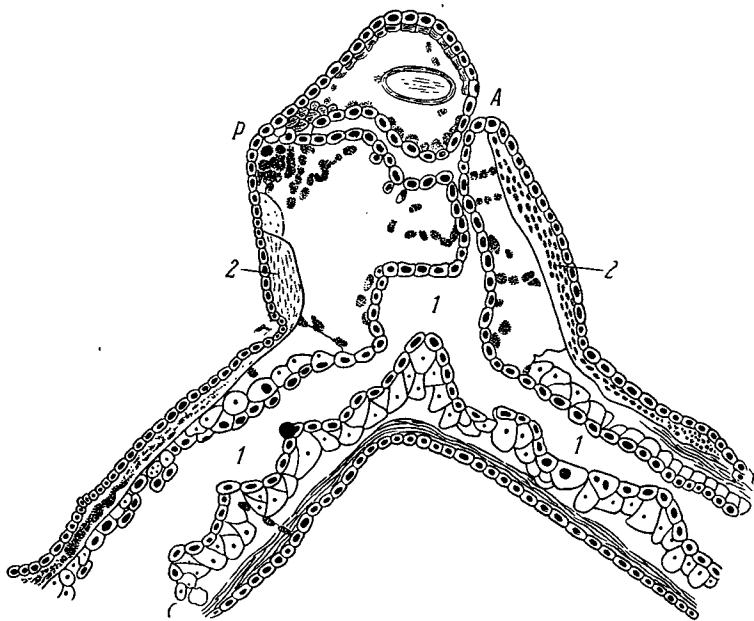


Рис. 105. Разрез через двойной регенерат, показанный на рис. 104 справа. По: Жинкин, 1935.

1 — кишечник; 2 — нервная система; А — передний регенерат; Р — задний. От заднего конца нервной цепочки регенерирует голова, и наоборот. У хвостового регенерата скопленные неоплазмы.

лишь после того, как нерв регенерирует и ткань возле раны получит вновь нормальную иннервацию (Needham, 1945a, 1945b).

Те же самые отношения обнаружены у позвоночных: денервированные конечности хвостатых амфибий после ампутации не восстанавливаются. Конечность регенерирует только после того, как в нее вращут перерезанные нервы. В этом отношении особенно поучительны опыты Гюйено (Guyénot, 1927). Он провел на тритоне опыты с так называемой девиацией нервов конечностей. Нерв конечности обнажается, отпрепаровывается на известном протяжении и после перерезки дистального конца вкладывается под кожу на некотором расстоянии от основания конечностей. В том месте, куда отведен дистальный конец нерва конечности,

появляется регенеративная почка, из которой возникает конечность. При этом возникает именно та конечность, которая иннервируется девирированным нервом, т. е. в случае девиации *n. brachialis* — передняя конечность, а в случае девиации *n. ischiadicus* — задняя. У многих амфибий это легко определить, так как у них задние конечности отличаются от передних по числу пальцев (на передней конечности 4 пальца, на задней — 5). Однако дальнейшие опыты обнаружили, что влияние нервной системы здесь не является решающим; во всяком случае появление конечности, а не какого-то другого органа зависит, в первую очередь, от свойств того ареала, в который девирирован нерв. Если обнажить нерв задней конечности на большем протяжении, вложить его под кожу хвоста и зашить рану, то в том месте, где нерв оканчивается, возникает регенерат, но в этом случае образуется уже не регенерат конечности, а добавочный хвост. Следовательно, если произвести девиацию нервов конечностей в область хвоста, то там обнаруживаются детерминирующие влияния совсем иного рода. В связи с этим и формативный процесс, начинающийся под стимулирующим влиянием девирированного нерва, получает совсем иное направление.

С совершенно аналогичным явлением мы сталкивались, когда была речь об организаторах. Организатор испытывает влияние места, в которое он пересажен, при регенерации тоже можно наблюдать детерминирующие местные влияния. Эти и аналогичные явления легли в основу представления об «ареалах регенерации». Однако вопрос о действии нервной системы как формативного раздражителя решается не так просто. Есть данные, что девиация нервов с передней конечности амфибий под кожу в области спины дает все же добавочную конечность (Locatelli, 1928); другие исследователи не получили при постановке такого опыта ни образования конечностей, ни добавочного хвоста, наблюдалось только разрастание спинного плавника.

Имеются довольно обширные исследования по выяснению вопроса, какая именно часть нервной системы является активной в смысле формативных раздражений. Некоторые авторы считают, что главная роль при морфогенетических процессах принадлежит вегетативной нервной системе (Вейс). При помощи перерезки корешков спинномозговых нервов, иннервирующих конечности у амфибий, можно достигнуть того, что в конечности сохраняется лишь одна вегетативная иннервация. В этих случаях оказывается, что регенерация все-таки происходит, несмотря на отсутствие в конечности чувствительной и двигательной иннервации. Впрочем, этот вопрос не может считаться окончательно решенным ввиду больших технических затруднений при постановке такого рода опытов. Однако он очень важен, так как его решение могло бы пролить свет на природу влияния нервной системы на формативные процессы. В самом деле, если бы оказалось, что здесь играет роль именно вегетативная нервная система, это говорило бы

в пользу того, что влияние нервной системы имеет трофический характер, т. е. нервная система регулирует интенсивность обмена веществ в тканях: эта сторона ее деятельности и называется трофической функцией. Если конечность денервирована, то ткани, лишённые трофического действия вегетативной нервной системы, находятся в депрессивном состоянии и лишаются возможности регенерировать. В таком случае значение нервной системы при формативных процессах надо трактовать не как влияние раздражителя, а как влияние одного из факторов, обеспечивающих условия нормальной жизнедеятельности тканей. При таком толковании эффекты выключения нервной системы имеют лишь вторичный характер, но, с другой стороны, нельзя забывать, что и вегетативная нервная система, помимо трофической функции, играет в организме роль раздражителя в различных физиологических процессах; такую же роль она может играть и в формативном процессе. Наконец, вегетативная нервная система может оказывать тормозящее влияние на процессы роста, что установлено у млекопитающих. Перерезка шейного симпатического нерва (n. sympathicus) влечет за собой усиленный рост волос и зубов на оперированной стороне. При операции у щенят коренные зубы оперированной стороны могут превосходить нормальные размеры в 3 раза (Nemsoglu). Однако пока не совсем ясно, как нужно толковать этот факт: одни считают, что это явление вторичного характера и вызывается расширением сосудов на оперированной стороне (симпатический нерв суживает сосуды) и что причиной ускоренного роста является, следовательно, более обильное кровоснабжение; другие считают более вероятным первичное тормозящее влияние симпатического нерва на рост (Schilf, 1926).

В этом отношении очень интересны опыты с перерезкой нервов, иннервирующих органы химического чувства. У высших позвоночных эти органы представлены вкусовыми почками в языке, а у рыб — органами боковых линий, расположенными в голове и вдоль всего тела. При перерезке лицевого нерва, который иннервирует органы боковой линии у рыб (*Amiurus*), наблюдается дегенерация органов боковой линии и чувствительных органов в усах (Olmsted, 1920). Эти органы представляют собой комплексы эпителиально-чувствительных клеток и имеют форму линзы или луковички; к каждому из них подходит отросток из состава волокон лицевого нерва и оплетает чувствительную луковичку своими конечными разветвлениями. После перерезки лицевого нерва в области головы все линзообразные органы химического чувства, иннервируемые этим нервом, дегенерируют, и на их месте ничего нельзя найти, кроме обыкновенных эпителиальных клеток. Самое интересное заключается в явлениях, которые можно наблюдать после регенерации перерезанного нерва. Если концы перерезанного нерва прилегают друг к другу, то происходит регенерация путем врастания отростков нервных клеток — осе-

вых цилиндров в дистальную дегенерированную часть нервных волокон. Можно проследить, что растущие нервные отростки входят в эпителий, пересекая базальную мембрану, и в этих местах из эпителия образуются новые органы боковой линии. Таким образом, эпителий получает формативное раздражение со стороны подростшего к нему нерва, под влиянием которого его клетки превращаются в чувствительные элементы.

Дальнейший анализ этого явления был проведен на высших позвоночных (кошках) в лаборатории Б. И. Лаврентьева (Лашков, 1934). У млекопитающих органы химического чувства размещаются в эпителии слизистой оболочки языка (вкусовые почки) и иннервируются IX парой черепных нервов (n. glosso-pharyngeus). При перерезке этого нерва дистальная часть его дегенерирует, и вслед затем все вкусовые почки в языке исчезают; после регенерации перерезанного нерва вкусовые луковички образуются заново совершенно так же, как это происходит у рыб. Интересны дальнейшие опыты: если перерезать языко-глоточный нерв (IX пара) и к его дистальному концу пришить проксимальный конец перерезанного n. hypoglossi, т. е. подъязычного нерва (XII пара черепных нервов), то после регенерации область языка оказывается иннервированной совершенно атипически; по пути дегенерировавшего нерва IX пары выросли нервные отростки XII пары нервов. Разветвления подъязычного нерва подрастают к эпителию языка в большом количестве, но никаких вкусовых луковичек не образуется. Блуждающий же нерв (n. vagus — X пара), врастающий в область языка после подшивания его проксимального конца к дегенерирующему дистальному концу языко-глоточного нерва, стимулирует образование вкусовых почек, как и при нормальной иннервации. Таким образом, эти опыты позволяют сделать два вывода: 1) влияние нервной системы на формообразовательные процессы может иметь несомненно характер формативных раздражений, и 2) эти раздражения могут исходить не от всех нервов в одинаковой мере. Авторы описанных опытов полагают, что различные реакции эпителия языка, с одной стороны, на врастание окончаний IX и X пары нервов (положительная реакция), а с другой — на врастание окончаний XII пары (отрицательный результат) объясняется тем, что IX и X пары черепных нервов (языко-глоточный и блуждающий) отчасти представляют собою чувствительные нервы (т. е. наряду с эффекторными содержат и рецепторные нервные волокна), а XII пара (подъязычный нерв) — чисто двигательный. Вопрос этот, однако, не совсем ясен, так как IX и X пары черепных нервов имеют смешанный характер.

Вообще данные обширной литературы по образованию периферических аппаратов возле нервных окончаний (характер чувствительных телец в различных органах, двигательные окончания на мышцах) говорят в пользу того, что специфический характер этих образований определяется не характером раздражения



со стороны нервного окончания, а свойствами реагирующей ткани; неврологи называют это «принципом периферии» (Федоров, 1937). Таким образом, здесь вопрос решается сходным образом с проблемой организаторов: мы видели, что и там ведущую роль в смысле определения специфичности результата имеет реагирующая система. Однако надо думать, что и в вопросе о влиянии нервной системы на формирование такое признание не влечет за собой необходимости считать все импульсы, исходящие из нервной системы, идентичными. Мы уже видели, что такая «обезличка» свойств организаторов совершенно недопустима. О том же говорят и опыты по изучению импульсов, исходящих от нервной системы.

Итак, нервная система может оказывать на процессы формативного характера в эмбриогенезе и особенно при регенерации влияние трофического характера и как раздражитель. Возможно, что ввиду некоторой неопределенности самого понятия «нервной трофики» эти воздействия нервной системы могут быть лишь с трудом отличимы друг от друга на практике, хотя принципиально они совершенно различны. Во всяком случае и то, и другое воздействие отличны от функциональных стимулов нервной системы (рецепторных, двигательных, секреторных и т. д.) и представляют собою особую область деятельности нервной системы. Известно, что действие наркотиков, например, не приостанавливает морфогенетического действия нервной системы при развитии эмбрионов (Matthews, Detwiler, 1926).

Что касается самой природы воздействия со стороны нервной системы, то в настоящее время есть ряд оснований предполагать, что в этом воздействии большую роль играет выделение нервными окончаниями веществ, сходных с гормонами. Об этом свидетельствует быстрое развитие учения о так называемых нервно-гуморальных связях. Например, трофические действия вегетативной нервной системы связывают с процессом фильтрации из тела клетки по нервному волокну особых веществ. Эта фильтрация идет очень медленно по сравнению со скоростью проведения нервного возбуждения (2 мм в сутки, Parker, 1932a, 1932b). Эти данные позволяют сблизить морфогенетическое воздействие со стороны нервной системы с действием химических возбудителей (организаторы, гормоны).

### 3. ФАКТОРЫ ИНОГО ХАРАКТЕРА

В этой главе мы разбираем факторы развития, играющие роль раздражителей, так как придаем особенно важное значение подходу к явлениям развития как реактивным ответам живых систем всевозможных порядков на разного рода воздействия. Конечно, это не единственный подход. Можно, например, рассматривать разного рода элементарные процессы («средства развития» по Дришу) как непосредственные агенты формирования. С самого начала существования механики развития в работах

этого направления не было недостатка. Интересная книга Д'Арси Томпсона (Tompson d'Arcy, 1942) является лучшим образцом попытки представить основные процессы формообразования в виде результата непосредственного воздействия механических сил: поверхностного натяжения, свойств поверхностных мономолекулярных пленок, гидродинамических и капиллярных сил, адсорбции, подсыхания и т. д. Но он рассматривает органические формы почти исключительно в их окончательном виде, почти не затрагивая способов, которыми осуществляются в природе процессы их развития. Рассматривая уже закончившийся процесс и обращая при этом внимание преимущественно на геометрически правильные формы, он теоретически строит системы механических сил, которые должны привести тело к данной форме при гипотетических допущениях о его гомогенности, эластичности, упругости и т. д. Даже самого поверхностного знания эмбриологии достаточно, чтобы признать эти допущения совершенно неверными: в природе процессы формообразования идут совсем другими путями. Но тем не менее, если понимать указания Д'Арси Томпсона в том смысле, что процессы формообразования идут так, как если бы они были обусловлены действием механических сил на гомогенное твердое тело, т. е. что реальный процесс как бы имитирует механическую обусловленность, то они приобретают серьезный теоретический интерес. Поэтому его книга, вообще счастливо избежавшая наивного примитивизма, типичного для такого рода исследований, имеет большой интерес для эмбриолога.

Оставляя в стороне этого рода подход к изучению развития, равно как и попытки сделать отправной точкой исследования химию эмбриогенеза (Needham, 1942) или некоторые физические явления, как-то диффузию (Rashevsky, 1938), все же коснемся некоторых вопросов о действии механических и других факторов, несколько выходя из рамок рассмотрения факторов развития как раздражителей.

Самые различные факторы могут играть роль в развитии. Возможно, что контакт между отдельными зачатками, как таковой, является достаточным для того, чтобы вызвать тот или иной формативный эффект (Иванов, 1939). Мы пока не знаем, каким образом должно быть расшифровано это действие «контакта», для этого вопрос еще недостаточно изучен. Очень вероятно, что химические раздражители здесь, как и в случае «раневого раздражения», играют не последнюю роль. Однако, разумеется, нет никаких оснований придавать химическим возбудителям универсальное значение. Наоборот, мы можем указать на формативные влияния несомненно иного характера.

По-видимому, очень важную роль в образовании ряда структур во время формативного процесса играет ультраструктура внутренней среды. В этом отношении интересны опыты Вейса с культурами тканей вне организма. Культивирование тканей

вне организма производится обыкновенно в свернувшейся плазме крови. Например, рост культуры клеток соединительной ткани (фибробластов) происходит соответственно направлениям трабекул свернувшейся плазмы крови. Если культура ставится обыкновенным способом, то рост ткани происходит равномерно по всем направлениям и никаких преимущественных направлений роста там заметить нельзя. Вейс сделал замкнутые фигуры разной формы из тонких стеклянных капилляров (трех- и четырехугольники) и опускал их в жидкую плазму крови (рис. 106). На них образовывалась пленка жидкости, кото-

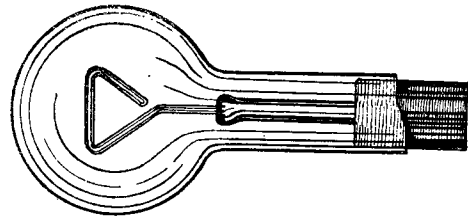


Рис. 106. Приспособление для культивирования тканей на рамках в натянутой пленке. По: Weiss, 1929.

рая на воздухе свертывалась (превращалась в желе). При коагуляции происходит сокращение объема, и пленка оказывается натянутой. При этом, естественно, степень ее натяжения в различных направлениях оказывается неодинаковой. Распределение натяжений в коллоидной пленке зависит от формы стеклянного каркаса. Например, в каркасе треугольной формы натяжение оказывается максимальным по линиям, которые соединяют центр треугольника с серединами его сторон. Внутри этой пленки (до ее свертывания) помещается кусочек соединительной ткани. Когда начинается рост фибробластов, можно заметить, что он идет не по всем направлениям с одинаковой скоростью; образуются как бы три потока клеток, идущих по направлению наибольшего натяжения (рис. 107). Вейс заключает, что в коллоидной пленке свертывающейся плазмы крови появляется ультраструктура, определяемая расположением коллоидных частиц соответственно направлениям максимального натяжения. Вследствие этого создаются условия, в которых движения клеток культуры ткани облегчаются в одних направлениях и затрудняются в других. Эти опыты имеют большое значение; они делают вероятным предположение, что при образовании ряда тканей, элементы которых ориентированы в определенном направлении, например сухожилий, мышечной ткани и т. д., имеет значение этот фактор. Если промежуточное вещество, в котором находятся мезенхиматозные клетки или миобласты, приобретает благодаря неравномерному натяжению ориентированную по определенному направлению ультраструктуру, то клетки или волокна, ими выделяемые, располагаются соответственно этой ультраструктуре. В отношении гистогенеза сухожилий при регенерации их после перерезки имеются прямые опыты, доказывающие значение механического фактора. При разрезании ахиллова сухожилия у млекопитающих

нормальная структура в пространстве между его сшитыми концами образуется только при условии постоянного натяжения его икроножной мышцей. При перерезке мышцы сухожилие не восстанавливается (Levy, 1904). Вероятнее всего, механическое действие натяжения относится непосредственно к промежуточному веществу пространства между швами; оно заселяется фибробластами, и в нем появляются сухожильные волокна; сначала они располагаются в беспорядке, а потом, по мере того как ультра-

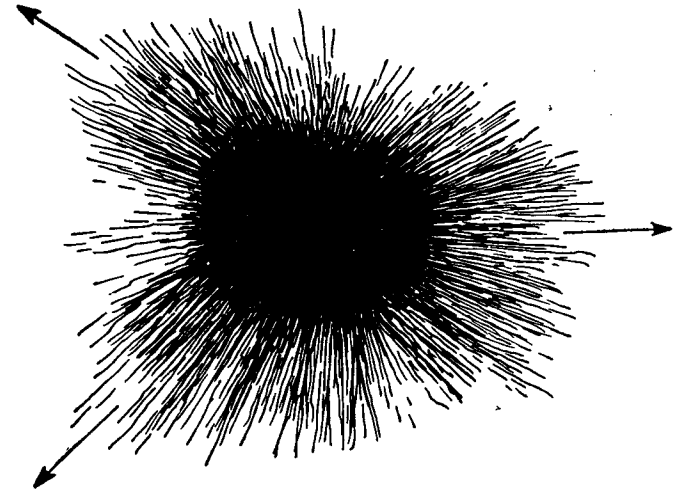


Рис. 107. Трехлучевая культура эмбриональной соединительной ткани в пленке плазмы крови, заключенной в треугольный каркас. По: Weiss, 1929. Стрелки показывают направления максимального натяжения, с которыми совпадают направления роста культуры.

структура промежуточного вещества ориентируется в направлении силы натяжения, образующиеся волокна располагаются параллельно друг другу.

Интересно указание, что при регенерации поперечно-полосатых мышечных волокон сначала образуются трубки сарколеммы, т. е. футляры мезенхиматозного происхождения, которые как бы направляют движение по ним клеток, слагающихся впоследствии в мышечное волокно симпластического строения (Gehlen, 1936—1937). Геометрически правильная структура барабанной перепонки, состоящая из двух систем волокон, из которых одна представляет собой концентрические круги, а другая — прямые, идущие по радиусам, могла образоваться под влиянием неравномерного натяжения.

Давно известен факт, что эпифизы костей (в местах сочленений) имеют чрезвычайно своеобразное строение. Например, в бедре млекопитающих и человека в эпифизах сплошная кость

(*substantia compacta*) заменяется закономерно расположенной системой балок губчатого вещества кости (*substantia spongiosa*). Расположение костных пластинок соответствует направлению и местам наибольшего давления на головку бедренной кости. Таким образом, при образовании головки кости как бы решается задача построить наиболее прочное сооружение с наименьшей

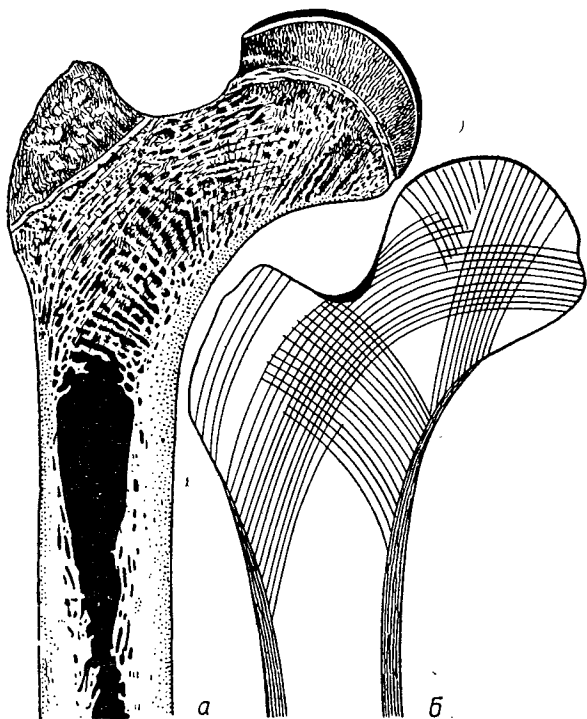


Рис. 108. Структура эпифиза бедренной кости человека. По: Wolff, 1892.  
а — продольный распил кости, б — линии максимального натяжения при нагрузке сверху.

затратой материала (рис. 108). Головка большой берцовой кости построена по тому же принципу, по которому строятся фермы железнодорожного моста; и механически, и экономически наиболее целесообразными являются не сплошные металлические фермы, а решетка из балок. Еще более близкой аналогией является конструкция подъемного крана. Оказывается, что такого рода техническая задача решается природой при образовании эпифиза кости. При срастании костей после переломов часто образуются анкилозы, т. е. искривленные сращения кусков кости под углом; получается подобие сустава, но, конечно, неподвижного. При этом на месте сращения образуется костная ткань из балок, сходных в отношении их расположения с эпифизарными балками

(рис. 109). Можно думать, что и здесь давление играет аналогичную роль.

Эти и другие факты послужили в свое время для В. Ру основой его теории функционального приспособления. Заметим лишь, что, как теперь можно считать установленным, значение функции как таковой в качестве непосредственного фактора развития в эмбриогенезе и при регенерации весьма ограничено.

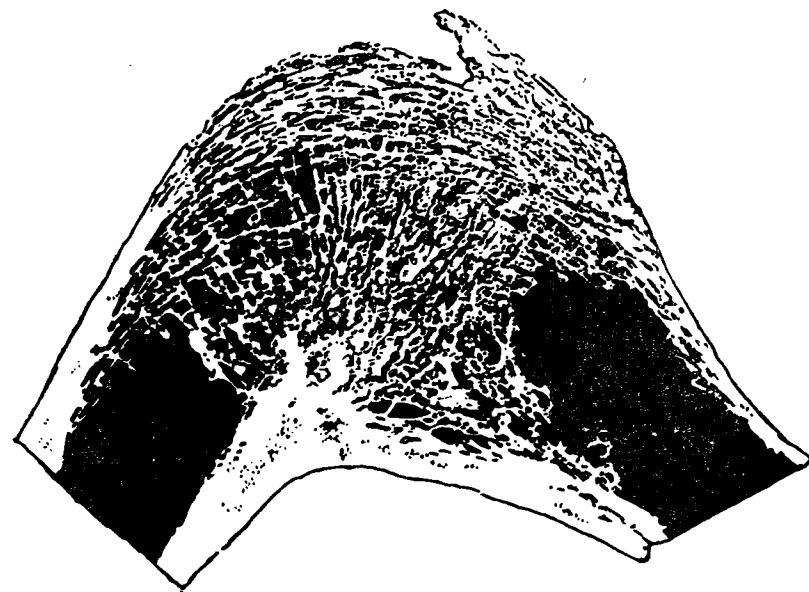


Рис. 109. Неподвижное костное сращение (анкилоз) бедра и голени человека после перелома. По И. Вольфу из: Dürken, 1928.

Продольный распил. Бедро — слева, голень — справа. Образовалась система из дугообразных балок и перпендикулярных к ним костных пластинок в соответствии с направлениями наибольшего давления и натяжения.

Дело сводится по преимуществу к ускорению темпа роста и увеличению размеров усиленно функционирующих органов, что является, несомненно, регулятивной реакцией. Что же касается образования разобранных только что структур сухожилия, кости и т. д., то главные черты этих структур уже детерминированы в предфункциональный период. Румблер, Трипель и многие другие авторы полагают, что архитектура эпифизов костей автономна и независима от функции. Меррей и Дж. Гексли (Murray, Huxley, 1925) показали, что форма суставов хрящей конечностей цыпленка развивается вне всякой зависимости от функции: изолированные зачатки хряща при пересадке в аллантоис развиваются и образуют суставы нормального строения (рис. 110). После изложенных опытов Вейса этому вопросу можно дать

несколько иное освещение. Неоднородное натяжение и ультраструктура в основном веществе могут возникнуть независимо от функции и притом в предфункциональный период. Причины неоднородного давления или натяжения могут быть иного характера: неравномерный рост, давление со стороны соседних зачатков и т. д.

Так или иначе, элементарные факторы механического характера могут играть серьезную роль в формативных процессах.

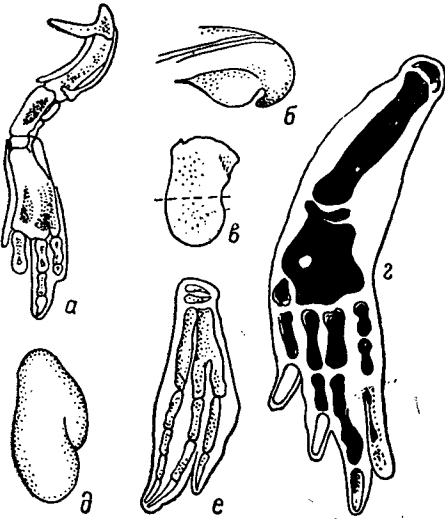


Рис. 110. Независимое развитие частей зачатка задней конечности зародыша цыпленка при пересадке их в хорио-аллантоис. По Меррею из: Гексли, де Бер, 1936.

а — целая конечность, развившаяся после трансплантации зачатка целиком на стадии, обозначенной б; з — дистальная часть конечности, развившаяся из половины зачатка (е); пересадка еще меньшей дистальной части зачатка (д) приводит к образованию одной стопы (е).

Они должны быть учтены и во многих других случаях, например при формативных процессах, происходящих в эпителиальных пленках, которые, как правило, находятся в состоянии сильного натяжения. Причинами натяжения могут быть механическое давление изнутри или снаружи, осмотическое давление жидкости внутри полостей, поверхностное натяжение, и т. д. Развитие всех Amniota, начиная со стадии гастрюляции, проходит в условиях сильно растянутых эпителиоподобных пластинок: у птиц — на поверхности желтка, у млекопитающих — на поверхности желточного пузыря. При пересадке целых зародышевых дисков ненасыщенного куриного яйца в аллантоис происходит развитие отдельных органов, но они расположены в хаотическом беспорядке (Блинов, 1938). В значитель-

ной мере это объясняется отсутствием натяжения пленки. Оказалось, что условия натяжения необходимы также при развитии конечности тритона. В эксплантатах зачатки конечностей, вынутые на стадии хвостовой почки, не развиваются. Но если те же зачатки эксплантировать, растянув их предварительно на индифферентном материале, они образуют типичные конечности с пальцами и скелетом (Полежаев, 1938). Вероятно, условия натяжения и характер этого натяжения имеют большое значение; во многих случаях этот момент пока еще мало учитывается эмбриологами.

Механические факторы этого характера в большинстве случаев нужно отнести к группе условий развития; их нельзя отнести

к раздражителям. С примерами механических воздействий как раздражителей мы сталкиваемся довольно редко. Сюда может быть отнесен опыт вложения в бластоцель кремнезема и каолина, вызвавших нейроидные образования (Okada, 1938), а также, может быть, опыт Б. И. Балинского (1927а) с введением кусочков целлодина под кожу боковой части тела зародышей тритонов. Их действие сходно с действием организаторов; на месте пересадки возникает добавочная конечность. В более простых морфогенетических реакциях механические раздражители играют большую роль. Они оказываются достаточными стимулами для реакции воспаления в соединительной ткани (введение внутрь тканей любого инородного тела вызывает процесс воспаления). Давление оказывает раздражающее действие на рост кожного эпителия, что приводит к усиленному отложению ороговевающих клеток, т. е. образованию мозолей и т. д. Очень вероятно, что механическое повреждение трансформируется в химическое раздражение, т. е. влечет за собой выделение веществ, действующих в качестве химических раздражителей.

Близко к механическим факторам стоит действие силы тяжести. Ее действие как формативного раздражителя имеет наибольшее значение у растений (положительный и отрицательный геотропизм). У животных действие силы тяжести сказывается преимущественно у сидячих форм. В опытах Леба по регенерации гидроидов *Antennularia* при переворачивании срезанной веточки колонии на апикальном конце вместо гидрантов образовывались ризоиды. На базальном конце, где ожидалось образование ризоидов, начинает расти веточка колонии с гидрантами (рис. 111). Аналогичные данные, полученные Чайлдом в опытах с гидроидом *Corymorpha*, толкуются им иначе. Он полагает, что образование ризоидов происходит в местах с недостаточным снабжением кислородом, а в местах ранения, хорошо снабжаемых кислородом и имеющих высокий уровень обмена веществ, возникает обра-

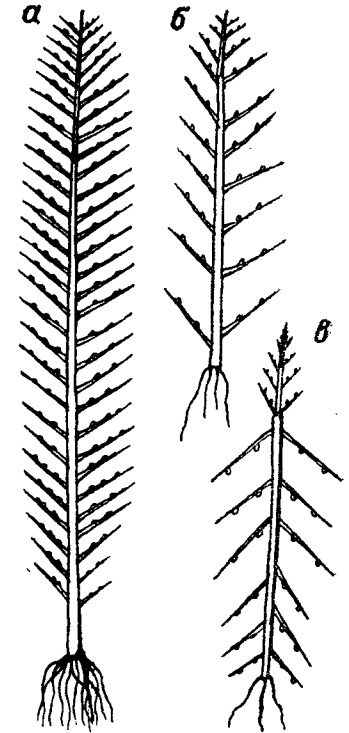


Рис. 111. Рост колонии гидроида *Antennularia*. По Ж. Лебу из: Korschelt, 1926.

а — колония гидроида с ризоидами; б — кусок, вырезанный из середины колонии, рост в обычных условиях; в — рост куска колонии, повернутого базальным концом кверху; образование полиярности под действием силы тяжести.

ние полярности и новая верхушечная (апикальная) точка. Однако возможно ли в этих явлениях совершенно исключить локализирующую роль силы тяжести, остается неясным.

В литературе по механике развития долго дискутировался вопрос о значении силы тяжести для определения направления первой борозды дробления. Например, у амфибий первая борозда дробления проходит всегда вертикально; однако еще Ру доказал, что направление первой борозды дробления детерминирует не сила тяжести, а внутренняя структура яйца, благодаря которой вегетативный полюс всегда оказывается обращенным книзу. Им был сконструирован прибор, в котором яйца лягушки помещались в узкие трубки, что не позволяло им обращаться вегетативным полюсом книзу; трубки прикреплялись по радиусам подвижного колеса, которое автоматически приводилось в медленное движение. Сила тяжести была, таким образом, исключена; тем не менее дробление протекало совершенно нормально, и первая борозда шла от анимального полюса к вегетативному. Но у морских ежей веретено первого дробления яйца становится под определенным углом к горизонту — около  $45^\circ$ . При любом положении полюсов яйца направление первого веретена дробления остается тем же самым в отношении горизонта (Giglio-Tos, 1926). Это указывает на значение силы тяжести.

Из других раздражителей отметим электрический ток, который может иметь значение формативного раздражителя. Направление роста отростков нервных клеток в культуре ткани, по-видимому, зависит от электрического тока. Если пропускать через культуру нейробластов очень слабый электрический ток в  $2 \cdot 10^{-9}$  (2 миллиардных) ампера, то отростки нервных клеток растут в направлении к аноду или катоду (Ingvar, 1919—20; Peterfi, Williams, 1933). Столь слабые электрические токи действительно обнаружены в организмах. Они обнаружены и в зародышах; например, оказалось, что между полюсами яйца лягушки существует разность потенциалов (Дорфман, 1936). Можно допустить, что биоэлектрические токи в некоторых случаях оказывают влияние на направление роста и движения клеток в морфогенезе.<sup>9</sup>

Наконец роль формативного раздражителя играет также лучистая энергия. В этом отношении наиболее интересным является учение о митогенетических лучах, открытых А. Г. Гурвичем. Они представляют собою ультрафиолетовые лучи, длина волны которых лежит в пределах 180—240 нм. При воздействии на клетку ничтожных доз митогенетических лучей промежуток времени между ее последовательными делениями сокращается. Это происходит в силу того, что клетка, уже готовая к делению, приступает к нему лишь после того, как получит соответствующее раздражение. Адекватным раздражителем для акта деления клетки

и является митогенетическое излучение. Источником этого излучения служат различные химические реакции в организме (окислительные реакции, гликолиз, распад жиров и т. д.); таким образом, это излучение является хемолуминесценцией. К митогенетическому излучению оказывается способным большинство тканей растений и животных, поэтому клетки развивающегося организма находятся, как правило, в среде, освещенной ультрафиолетовыми лучами. Активными в отношении биологического действия оказываются столь ничтожные количества лучистой энергии, что обнаружить их помимо биологического эффекта (обычным «детектором» митогенетического излучения служат суточные культуры дрожжевых клеток) можно только при помощи особой физической аппаратуры (электронные счетчики). Большие дозы дают повреждающий эффект. Влияние митогенетических лучей на деление клеток обнаружено в зародышах иглокожих, амфибий, цыпленка, а также при регенерации конечностей и хвостовых плавников у амфибий.

Мы не имеем возможности остановиться на митогенетическом излучении подробнее и отсылаем читателей к имеющейся литературе по этому вопросу. Значение взглядов А. Г. Гурвича на деление клеток исключительно велико. Они не противоречат совершенно правильному убеждению, что деление клетки это — акт, с необходимостью обусловленный совокупностью всех ее предшествующих состояний. Эту закономерную смену состояний можно считать развитием и с полным основанием назвать ее онтогенезом клетки (как это сделано Б. П. Токиным), так как клетка несомненно живая единица (по-гречески *он*, *ontos* — сущий). На этой точке зрения стоит и А. Г. Гурвич, считая митоз морфогенетическим актом. Этот морфогенетический акт, с одной стороны, является результатом ряда внутренне присущих свойств клетки и ее предшествующего развития (фактор готовности), а с другой — стимулирующего импульса в виде специфического раздражителя (фактор осуществления). Таким раздражителем служат слабые дозы ультрафиолетовых лучей. А. Г. Гурвич назвал эффект действия митогенетических лучей индукцией, сделав это еще в те годы, когда в механике развития понятие индукции не было популярно и это слово имело несколько неопределенный смысл (с. 68). Сравнивая теперь эмбриональную индукцию в смысле Шпемана и механизм деления клеток, невозможно отрешиться от мысли, что принципы каузального обоснования обоих явлений тождественны. Концепция А. Г. Гурвича означает, что митоз, играющий столь важную роль в размножении и развитии, не только морфогенетический акт, но акт, не имеющий принципиальных различий с прочими актами развития. Эмбриональные зачатки должны пройти известный путь развития, чтобы приобрести «готовность» для восприятия действия индуктора; последний же равнозначен «фактору осуществления». Точно так же при каузальном рассмотрении деления клеток можно различать реагирующую

<sup>9</sup> См.: Волькенштейн М. В. Молекулярная биофизика. М., «Наука», 1975. 616 с. (Прим. ред., — А. К.).

систему и индуктор, как и в других морфогенетических процессах. Но здесь стимулирующий агент детерминирует только срок наступления того, что должно произойти, т. е. митоза, тогда как в феномене организаторов лабильная эктодерма гаструлы плюрипотентна и индуцирующее действие детерминирует одну из нескольких возможных реакций.

#### 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из изложенных данных можно видеть, что так называемое зависимое развитие, или коррелятивная дифференциация, представляет собой чрезвычайно обширную и довольно пеструю группу явлений. Они могут протекать различно у разных организмов; но они характерны для всех них, равно как для всех этапов и стадий развития, от самых начальных и до самых поздних. Мы можем сказать, что зависимое развитие, основывающееся на коррелятивной связи между частями развивающегося организма, является основным принципом развития, который можно формулировать на основании всех имеющихся данных следующим образом: индивидуальное развитие в самом своем существе есть реактивный процесс. Другими словами, мы должны трактовать развитие как цепь физиологических реакций, в каждой из которых мы можем различить, с одной стороны, раздражитель, а с другой — реагирующую систему.

В литературе имеются довольно сложные системы для разграничения различных соотношений между частями развивающегося организма. В. Ру (Roux, 1895—1912 гг.) под раздражением понимает только факторы, определяющие время начала и масштабы реакции, и то не все, а лишь такие, интенсивность действия которых определяет интенсивность или другие параметры реакции; таким образом, раздражителям Ру приписывает как обязательное свойство наличие хотя бы какого-нибудь количественного соответствия между раздражением и реакцией. Если такого количественного соотношения нет, то Ру называет воздействие, определяющее время наступления реакции и ее размеры, разрешающим фактором (например оплодотворение). Если фактор, кроме величины конечного продукта, определяет и его качественный характер, то Ру в отличие от раздражителя называет его дифференцирующим фактором. Последние лишь и имеют значение в зависимом развитии, тогда как раздражители фигурируют лишь при автономном развитии, причем и здесь Ру различает автономную дифференциацию под действием раздражений (*Reizungsselbstdifferenzierung*) от таковой под действием разрешающих факторов (*Auslösungsselbstdifferenzierung*). Дюркен (Dürken, 1928) для соотношений между частями при развитии построил очень сложную систему, в которой он различает: 1) корреляции (взаимодействие частей), 2) конъюнкции (одновременная зависимость различных компонентов от общего фактора), 3) реляции (односторонняя за-

висимость). Каждая из этих групп соотношений в свою очередь разбивается на ряд подчиненных.

В нашей формулировке вся сложность подразделений формативных воздействий в пределах организма покрывается понятием раздражения. Этим утверждается только принципиальная возможность выражать принципы развития на языке, общем для всей физиологии. Мы видели, что раздражители могут обладать разной степенью специфичности, т. е. различные раздражители в одной и той же системе могут вызывать качественно различные результаты. Но в первую очередь специфический результат каждой морфогенетической реакции зависит от свойств той системы, на которую действует раздражитель.

Раздражители во многих случаях могут быть заменены другими, но это само по себе еще не говорит против специфичности раздражения в норме. Здесь мы должны, как почти во всех других случаях наших рассуждений, посмотреть, нельзя ли привести явление развития к схемам, уже известным в общей физиологии.

Физиологи при изучении явлений раздражения вводят понятие об адекватных раздражениях. Эти раздражения характеризуют нормальную деятельность органа. Все прочие раздражители, вызывающие данный эффект в экспериментальных условиях, носят название неадекватных. Если мы возьмем орган, приспособленный для восприятия какого-либо определенного вида раздражения, например орган зрения, то, заменяя световое раздражение другими видами раздражения (электрическим, механическим и т.д.), можно получить эффект возбуждения. Тем не менее свет является для глаз раздражителем совсем особого рода. Порог раздражимости сетчатки по отношению к свету гораздо ниже, чем по отношению ко всем другим видам раздражения. Кроме того, сколь угодно сильное, но не адекватное раздражение не может вызвать ничего, кроме ощущения однородного света. Оно способно вызвать лишь самый грубый эффект, тогда как световое (адекватное) раздражение открывает возможность использования тончайших свойств сетчатки, т. е. использование зрительного аппарата для получения качественно чрезвычайно сложных ощущений.

Схема, предложенная для функциональных раздражений, вполне приложима к раздражителям формативным. Например, рассматривая характер действия организаторов, мы могли убедиться, что организатор, который действует в норме, может быть заменен разными химическими веществами, а возможно, в некоторых случаях и механическими раздражителями. Но нужно помнить, что эффекты воздействия мертвых и живых организаторов не вполне тождественны.

Большая часть агентов, производящих индукционный эффект, должна быть взята в такой большой дозе, что можно думать о повреждающем их действии, которое трансформируется в раздражение при помощи промежуточных звеньев процесса. При этом

результат индукции получается качественно более бедный и сопровождается разнообразными аномалиями. Это — неадекватные раздражители. Ничтожные дозы канцерогенных веществ, которыми индуцируется медуллярная трубка (в десятки тысяч раз меньше, чем других веществ), позволяют предполагать, что эти вещества близки к адекватным раздражителям, но качественная бедность получаемых результатов допускает различные толкования. Так или иначе, адекватными раздражителями в данном случае являются те, которые действуют при нормальном развитии. А ответственная их имитация особенно затруднена тем, что живые организмы сами изменяются во время развития и не только воздействуют на другие части, но и сами испытывают воздействие со стороны живых соседних частей.

В этой главе был показан ряд категорий реактивных ответов морфогенетического характера на раздражения. Нами далеко не исчерпано многообразие относящихся сюда явлений. Нашей целью было показать универсальность этого подхода к развитию на любых его стадиях и в любых формах. Все сказанное относится к «зависимому развитию» по терминологии В. Ру, чем подчеркивается удельный вес этого типа развития в морфогенезе. Автономное развитие с этой точки зрения несколько не теряет своего значения. Автономия сопровождает зависимость всюду и не менее универсальна, чем последняя. Развитие всего организма в целом безусловно автономно. Эта автономизация (индивидуализация) совершается в какой-то самый ранний период развития — при половом размножении в зачатковой зоне гонад, а при бесполом — на стадии морфологически еще невыраженной почки. Но внутри системы все части всегда более или менее зависимы друг от друга. Далее, для развития в высшей степени характерна автономизация отдельных частей организма (бластомеров, зачатков, органов, антимеров и т. д.). При далеко заходящей автономизации достигается состояние мозаичности структур, характеризующее критические периоды, в течение которых происходит окончательная детерминация. Детерминация как завершение ответной реакции на раздражитель неизбежно сопровождается приобретением автономии. Но внутри автономизованной части развитие сохраняет зависимый, т. е. реактивный характер. В ходе развития достигается все большее и большее расчленение организма на включенные друг в друга морфологически и физиологически обособленные части с относительной независимостью развития. Параллельно с дифференциацией идет интеграция, благодаря чему мозаичные структуры оказываются временными. Возникают новые коррелятивные связи иного характера благодаря тому, что дифференцирующийся организм получает для этого новые ресурсы в виде нервной системы, гормонов и т. д. Таким образом «автономия» и «зависимость» — это принципы, пронизывающие насквозь все развитие; они взаимно охватывают и дополняют друг друга, хотя и являются антагонистами.

Напомним, что те же отношения между автономией и зависимостью наблюдаются не только в пространственном разделении организма на части и во временном — на фазы развития, но и при параллельно идущих процессах развития в одном и том же пункте и в одно и то же время. Мы уже много раз встречались с факторами, свидетельствующими о том, что рост, органологическая дифференциация, цитоморфозы, выделение разного рода межклеточных веществ, всевозможные физиологические процессы и т. д. идут параллельно в одном зачатке и в одно и то же время. Все они находятся в теснейшей зависимости друг от друга, причем обычно наблюдается относительное преобладание того или другого из них в разные периоды или на разных фазах развития. Но в то же время они в большей или меньшей мере автономны, так как между ними нет полной корреляции и нормальная связь между ними во времени может быть нарушена экспериментальным вмешательством. Мы видели, что рост и разные виды дифференциации могут быть оторваны друг от друга искусственным вмешательством. То же нужно сказать о возможности разрыва связи между органогенной дифференциацией и цитоморфозами и т. д. В пределах цитоморфозов оказалось, что деление ядра и клеточного тела — в значительной мере автономные процессы (Harvey, 1936—1946 гг.), равным образом, например, образование ресничек и деление. В то же время не может быть сомнений в том, что все эти процессы в нормальном развитии находятся в теснейшей зависимости, чем только и объясняется закономерный его ход.

Точка зрения, рассматривающая развитие как реактивный процесс, не охватывает всей проблемы морфогенеза, как было сказано в начале этой главы. Но эвристическая ценность и перспективность этой точки зрения вне сомнений. Именно эта точка зрения подняла механику развития на новый, более высокий уровень. Она же дает возможность ввести феномен организаторов в рамки представлений общей физиологии. Она сближает также проблему развития с проблемой нервной деятельности и поведения. Ведущим способом органогенной дифференциации является активное движение клеток (см.: Светлов, т. 1, 1978). Акты развития можно рассматривать как результат комбинированного действия раздражений и торможений. Отсюда можно видеть, как тонка грань между фактами развития и поведения.

## РАЗВИТИЕ И СРЕДА

Зародыш на любой стадии развития представляет собой живой организм, жизненные функции которого находятся в тесной зависимости от условий существования. Из окружающей его среды зародыш получает питательные вещества и кислород; условия температуры, осмотического давления, химического состава среды, водного режима, режима лучистой энергии и т. д. определяют прежде всего самую возможность жизни зародыша и его развития, а также влияют на ход последнего. Эти влияния могут быть подразделены на две группы.

1. Влияния, нарушающие нормальный ход развития; сюда входят формативные раздражения, вредящие и модифицирующие воздействия.

2. Влияния, не выходящие за пределы физиологической нормы. Этот род зависимости развития от среды носит преимущественно количественный характер.

### 1. ЗАВИСИМОСТЬ РАЗВИТИЯ ОТ ТЕМПЕРАТУРЫ В ПРЕДЕЛАХ НОРМЫ

Мы выделяем температурный фактор по ряду оснований: зависимость развития от температуры лучше всего изучена и имеет особенно большое теоретическое и практическое значение. Следует, однако, иметь в виду, что не всегда легко выделить значение температурного фактора из комплекса факторов среды несмотря на большую мощность его действия. В экспериментах обычно необходим ряд предосторожностей, чтобы не принять за следствие изменения температуры среды те явления, которые на самом деле являются результатом изменения иных факторов, интенсивность которых зависит от температуры. Так, с повышением температуры изменяется количество кислорода в воде, влажность воздуха и т. д. В природе, конечно, происходит комбинированное действие на развитие многих факторов, изменяющихся параллельно; их выделение возможно только в условиях эксперимента.

**Температурные биологические константы.** В отношении воздействия среды на любое жизненное явление можно выделить три характерные точки на шкале изменения интенсивности каж-

дого фактора: минимальную величину интенсивности (или минимум, при котором возможно нормальное развитие), оптимум, который соответствует физиологически наиболее благоприятной интенсивности данного фактора, и максимум, т. е. верхний предел значения интенсивности, при котором развитие может совершаться нормально. Для развивающегося организма эти величины, как правило, имеют различное значение в отношении возможности сохранения жизни и возможности развития. Температурный минимум развития иногда граничит с величиной, называемой физиологическим нулем. О температурном физиологическом нуле можно говорить в тех случаях, когда скорость развития постепенно падает при понижении температуры до определенного уровня, за которым скачкообразно становится равной нулю, т. е. развитие выключается. Это наблюдается, например, у многих насекомых и у аскариды. У птиц физиологический нуль отчетливо выражен на стадии бластулы, когда яйцо откладывается; развитие возобновляется только при нагревании по достижении определенной температуры. Возможно, что физиологический нуль развития стоит близко к явлению диапаузы, т. е. означает «блокированное» состояние развивающегося организма. При понижении температуры происходит включение механизма, тормозящего развитие, что делает зародыш менее чувствительным к вредным агентам. Однако в большинстве случаев физиологический нуль не выражен, и при температурах ниже физиологического минимума развитие идет, но при этом наблюдаются аномалии.

	Температура среды, в °С		
	минимум	оптимум	максимум
Яйца			
форели	0.0	6.0—9.0	15.0
аксолотля	4.0	10.0—20.0	26
лягушки	0.0	10—20	30
<i>Lophius</i>	4.0	10.0	18
саранчи	8.0	28.0	36
курицы	25—28	38.3	40—41

В пределах физиологической нормы, т. е. между минимумом и максимумом, температура влияет прежде всего на скорость развития. Замечено также, что размеры тела и клеток зависят от температуры среды.

**Способы количественного выражения зависимости темпа развития от температуры.** Для количественного выражения зависимости темпа развития от температуры рядом авторов (Лёб, Робертсон, Петер, Гертвиг и др.) было предложено воспользоваться константой, взятой из химии, а именно так называемым температурным коэффициентом Вант-Гоффа. Вант-Гофф установил, что зависи-



мость скорости химических реакций от температуры определяется следующим образом: если продолжительность реакции (т.е. величину, обратную скорости) при температуре  $t$  обозначить  $S_t$ , а ту же величину при более высокой температуре ( $t+n$  градусов) —  $S_{t+n}$ , то указанная зависимость выразится уравнением:

$$\frac{S_t}{S_{t+n}} = a^n,$$

в котором  $a$  — константа, а  $n$  — разность температур (в градусах), играющая роль независимой переменной уравнения Вант-Гоффа. Это уравнение представляет собой экспоненциальную функцию скорости реакции от температуры. График действия температуры на скорость химической реакции, в котором по горизонтальной оси отложена температура, а по вертикальной — скорость реакции, представляет собой кривую экспоненциального типа. Оказалось более удобным прибегнуть к особому коэффициенту, выражающему ускорение реакции при повышении температуры на  $10^\circ$ , т.е.  $n$  принимается равным  $10^\circ$ . Тогда уравнение принимает вид:

$$\frac{S_t}{S_{t+10}} = a^{10} = Q_{10},$$

где  $a^{10}$  — постоянная величина, которая обыкновенно обозначается  $Q_{10}$  и называется температурным коэффициентом Вант-Гоффа. Целый ряд биологов, изучая действие температуры на скорость процесса развития, пользовался коэффициентом  $Q_{10}$ ; благодаря этому в литературе имеется богатый материал по температурным коэффициентам. Температурная зависимость, выраженная в одних и тех же единицах, дает возможность проводить сравнительный анализ, что уже является серьезным успехом в этой области.

Обычно при определении температурных коэффициентов приходится пользоваться формулой Вант-Гоффа в несколько измененном виде. Ставить опыты так, чтобы интервалы между исследуемыми температурами были каждый раз в  $10^\circ$ , практически чрезвычайно неудобно, а подчас для многих биологических объектов и невозможно. Обычно приходится брать иные интервалы между температурами. Но и в этом случае можно без большой ошибки привести полученное отношение скоростей развития к промежутку в  $10^\circ$ . Для этого может служить формула Петера (Peter, 1906), которая при помощи простых выкладок выводится из уравнения Вант-Гоффа. Если обозначить промежуток времени, в который протекает развитие при более высокой температуре, через  $S_a$ , промежуток времени, в который проходит процесс при более низкой температуре — через  $S_b$ , более высокую температуру через  $t_a$  и более низкую через  $t_b$ , то температурный коэффициент выразится в следующем виде:

$$Q_{10} = \left( \frac{S_a}{S_b} \right)^{\frac{10}{t_a - t_b}}.$$

Следовательно, по этой формуле температурный коэффициент Вант-Гоффа может быть вычислен при опытах с любыми интервалами температуры (рис. 112).

Существуют и другие способы выражения количественной зависимости скорости развития от температуры. Прибегают, например, к формуле Аррениуса, которая характеризует зависимость скорости мономолекулярной химической реакции и некоторых физических процессов от температуры. Эта зависимость довольно сложная; скорость реакции выражается при помощи величины, обозначаемой буквой  $\mu$ ; эта величина носит название температурной характеристики. Кроме того, в формулу Аррениуса входят:  $k_1$  и  $k_2$  — константы скоростей реакции при разных температурах,  $T_1$  и  $T_2$  — температуры, выраженные в градусах абсолютной шкалы, и  $e$  — основание натуральных логарифмов:

$$\frac{k_1}{k_2} = e^{\frac{\mu}{2} \left( \frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right)}.$$

В приложении к скоростям развития величины  $k_1$  и  $k_2$  могут быть заменены величинами, обратными времени развития при разных температурах ( $1/S_t$  и  $1/S_{t+n}$ ). Следовательно, при разнице температур в  $10^\circ$  правая часть уравнения Аррениуса численно равна  $Q_{10}$ .

Особый интерес при выражении зависимости скорости процесса от температуры, по формуле Аррениуса, имеет величина  $\mu$ . Зависимость ее от температуры в графическом изображении представляет собой прямую линию (рис. 113). Вычисление  $\mu$  гораздо сложнее, чем температурного коэффициента Вант-Гоффа. Прелестью этой формулы — так сказать, физического, а не физиологического порядка. Температурная характеристика имеет, по-видимому, реальный физический смысл: она означает величину энергии активации молекул одного из процессов, разыгрывающихся в данной системе. Кроме того, есть основание думать, что раз-

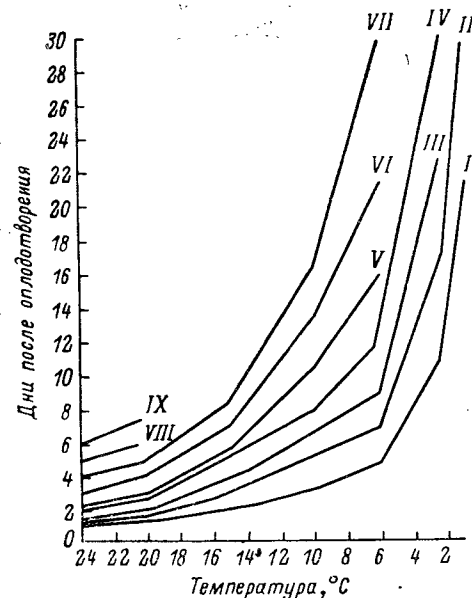


Рис. 112. Зависимость скорости развития яиц лягушки от температуры. По: Hertwig, 1898a.

I — гастрულიция; II — образование медуллярной пластинки; III — замыкание медуллярных валиков; IV — образование хвостовой почки; V — появление наружных жабр; VI — IX — дальнейшие стадии развития: VI — длина тела 7.5 мм, длина хвоста — 3.5 мм; VII — длина тела 9 мм, длина хвоста — 5 мм; VIII — длина тела 11 мм; IX — длина тела 11.5 мм, появились зачатки конечностей.

личные физические и химические процессы обладают различной величиной  $\mu$ . Поэтому надеются, что, определяя  $\mu$ , можно анализировать биологические явления и определять элементарные процессы физического и химического характера на тех или иных этапах развития (диффузия, реакции окисления, различные синтетические реакции обладают различной величиной  $\mu$ ). Но эти надежды пока что не оправдались. Кроужер (Crozier, 1926a, 1926b)

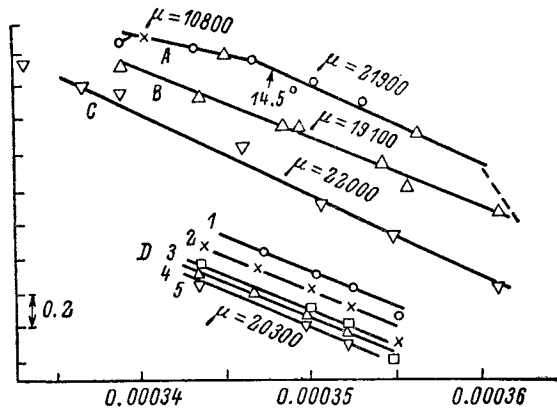


Рис. 113. Температурные характеристики ранних стадий развития лягушки. Схема Нидхема (Needham, 1931) по данным Круга, Лилли и Поултона.

По оси абсцисс — величины, обратные температуре абсолютной шкалы  $\frac{1}{T}$  ( $T$  — температура при отсчете от абсолютного нуля  $-273^\circ$  шкалы Цельсия); по оси ординат — логарифмы скорости развития. Изменение величин температурных характеристик ( $\mu$  формулы Аррениуса) имеет линейный характер. А — дробление; В — от начала дробления до стадии желточной пробки; С — от конца дробления до закрытия бластопора; D — более поздние стадии развития.

определил, что для явлений развития типичны три значения  $\mu$  (16 000, 17 000 и 21 000), они встречаются с наибольшей частотой.

Многие исследователи находят, что ни та, ни другая формула не являются адекватными и что нужно прибегнуть к другим формулам. Яниш (Janisch, 1927) считает наиболее удобным для этой цели уравнение так называемой цепной линии:

$$y = \frac{m}{2} (a_1^x + a_2^x),$$

где  $y$  — скорость процесса,  $x$  — время,  $m$ ,  $a_1$  и  $a_2$  — константы. Сравнение скоростей реакции при разных температурах дает зависимость в виде кривой (типа кривой цепной линии, рис. 114). Наконец, еще одно уравнение для выражения зависимости скорости развития от температуры предложено Белерадеком (Bělehrádek, 1935):

$$y = \frac{a}{t^b},$$

где  $y$  — время развития,  $t$  — температура,  $a$  и  $b$  — константы. Константа  $b$  численно равна температурному коэффициенту Вант-Гоффа. Из уравнения Белерадека видно, что он полагает возможным выразить температурную зависимость скорости развития кривой типа гиперболы.

Теоретические обоснования, мотивирующие применение тех или иных уравнений для выражения зависимости скорости развития от температуры, — довольно слабы. Уравнения имеют в общем чисто эмпирический характер, как и многие другие формулы, применимые для частных случаев температурной зависимости

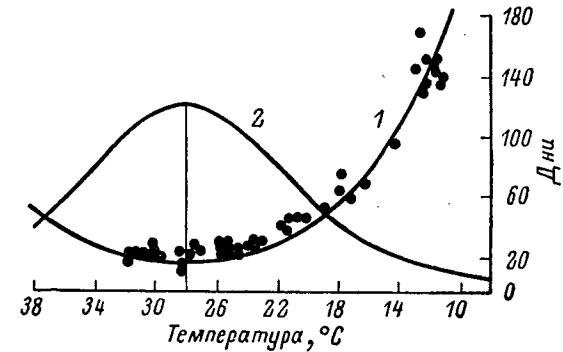


Рис. 114. Зависимость скорости развития *Margaropus annulatus* от температуры. По: Janisch, 1927.

1 — время развития; 2 — скорость развития. Хорошо выраженный температурный оптимум.

скорости развития (например, формула, использованная И. В. Кожанчиковым, 1946, при изучении этого вопроса у насекомых). Тем не менее они имеют большое практическое значение для количественного выражения зависимости скорости развития от температуры. Особенно полезен в этом отношении температурный коэффициент.

Ознакомимся с данными, полученными по влиянию температуры на скорость развития, выраженными при помощи температурного коэффициента Вант-Гоффа. Многочисленные исследования показали, что значение  $Q_{10}$  для целого ряда процессов развития колеблется между двумя и тремя, т.е.  $2 < Q_{10} < 3$ ; при повышении температуры на  $10^\circ$  скорость развития возрастает в среднем больше чем в 2 раза и меньше чем в 3 раза. Это иллюстрируют цифры:

Дробление яиц	$Q_{10}$
<i>Rana fusca</i> . . . . .	2.26
<i>Echinus</i> . . . . .	2.509
<i>Sphaerechinus</i> . . . . .	2.29

Для лягушки О. Гертвиг (Hertwig, 1898a) и Петер (Peter, 1906) вычислили температурные коэффициенты для каждой ста-

дии развития и изобразили температурную зависимость скорости развития в виде кривых. Мы должны рассматривать температурное ускорение как своеобразную биологическую реакцию адаптивного характера, как регулятивный ответ организма на воздействие со стороны внешней среды. Необходимо иметь в виду, что при разных температурах температурные коэффициенты развития различны.

Например, для дробления *Ascaris megalcephala* Форе-Фремье дает следующие цифры (Fauré-Fremiet, 1913—1914):

Температура	$Q_{10}$
0—16°	6.25
16—23°	3.33
23—32°	1.82

Приведенные цифры показывают, что уравнение Вант-Гоффа для развития имеет ограниченный смысл. Нарастание скорости развития при повышении температуры, как правило, не идет по кривой уравнения Вант-Гоффа. Эта зависимость может выражаться гиперболой; гиперболическая зависимость темпа развития от температуры была обнаружена при развитии личинок жуков *Acilius*, *Tenebrio molitor* (Krogh, 1914), личинок *Drosophila* (Kraflka, 1920).

То же констатировано для эмбрионального развития рыб (Johanssen, Krogh, 1914). Если

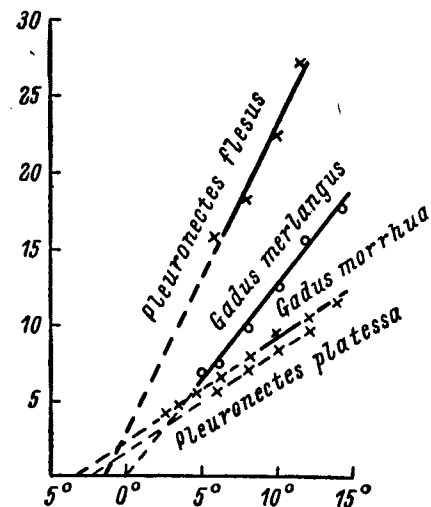


Рис. 115. Гиперболическая зависимость скорости развития рыб (тресковых и камбал) от температуры. По Крогу из: Needham, 1931.

По оси абсцисс — температура, в °C; по оси ординат — постоянная величина (100 дней), деленная на число дней развития при каждой температуре (x). Температура, умноженная на число дней развития, — постоянная величина (100). Интервал развития от оплодотворения до вылупления.

откладывать на горизонтальной оси температуру, а на вертикальной — постоянную величину (например, 100), деленную на число дней от оплодотворения до вылупления, получается во всех случаях прямая линия (рис. 115). Это показывает, что зависимость скорости развития от температуры удобно выразить уравнением гиперболы  $y = a/x$ , в котором  $y$  — температура и  $x$  — время развития. Таким образом, эти исследования говорят скорее в пользу большого соответствия эмпирическим данным приведенного выше уравнения Белерадека.

Итак, строго говоря, применение температурного коэффициента для выражения динамики зависимости скорости развития от температуры вряд ли целесообразно. По этой линии и направлены возражения Крога и других физиологов. Однако, если принять

во внимание сделанные оговорки, т.е., во-первых, учесть различие между температурным коэффициентом как химической и как биологической константой, и, во-вторых, применять его лишь как характеристику различия скоростей развития между двумя избранными температурами, то использование температурного коэффициента можно считать оправданным.

**Дифференциальный учет температурных ускорений развития.** Изложенная выше точка зрения на температурное ускорение развития как на биологическую реакцию регулятивного характера подтверждается рядом экспериментальных данных, которые показывают, что величины температурного коэффициента в 2 или 3 с дробью большей частью являются нереальными величинами.

В большинстве случаев эти величины температурного коэффициента были получены, когда бралось развитие за какой-нибудь большой промежуток времени, например за период от откладки яйца до вылупления зародыша и т.д. Спрашивается, какие мы получим величины температурного коэффициента, если произведем учет ускоряющего действия температуры на каждую отдельную стадию развития? Некоторыми авторами был произведен такого рода дифференциальный учет температурного ускорения, в результате которого получены принципиально важные результаты.

При изучении действия температуры на скорость митозов при дроблении у морского ежа с учетом ускоряющего влияния температуры на различные фазы деления клетки оказалось, что каждая стадия митоза реагирует на повышение температуры различно.

Фазы митоза	$Q_{10}$
Профаза . . . . .	2.33
Метафаза . . . . .	1.00
Анафаза . . . . .	1.71
Телофаза . . . . .	1.39
<hr/>	
Для всего митоза в среднем . . . . .	1.70

Суммарный температурный коэффициент имеет значение около 2, как этого требует химическая теория (1.70), но это получается за счет того, что каждая фаза митоза на повышение температуры реагирует различно (Ephrussi, 1927). Если при разных температурах скорость развития одинакова, то температурный коэффициент становится равным единице, т.е. минимальному значению температурного коэффициента. В данном случае этот результат показывает, что при любой температуре между физиологическим минимумом и максимумом процесс митоза в метафазе идет с одной и той же скоростью ( $v_t = v_{t+n}$ ). Отсюда можно сделать вывод, что решающий момент деления ядра — расхождение хроматид, т.е. идентичных дочерних хромосом, — совершается при помощи элементарных процессов, скорость которых не зависит от температуры.

Старые данные о влиянии температуры на скорость развития лягушки не характеризуют температурных коэффициентов отдельных этапов развития, так как их вычисление производилось каждый раз с одной и той же нулевой точки, именно с момента оплодотворения (см. рис. 112). Если в развитии выделяется ряд моментов  $t_1, t_2, t_3 \dots t_n$  и отсчет ведется от исходного момента  $t_0$ , то температурные коэффициенты, характеризующие отдельные этапы развития, должны учитываться для промежутков времени  $t_1-t_0, t_2-t_1, t_3-t_2 \dots$  и т.д., как это и было сделано Эфрусси при учете фаз митоза, а не для разностей  $t_1-t_0, t_2-t_0, t_3-t_0 \dots t_n-t_0$  и т.д. В последнем случае температурные коэффициенты предшествующих стадий развития включаются в таковые последующих стадий и чувствительность к температурному ускорению каждой отдельной стадии остается неизвестной. Дифференциальный учет  $Q_{10}$  по стадиям развития возможен как для развития всего зародыша, так и отдельных его зачатков. При этом значение температурных коэффициентов вырисовывается совсем в ином свете.

Рассмотрим, например, температурные ускорения развития плавников форели. Суммарный температурный коэффициент развития плавника форели на всем его протяжении, т.е. от стадии появления зачатка до его формирования, лежит в пределах, предусматриваемых химической теорией температурного ускорения. Эта величина колеблется от 1.95 до 2.50 для разных температур, т.е. конечная стадия развития при более высокой температуре достигается в промежуток времени, который примерно в 2.5 раза меньше промежутка времени, необходимого для развития плавников при низкой температуре. Но если учесть температурную зависимость по стадиям развития, то окажется, что суммарный температурный коэффициент представляет собой фикцию, так как каждый период характеризуется особым типом этой зависимости.

Выделив условно стадии развития плавника (рис. 116), для каждой температуры можно вычертить кривую хода по времени (рис. 117). При сравнении этих кривых видно, как реагируют разные фазы развития на повышение температуры. Самый вид этой диаграммы показывает, что температурные ускорения на различных стадиях развития совершенно различны: промежуток между III и IV стадиями и является периодом, за счет которого главным образом происходит сокращение общего срока развития плавников. Этот период оказывается в высшей степени чувствительным к температурным ускорениям. С другой стороны, в соседний период (между II и III стадиями) кривые развития идут параллельно, что показывает на полное отсутствие температурного ускорения. Кривая температурных коэффициентов, вычисленных отдельно для каждого периода развития (т.е. для промежутка между выбранными стадиями), показывает то же (рис. 118). Значение температурных коэффициентов колеблется от 1 до 5.88 и имеет своеобразный ход по стадиям. В развитии плавников можно

выделить один очень чувствительный период в отношении ускоряющего действия температуры между стадиями III и IV. Морфологическое исследование показывает, что этот период непосредственно предшествует гистологической дифференциации тканей в плавнике. Начиная со стадии IV происходит бурный процесс видимой гистологической дифференциации, возникают мышцы, части скелета, железы в коже и т.д. (Любичкая, 1934). О значении этого периода и его характеристике будет сказано ниже.

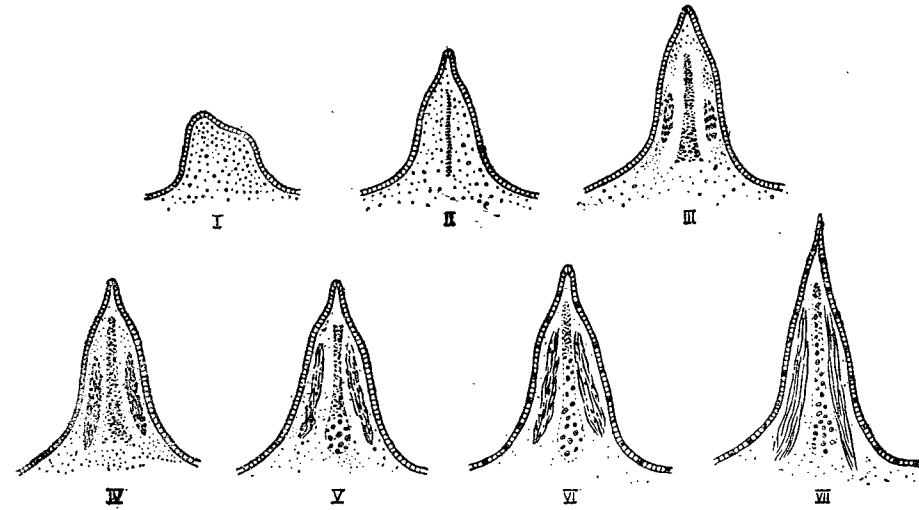


Рис. 116. Развитие грудного плавника форели. По: Любичкая, Светлов, 1934.

I—VII — стадии развития. Точками обозначена мезенхима, в медиальной части отмечен зачаток скелета, по бокам зачатки мышц.

Ранние стадии развития форели также характеризуются разными температурными коэффициентами (Любичкая, 1935). Т. И. Привольнев (1935) обнаружил аналогичную зависимость при дифференциальном учете развития других костистых рыб. Эта же методика применена с успехом Леманом (Lehmann, 1936a) при изучении развития глаза у амфибий. Все эти исследования ставят совершенно по-иному проблему изучения температурных ускорений.

Проблема зависимости скорости развития от температуры имеет серьезное значение для экологии. Однако экологи обычно обрабатывают свои материалы по температурной зависимости темпа развития, не считаясь с особенностями в чувствительности разных периодов морфогенеза и используя метод суммы температур. Если, например, возникает необходимость учесть скорость развития какого-нибудь насекомого в зависимости от температуры, то энтомологи поступают таким образом: они наблюдают через

известные промежутки времени температуру среды и складывают все эти температуры  $t_1+t_2+t_3+\dots+t_n=T$ . Величину  $T$  называют суммой температур и считают ее характеристикой влияния температуры среды на развитие. Иногда делят это число на число сделанных наблюдений, т.е. получают среднюю температуру среды для всего развития. Иногда из суммы температур или средней температуры вычисляется особая константа (например, константа Блунка). Этот метод оказался полезным, и его применение оправ-

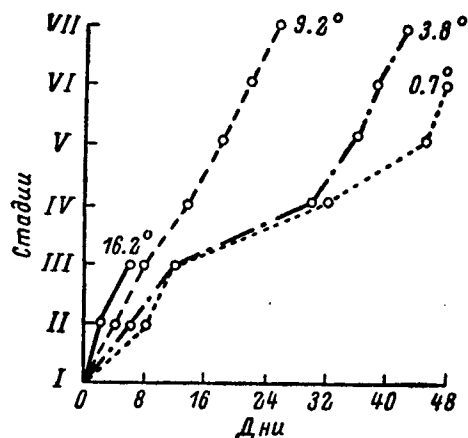


Рис. 117. Зависимость темпа развития брюшных плавников форели от температуры на разных стадиях. По: Любичкая, 1934.

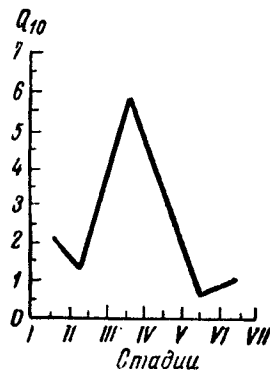


Рис. 118. Ход изменения температурного коэффициента развития плавников форели по стадиям. По: Любичкая, 1934.

далось в практике экологических наблюдений, особенно в энтомологии и ихтиологии. При его помощи можно делать предсказания некоторых явлений, например о времени массового вылета вредных насекомых. Однако на основании изложенных опытов дифференциального учета температурных коэффициентов по стадиям развития можно сказать, что физиологически этот метод лишен разумных оснований. Каждая стадия развития характеризуется особым температурным коэффициентом, и, следовательно, далеко не безразлично, на какой отрезок развития приходится та или иная температура. С этой точки зрения, казалось бы, вычисление суммы температур является неверным методом. И действительно, если бы вопрос ставился о процессах развития, протекающих синхронно, например о кладке яиц в один день, то применение этого метода должно было бы давать совершенно неверные результаты. Скорость развития каждого организма — функция не суммы температур, а температур, действующих на ту или другую стадию развития. Но если речь идет о большой совокупности животных, начало развития которых падает на разные календарные даты,

то различия в реакции разных стадий на температурные ускорения могут маскироваться, и итоговый результат (т.е. срок конца развития) может оказаться близким к ожидаемому на основании вычисления суммы температур.

**Влияние температуры на размеры тела.** С давнего времени известна зависимость размеров тела животных от температуры среды, в которой происходит развитие. Как правило, при понижении температуры происходит увеличение размеров тела. Эта зависимость наблюдалась на простейших: инфузории при культивировании при низких температурах приобретают большие размеры (R. Hertwig, 1903; Adolph, 1929; Алпатов, 1935б, и др.), и наоборот, при повышении температуры они делаются мельче (Смарагдова, 1940; Гаузе, 1941).

Ряд авторов получил такие же данные на яйцах морских ежей. При низких температурах получались личинки больших размеров, причем разница в величине зависит от размеров клеток. Например, для *Strongylocentrotus* были получены такие данные (Erdmann, 1909):

Стадия	Радиус клеток (в мкм) при температуре		
	20°	15—16°	10°
2 бластомера	28.75	28.80	29.00
32 бластомера	9.36	10.47	11.20
Бластула	4.78	5.66	6.84
Гастрюла	2.90	3.31	4.12
Плутей	2.20	4.44	3.04

Некоторые данные ставят под сомнение роль температуры как первичного фактора в этой зависимости (Tyler, 1936a, 1936b). Возможно, что различия в величине клеток связаны с количеством кислорода или другими факторами, влияющими на обмен веществ и изменяющимися с температурой.

Такая же зависимость наблюдалась у насекомых как в отношении всего тела, так и его частей. У малой комнатной мухи (*Fannia canicularis*) размеры тела уменьшаются при повышении температуры (Гаузе, 1941). Наблюдения Имаи (Imai, 1933) показали, что размеры яиц *Drosophila* крупнее у мух, культивируемых при низких температурах (рис. 119). Аналогичные данные имеются и относительно веса яиц *Drosophila*, а также платяной моли. Константирована и обратная зависимость увеличения размеров тела у насекомых с повышением температуры, например у бабочки-монашенки *Lymantria* (Zwölfer, 1933). Это стоит в связи с тем, что изменение размеров тела параллельно с изменением температуры не однозначно для всех температур: в одних интервалах повышение температуры влияет на размеры тела или его частей в одном направ-

лении, в других — в обратном. Это иллюстрируется, например, данными о величине крыльев у *Drosophila*: максимум длины крыльев оказывается у мух, выращенных при температурах 16—18° (рис. 120); при повышении и при понижении температуры происходит уменьшение размеров крыльев. Г. Г. Винберг (1937) полагает, что зависимость величины тела и различных органов у *Drosophila* от температуры носит вторичный характер и что температурный фактор легко перекрывается условиями влажности, плотности населения в культурах и т. д. Это, конечно, вполне возможно;

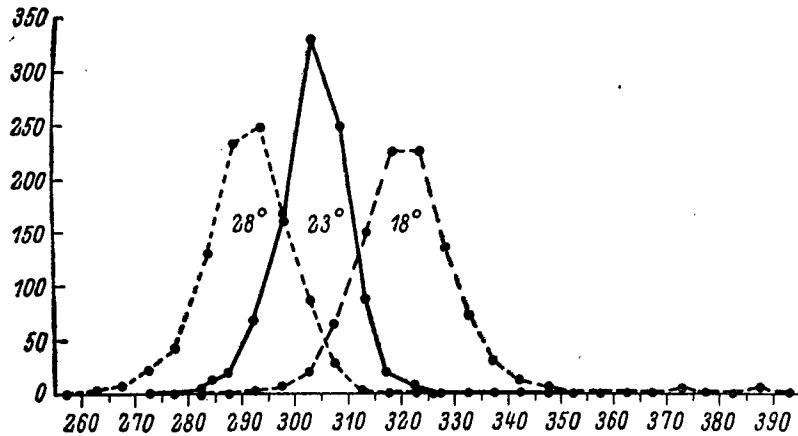


Рис. 119. Кривые распределения величин яиц дрозофилы при разных температурах. По: Imai, 1934.

По оси абсцисс — длина яиц, в единицах окуляр-микронметра, по оси ординат — частота встречаемости яиц каждой длины, в промиллях (в десятых долях процента).

поэтому надо признать, что исследования действия температуры на размеры тела требуют большой тщательности, и выводы из них — большой осторожности. Тем не менее вряд ли можно сомневаться в самом наличии указанной зависимости размеров тела от температуры.

Это явление констатировано и у позвоночных. Головастики лягушек, выведенные из икры, содержащейся при более низких температурах, оказываются заметно крупнее (Chambers, 1908). Но разница в размерах тела зависит не от размеров клеток, а от их числа (Doms, 1915). Мальки разных рыб, вылупляющиеся при низких температурах, крупнее, чем развивавшиеся при высоких. Это явление нельзя объяснить запоздалым вылуплением мальков, развивающихся на холоду; расхождение в величине при разных температурах наблюдается уже на ранних стадиях развития (Иванов, 1949). И у позвоночных заметна зависимость размеров клеток от температуры. Например, клетки щитовидной железы у личинок саламандры имеют максимальные размеры при развитии

при 15—16°, а при понижении и повышении температуры они меньше. Влияние температуры на этот объект оказывается чрезвычайно резким: величина щитовидной железы при 25—30° составляет ничтожную часть той, которую имеют личинки, развивающиеся при 15—16°; равным образом личинки, развивающиеся при 0—5°, имеют очень маленькую железу с клетками, размеры которых во много раз меньше клеток особей, развивающихся в оптимальных условиях. Это, конечно, отражается на скорости метаморфоза (Hartwig, 1936).

Любопытно, что та же закономерность обнаружена у теплокровных, у которых все морфогенетические процессы протекают в условиях константного температурного режима. Эмбрионы кур, оказывается, имеют большие размеры в условиях инкубации при пониженной температуре. Некоторые мелкие млекопитающие при повышенной температуре воздуха развиваются быстрее, но размеры тела их оказываются меньшими (Калабухов, 1937а; Рюмин, 1940). Здесь, очевидно, температура играет роль не непосредственно действующего фактора — между температурой среды и ускорением развития находятся какие-то промежуточные звенья реакции, ближе неизвестные.

Таким образом, действие температуры на развитие в смысле влияния на размеры тела и его частей можно считать установленным фактом, имеющим, по-видимому, общее значение. Физиологический анализ этого факта наталкивается на затруднения. На основании приведенных данных можно сказать, что как для развития всего тела, так и отдельных его частей и клеток существует определенный оптимум, при котором они достигают максимальных размеров. Наличие этого оптимума, вероятно, стоит в связи с условиями течения процессов обмена веществ, на которые температура не может не оказывать влияния.

Для физиологии развития наибольший интерес представляет то обстоятельство, что описанное явление, очевидно, покоится

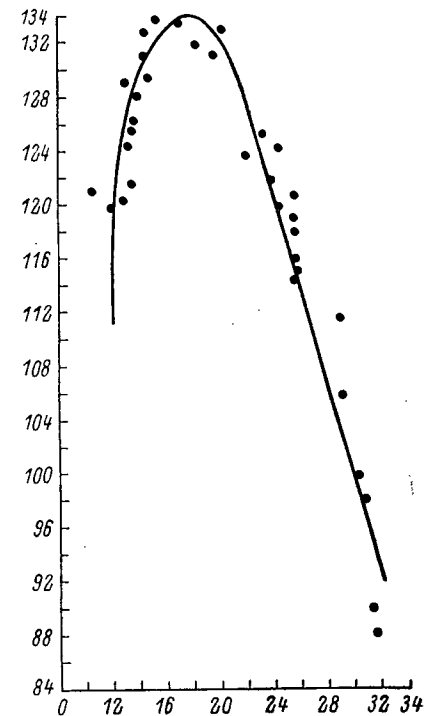


Рис. 120. Зависимость длины крыльев дрозофилы от температуры. Дикая раса, самки. По: Riedel, 1934.

По оси абсцисс — температура, в °С; по оси ординат — длина крыльев, в сотых долях миллиметра.

на различном воздействии температуры на процессы роста и дифференциации: конец всего развития и различных его фаз не стоит в неизменном соотношении с определенными размерами тела и в общем случае с определенным количеством клеток. Одна и та же ступень дифференциации при разных внешних условиях может достигаться при различных размерах тела. Особый интерес этот род воздействия приобретает в том случае, когда разные части тела различно реагируют на повышение температуры (т. е. обнаруживается дифференциальное действие температуры). Тогда количественное действие температуры переходит в качественное, что мы видели на примере крыльев дрозофилы (Riedel, 1934), у которой под влиянием повышенной температуры могут быть получены бескрылые формы.

Разбираемый вопрос интересен и с другой стороны: относительно животных самых различных групп известно, что близкие виды в различных климатах различны по величине; при этом обитатели холодных климатов обычно крупнее обитателей теплых. Для эвритермных эта закономерность давно установлена и известна под именем правила Бергмана. Но она не менее хорошо заметна на пойкилотермных животных, в частности на морских организмах, например на моллюсках. То же наблюдается и у представителей беспозвоночных наземной фауны. Из дождевых червей *Eisenia nordenskioldi*, населяющая территорию СССР от Камчатки до Волги, в средних широтах имеет небольшие размеры (40—60 мм длины), а на побережье Ледовитого океана достигает размеров в 120—150 мм. Таких примеров известно очень много.

## 2. ДЕЙСТВИЕ СРЕДЫ КАЧЕСТВЕННОГО ХАРАКТЕРА

Когда интенсивность значения любого фактора переходит границы физиологического максимума или минимума, действие его перестает быть только количественным: возникает новый компонент воздействия, изменяющий результат качественно. В этой группе воздействий среды мы рассмотрим: 1) вредное действие, приводящее к подавлению развития, его патологическому искажению или к смерти; и 2) модифицирующее действие, которое вызывает изменение комплекса фенотипических признаков, не имеющее патологического характера. Возможно, что между ними нет резких различий, они незаметно переходят друг в друга.

В характере действия внешних факторов на развитие можно различать общее и локальное действие. Если на организм действует какой-нибудь фактор среды, то его действие может сказываться либо на всем организме в целом, либо лишь на каких-то его частях; не все части организма обладают одинаковой восприимчивостью к действию одного и того же фактора. Затем нужно различать первичный и вторичный характер действия факторов среды. Под первичным понимают действие среды, которое непосредственно изменяет данное явление развития; мы называем действие среды

вторичным, если между действующим фактором и явлением развития включаются промежуточные звенья экологического или физиологического характера (как это мы видели на некоторых примерах зависимости размеров тела от температуры). Наконец, в пределах первичного и локального действия факторов среды можно различать их влияние по степени избирательности и специфичности. В одних случаях наблюдается однородный ответ на качественно различные воздействия. Это происходит при сильных и грубых воздействиях, когда внешний агент действует непосредственно на основную массу протоплазмы, благодаря чему в реакцию вовлекаются все основные компоненты клетки (см. теорию паранекроза — Насонов, Александров, 1940). В других случаях на внешний агент может непосредственно реагировать только специальный рецептор. Тогда реакция может приобрести иной характер, а внешний агент будет играть роль сигнала. При этом на первый план выступает качественный характер внешних агентов, причем степень специфичности их бывает самой разной. Чем более избирательно действие агента, тем обычно меньшая его доза достаточна для того, чтобы вызвать морфогенетическую реакцию.

**Вредное действие внешних факторов.** Любые факторы могут оказывать вредное действие на развитие. Физический механизм их действия может быть самым разнообразным; они могут быть объединены в одну группу по их биологическому действию, так как в биологии «полезное» и «вредное» представляют собою вполне реальные понятия. Изучение действия повреждающих факторов получило в последнее время значение важного метода для анализа процессов детерминации и дифференциации, а также выявления тех или иных особенностей, свойственных каждому периоду развития. Оказывается, что каждый период развития характеризуется особой чувствительностью к вредному действию внешних факторов. Многочисленные данные по этому вопросу в большинстве являются до настоящего времени чисто эмпирическими, но все-таки здесь имеется возможность сделать два обобщения.

1. Во время развития происходит падение чувствительности организма как целого и отдельных его частей к действию вредных факторов: чем организм моложе, тем он в общем чувствительнее. Как мы дальше увидим, приложимость этого правила ограничена, если иметь в виду эмбриональный период. Отдельные зачатки, равно как и организм в целом, во время эмбрионального развития могут обнаруживать как падение, так и нарастание чувствительности. Указанная зависимость чувствительных периодов от возраста напоминает зависимость регенеративного эффекта от возраста. Здесь, как и там, наличие этой зависимости может быть констатировано; но если принять во внимание эмбриональный период, эта связь оказывается неоднозначной. И это сходство в ходе изменений чувствительности к вредным факторам, с одной стороны, и регенеративного эффекта — с другой, как мы увидим,

не только аналогия, но совпадение, имеющее более глубокий смысл.

2. Ход изменений чувствительности для различных вредных агентов может быть одинаковым, т. е. одни стадии развития оказываются более чувствительными к одному и тому же ряду разнородных факторов, чем другие стадии.

**Значение первичного действия вредных факторов.** Прежде чем перейти к разбору фактов, обосновывающих эти закономерности, мы должны сделать некоторые оговорки. Во-первых, эти факты относятся лишь к тому роду чувствительности, который мы обозначили как первичную чувствительность. Во-вторых, если действие внешних факторов относится к зародышам, находящимся на таких стадиях развития, когда они расчленены на отдельные области и зачатки, то речь может идти только о локальной чувствительности. В-третьих, указанные обобщения относятся к вредным агентам, избирательное и специфичное действие которых слабо выражено. Ввиду этого не все виды внешних факторов оказываются в одинаковой степени пригодными для выявления указанных закономерностей, поскольку не при всех них первичная чувствительность обнаруживается достаточно резко. Например, эффект тех ядовитых веществ, которые в первую очередь оказывают воздействие на нервную систему (нейротропные яды), отличается от действия других ядов, и ход изменений чувствительности по отношению к ним будет отклоняться от изменений чувствительности зародыша к остальным факторам. Здесь падение чувствительности с возрастом прекращается с того момента, когда начинает функционировать нервная система. Хотя и в других областях тела протоплазма любой клетки чувствительна к наркотикам (эффиру, хлоралгидрату и т. д.), однако особую чувствительность обнаруживает нервная система. Как только нервная система сформировалась и начала функционировать, она у большинства животных приобретает исключительную чувствительность к наркотикам, и эта чувствительность маскирует первичную чувствительность, которая для физиологии развития имеет наибольший интерес.

Кроме того, нужно принять во внимание, что некоторые агенты могут оказаться вредными на одних стадиях и нейтральными на других, будучи взятыми в любой дозе; но это тоже само по себе еще ничего не говорит о ходе изменений первичной чувствительности к вредным факторам. Приведем такого рода пример: одни стадии развития очень чувствительны к отсутствию или недостатку кислорода; на других, наоборот, отсутствие кислорода совсем не сказывается. Но это может свидетельствовать не об изменении первичной чувствительности, а об изменении характера обмена веществ. Как известно, источником энергии, необходимой для каждого акта развития, являются либо окислительные процессы, и тогда развитие идет за счет поглощения кислорода, либо развитие может идти за счет расщепления молекул углеводных резервов

(гликолиз). Анаэробный гликолиз идет и при полном отсутствии кислорода. Так как во время развития организм закономерно переключается с одного из этих типов обмена на другой (А. Н. Трифонова, Ж. Браше), то чувствительность к недостатку кислорода меняется. Но это не имеет никакого отношения к вопросу о различиях в интенсивности повреждающего воздействия на разных стадиях развития.

Первичная же чувствительность связана не столько с типом обмена, сколько с его интенсивностью; она является показателем физиологической активности зародышевого материала. Есть основания думать, что первичная чувствительность связана непосредственно с биохимическими и коллоидными свойствами протоплазмы. Г. С. Стрелин (1943) показал, что в убитых организмах можно биохимическими методами обнаружить региональные различия, соответствующие различиям, обнаруживаемым прижизненно методикой выявления дифференциальной чувствительности. Убитые гидры, планарии и олигохеты обнаруживают осевые градиенты, соответствующие физиологическим градиентам чувствительности живых организмов. Различия в физиологической активности, обнаруживаемые методикой Чайлда, несомненно относятся к первичной локальной чувствительности в отношении малоспецифичных агентов. Первичная чувствительность определяется непосредственно свойствами материального субстрата жизненных процессов. Поэтому внешние агенты, повреждающие не непосредственно этот субстрат, а тормозящие или стимулирующие те или иные отдельные процессы морфогенетического или функционального характера, дают картину, не укладывающуюся в рамки изложенных выше обобщений. Отсюда видно, что при выборе агентов для определения первичной чувствительности, а также при оценке экспериментальных данных нужно соблюдать большую осторожность.

**Чувствительность к вредным факторам и периоды детерминации.** Рассмотрим некоторые факты, свидетельствующие о закономерных изменениях чувствительности к вредным факторам у зародышей. У зародышей лососевых одни и те же стадии развития оказываются одинаково чувствительными к механическому давлению, к повышению температуры за пределы нормы, к лишению кислорода и к пропуску тока через икру электрического тока (рис. 121, 122). Таким образом, ход изменений чувствительности в отношении совершенно разнородных факторов совпадает (Scheminzky, Gauster, 1924). Важные результаты получены Стоккардом (Stockard, 1921) в опытах над тропической рыбкой *Fundulus* и лососевыми рыбами. Он прибегал к действию низкой температуры, лишению кислорода, действию цианистого калия и некоторым другим факторам. Оказалось, что икра этих рыб на ранних стадиях развития (до гаструляции) ко всем этим факторам в высшей степени чувствительна. При указанных воздействиях часто возникают уродства в развитии; напри-



мер, вместо нормальных рыб получаются двойники или задержка развития в разных частях тела, а при более сильном действии эти факторы вызывают гибель икринок. Если те же вредные воздействия применяются в тех же дозах на более поздних стадиях развития, то наблюдаются совсем другие результаты. После гастрюляции действие этих факторов никогда не вызывает двойников, но зато возникают уродства отдельных органов: поражаются в разные периоды воздействия разные области тела и разные органы. Для того чтобы вызвать гибель икринок на стадиях после гастрюляции, нужно применить гораздо более сильные дозы.

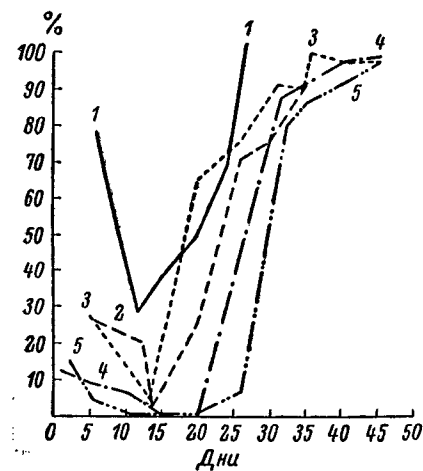


Рис. 121. Вредное действие внешних факторов на зародышей лосося. По данным Шеминского, Гаустера и Гейн из: Needham, 1931.

По оси абсцисс — возраст зародышей, в днях; по оси ординат — процент гибнущих икринок. 1 — электрический ток, 2 — механическое давление, 3 — температура, 4 — удар (падение на асфальт), 5 — тряска.

Таким образом, критический период оказывается периодом наибольшей чувствительности зародыша к действию внешних факторов.

Еще более интересны в отношении поставленной проблемы факты по локальной чувствительности к вредным факторам, т. е. чувствительности отдельных зачатков развивающегося организма. Беллами (Bellamy, 1919), исходя из взглядов Чайлда и пользуясь его методами, пришел к выводу, что дробящееся яйцо

амфибий наиболее чувствительно на анимальном полюсе. Яйца подвергались действию различных повреждающих факторов; этими факторами в опытах Беллами были сулема и цианистый калий в очень слабой концентрации (сулема в концентрации 0.00001 и цианистый калий в концентрации 0.001 молярного раствора). Заметим, что механизм вредного действия обоих веществ совершенно различен. Если погрузить яйца на стадии дробления в растворы этих ядов, можно обнаружить, что при воздействии более сильными концентрациями распад яйца наступает закономерно;

Чувствительность яиц амфибий к разного рода вредным факторам (температура, ультрафиолетовые и рентгеновы лучи, различные яды и т. д.) очень резко возрастает на стадии, которая непосредственно предшествует гастрюляции. После гастрюляции общая чувствительность к действию вредных агентов резко падает. То же замечено у зародышей птиц и многих беспозвоночных. Чувствительность к температурным воздействиям резко увеличивается как раз на этой стадии.

Таких фактов очень много. Они дают материал для важного обобщения. Мы знаем, что между дроблением и гастрюляцией существует как бы перелом в ходе развития. В этот именно период начинает действовать организатор дорсальной губы blastopora; в этот же период происходит детерминация важнейших частей будущего организма. Этот этап развития представляет собою критический период, которому предшествует индифферентный период и за которым следует период интенсивной дифференциации, впячивание и т. д. Таким образом, критический период оказывается периодом наибольшей чувствительности зародыша к действию внешних факторов.

прежде всего начинает распадаться анимальная область, и распад распространяется постепенно к вегетативной области (рис. 123). Таким образом, обнаруживается градиент чувствительности Чайлда. Если подействовать более слабыми растворами, яйца будут развиваться, но образуются всевозможные уродства, главным образом в тех зачатках, которые развиваются в анимальной области. Получается, например, уродство, называемое циклопией, т. е. глазные зачатки задерживаются в развитии, не разделяются, и в результате получается головастик с одним непарным глазом (рис. 124). Проводя такие же опыты на более поздней стадии (к началу гастрюляции), можно обнаружить, что в яйце образовались две наиболее чувствительные области: с одной стороны, как и раньше, обнаруживается более чувствительная анимальная область, но, кроме того, проявляется другая область с высокой чувствительностью, именно область спинной губы blastopora, где находится организатор (рис. 125). Очень важно, что в период начала действия организатора в области спинной губы blastopora происходит сенсбилизация материала, бывшего ранее менее чув-

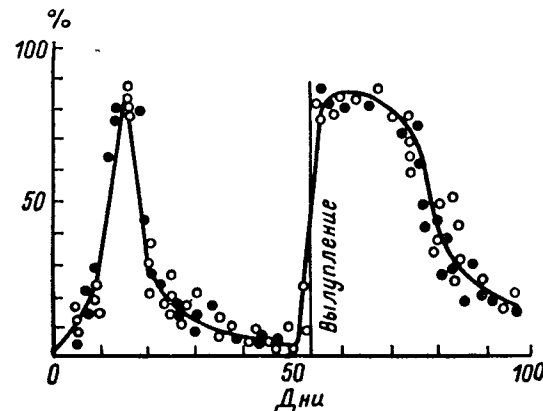


Рис. 122. Влияние внезапной перемены температуры на развитие форели. По Гейн из: Needham, 1931.

По оси абсцисс — возраст зародышей, в днях; по оси ординат — процент гибнущих икринок. Светлые точки — действие холода: понижение температуры с 8.9° до 0.1° за час; темные точки — действие тепла: повышение температуры с 8.9° до 25° за час.

прежде всего начинает распадаться анимальная область, и распад распространяется постепенно к вегетативной области (рис. 123). Таким образом, обнаруживается градиент чувствительности Чайлда. Если подействовать более слабыми растворами, яйца будут развиваться, но образуются всевозможные уродства, главным образом в тех зачатках, которые развиваются в анимальной области. Получается, например, уродство, называемое циклопией, т. е. глазные зачатки задерживаются в развитии, не разделяются, и в результате получается головастик с одним непарным глазом (рис. 124). Проводя такие же опыты на более поздней стадии (к началу гастрюляции), можно обнаружить, что в яйце образовались две наиболее чувствительные области: с одной стороны, как и раньше, обнаруживается более чувствительная анимальная область, но, кроме того, проявляется другая область с высокой чувствительностью, именно область спинной губы blastopora, где находится организатор (рис. 125). Очень важно, что в период начала действия организатора в области спинной губы blastopora происходит сенсбилизация материала, бывшего ранее менее чув-

ствительным к действию повреждающих агентов. Она достигает высшей точки в критический период, в течение которого совершается детерминация основного комплекса осевых органов, после чего происходит быстрое падение чувствительности этой области.<sup>1</sup> Эти факты были многократно подтверждены на яйцах как амфибий, так и круглоротых, костистых рыб и птиц (Human, 1921, 1926/27; Rulon, 1935, и др.). Данные по дифференциальной чувствительности и сенсбилизации различных областей зародыша в связи с критическими периодами детерминации имеются также и в отношении яиц и зародышей многих беспозвоночных: турбеллярий, полихет, пиявок, моллюсков, иглокожих, асцидий (Child, 1917—1941 гг.; Watanabe, Child, 1933; Стрелин, 1938—1943 гг., и др.).

При воздействии хлористым литием на ранние стадии гаструляции тритона получаются уродства, которые носят название отоцефалии (Lehmann, 1936b).

При этом типе уродства передняя часть головы с передним и промежуточным мозгом и глазной областью развита вполне

нормально, а лежащая позади нее область среднего мозга с органами слуха недоразвита (рис. 126). Если то же самое воздействие хлористого лития применить на более поздней стадии гаструляции, то получаются уродства типа циклопии, т. е. аналогичные описанным выше в опытах Беллэми (см. рис. 124); слуховая область в этих случаях оказывается вполне нормальной. Точно также при действии хлористого лития на зародышей жабы в стадии поздней гаструлы образуются аномалии в области ротового аппарата, т. е. апикальной части головы (Cotronei, 1921). Максимальная чувствительность этой области организатора, представляющей собой первую порцию материала, погружающегося внутрь бластопора, наблюдается в средней или поздней стадии гаструляции. Таким образом, головной организатор Шпемана оказался расчлененным на две части — переднюю и заднюю. Передняя область после гаструляции образует так называемую прехордальную пластинку, т. е. передний участок первичного кишечника в области переднего и промежуточного мозга; критический период ее развития находится в середине процесса гаструляции. Задняя же область подстилает область среднего мозга; ее критический период развития совпадает с началом гаструляции (Lehmann, 1933—1937 гг.; Tondury, 1936). Эти факты позволяют составить несколько иное представление о структуре и дифференциации зародыша по сравнению со взглядами, развитыми Чайлдом и его школой: вместо градиентной чувствительности наблюдается ступенчатая. Аналогичные наблюдения произведены над чувствительностью зачатка линзы, где тоже обнаружен период максимальной чувствительности, отвечающий периоду детерминации (Lehmann, 1937).

Метод, довольно сходный с только что описанным, был применен для определения времени детерминации других органов. Гилкрист (Gilchrist, 1933), применяя одностороннее нагревание зародышей тритона, получал различные аномалии в зависимости от того, на какой стадии развития производился эксперимент.



Рис. 123. Дифференциальная чувствительность зародыша лягушки к раствору цианистого калия. По: Bellamy, 1919.

Распадающиеся blastomeres светлые. Разрушены — области анимального полюса и участок около экватора, соответствующий спинной губе бластопора.

При этом типе уродства передняя часть головы с передним и промежуточным мозгом и глазной областью развита вполне

нормально, а лежащая позади нее область среднего мозга с органами слуха недоразвита (рис. 126). Если то же самое воздействие хлористого лития применить на более поздней стадии гаструляции, то получаются уродства типа циклопии, т. е. аналогичные описанным выше в опытах Беллэми (см. рис. 124); слуховая область в этих случаях оказывается вполне нормальной. Точно также при действии хлористого лития на зародышей жабы в стадии поздней гаструлы образуются аномалии в области ротового аппарата, т. е. апикальной части головы (Cotronei, 1921). Максимальная чувствительность этой области организатора, представляющей собой первую порцию материала, погружающегося внутрь бластопора, наблюдается в средней или поздней стадии гаструляции. Таким образом, головной организатор Шпемана оказался расчлененным на две части — переднюю и заднюю. Передняя область после гаструляции образует так называемую прехордальную пластинку, т. е. передний участок первичного кишечника в области переднего и промежуточного мозга; критический период ее развития находится в середине процесса гаструляции. Задняя же область подстилает область среднего мозга; ее критический период развития совпадает с началом гаструляции (Lehmann, 1933—1937 гг.; Tondury, 1936). Эти факты позволяют составить несколько иное представление о структуре и дифференциации зародыша по сравнению со взглядами, развитыми Чайлдом и его школой: вместо градиентной чувствительности наблюдается ступенчатая. Аналогичные наблюдения произведены над чувствительностью зачатка линзы, где тоже обнаружен период максимальной чувствительности, отвечающий периоду детерминации (Lehmann, 1937).

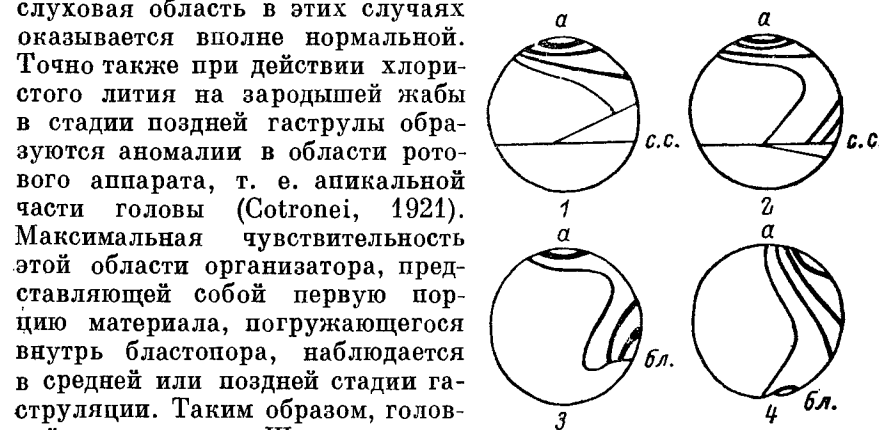


Рис. 125. Чувствительность различных областей яйца лягушки к действию сулемы и цианистого калия. Из: Gilchrist, 1929.

Толщина изогнутых линий отражает возрастающую чувствительность. Прямая ниже экватора — граница пигментированной области; треугольник, ограниченный прямыми возле с. с. — область серого серпа; а — анимальный полюс; б. л. — место бластопора. 1 — яйцо перед началом дробления; максимум чувствительности на анимальном полюсе; 2 — бластула: две области высокой чувствительности; 3 — ранняя гаструла: максимальная чувствительность около спинной губы бластопора и анимального полюса; 4 — ранняя нейрула: максимальная чувствительность на переднем конце будущей медуллярной пластинки.

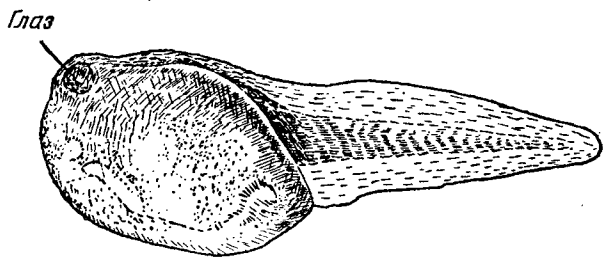


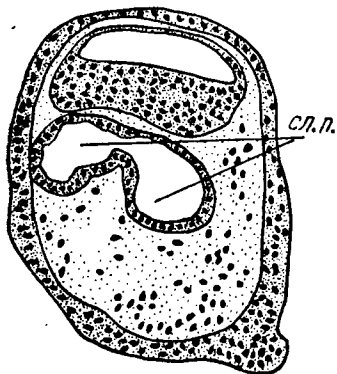
Рис. 124. Циклопическое уродство у головастика после воздействия хлористого лития в течение трех часов на стадии ранней гаструлы. По: Bellamy, 1919.

Недоразвитие передней части головы (слияние глаз в один непарный недоразвитый глаз).

<sup>1</sup> Данные Беллэми (Bellamy, 1919) были подвергнуты критике. Указывалось, что различие в чувствительности объясняется различием в проницаемости различных областей яйца (Саппон, 1923), явлениями набухания (Vuchanap, 1929); действие цианидов можно свести к влиянию увеличенной щелочности (Holtgreter, 1943). Все эти возражения имеют основания. Но они не затрагивают наиболее интересного факта, установленного Беллэми, о различиях в чувствительности разных областей бластулы к вредным агентам с различным механизмом действия.

Таким образом можно было прийти к заключениям о времени детерминации медуллярной пластинки и некоторых других органов зародышей тритона.

Чрезвычайно эффективны данные по детерминации имагинальных органов у *Drosophila*. При воздействии на яйца дрозофилы ультрафиолетовыми лучами, после того как они лежали некоторое время на бумаге, смоченной уксусной кислотой, получаются совершенно



нормальные личинки, которые окукливаются. Но из куколок выходят мухи с очень четко выраженными дефектами (рис. 127, 128), поскольку детерминация личиночных органов произошла еще до времени воздействия. Что же касается периодов детерминации органов имаго, то они приходятся на эмбриональный период, причем для разных органов время детерминации различно. Результаты воздействия на разные фазы развития неодинаковы, что видно из таблицы (см. с. 211).

Раньше всего детерминируются крылья, потом ноги, потом стерниты (скелетные части брюшной стороны тела).

В эмбриональный же период происходит хорошо выраженная сенсibilизация зачатков, что указывает на критические периоды. Обнаружено, что сенсibilизация идет в торако-абдоминальном направлении; это вполне соответствует эмбриологическим данным, так как передние

Рис. 126. Поперечный разрез через слуховую область зародыша тритона с недоразвитием задней части головы (отоцефалия), полученным при воздействии хлористого лития на стадию гаструлы. По: Töndury, 1937—1938.

Слуховые пузырьки (сл. п.) слились друг с другом вследствие заторможенного роста этой части головы; мозг недоразвит.

части тела развиваются раньше задних. По-видимому, вдоль тела от переднего конца к заднему проходит «волна детерминации» — явление, известное и у позвоночных. В голове дефектов не было получено; по-видимому, это стоит в связи с тем, что ко времени начала воздействия волна детерминации уже прошла головную область. У низших насекомых процессы детерминации личиночных органов происходят тоже в эмбриональный период после оплодотворения.<sup>2</sup>

Совершенно аналогичные результаты достигнуты применением хирургического вмешательства. Если производить уколы яиц *Drosophila* в разных точках сразу после откладки, то оперированные яйца развиваются и дают совершенно нормальных личинок;

<sup>2</sup> Детерминация деталей строения крыльев, ног, щетинок и т. д. совершается на личиночных стадиях.

Стадии развития яйца, подвергшиеся воздействию	Оказались дефектными				
	крылья	1-я пара ног	2-я пара ног	3-я пара ног	стерниты
Ранняя	+	—	—	—	—
	+	—	—	—	—
	+	—	—	—	—
Средняя	—	+	+	+	+
	—	+	+	+	+
	—	+	+	+	?
	—	—	—	+	+
	—	—	+	+	?
Поздняя	—	+	+	+	+
	—	—	—	+	+
	—	—	—	+	+
	—	—	—	+	+
	—	—	—	+	?
	—	—	—	+	+
	—	—	—	—	+

Примечание. Знак плюс — наличие дефекта, знак минус — его отсутствие (Geigy, 1931b).

но у мух, образующихся из таких личинок, наблюдаются резко выраженные аномалии наподобие полученных при облучении яиц ультрафиолетовыми лучами (Howland, Child, 1935). На этом примере можно видеть, что данные по нанесению локальных дефектов на ранних стадиях развития и данные по дифференциальной чувствительности к внешним факторам не только хорошо совпадают, но весьма существенным образом дополняют друг друга.

Совпадение между двумя рядами фактов, т. е. данных по хирургическому вмешательству и опытов по локальной чувствительности к вредным факторам, не может быть случайным. В действительности оказывается, что и на других стадиях развития, равно как на других объектах, области, проходящие фазу детерминации (критический период), оказываются более чувствительными к действию внешних факторов. Таким образом, данные по организаторам и по локальной чувствительности зародышей характеризуют критические периоды развития с различных сторон. Однако идти дальше и утверждать, как некоторые авторы, что высокая чувствительность (интенсивный обмен веществ по Чайлду) является причиной действия организаторов (Child, 1936a; Гексли, де Бер, 1936), нет никаких оснований.

Чувствительность к вредным факторам и регуляция. Обратимся к рассмотрению второй из указанных выше закономерностей в действии вредных факторов. Как истолковать странный факт, что к самым различным факторам, будут ли это факторы химического или физического порядка,

всегда одни и те же области зародыша в один и тот же период развития имеют одинаковую чувствительность?

Рассмотрим опыты по чувствительности к вредным факторам зачатка хвостовой области тела аксолотля и тритона. Сравнение чувствительности хвостового зачатка этих амфибий на ранних стадиях развития по отношению к самому разного рода факторам (рентгеновы лучи, цианистый калий, сулема и температура) дает

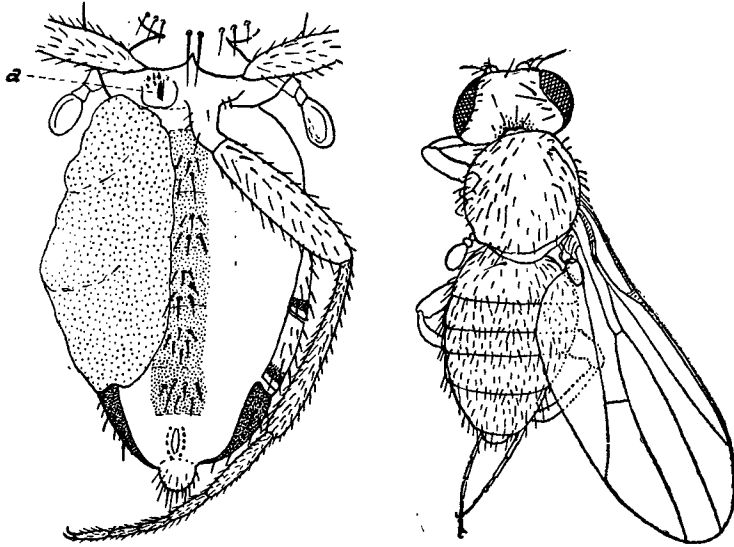


Рис. 127. Результат действия ультрафиолетовых лучей на яйца *Drosophila*. По: Geigy, 1931a, 1931b.

Вид имаго с брюшной стороны. С правой стороны дефектен abdomen и отсутствует задняя грудная конечность (а).

Рис. 128. Одностороннее поражение зачатка крыла при действии ультрафиолетовых лучей на яйца *Drosophila*. По: Geigy, 1931a, 1931b.

Жужжальца развились с обеих сторон.

следующие результаты. Стадией наиболее чувствительной оказалась стадия ранней хвостовой почки, когда зародыш имеет уже изогнутую продольную ось тела. По целому ряду соображений и фактов можно сказать, что стадия ранней хвостовой почки — это критический период для развития хвостового отдела. Здесь происходит окончательная детерминация зачатка хвоста (Bytinsky-Salz, 1933). Не случайно, что именно эта фаза развития хвоста оказывается наиболее чувствительной к воздействию внешних факторов. Эта чувствительность выражается в том, что при действии на зародыша любым из упомянутых факторов развитие хвостовой почки идет неправильно; получаются личинки амфибий, у которых довольно хорошо развита голова, жабры, туловище, а хвост недоразвит, уродлив и даже совершенно отсутствует (рис. 129). Если

применять те же воздействия на более ранних и на более поздних стадиях, то там вредный эффект будет гораздо менее значителен (рис. 130). Степень повреждения хвостового зачатка можно выразить количественно; если длину хвоста отнести к длине туловища и помножить на 100, то эту величину можно назвать туловищно-хвостовым коэффициентом (100 хв./тул.). Численное значение этого коэффициента тем меньше, чем больше поврежден зачаток хвоста. Если построить график, где на оси ординат отложить в процентах отношение туловищно-хвостового коэффициента подопытных личинок к таковому нормальных, а на оси абсцисс — стадии развития, обозначив стадию нейрулы как нулевую, то получим кривую, по которой можно судить о ходе изменения чувствительности хвостового зачатка во время развития (рис. 131). Оказывается, что воздействие на стадии нейрулы дает величину туловищно-хвостового

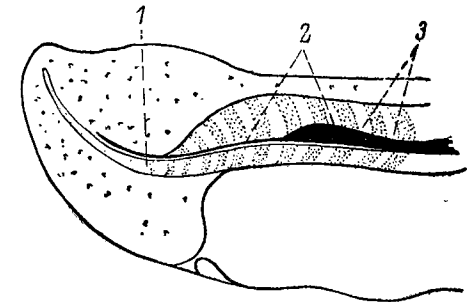


Рис. 129. Недоразвитый хвост аксолотля после облучения рентгеновыми лучами зародыша на стадии хвостовой почки (стадии I и II), просветленный в ксилоле. По: Светлов, 1937а.

1 — хорда; 2 — спинной мозг; 3 — сомиты.

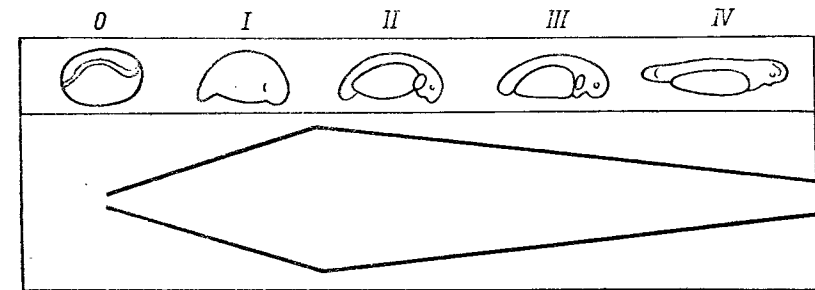


Рис. 130. Схема, поясняющая характер первичной локальной чувствительности хвостового зачатка зародышей аксолотля на вредное воздействие внешних факторов. Ориг.

0—IV — стадии развития от нейрулы до сформированного зародыша. Максимум чувствительности на стадии хвостовой почки (между стадиями I и II).

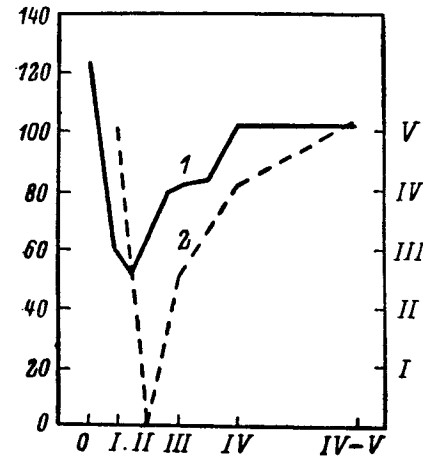
вого коэффициента выше нормы. Это получается потому, что области головы и туловища на этой стадии более чувствительны, чем область хвоста. Затем первичное локальное действие внешних факторов на хвостовой зачаток очень резко усиливается, вследствие чего получаются зародыши с сильно недоразвитым хвостом

или почти бесхвостые. Начиная с этой стадии туловищно-хвостовой коэффициент постепенно возрастает и становится около стадии вылупления близким к нормальному (Светлов, 1937а).

В опытах с регенерацией хвостового зачатка на разных стадиях развития хвостатых амфибий (Светлов, 1933) было обнаружено, что минимальный регенеративный эффект падает как раз на стадию хвостовой почки. На этой стадии хвостовая почка приобретает мозаичную структуру и вырезание из нее даже небольших кусочков влечет за собой образование дефектов в хвосте личинки: регенерации нет вовсе. Более поздние стадии обнаруживают постепенно все более и более высокий регенеративный эффект. Сравнение кривой, построенной для туловищно-хвостового коэффициента после регенерации на разных стадиях развития, с рассмотренной кривой чувствительности показывает, что ход обеих кривых почти в точности совпадает. Таким образом, нерегенерирующая стадия является наиболее чувствительной к внешним факторам.

Рис. 131. Чувствительность хвостового зачатка зародышей аксолотля к лучам Рентгена и регенеративный эффект на соответствующих стадиях развития. По: Светлов, 1937а.

По оси абсцисс — стадии развития, подвергнутые воздействию лучей Рентгена и изученные в отношении регенерации; по оси ординат справа — степень регенеративного эффекта по стадиям, слева — величины, характеризующие степень недоразвития хвоста под влиянием лучей Рентгена (в процентах). 1 — рентгеновское облучение; 2 — регенеративный эффект.



Мы уже знаем, что внезапное снижение регенеративного эффекта, сопровождающее образование мозаичной структуры, характерно для критических периодов развития, когда развитие идет особенно интенсивно. Это происходит при мозаичном дроб-

значительно. Повышенная чувствительность в отношении вредных факторов скорее всего означает в данном случае пониженную сопротивляемость, т. е. пониженную регулятивную деятельность; стойкость организма, наоборот, может быть результатом регуляции. С этой точки зрения однородность реакции развивающегося организма на вредное воздействие самых разнообразных внешних агентов становится понятной: это означает, что на известных стадиях развития всякая регулятивная деятельность организма падает и тем самым борьба с разного рода факторами вредного характера становится затрудненной. Это относится в равной мере к воздействиям со стороны среды и к травматическим повреждениям. Поэтому чувствительность к внешним факторам возрастает, а регенеративный эффект падает.

Все изложенное позволяет сделать вывод, что эксперименты по определению дифференциальной чувствительности организма на разных стадиях развития могут служить наравне с регенерацией и трансплантацией методом для изучения интимных свойств различных периодов развития.

Как было упомянуто, первичная чувствительность к вредным воздействиям, вероятно, обусловлена субстанциальными особенностями клеточных тел. Вопрос о том, каким образом регулятивная деятельность связана со свойствами протоплазмы, выходит за пределы эмбриологии, он находится в области общей физиологии. Но развитые выше соображения о падении регулятивной деятельности во время критических периодов, когда протоплазматическая активность предполагается максимальной, легко увязываются с представлением об исключительно высокой лабильности протоплазматических веществ именно в течение этих периодов. Все жизненные свойства обеспечиваются лабильностью протоплазмы, в том числе и регуляция.

**Модифицирующие влияния среды.** Вопрос о повреждающем действии среды на развивающийся организм приводит нас к обширной проблеме изменчивости. Все наблюдаемые виды изменчивости представляют собою в конечном счете реакцию развивающегося организма или его частей на изменения условий среды. Если принимать за развитие любые формообразовательные процессы (что мы всегда и делаем), а «среду» понимать в самом широком смысле, то и наследственную, и ненаследственную изменчивость (мутации, модификации и вариации) можно рассматривать как результат изменений, происшедших именно в формообразовательном процессе. Иначе говоря, вся эта область биологии находится в сфере интересов эмбриологии и должна находиться под ее контролем, поскольку данные по изменчивости, т. е. по вариациям процесса развития, должны быть согласованы с общими причинами, определяющими сами основы развития. Эта точка зрения относится прежде всего к фенотипической изменчивости, т. е. к результатам воздействия среды непосредственно на те стадии развития, на которых происходит детерминация изменяющихся органов: это при-

водит к возникновению модификаций, более резкие формы которых получили название морфозов (Сакс). Но поскольку все исследования в этой области за последние десятилетия с несомненностью показали, что морфозы по форме проявления в большинстве тождественны с мутациями, являясь фенкопиями последних, то и вся проблема фенотипической изменчивости вовлекается в орбиту эмбриологии. Мутации представляют собою результат изменений, происшедших на очень ранней стадии морфогенеза, но проявление их приурочивается чаще всего к очень поздним его стадиям. Таким образом, в мутациях изменяются те же самые факторы детерминации развития, что и в морфозах, но первичное воздействие переносится на более ранние стадии развития и изменение делается стойким в ряду поколений.

Несмотря на такую близость проблемы изменчивости к эмбриологии, мы не можем ввести ее в круг нашего рассмотрения, так как это завело бы нас очень далеко. Эта проблема, будучи предметом генетики и эволюционной теории, представляет собою основу учения о видообразовании. Мы коснемся лишь тех вопросов, которые представляют наибольший интерес для механики развития. Реактивный характер явлений развития здесь выражен не менее ярко, чем в раннем эмбриогенезе.

Среди качественных изменений развития, происшедших под влиянием среды (безразлично будут ли они мутациями или морфозами), можно различить по крайней мере две группы явлений. Одна из них — результат повреждения формообразовательного аппарата в период детерминации изменившегося органа. Это очень многочисленная группа, куда относятся значительная часть мутаций и морфозов дрозофилы и других животных. Сюда относятся такие мутации и их фенкопии у плодовых мух, как недоразвитие или отсутствие крыльев, патологические аномалии в развитии или отсутствие крыловых пластинок, отсутствие или недоразвитие сегментов тела и все прочие случаи недоразвития и патологического искажения развития. Они ничем не отличаются от разобранных ранее результатов повреждения зачатков в эмбриогенезе. Другая группа мутаций и морфозов представляет собою переключение развития с одного направления на другое, приводящее к упорядоченному результату. Яркими примерами этого рода явлений могут служить, например, мутации дрозофилы «аристопедия» или «пробосципедия», когда вместо антенны или хоботка возникает более или менее правильно сформированная торакальная конечность. Формообразования этого типа биологически бессмысленны и поэтому тоже могут быть сочтены патологическими. Но это патология совсем другого рода: здесь происходит не подавление или порча формообразовательного аппарата, но система во время критического периода или до него получает иное детерминирующее воздействие по сравнению с обычным и развивается в ином направлении, что можно сопоставить с переключениями развития на ранних стадиях под действием тех или иных раздражителей (организаторы, гормоны и др.).

Этот тип реакции на воздействия среды отнюдь не всегда бессмыслен. Наоборот, среда, действуя в качестве формативного раздражителя, часто переключает развитие на путь, результаты которого могут иметь адаптивный характер. Сюда относятся многочисленные явления, широко известные из экологических наблюдений и экспериментов. Например, у амфибиальных растений (водяной лютик, стрелолист) происходит резкое изменение формы листьев в зависимости от того, развивается ли листовая почка на воздухе или в воде. Куколки бабочки-капустницы и капустной моли приобретают различную пигментацию чехлика в зависимости от цвета субстрата, на котором находятся гусеницы последнего возраста, причем каждый раз окраска куколки приобретает криптический характер, т. е. животное становится окрашенным под цвет субстрата (Dürken, 1916, 1923; Владимирский, 1928); аналогичные явления известны и у других бабочек. Цвет шерсти и ее густота у млекопитающих зависят от температуры. То и другое имеет регулятивный характер, так как при понижении температуры шерсть становится гуще, а у некоторых животных белеет. Это связано с изменением развития, которое детерминируется стимулами, исходящими из внешней среды, и обычно осуществляется при помощи ряда промежуточных звеньев, находящихся между реагирующей системой и первичным раздражением. Такими звеньями могут служить нервная система, железы внутренней секреции и т. д. Все эти явления изменчивости независимо от того, носят ли они регулятивный характер или нет, представляют собою результаты морфогенетических реакций со стороны плюрипотентных систем на детерминирующие импульсы. Есть все основания думать, что и здесь эти импульсы имеют значение раздражений, как и на ранних стадиях эмбриогенеза.<sup>3</sup> Указанные две группы изменчивости в развитии, резко различающиеся в типичных случаях, в общем незаметно переходят друг в друга. Подчас нелегко решить, имеем ли мы дело с действием вредного агента или нормального раздражителя.

Рассмотрим некоторые примеры, которые покажут, что явлениями изменчивости можно иллюстрировать те самые схемы развития, которые приведены в предыдущих главах. Очень демонстративны опыты с бабочками. Большую известность приобрел экспериментальный анализ сезонного диморфизма у бабочек *Vanessa (Araschnia) levana-prorsa*. Давно известно, что весеннее поколение

<sup>3</sup> М. Е. Лобашев (1947) и некоторые другие генетики считают, что все явления изменчивости следует рассматривать как результат повреждения. Оставляя в стороне сложный вопрос о происхождении мутаций (мы рассматриваем только проявления эффекта мутаций в процессе развития), можно сказать, что эта точка зрения не избавляет от необходимости различать обе наметившиеся группы явлений изменчивости.

Если признать вместе с Э. С. Бауэром, Д. Н. Насоновым и В. Я. Александровым, что раздражение есть что-то близкое к повреждению, все-таки необходимо различать порчу формообразовательного аппарата от переключения развития на другой путь. Но, конечно, легко допустить, что при усилении раздражения его действие может перейти именно в указанную «порчу».

бабочек *V. levana*, с рыжими крыльями, во втором летнем поколении имеет крылья более темного бурого цвета. Это поколение бабочек даже считали в свое время другим видом и называли *Vanessa prorsa*. Но уже давно было установлено, что это лишь две генерации одного и того же вида, имеющие разную внешность. Еще исследования Дорфмейстера (Dorfmeister, 1869) и Вейсмана (Weissmann, 1875) показали, что если выводить бабочек летней генерации при более низкой температуре, то вместо формы *V. prorsa* из куколок вылупляются *V. levana*. Обратный переход *V. levana* в *V. prorsa* при нагревании гусениц и куколок удалось получить, однако с гораздо большим трудом. Доказано, что чередование поколений у этой бабочки обусловлено и генотипически (Süffert, 1924). Здесь перед нами тип обусловленности результата развития, сходный с тем, который известен при определении числа генераций тутового шелкопряда. Явление вольгинизма у тутового шелкопряда, т. е. наличие двух поколений, из которых одно имеет диапаузу в состоянии куколки, а другое — нет, обусловлено генотипически; опыты скрещивания показали, что здесь налицо своеобразная циклическая наследственность; однако в пределах одного и того же генотипа можно при помощи внешних агентов получить либо формы без диапаузы, либо с диапаузой различной длительности (Goldschmidt, 1920; Tanaka, 1924). То же самое обнаружено Зюффертом и у *Vanessa levana-prorsa*. Оказалось, что можно доказать наличие настоящих наследственных факторов, обуславливающих тип весенней или осенней окраски бабочек, но каждый из генотипов может образовать и форму *prorsa*, и форму *levana* в зависимости от температурных условий во время развития; могут быть также получены и промежуточные формы. Таким образом, здесь можно видеть наличие указанного выше параллелизма между изменениями генотипического и фенотипического характера, т. е. морфоз является фенотипическим обусловленным изменением.

По температурным абберациям у бабочек очень большое число данных содержится в сериях известных работ Вейсмана (Weissmann, 1875), Штандфусса (Standfuss, 1902), Фишера (Fischer, 1903), Бахметьева (1901, 1907) и ряда других исследователей. В качестве примера остановимся на опытах, поставленных Фишером на крапивнице; эти опыты демонстративны в отношении природы температурного воздействия в данном частном случае. Оказалось, что если держать куколок *Vanessa urticae* при повышенной температуре, то вместо типической формы получается форма, известная на островах Средиземного моря, которая носит название var. *ichnusa*, или редкое отклонение, известное под именем aberratio *ichnusoides*. По-видимому, здесь дело идет о таком же параллелизме между фенотипическими и генотипическими вариациями. При понижении температуры получается вариация, которая носит название *V. urticae* var. *polaris*, слабо пигментированная. Исследования Фишера показали, что действие температуры в отношении образования полярной и южной форм не специфично. При отклонениях от нормы

как в сторону высоких, так и низких температур куколки реагируют одинаково, т. е. при нагревании и при охлаждении получаются те же самые вариации в окраске крыльев. Это можно видеть из следующей таблички, демонстрирующей действие разных температур на куколок *Vanessa urticae*:

	—20—0°	0—10°	15—25°	35—37°	38—41°	42—46°
<i>ichnusoides</i>		<i>polaris</i>	<i>typica</i>	<i>ichnusa</i>	<i>polaris</i>	<i>ichnusoides</i>

При нормальной температуре (15—25°) получается форма *typica*, при повышенной — южная форма *ichnusa*, однако при дальнейшем повышении температуры получается северная форма *polaris*. Эта же форма получается и при понижении температуры, а при крайних температурах получается уродливая абберация.

Совершенно аналогичные факты получены со многими другими бабочками, в частности с *Vanessa antiopa*, которая имеет на крыльях белую кайму. Как при повышении, так и при понижении температуры белая кайма на крыле делается более широкой.

Может быть, здесь влияет различный темп развития при разных температурах, потому что при повышении температуры за пределы физиологического максимума темп развития, как и при понижении температуры, замедляется. Но ввиду кратковременного действия крайних температур вряд ли можно сомневаться, что главное значение здесь имеет действие температуры как раздражителя, который сам по себе не определяет качества реактивного изменения. Здесь мы видим по существу то же самое, что и с организаторами, где существует система: раздражитель — реагирующая система. Интересно, что эти соотношения были совершенно правильно поняты А. Вейсманом. В работе по влиянию температуры на окраску крыльев бабочек он пишет: «Качество изменения зависит не от действующей температуры, а от самого организма». Раздражители, изменяющие развитие рисунка крыла, по-видимому, могут быть довольно различными. Однако и здесь не может быть речи о полной «обезличке» раздражителя: var. *ichnusa* получается только при повышении температуры.

Изложенные опыты с бабочками имеют особый интерес, так как в старых исследованиях энтомологов содержатся указания на то, что температурные абберации получаются только при воздействии на гусениц и куколок в определенные периоды развития. На этот очень важный результат ими, однако, не было обращено особого внимания, так как их исследования развивались в другом, преимущественно филогенетическом направлении.

Опыты Гольдшмидта и его сотрудников (Süffert, 1924; Goldschmidt, 1927) внесли большую ясность в этот вопрос: оказалось, что безразлично, на какую стадию развития действовать понижен-

ной или повышенной температурой. Температурные морфозы и aberrации у бабочек можно вызвать только при действии температуры на совершенно определенные стадии развития, именно в критические периоды развития, т. е. периоды детерминации тех признаков, которые оказываются измененными. Эти опыты сразу ставят исследования по морфозам у бабочек в прямую связь с теми фактами, которые мы уже разбирали, говоря о вредном воздей-

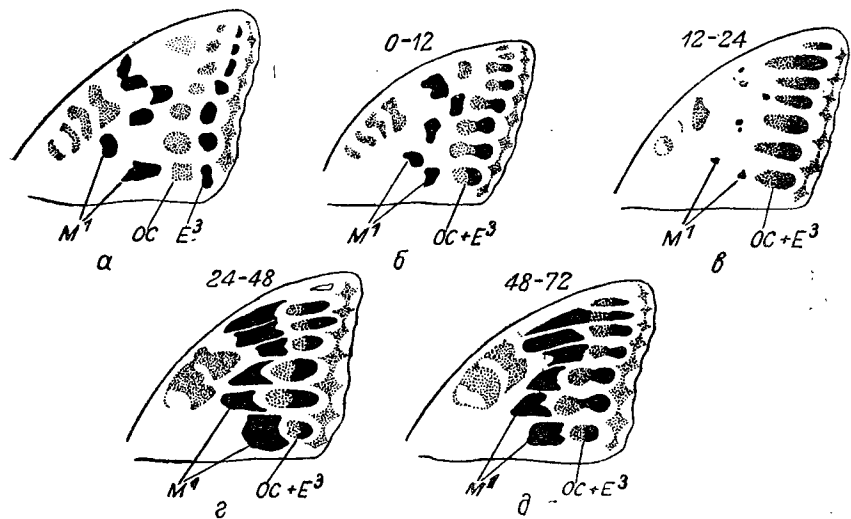


Рис. 132. Дифференциальное действие температуры на различные компоненты рисунка крыла бабочки *Argynnis raphia*. По Кюну из: Шванвич, 1937.

Цифры на б—д (сверху слева) — возраст куколок, в котором они подвергались температурному воздействию (в часах от момента окукливания).  $M^1$  — срединные пятна;  $OC$  — глазчатые пятна;  $E^3$  — краевые пятна. а — нормальное крыло; б — частичное слияние глазчатых и краевых пятен; в — полное слияние  $OC+E^3$  и редукция  $M^1$ ; г — пятна  $M^1$  вновь делаются больше; д — слияние пятен  $OC$  и  $E^3$  опять неполное.

ствии внешних факторов. В данном случае чувствительной стадией является конец последней личиночной фазы и начало кукольного периода: достаточно довольно кратковременного температурного воздействия на эти критические фазы, чтобы получить морфоз или температурную aberrацию.

Превосходные работы Кюна и его школы (1926—1936 гг.) не только подтвердили эти данные, но показали, что процесс детерминации рисунка крыла у бабочек можно методом внешних воздействий расчленить чрезвычайно детально. В качестве примера приведем данные по температурному воздействию на куколок перламутренницы *Argynnis raphia*. Удастся получать различные модификации рисунка крыла в зависимости от фазы развития куколки, на которой производится экспериментальное воздействие. Рисунок крыла перламутренниц состоит из пятен, расположенных рядами поперек крыла (рис. 132, а). При кратковременном резком охлаж-

дении в начале кукольного периода (0—12 час. после окукливания) получается слияние глазчатых пятен ( $OC$ ) с пятнами ( $E$ ), расположенными латерально от них (рис. 132, б); вместо двух рядов получается один ряд пятен, имеющих бисеквиообразную форму. При воздействии в период от 12 до 24 час. после окукливания это слияние оказывается более полным (рис. 132, в). На более поздних стадиях развития то же самое воздействие приводит к увеличению пятен, расположенных медиально от глазчатых (пятна  $M$ , рис. 132, г, д). Особенно интересно, что при воздействии на поздних стадиях (48—72 часа) ряды  $OC$  и  $E$  сливаются друг с другом опять менее полно, и этот ряд вновь состоит из пятен бисеквиообразной формы. Это показывает, что максимум чувствительности механизма развития пятен к этому времени уже прошел, и положение последних детерминировано. Позднее было показано, что в крыле бабочки *Ephestia kühniella* (амбарная огневка) происходит как бы волна детерминации от средней линии крыла к его краям (Kühn, 1932, 1939). У этой же бабочки удалось расчленить рисунок крыла на отдельные компоненты (рис. 133, 134), которые детерминируются в различные моменты кукольного и предкукольного периода (Feldotto, 1933; Wulkopf, 1936).



Рис. 133. Крыло амбарной огневки (*Ephestia kühniella*). Из: Goldschmidt, 1938.

Элементы рисунка крыла: поперечные темные полосы, краевые пятна, дисковидальные пятна.

Итак, температурные морфозы и aberrации возникают вследствие раздражений со стороны внешних факторов во время критического периода, когда происходит детерминация рисунка или окраски крыла. Гольдшмидт пошел дальше в исследовании механики развития рисунка крыла и показал, что тот или иной цвет данного участка крыла зависит прежде всего от характера пигмента. Самые распространенные из пигментов крыльев бабочек: меланин (черный), гуанин (желтый) и каротин (красный). От наличия того или другого пигмента в чешуйках зависят различные оттенки цветов. Кроме того, имеются еще факторы, обуславливающие структуру и расположение пигмента, особенно в поверхностном слое чешуек крыла, а также строение самих чешуек.

Оказалось, что отдельные части рисунка крыла развиваются до известной степени независимо друг от друга, т. е. здесь мы имеем случай известной уже нам автономной дифференциации. Обследование крыльев бабочки *Thais polyxena* на кукольных стадиях показало, что на их поверхностях местами уже есть чешуйки, хотя там пигмента еще нет, и крыло представляет собой короткий мешочек, лишенный какого-либо рисунка. На высушенной куколке видна неоднородность ареалов крыла: на некоторых частях уже образовались чешуйки в виде рельефных пятен; расположение этих пятен соответствует будущему рисунку крыла. Все главные



черты рисунка намечены в куколке, и это можно обнаружить, исследуя зачаток крыла; такая неоднородность основана на том, что одни части зачатка выпуклы, так как имеют уже довольно хорошо развитые чешуйки, а другие ссыхаются, т. е. образуют углубления, это — участки, отстающие в развитии. Таким образом все различия структуры поверхности зачатка крыла обусловлены различием в скоростях развития. Ареалы с большей или меньшей скоростью развития то мозаично чередуются друг с другом, то обнаруживают градиент вдоль оси крыла. Далее обнаружилось, что скорее всего развиваются те участки крыла, которые в будущем будут окрашены в желтый цвет; наоборот, медленнее всего развиваются участки крыла, которые впоследствии будут черными; а с промежуточной скоростью развиваются части, которые будут красными, оранжевыми или белыми. По мнению Гольдшмидта, это общая закономерность развития большинства бабочек (рис. 135, 136).

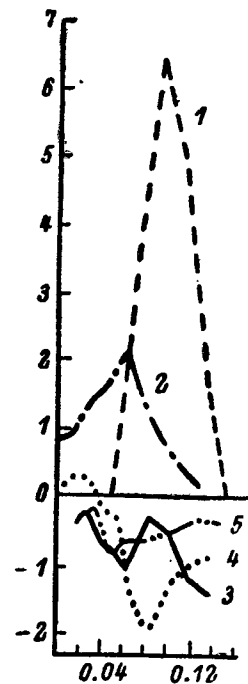


Рис. 134. Дифференциальная чувствительность различных фаз развития рисунка крыла у куколки амбарной огневки (*Ephestia kuehniella*). По: Wulkerf, 1936.

Ход изменений рисунка крыла под действием температуры. По оси абсцисс — возраст куколки в момент температурного воздействия, в процентах от общей продолжительности куколического периода; по оси ординат — значения отклонения признаков от контроля, выраженные в единицах среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ). Нуль ординаты — нормальное состояние. 1 — сдвиг поперечных темных полос к середине крыла, 2 — число темных чешуек в краевых пятнах, 3 — ширина темных полос, 4 — размер средних затенений, 5 — число чешуек в дискоидальных пятнах.

На основании этих фактов Гольдшмидт предлагает интересную схему, трактующую механизм развития и дифференциации рисунка крыла как систему координированных скоростей реакций. Это один из частных случаев применения его общей теории развития. Как универсальный принцип развития эта теория вряд ли применима. Но указание Гольдшмидта на значение относительных скоростей параллельно идущих процессов для конечного результата развития полно глубокого смысла.

Мы не будем касаться других примеров механики развития модификаций, тем более что этот вопрос пока нигде так хорошо не разработан, как на детерминации рисунка крыла у бабочек. Исследования морфозов у плодовых мух имеют обширную литературу, которая показывает, что у них механизм детерминации тех или иных особенностей организации покоится на тех же основаниях, что и у бабочек; но эмбриологически этот материал менее демонстративен.

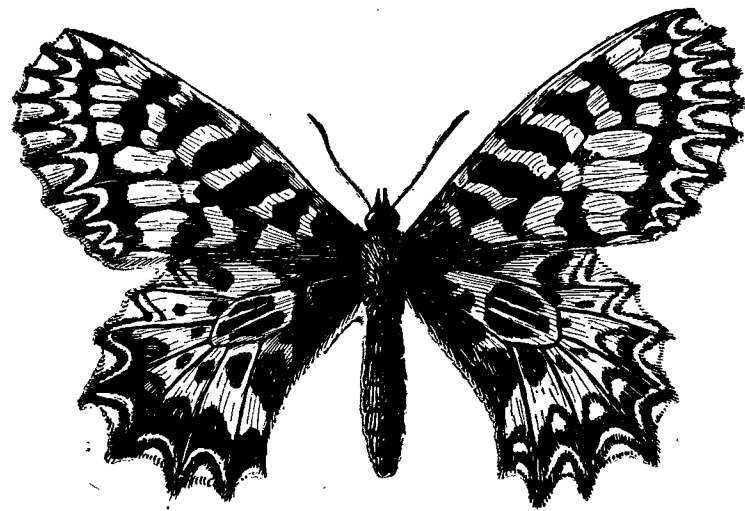


Рис. 135. Окраска крыльев у *Thais polyxena*. По: Goldschmidt, 1927. Светлые и пигментированные пятна крыла образуются при развитии не одновременно (см. рис. 136).

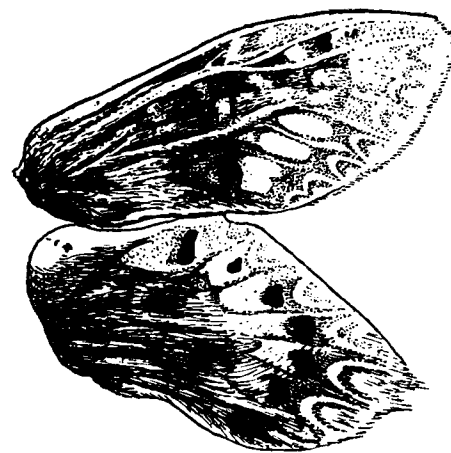


Рис. 136. Высушенные крылья куколки *Thais polyxena*. По: Goldschmidt, 1927.

Места, соответствующие будущим светлым и пигментированным пятнам, намечены у куколки выпуклыми и спавшимися местами. Будущие светлые места выпуклы, так как на них уже произошла хитинизация. Участки будущих темных пятен и полос ссыхаются, так как на этой стадии развития они представляют собой мягкие мешки, наполненные кровью.

### 3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Самым существенным для механики развития в вопросе о внешних воздействиях на морфогенез является его методическая сторона. Наблюдения и эксперименты экологов, генетиков и эмбриологов показали, что как в отношении темпа развития, так и в отношении влияния на его качественный характер, действие факторов среды на развивающиеся организмы оказывается неодинаковым на разных стадиях развития. Отсюда следует, что действие внешних факторов как на количественную, так и на качественную сторону развития может быть использовано как метод изучения физиологических особенностей разных этапов развития и естественной периодики морфогенеза. Исследования показали, что можно выделить в развитии как целого организма, так и отдельных органов критические периоды, которые являются узловыми точками развития. Они совпадают с периодами окончательной детерминации каждой фазы морфогенеза. По отношению к воздействиям факторов среды в эти периоды развивающиеся организмы оказываются особенно высоко реактивными, чутко реагируя, например, на повышение температуры в пределах физиологической нормы, давая очень высокие температурные коэффициенты темпа развития и т. д. При более сильных воздействиях, несколько переходящих пределы нормы, в эти периоды зачатки органов могут воспринимать воздействия среды как формативные раздражения и реагировать изменением направления развития. Подобно тому как недетерминированная эктодерма гастрюлы позвоночных в критическом периоде под влиянием соответственных раздражителей может превращаться либо в эпидермис, либо в нервную систему и ее производные, либо дать мускулатуру, либо другие производные мезодермы, так зачатки органов на более поздних стадиях могут под воздействием среды в критическом периоде образовать либо тот, либо другой признак в зависимости от характера раздражения. Специфичность характера раздражителя может быть самой различной, как и в других примерах морфогенетических реакций. Иногда одни раздражители легко заменяются другими, как, например, в случае образования морфозов у дрозофилы, в других — реакция является ответом на раздражение определенного качества. Достаточно вспомнить образование мелкорассеченных листьев у водяного лютика при погружении их в воду. При еще более сильных воздействиях среды критические периоды оказываются наименее резистентными в отношении угнетения развития и образования аномалий. Это объясняется тем, что во время критических периодов регулятивная деятельность организма понижена. Чем сильнее выражена у организма регулятивная активность, тем он более резистентен в отношении действия разного рода внешних факторов. Это проявляется также и в том, что в периоды высокой чувствительности организм не регенерирует (эти периоды соответствуют в данном случае мозаичным фазам развития). Причины, определяю-

щие ослабление регулятивной деятельности в критические периоды, не вполне ясны: ход регуляции может быть затруднен большими скоростями развития в эти периоды, как думает Гольдшмидт; может быть в некоторых случаях играет роль внезапная остановка развития, как полагал Стоккард; развивая концепцию Чайлда, можно приписать эту роль обмену веществ, повышенному за пределы некоторого максимума. Необходимой предпосылкой всех этих толкований, по-видимому, должно явиться какое-то материальное изменение субстрата всех явлений, о которых идет речь, т. е. протоплазмы клеток. Об этом изменении протоплазмы, характерном для критических периодов, прежде всего и свидетельствует первичная локальная чувствительность к вредным агентам.

Хотя мы оттенили в этой главе только роль факторов среды в экспериментальном анализе развития, но из изложенных фактов видно, что и в нормальном развитии зародыша, который на всех стадиях своего существования представляет собою живое существо, «среда жизни» играет немаловажную роль в формировании его признаков. Само собой разумеется, что основные причины развития внутреннего происхождения; главные специфические особенности организма определяются наследственным путем. Но из разобранных нами примеров модифицирующего влияния среды можно видеть, что в конечном счете генотип представляет собой только основную «тему», на которой природа осуществляет многочисленные вариации; возникновение тех или иных вариаций целиком зависит от внешних условий.

## ЛИТЕРАТУРА

- Александров В. Я. Экспериментальный анализ понятия «чувствительность». — Изв. АН СССР, 1952. Сер. биол., т. 4, с. 89—119.
- Александров В. Я. Клетка. — БМЭ. Изд. 2-е. 1960, т. 13, с. 10—36.
- Алпатов В. В. Среда и рост животных. — В кн.: Рост животных. М.—Л., Биомедгиз, 1935а, с. 326—366.
- Алпатов В. В. О зависимости размеров тела одноклеточных от температуры в связи с неравномерным воздействием температуры на различные жизненные функции. — Бюл. Моск. об-ва испыт. природы, 1935б, т. 44, вып. 5, с. 221—226.
- Алпатов В. В., Настюкова О. К. О специфичности действия оптических изомеров акрихина на левую и правую формы *Bacillus thuringiensis* Flügge. — ДАН СССР. Нов. сер., 1946, т. 54, № 6, с. 541—544.
- Аршавский И. А. К обоснованию понятия «функция развития» во внутриутробном развитии млекопитающих и человека в связи с проблемой профилактики физиологической незрелости. — В кн.: Проблемы современной биологии. Л., Изд-во ЛГУ, 1956, с. 267—277.
- (Балинский Б. И.) Balinsky V. I. Transplantation des Ohrbläschens bei Triton. — Roux'Arch., 1925, Bd 105, H. 4, S. 718—731.
- (Балинский Б. И.) Balinsky V. I. Weiteres zur Frage der experimentellen Induktion einer Extremitätenanlage. — Roux'Arch., 1926, Bd 107, H. 4, S. 679—683.
- (Балинский Б. И.) Balinsky V. I. Xenoplastische Ohrbläschen-transplantation. Zur Frage der Induktion einer Extremitätenanlage. — Roux'Arch., 1927а, Bd 110, H. 1, S. 63—69.
- (Балинский Б. И.) Balinsky V. I. Ueber experimentelle Induktion der Extremitätenanlage bei Triton mit besonderer Berücksichtigung der Innervation und Symmetrieverhältnisse derselben. — Roux' Arch., 1927б, Bd 110, H. 1, S. 71—88.
- (Балинский Б. И.) Balinsky V. I. Ein Fall der abhängigen Entwicklung von Linsefasern bei völligem Mangel eines Augenbechers bei Triton. — Roux'Arch., 1930, Bd 122, H. 1, S. 12—21.
- Балинский Б. И. Гастрюляция и зародышевые листки в свете новейших экспериментальных данных. — Биол. журн., 1932, т. 1, вып. 5—6, с. 104—125.
- Бауэр Э. С. Теоретическая биология. М., ВИЭМ, 1935. 206 с.
- (Бахметьев П.) Bachmetjew P. Experimentelle entomologische Studien von physikalisch-chemischen Standpunkt. Bd 1. Temperaturverhältnisse bei Insekten. Leipzig, W. Engelmann, 1901. 460 S. Bd. 2. Einfluss der äusseren Faktoren auf Insekten. Sophia, A. Bezenšek, 1907. 944 S.
- Бахметьев П. Изменчивость длины крыльев у *Aporia crataegi* L. в России и ее зависимость от метеорологических элементов. — Зап. имп. Акад. наук, 1910, т. 25, № 7, с. 1—48.

- Беклемишев В. Н. Морфологическая проблема животных структур. — Изв. Биол. науч.-исслед. ин-та Пермск. ун-та, 1925, т. 3, Приложение 1, с. 5—74.
- Блинов В. А. О времени закладки и темпах дифференциации хряща в различных органах эмбрионов птиц. — Биол. журн., 1938, т. 7, вып. 2, с. 311—324.
- Бляхер Л. Я. Роль гипофиза и щитовидной железы в кожной пигментной функции амфибий и рыб. — Тр. Лаб. exper. биол. Моск. зоопарка, 1927, т. 3, с. 37—82.
- Бляхер Л. Я. Механика метаморфоза амфибий. — Тр. Лаб. exper. биол. Моск. зоопарка, 1928, т. 4, с. 353—390.
- Бляхер Л. Я., Белкин Р. И. Влияние кристаллического йода на метаморфоз у аксолотлей. — Тр. Лаб. exper. биол. Моск. зоопарка, 1927, т. 3, с. 83—98.
- Бляхер Л. Я., Воронцова М. А., Лиознер Л. Д. Механизм прободения оперкулярной мембраны у Алуга. — Тр. Науч.-исслед. ин-та exper. морфогенеза МГУ, 1935, т. 3, с. 93—124.
- Бляхер Л. Я., Воронцова М. А., Лиознер Л. Д. Влияние гуморальной среды и резорбирующихся органов на рост трансплантированных передних конечностей головастиков во время метаморфоза. — Тр. Науч.-исслед. ин-та exper. морфогенеза МГУ, 1936, т. 4, с. 129—136.
- Броунов П. И. Заметки по сельскохозяйственной метеорологии. — Журн. сельск. хоз. СПб., 1897, март, с. 1—3.
- Ваддингтон К. см. Уоддингтон К.
- Вернидуб М. Ф. Критические периоды в развитии палии и их физиологическая характеристика. — ДАН СССР, 1941, т. 32, № 4, с. 293—297.
- Вернидуб М. Ф. Морфологические и физиологические изменения в эмбриональный период сига-лудог. — Тр. Карельск. фил. АН СССР, 1956, вып. 5, с. 103—118.
- Вильсон Э. Клетка и ее роль в развитии и наследственности. Т. 1, 2. М.—Л., Биомедгиз. Т. 1, 1936. Т. 2, 1940.
- Впнберг Г. Г. Температура и размеры биологических объектов. — Усп. соврем. биол., 1937, т. 6, вып. 1, с. 32—51.
- (Владимирский А. П.) Wladimirsky A. P. Über die Vererbung experimentell erzeugter Färbung von Puppen der Kohlmotte *Plutella maculipennis*. — Biol. Zbl., 1928, Bd 48, H. 12, S. 739—759.
- Войткевич А. А. Исследование роли гипофиза в процессах роста и дифференцировки. — Бюл. exper. биол. и мед., 1938, т. 6, вып. 1, с. 86—89.
- Воронцова М. А. Морфогенетический анализ окраски аксолотля. — Тр. Лаб. exper. биол. Моск. зоопарка, 1928, т. 4, с. 107—124.
- (Воронцова М. А.) Woznowa M. A. Morphogenetische Analyse der Färbung bei weißen Axolotle. — Roux'Arch., 1929, Bd 115, H. 1/2, S. 93—109.
- Воронцова М. А., Лиознер Л. Д. Исследования по детерминации регенерационного процесса. 1. Регенерация конечности с пересаженными хвостовыми мышцами. — Тр. Науч.-исслед. ин-та exper. морфогенеза МГУ, 1936, т. 5, с. 101—206.
- Воронцова М. А., Лиознер Л. Д. Регуляционная способность хвостовой почки у эмбрионов *Rana temporaria*. — ДАН СССР, 1946, т. 52, № 8, с. 735—737.
- Гартман М. Общая биология. Изд. 2-е. М.—Л., Биомедгиз, 1936. 747 с.
- Гаузе Г. Ф. Асимметрия протоплазмы. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1940. 128 с.
- Гаузе Г. Ф. Проблема стабилизирующего отбора. — Журн. общ. биол., 1941, т. 2, вып. 2, с. 193—209.
- Гексли Дж. С., де Бер Г. Р. Основы экспериментальной эмбриологии. М.—Л., Биомедгиз, 1936. 467 с.

- (Гурвич А.) Gurwitsch A. Ueber den Begriff des embryonalen Feldes. — Roux'Arch., 1922, Bd 51, H. 3/4, S. 383—415.
- (Гурвич А.) Gurwitsch A. Das Problem der Zellteilung physiologisch betrachtet [Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere]. Berlin, Springer, 1926. 221 S.
- (Гурвич А.) Gurwitsch A. Die histologischen Grundlagen der Biologie. Jena, W. Engelmann, 1930. 310 S.
- Гурвич А. Г. Теория биологического поля. М., «Сов. наука», 1944. 156 с.
- Гурвич А. Г., Гурвич Л. Д. Митотическое излучение. Л., ВИЭМ, 1934. 355 с.
- Давыдов К. Н. Реституция у немертин. — Тр. Особой зоол. лаб. Акад. наук. Сер. 2, 1915, № 1, с. 1—290.
- Данили Е. С. Гистологические наблюдения над трансплантированным эластическим хрящем. — Изв. Биол. науч.-исслед. ин-та Пермск. ун-та, 1930, т. 7, вып. 4, с. 153—172.
- (Данчакова В.) Dantchakoff V. Les bases de la sexualité. Paris, Hermann, 1934. 127 p.
- Детлаф Т. А. Экогастрюляция у зародышей северюги *Acipenser stellatus*. — ДАН СССР, 1946, т. 52, № 6, с. 557—558.
- Дерюгин К. М. Наблюдения над первыми стадиями развития яиц *Perca fluviatilis* при нормальных и искусственных условиях. — Тр. СПб. общ-ва естествоиспыт., 1904, т. 32, вып. 1, с. 76—83.
- Дорфман В. А. О соотношении между биоэлектрическим и окислительно-восстановительным потенциалами яйца лягушки. — Бюл. exper. биол. и мед., 1936, т. 1, № 2, с. 134—135.
- (Драгомиров Н.) Dragomirov N. Ueber die Faktoren der embryonalen Entwicklung der Linse bei Amphibien. — Roux'Arch., 1929, Bd. 116, S. 633—668.
- (Драгомиров Н.) Dragomirov N. Ueber die Dauer der determinierenden Einwirkung des Augenbeckers auf die Linse. — Roux'Arch., 1930, Bd 123, H. 2, S. 206—229.
- (Драгомиров Н.) Dragomirov N. Ueber Entwicklung von Augenbeckern aus transplantierten Stückchen des embryonalen Tapetums. — Roux'Arch., 1932, Bd 126, H. 4, S. 636—662.
- (Драгомиров Н.) Dragomirov N. Ueber Koordination der Teilprozesse in der embryonalen Morphogenese des Augenbeckers. — Roux' Arch., 1933, Bd 129, H. 3, S. 522—560.
- Драгомиров Н. Интерплантация дорсальной ирис в орбиту ока. — Тр. Ин-ту зоол. та биол. Всеукр. Акад. наук, 1934, т. 1, № 7, с. 159—177.
- Драгомиров Н. И. Экспериментальная индукция сетчатки у зародышей амфибий. — Изв. АН СССР. Сер. биол., 1938, № 1, с. 9—50.
- Драгомиров Н. И. Образование медуллярной структуры без индукции в эксплантированной эктодерме аксолотля. — ДАН СССР, 1941, т. 31, № 9, с. 965—967.
- Драгомиров Н. И. Морфогенная реакция гастрюлы тритона в опытах гомопластической и ксенопластической имплантации верхней губы бластопора. — ДАН СССР, 1947, т. 56, № 5, с. 553—555.
- Дыбан А. П. Очерки патологической эмбриологии человека. Л., Медгиз, 1959. 227 с.
- Жинкин Л. Н. О детерминирующем действии нервной системы на регенерацию у *Lumbriculus variegatus*. — Арх. анат., 1935, № 4, с. 647—719.
- (Жинкин Л. Н.) Zhinkin L. Ueber die abhängige Differenzierung des Nervensystems während der Regeneration bei *Lumbriculus variegatus*. — Roux'Arch., 1936, Bd 134, H. 2, S. 251—261.
- Завадовский Б. М. Материалы к вопросу о функциях щитовидной железы. Сообщ. 4. О влиянии разовых ординарных доз щитовидной железы на кур. — Русск. физиол. журн., 1924а, т. 7, вып. 1—6, с. 256—265.
- Завадовский Б. М. Материалы к вопросу о функциях щитовидной железы. Сообщ. 5. О влиянии тироксина на линьку и пигментацию пера у кур. — Русск. физиол. журн., 1924б, т. 7, в. 1—6, с. 266—270.
- Завадовский Б. М. К постановке проблемы обмена и физиологии гормонов в организме. — Природа, 1933, № 8—9, с. 54—64.
- Завадовский М. М. Динамика развития организма. М., Медиздат, 1931. 475 с.
- Завадовский М. М. Противоречивое взаимодействие между органами в теле развивающегося животного. (Предварит. сообщ.). — Уч. зап. МГУ, 1941, т. 47 (Биология), с. 1—80.
- Завадовский М. М., Белкин Р. И. Влияние препаратов щитовидной железы на окраску и форму оперения нормальных и кастрированных фазанов. — Тр. Лаб. exper. биол. Моск. зоопарка, 1929, т. 5, с. 121—140.
- Зейлер Ю. Проблема определения пола у *Bonellia*. — Усп. exper. биол., 1927, т. 6, вып. 1—2, с. 58—79.
- (Иванов П. П.) Ivanow P. Die Regeneration von Rumpf- und Kopfsegmenten bei *Lumbriculus variegatus* Gr. — Z. wiss. Zool., 1903, Bd 75, H. 3, S. 327—390.
- Иванов П. П. Общая и сравнительная эмбриология. М.—Л., Биомедгиз, 1937. 809 с.
- Иванов П. П. Причины организации осевых зачатков в гастрюле амфибий. — Арх. анат., 1939, т. 24, вып. 1, с. 19—30.
- Иванов П. П. Первичная и вторичная метамерия тела. — Журн. общ. биол., 1944, т. 5, вып. 2, с. 61—95.
- Иванов П. П. Действие низкой температуры на некоторые стадии развития лосося. — Уч. зап. ЛГУ, 1949, № 113. Сер. биол. наук, вып. 20, с. 54—61.
- Иванов П. П., Мещерская К. А. Физиологические отличия половозрелых яичников насекомых от неполовозрелых и циклические изменения их свойств. — Арх. биол. наук, 1934, т. 34, вып. 3, с. 785—826.
- (Иванов П. П., Мещерская К. А.) Ivanoff P. P., Mestscherskaja K. A. Die physiologische Besonderheiten der geschlechtlich unreifen Insektivarien und die zyklischen Veränderungen ihrer Eigenschaften. — Zool. Jahrb., Abt. 1, 1935, Bd 55, H 3, S. 281—348.
- Ильин Н. А. Этюды по морфогенетике пигментации животных. II. Исследования по влиянию температуры на пигментацию горностаевых кроликов. — Тр. Лаб. exper. биол. Моск. зоопарка, 1926а, т. 1, с. 130—182.
- Ильин Н. А. Сезонный диморфизм окраски белого песка. — Тр. Лаб. exper. биол. Моск. зоопарка, 1926б, т. 2, с. 239—250.
- Ильин Н. А. Этюды по морфогенетике пигментации животных. IV. К анализу пигментообразования под влиянием низкой температуры. — Тр. Лаб. exper. биол. Моск. зоопарка, 1927, т. 3, с. 183—200.
- (Исаяев В.) Issajew W. Vererbungsstudien an tierischen Chimären. — Biol. Zbl., 1923, Bd 43, S. 115—123.
- Калабухов Н. И. Термотактический оптимум как наследственный и систематический признак у млекопитающих. — Усп. соврем. биол., 1937 а, т. 6, вып. 1, с. 183—186.
- Калабухов Н. И. Основные закономерности динамики популяций млекопитающих и птиц. — Усп. соврем. биол., 1937б, т. 7, вып. 3, с. 505—531.
- Калашников П. И. Наблюдения над развитием яиц *Perca fluviatilis* в искусственных растворах. — Тр. Петрогр. общ-ва естествоиспыт., 1917, т. 52, вып. 2, с. 13—51.
- Крипичников В. С. К вопросу об образовании рас у рыб. — Биол. журн., 1933, т. 2, вып. 6, с. 609—627.

- К и р п и ч н и к о в В. С. О гипотезах наследственного закрепления модификации. — Усп. соврем. биол., 1944, т. 18, вып. 3, с. 314—339.
- К л е б с Г. Физиологические изменения растительных форм. (Материалы для будущей физиологии развития). Перевод Ж. Тимирязева. М. 1905. 183 с.
- К о ж а н ч и к о в И. Рост и физиологическое состояние организма насекомых в связи с влиянием экологических факторов. — Зоол. журн., 1937, т. 16, вып. 1, с. 88—106.
- К о ж а н ч и к о в И. В. К вопросу о жизненном термическом оптимуме. VIII. О лабильности процессов развития насекомых в отношении термических влияний. — Зоол. журн., 1946, т. 25, вып. 1, с. 27—35.
- К о р о в и н а В. М. Влияние некоторых факторов среды на развивающийся зародыш вьюна в различные периоды его развития. — Тр. Военно-морск. мед. акад. им. С. М. Кирова, 1950, т. 22, с. 208—252.
- Л а з а р е в Н. И. О единой природе воздействия глаза в процессе детерминации линзы и роговицы. — ДАН СССР, 1945а, т. 47, № 4, с. 314—316.
- Л а з а р е в Н. И. О природе подавляющего влияния линзы на процесс регенерации линзы у тритона. — ДАН СССР, 1945б, т. 48, № 6, с. 474—476.
- Л а ш к о в В. Ф. Трофическое действие языко-глочного нерва на вкусовые луковицы. — Бюл. ВИЭМ, 1934, вып. 10, с. 8—11.
- Л ё б Ж. Организм как целое с физико-химической точки зрения. (Современные проблемы естествознания, кн. 33). М.—Л., Госиздат, 1926. 290 с.
- Л е в и н В. Л. К вопросу о роли гиподермы личинок мух как реагирующей системы при образовании пупария. — ДАН СССР, 1947, т. 58, № 6, с. 1243—1246.
- Л о б а ш е в М. Е. Физиологическая дискретность онтогенеза и получение наследственных мутаций. — ДАН СССР, 1940, т. 28, № 9, с. 841—844.
- Л о б а ш е в М. Е. Физиологическая (паранекротическая) гипотеза мутационного процесса. — Вестн. ЛГУ, 1947, вып. 8, с. 10—29.
- Л с б а ш е в М. Е., С о л о д о в н и к о в В. Б. Рентгеноморфозы и зависимость появления их от температуры у *Drosophila melanogaster*. — ДАН СССР, 1939, т. 23, № 8, с. 822—824.
- (Л о д ы ж е н с к а я В. И.) L o d i j e n s k y V. La transplantation des bourgeons de régénération des extrémités de l'axolotl. — Тр. ЛЭЗМ АН СССР, 1930, т. 1, с. 61—120.
- Л с п а ш о в Г. В. Об образовании региональных различий в мезодерме гастралы амфибий. — Биол. журн., 1935а, т. 4, вып. 3, с. 429—446.
- (Л о п а ш о в Г. В.) L o p a s c h o v G. Die Entwicklungsleistungen des Gastrulamésoderms in Abhängigkeit von Veränderungen seiner Masse. — Biol. Zbl., 1935б, Bd 55, H. 11—12, S. 606—615.
- Л о п а ш о в Г. В. Об энергетической роли массы развивающегося зачатка дря его формообразования. — Усп. соврем. биол., 1936, т. 5, вып. 2, с. 369—370.
- Л о п а ш о в Г. В. О специфичности индукционных воздействий. — ДАН СССР, 1937, т. 15, № 5, с. 286—288.
- Л у к и н Е. И. Дарвинизм и географические закономерности в изменении организмов. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1940. 310 с.
- Л ю б и ц к а я А. И. К изучению температурного эффекта в явлениях морфогенеза. 1. О характере зависимости скорости развития грудных плавников *Salmo fario* от температуры. — Тр. Лаб. exper. зоологии и морфологии животных АН СССР, 1934, т. 3, с. 227—248.
- (Л ю б и ц к а я А. И.) L j u b i t z k y A. Zur Erforschung des Temperatureffekts in der Morphogenese. — Zool. Jahrb., Abt. 1, 1935, Bd 54, H. 4, S. 405—422.
- Л ю б и ц к а я А. И., С в е т л о в П. Г.) L j u b i t z k y A., S v e t l o v P. Differentialbeschleunigung der Entwicklung der Brustflossen bei der Bachforellen unter Temperatureinwirkung. — Biol. Zbl., 1934, Bd 54, H. 3/4, S. 195—210.

- М а к с и м о в С. А. П. И. Броунов — основоположник сельскохозяйственной метеорологии. Л., Гидрометеиздат, 1950. 44 с.
- М а н г о л ь д О. Опыты изоляции с целью анализа развития некоторых органов головы. — Усп. соврем. биол., 1933, т. 2, вып. 6, с. 106—109. (Перевод с нем.).
- М а н у й л о в а Н. А. Возрастные изменения детерминирующей способности глазной чаши. — Арх. анат., 1935, т. 14, вып. 3, с. 371—383.
- М и т р о ф а н о в П. И. Опыты над начальным развитием птиц. — Работы зоотомической лаб. Варшавск. ун-та, 1898, т. 19, с. 1—137.
- М и ц к е в и ч М. С. Роль гормонов в процессе роста организма. — В кн.: Рост животных. М.—Л., Биомедгиз, 1935, с. 209—280.
- М о р г а н Т. Избранные работы по генетике. М.—Л., Сельхозгиз, 1937а. 281 с.
- М о р г а н Т. Развитие и наследственность. Пер. с англ. Ю. Я. Керкис. М., Биомедгиз, 1937б. 242 с.
- М у р т а з и Ф. Ф. К топографии презумптивной области жаберного зачатка на стадии медулярной пластинки у аксолотля. — Бюл. exper. биол. и мед., 1938а, т. 6, вып. 1, с. 80—82.
- М у р т а з и Ф. Ф. Регенерация наружных жабер и их зачатка у аксолотля во время онтогенеза. — Бюл. exper. биол. и мед., 1938б, т. 6, вып. 3, с. 268—270.
- М у р т а з и Ф. Ф., С о с н и н а М. Регенерация эктодермы жаберного зачатка у зародышей аксолотля на стадиях хвостовой почки. — ДАН СССР, 1943, т. 41, № 2, с. 84—86.
- Н а с о н о в Д. Н., А л е к с а н д р о в В. Я. Реакция живого вещества на внешние воздействия. Денатурационная теория повреждения и раздражения. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1940. 252 с.
- Н а с о н о в Н. В. Выраживание повторных органов (конечностей у Amphibia) путем наложения лигатур. — Тр. 3-го Всеросс. съезда зоол., анат. и гистол. (14—20 декабря 1927 г., Ленинград). Л., 1928, с. 43—44. (Н а с о н о в Н. В.) N a s s o n o v N. V. Die Regeneration der Axolotlextrēmitäten nach Ligaturanlegung. — Roux'Arch., 1930, Bd 121, H. 4, S. 639—657.
- Н а с о н о в Н. В. Формообразование при вложении под кожу разрушенной регенерационной почки у аксолотля. — ДАН СССР, 1934, т. 1, № 4, с. 259—264.
- Н а с о н о в Н. В. Значение хряща в формообразовании у аксолотля. — ДАН СССР, 1935, т. 1, № 6, с. 413—421.
- Н а с о н о в Н. В. К вопросу об особенностях и причинах появления добавочных образований у амфибий. — ДАН СССР, 1936а, т. 2, № 5, с. 201—205.
- Н а с о н о в Н. В. Влияние различных факторов на формообразование при гомотопном вложении хряща под кожу аксолотля. — ДАН СССР, 1936б, т. 4, № 2, с. 97—100.
- Н а с о н о в Н. В. Формообразование при гетеротропных и гетеропластических вложениях под кожу хряща. — ДАН СССР, 1936в, т. 4, № 2, с. 101—104.
- Н а с о н о в Н. В. Влияние подожных вложений эпителиальной, костной и мускульной тканей на окружающие ткани у аксолотля. — ДАН СССР, 1937, т. 15, № 6/7, с. 383—388.
- Н а с о н о в Н. В. Формообразования при вложении частей различных органов под кожу аксолотля. Сообщ. I. Легкое как организатор. — ДАН СССР, 1938а, т. 19, № 1/2, с. 127—132.
- Н а с о н о в Н. В. Формообразования при вложении частей различных органов под кожу аксолотля. Сообщ. II. Кишка как организатор. — ДАН СССР, 1938б, т. 19, № 1/2, с. 133—136.
- Н а с о н о в Н. В. Добавочные образования, развивающиеся при вложении хряща под кожу взрослых хвостатых амфибий. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1941. 60 с.
- Н а т а л и В. Ф. Генетика. М., Учпедгиз, 1934. 271 с.

- Новиков В. А., Барышников З. З. Критический период в отношении интенсивности света у овса.— ДАН СССР, 1950, т. 75, № 2, с. 299—302.
- Оленов Ю. М., Галковская К. Ф., Пушницина А. Д. Материалы к характеристике действия ионизирующей радиации на индивидуальное развитие.— Цитология, 1959, т. 1, № 3, с. 293—305.
- Олифан В. И. Исследование общих закономерностей постэмбрионального развития насекомых. Автореф. докт. дис. М., 1955. 32 с.
- Остроумова М. В. О регенерации и регуляции *Moerisia inkermanica*.— Тр. 3-го Всеросс. съезда зоол., анат. и гистол. (14—20 декабря 1927 г., Ленинград). Л., 1928, с. 198—199.
- Остроумова М. В. Значение регенерационного центра гидроида *Moerisia inkermanica* в процессах его регенерации и бесполого размножения.— В кн.: Академику Н. В. Насонову. (К 80-летию со дня рождения и 60-летию научной деятельности). М., Изд-во АН СССР, 1937, с. 295—333.
- Передельский А. А. Специфическое действие гормонов метаморфоза беспозвоночных на метаморфоз позвоночных животных.— ДАН СССР, 1940, т. 27, № 6, с. 635—637.
- Полежаев Л. В. О детерминации регенерата.— ДАН СССР, 1934, т. 4 (V), № 8/9, с. 465—472.
- Полежаев Л. В. О факторах индукции начальных стадий образования конечностей у амфибий.— ДАН СССР, 1938, т. 21, № 7, с. 365—368.
- Полежаев Л. В. Основы механики развития позвоночных. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1945. 290 с.
- Поляновская А. Г. Влияние низкой температуры на ранние стадии развития лососевых рыб.— Уч. зап. ЛГУ, 1949, № 113. Сер. биол. наук, вып. 20, с. 62—80.
- Попов В. В. О линзообразовательной потенции различных клеточных материалов.— ДАН СССР, 1936, т. 2, № 8, с. 341—345.
- Попов В. В. О морфогенном влиянии глазной чаши на различные эмбриональные ткани и зачатки некоторых органов.— Арх. анат., 1937, т. 16, вып. 2, с. 257—290.
- Попов В. В. Об образовании линзы из имплантированных в глазную чашу кусочков туловищного эпителия зародышей некоторых амфибий.— Биол. журн., 1933, т. 7, вып. 3, с. 483.
- Попов В. В. О линзообразующей способности глаза взрослых амфибий.— ДАН СССР, 1939а, т. 24, № 7, с. 720—722.
- Попов В. В. К вопросу о существовании видовой специфичности в линзообразующих свойствах глазного зачатка.— ДАН СССР, 1939б, т. 25, № 3, с. 233—235.
- Попов В. В. О линзообразующей способности глаза взрослых амфибий.— Уч. зап. МГУ, 1940а, т. 7, вып. 43, с. 27—34.
- Попов В. В. К вопросу о существовании видовой специфичности в линзообразующих свойствах глазного зачатка.— Уч. зап. МГУ, 1940б, т. 7, вып. 43, с. 35—46.
- Попов В. В. Индукция барабанной перепонки у *Bombina bombina* и *Pelobates fuscus*.— ДАН СССР, 1945, т. 48, № 5, с. 396—399.
- Попов В. В., Бимбад Г. Х. Индукция барабанной перепонки под влиянием взрослого барабанного хряща.— ДАН СССР, 1946, т. 51, № 1, с. 77—79.
- Попов В. В., Попов В. С. О недетерминированности переднего роговичного эпителия у метаморфозировавших Алуга.— ДАН СССР, 1937, т. 16, № 4, с. 247—248.
- Привольнев Т. И. Влияние высокой температуры на разные стадии развития икры окуни (*Perca fluviatilis*).— Тр. Петергофск. биол. ин-та, 1935, № 13—14, с. 45—67.
- Прокотьева А. А. Новейшие данные о строении гигантских хромосом.— Усп. соврем. биол., 1937, т. 7, вып. 2, с. 306—308.
- Рагозина М. Н. Индуцирующее воздействие растительных тканей на эктодерму гаструлы.— Биол. журн., 1936, т. 5, вып. 6, с. 1073—1082.
- Рагозина М. Н. Влияние нервной пластинки и хорды на развитие осевой мезодермы у амфибий.— ДАН СССР, 1946, т. 51, № 3, с. 241—243.
- Раппопорт И. А. Фенотипический анализ независимой и зависимой дифференцировки.— Тр. Ин-та цитол., гистол. и эмбриол. АН СССР, 1948, т. 2, вып. 1, с. 3—135.
- Рюмин А. В. Значение температуры в онтогенезе и филогенезе животных.— Усп. соврем. биол., 1940, т. 12, вып. 3, с. 504—514.
- Светлов П. Г. Ранние стадии развития *Bimastus constrictus* (сем. *Lumbricidae*).— Изв. Биол. науч.-исслед. ин-та Пермск. ун-та, 1923, т. 1, вып. 7—8, с. 101—103.
- (Светлов П. Г.) Svetlov P. G. Ueber das Regenerationsvermögen des Schwanzes bei Amphibien während der Ontogenese.— ДАН СССР. Сер. А, 1932, вып. 5, с. 125—131.
- Светлов П. Г. Регенерация у зародышей и развивающихся организмов.— Вестн. АН СССР, 1933, № 6, с. 31—36.
- Светлов П. Г. О регенерации хвоста и хвостовой почки у аксолотля на разных стадиях развития.— Тр. Лаб. экспер. зоол. и морфол. животных АН СССР, 1934а, т. 3, с. 165—225.
- (Светлов П. Г.) Svetlov P. G. Ueber die Regeneration während der Embryonalentwicklung.— Roux' Arch., 1934б, Bd 131, H. 4, S. 672—701.
- Светлов П. Г. Регенерация регенератов хвоста аксолотля.— Тр. Лаб. экспер. зоол. и морфол. животных АН СССР, 1935, т. 4, с. 29—56.
- Светлов П. Г. Вредное действие внешних факторов как показатель детерминации и дифференциации хвостового зачатка амфибий.— Арх. анат., 1937а, т. 16, вып. 2, с. 205—240.
- Светлов П. Г. Морфаллактические явления при регенерации *Ripistes rubra* Lastockin (сем. Naididae).— В кн.: Академику Н. В. Насонову. М., Изд-во АН СССР, 1937б, 651—666.
- Светлов П. Г. Особенности раннего периода онтогенеза млекопитающих в свете общеэмбриологической и медицинской проблематики.— В кн.: Проблемы современной эмбриологии. Л., Изд-во ЛГУ, 1956, с. 249—256.
- Светлов П. Г. Физиология (механика) развития. Т. 1. Процессы морфогенеза на клеточном и организменном уровнях организации. Л., «Наука», 1978. 280 с.
- Светлов П. Г., Корсакова Г. Ф. Морфогенетические реакции плода на перегревание материнского организма.— В кн.: Рефлекторные реакции во взаимоотношениях материнского организма и плода. Под ред. Н. Л. Гармашевой. Л., Медгиз, 1954, с. 135—161.
- Светлов П. Г., Корсакова Г. Ф. К вопросу о зависимости проявления наследственных признаков от внешних условий в разные периоды онтогенеза.— Ежегодник ИЭМ АМН СССР, 1959, т. 4, с. 471—480.
- Светлов П. Г., Корсакова Г. Ф. Патогенное действие ионизирующих излучений на эмбрионез крыс.— В кн.: Влияние ионизирующего излучения на течение беременности, состояние плода и новорожденного. Под ред. П. А. Белошапко, Н. А. Калининой, М. Н. Побединского. Л., Медгиз, 1960, с. 37—72.
- Сергеева К. А. Физиологические исследования критического периода маслины. Автореф. канд. дис. Киев, 1954. 15 с.
- Смарагдова Н. П. Исследования по естественному отбору у простейших. III. Естественный отбор в популяциях *Paramecium bursaria*.— Зоол. журн., 1940, т. 19, вып. 2, с. 211—217.
- Смирнов Е. С. Регуляция формы соцветия *Coriandrum sativum* L. (к вопросу о теории поля).— Уч. зап. МГУ, 1937, вып. 13, с. 85—118.

(Смирнов Е., Желоховцев А. Н.) Smirnov E., Zhelochovtsev A. N. Das Gesetz der Altersveränderungen der Blattform bei *Tropaeolum majus* L. unter verschiedenen Beleuchtungsbedingungen.— *Planta*, 1931, Bd 15, H. 1—2, S. 299—354.

Стрелин Г. С. Градиент реактивности эпителии роговицы лягушки и причины его возникновения.— *Арх. биол. наук*, 1935, т. 37, вып. 3, с. 739—756.

Стрелин Г. С. Реактивное образование почек у *Pelmatohydra oligactis* и подавление этой реакции влиянием головного конца тела.— *Арх. анат.*, 1936, т. 15, вып. 3, с. 47—75.

Стрелин Г. С. О физиологическом градиенте. 3. Градиенты редукции витальных красок при удушении у *Tubifex tubifex* и их связь с повреждением.— *Арх. анат.*, 1938, т. 19, вып. 1/2, с. 226—243.

Стрелин Г. С. Экспериментальное исследование над развитием моллюсков в связи с вопросом о физиологических градиентах.— *ДАН СССР*, 1939а, т. 24, № 9, с. 950—953.

Стрелин Г. С. Детерминация и физиологические особенности зачатков раковинной железы и мерцательного поля у *Anodonta anatina* L.— *ДАН СССР*, 1939б, т. 24, № 9, с. 954—956.

Стрелин Г. С. О физиологическом градиенте. 4. Градиенты и мозаичность при эмбриональном развитии моллюсков.— *Арх. анат.*, 1940, т. 25, вып. 1, с. 40—67.

Стрелин Г. С. О природе чайльдовских градиентов и их значении в динамике развития организмов.— Автореф. докт. дис. Самарканд, 1943. 32 с.

Стрелин Г. С., Трифонова А. Н. Физиологический градиент.— *Арх. анат.*, 1935, т. 14, вып. 1, с. 56—73.

Токин Б. П. Проблемы онтогении клетки. Сообщ. 1. Регенерация в свете проблем онтогении клетки.— *Биол. журн.*, 1934, т. 3, вып. 2, с. 279—293.

Тренделенбург П. Гормоны, их физиология и фармакология. Т. 1, 2. М.—Л., Огиз. Т. 1. 1932. 330 с. Т. 2. 1936. 464 с.

Трифонова А. Н. Дифференцировка и рост в развитии икры *Teleostei*.— *Бюл. ВИЭМ*, 1934, вып. 6—7, с. 16—18.

Трифонова А. Н. Влияние асфиксии на развитие и кардиокинетическое деление у эмбрионов рыб.— *Арх. биол. наук*, 1935, т. 37, вып. 3, с. 757—794.

Трифонова А. Н. Критические периоды эмбрионального развития.— *Усп. соврем. биол.*, 1949, т. 28, вып. 4, с. 154—168.

Трифонова А. Н. Повышение общей жизнеспособности при адаптации к действию повреждающих агентов.— *Журн. общ. биол.*, 1958, т. 19, вып. 3, с. 197—201.

Уиггелсуорс В. Физиология насекомых. М.—Л., Биомедгиз, 1937. 148 с.

(Уманский Э.) Umanski E. Ueber das Induktionsvermögen des Regenerationsblastems.— *Zool. Anz.*, 1933, Bd 104, S. 119—130.

Уманский Э. Об индукционных свойствах регенерационной бластемы.— *Тр. науч.-исслед. зоолого-биол. ин-та Харьковск. ун-та*, 1936. Юбилейный сб., с. 10—19.

Уоддингтон К. Х. Организаторы и гены. Перевод с англ. Т. А. Детлаф и Л. Д. Лиознера. М., ИЛ, 1947. 238 с.

Уоддингтон К., Нидгэм И., Новинский В. В., Нидгэм Д. М., Лемберг Р. Действующее начало организационного центра амфибий.— *Усп. соврем. биол.*, 1935, т. 4, вып. 2, с. 266—267.

Федоров Б. Г. Формообразование нервных связей в регенерационном процессе. Тез. к докт. дисс. М. 1937. 32 с.

Федотов Д. М. О морфогенетическом действии канцерогенных углеводородов у аксолотлей.— *ДАН СССР*, 1941, т. 31, № 1, с. 81—83.

Федотов Д. М. Формообразования у аксолотлей, развивающихся под влиянием продуктов гидролиза хряща.— *ДАН СССР*, 1943, т. 38, № 1, с. 52—56.

Филатов Д. П. Удаление и пересадка слуховых пузырьков зародышей *Bufo* (корреляция при закладке частей хрящевого скелета).— *Русский зоол. журн.*, 1916, т. 1, вып. 1—2, с. 27—54.

Филатов Д. П. О значении начальных стадий органогенезов.— *Журн. exper. биол.*, 1925а. Сер. Б, т. 1, вып. 3/4, с. 145—163.

(Филатов Д.) Filatow D. Ersatz des linsenbildenden Epithels von *Rana esculenta* durch Bauchepithel von *Bufo vulgaris*.— *Arch. Entw.-mech. d. Organismen*, 1925б, Bd 105, H. 4, S. 475—482.

(Филатов Д.) Filatow D. Ueber die Entwicklung des Augenkeimes einiger Amphibien in vitro.— *Roux'Arch.*, 1926, Bd 107, H. 4, S. 575—582.

(Филатов Д.) Filatow D. Aktivierung des Mesenchyms durch eine Ohrblase und einen Fremdkörper bei Amphibien.— *Roux'Arch.*, 1927, Bd 110, H. 1, S. 1—32.

(Филатов Д.) Filatow D. Entwicklungsmechanische Untersuchungen an Embryonen von *Acipenser güldenstädti* und *Acipenser stellatus*.— *Roux'Arch.*, 1930, Bd 122, H. 4, S. 546—583.

Филатов Д. П. Детерминационные процессы в онтогенезе.— *Усп. соврем. биол.*, 1934а, т. 3, вып. 4, с. 440—456.

Филатов Д. П. О морфогенетическом действии закладки глазной чаши на туловищный эпителий у травяной лягушки.— *Биол. журн.*, 1934б, т. 3, вып. 2, с. 261—268.

Филатов Д. П. Сравнительно-морфологическое направление в механике развития, его объект, цели и пути. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1939, 119 с.

Фризен Г. Рентгеноморфозы у *Drosophila*.— *Биол. журн.*, 1935, т. 4, вып. 4, с. 687—706.

Холодный Н. Г. Гормоны растений.— *Природа*, 1933, № 8—9, с. 43.

Холодный Н. Г. Проблемы роста в современной физиологии растений.— *Усп. соврем. биол.*, 1936, т. 4, вып. 6, с. 438—454.

Холодный Н. Г. Существует ли гормон цветения? — *Усп. соврем. биол.*, 1938, т. 8, вып. 3, с. 503—514.

Чекановская О. В. К морфологии черена змей *Typhlopidae*, *Glaconidae* и *Plysiidae*.— *Изв. Науч.-исслед. ин-та им. П. Ф. Лесгафта*, 1930, т. 16, вып. 1—3, с. 55—68.

Чекановская О. В. Экзогастрюляция у миноги.— В кн.: Памяти академика А. А. Заварзина. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1948, с. 401—417.

Шацилло Б. А. О гормональном влиянии оптонов щитовидной, надпочечной и зубной желез на рост пресноводной ракушки *Limnaea*.— *Проблемы эндокринологии*, 1937, т. 2, вып. 3, с. 326—332.

Шванвич Б. Н. Новейшие экспериментальные исследования рисунка крыла бабочек и их морфологические основы.— *Усп. соврем. биол.*, 1937, т. 6, вып. 2, с. 512—513.

(Шимкевич В. М.) Schimkevich V. M. Experimentelle Untersuchungen an meroblastischen Eiern. II. Die Vögel.— *Z. wiss. Zool.*, 1902, Bd 73, H. 2, S. 167—277.

Шимкевич В. М. Экспериментальные наблюдения над яйцами *Philina aperta* (Lam.).— *Тр. СПб. общ-ва естествоиспыт.*, Отд. зоол. и физиол., 1906, т. 35, вып. 4, с. 16—26.

Шмальгаузен И. И. Пути и закономерности эволюционного процесса. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1939. 231 с.

(Шмидт Г. А.) Schmidt G. A. Schnürungsversuche bei Anuren.— *Roux'Arch.*, 1930, Bd 122, H. 4, S. 665—666.

(Шмидт Г. А.) Schmidt G. A. Schnürungs- and Durchschneidungsversuche am Anurenkeim.— *Roux'Arch.*, 1933, Bd 129, H. 1, S. 1—44.

- Шмидт Г. А. Исследования над регуляцией осевых органов у бесхвостых амфибий. 1. Регуляция осевых органов на стадии бластулы.— Биол. журн., 1937а, т. 6, вып. 3, с. 513—564.
- Шмидт Г. А. Корреляция в развитии личиночных органов у бесхвостых земноводных.— Биол. журн., 1937б, т. 6, вып. 5—6, с. 1199—1234.
- Щербатов И. И. Трансплантация слухового пузырька зародыша цыпленка в хорио-аллантоис.— Бюл. exper. биол. и мед., 1938, т. 6, вып. 4, с. 507—510.
- Эмих Т. А. Критический период в отношении продолжительности освещения проросых растений.— ДАН СССР, 1951, т. 79, № 1, с. 169—172.
- Adams E., Kuder A., Richards L. The endocrine glands and molting in *Triturus viridescens*.— J. Exper. Zool., 1932, v. 63, N 1, p. 1—55.
- Adolph E. F. The regulation of adult body size in the protozoan Colpoda.— J. Exper. Zool., 1929, v. 53, N 2, p. 269—311.
- Allen B. M. The effects of thyroid removal upon the development of the gonads in the larvae of *Rana pipiens*.— Science. N. s., 1917, v. 46, N 1183, p. 216—218.
- Allen B. M. The results of thyroid removal in the larvae of *Rana pipiens*.— J. Exper. Zool., 1917—1918, v. 24, N 3, p. 499—519.
- Allen B. M. The relation of normal thyroid gland development to bodily growth and differentiation in *Rana*, *Bufo* and *Amblystoma*.— Anat. Rec., 1918, v. 24, p. 26.
- Allen E. Sex and internal secretions. Baltimore, W. Wilkins Comp., 1932. 951 p.
- Analyses of development. Ed. B. H. Willier, P. A. Weiss, V. Hamburger. Philadelphia—London, W. B. Saunders Comp., 1955. 735 p.
- Assheton R. On growth centres in vertebrate embryos.— Anat. Anz., 1905, Bd 27, H. 4—5, S. 125—127; H. 6—7, S. 156—170.
- Avel M. Caractères sexuels secondaires et glandes génitales chez les Lombriciens.— Compt. rend. Soc. biol., 1927, t. 96, p. 1143—1144.
- Avel M. Sur une expérience permettant d'obtenir la régénération de la tête en l'absence certaine de la chaîne nerveuse ventrale ancienne chez les Lombriciens.— C. r. Acad. sci., 1932, t. 194, N 24, p. 2166—2168.
- Bailey P. L. Anterior regeneration in the earthworm *Eisenia* in the certain absence of central nervous tissue at the wound region. — J. Exper. Zool., 1939, v. 80, N 2, p. 287—297.
- Barth L. G. The chemical nature of the amphibian organizer. I. The use of the cephalin fraction of mammalian brain as an inducing agent.— Biol. Bull., 1934, v. 67, N 2, p. 244—249.
- Barth L. G. The chemical nature of the amphibian organizer. III. Stimulation of the presumptive epidermis of *Amblystoma* by means of cell extracts and chemical substances.— Physiol. Zool., 1939, v. 12, N 1, p. 22—30.
- Barth L. G. Neural differentiation without organizer.— J. Exper. Zool., 1941, v. 87, N 3, p. 371—384.
- Bataillon E. La pression osmotique et les grands problèmes de la biologie.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1901, Bd 11, H. 1, S. 149—184.
- Bautzmann H. Experimentelle Untersuchungen zur Abgrenzung des Organisationszentrums bei *Triton taeniatus*.— Roux'Arch., 1926, Bd 108, H. 2, S. 283—321.
- Bautzmann H. Über bedeutungsfremde Selbstdifferenzierung aus Teilstücken des Amphibienkeimes.— Naturwiss., 1929, Jg 17, H. 42, S. 818—827.
- Bautzmann H., Holtfreter J., Spemann H., Mangold O. Versuche zur Analyse der Induktionsmittel in der Embryonalentwicklung.— Naturwiss., 1932, Jg 20, H. 51, S. 971—974.

- Beadle G. W. Development of eye colors in *Drosophila*: fat bodies and Malpighian tubes in relation to diffusible substances.— Genetics, 1937, v. 22, N 6, p. 587—611.
- Beadle G. W., Ephrussi B. Transplantation in *Drosophila*.— Proc. Acad. Natur. Sci. Philadelphia, 1935a, v. 21, N 12, p. 642—646.
- Beadle G. W., Ephrussi B. Differentiation de la couleur d'oeil cinnabar chez la *Drosophila (Drosophila melanogaster)*.— C. r. Acad. Sci., 1935b, t. 201, N 15, p. 620—622.
- Beadle G. W., Ephrussi B. The differentiation of eye pigments in *Drosophila* as studied by transplantation.— Genetics, 1936, v. 21, N 5, p. 225—247.
- Beadle G. W., Tatum E. L., Clansy C. W. Development of eye colors in *Drosophila*. Production of V<sup>+</sup> hormone by fat bodies.— Biol. Bull., 1939, v. 77, N 3, p. 407—414.
- Beatty R. A., Jong S. de, Zieliński M. A. Experiments on the effect of dyes on induction and respiration in the amphibian gastrula.— J. Exper. Biol., 1939, v. 16, N 2, p. 150—154.
- Becker E., Plagge E. Ueber das Pupariumbildung auslösende Hormon der Fliegen.— Biol. Zbl., 1939, Bd 59, H. 5/6, S. 326—341.
- Beckwith C. J. The effect of the extirpation of the lens rudiment on the development of the eye in *Amblystoma punctatum* with special reference to the choroid fissure.— J. Exper. Zool., 1927, v. 49, N 1, p. 217—251.
- Bělehrádek J. Temperature and living matter. Berlin, Gebr. Borntraeger. 1935. 277 p.
- Bellamy A. W. Differential susceptibility as a basis for modification and control of early development in the frog.— Biol. Bull., 1919, v. 37, N 5, p. 312—361.
- Berrill N. J. Studies in Tunicate development. Pt II. Abbreviation of development in Molgulidae.— Philos. Trans. Roy. Soc. London B, 1931a, v. 219, p. 281—346.
- Berrill N. J. Regeneration in *Sabella pavonina* (Sav.) and other sabellid worms.— J. Exper. Zool., 1931b, v. 58, p. 495—523.
- Berrill N. J. The mosaic development of the ascidian egg.— Biol. Bull., 1932, v. 63, N 3, p. 381—386.
- Bertalanffy L. Kritische Theorie der Formbildung.— Abhandl. zur theoretische Biologie, 1928, H. 27, S. 1—243.
- Bierens de Haan J. A. Ueber homogene und heterogene Keimverschmelzungen bei Echiniden.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1913a, Bd 36, H. 4, S. 473—536.
- Bierens de Haan J. A. Ueber die Entwicklung heterogener Verschmelzungen bei Echiniden.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1913b, Bd 37, H. 3, S. 420—432.
- Bierens de Haan J. A. Ueber bivalente Eier von *Sphaerechinus granularis* und die Größenverhältnisse bei den aus diesen sich entwickelnden Larven.— Zool. Anz., 1913c, Bd 42, H. 4, S. 500—512.
- Blunck H. Lebensdauer, Fortpflanzungsvermögen und Alterserscheinungen beim Gelbrand *Dytiscus marginalis* L.— Zool. Anz., 1924, Bd 58, H. 5/6, S. 163—170.
- Bodenstein D. Beintransplantationen an Lepidopteren-Raupen. I. Transplantation zur Analyse der Raupen- und Puppenhäutung.— Roux'Arch., 1933a, Bd 128, H. 3, S. 564—583.
- Bodenstein D. Die Unterdrückung der Beinregeneration bei *Dixippus morosus* durch Transplantation von Hypodermis auf die Wundfläche. Zugleich eine Methode der Transplantation bei ametabolen Insekten.— Zool. Anz., 1933b, Bd 103, H. 2, S. 209—213.
- Bodenstein D. Beintransplantationen an Lepidopteren-Raupen.— Roux'Arch., 1933c, Bd 130, S. 747—770.
- Bodenstein D. Untersuchungen zum Metamorphoseproblem. I. Kombinierte Schnürrungs- und Transplantationsexperimente an *Drosophila*.— Roux'Arch., 1938a, Bd 137, H. 4, S. 474—505.



- Bodenstein D. Untersuchungen zum Metamorphoseproblem. III. Ueber die Entwicklung der Ovarien im thoraxlosen Puppenabdomen.— Biol. Zbl., 1938b, Bd 58, H. 5/6, S. 229—332.
- Born G. J. Biologische Untersuchungen. I. Ueber den Einfluss der Schwere auf das Froschei.— Arch. mikr. Anat., 1884, Bd 24, S. 475—545.
- Bounhiol J. J. Métamorphose prématurée par ablation des corpora allata chez le jeune ver à soie.— C. r. Acad. sci., 1937, t. 205, N 2, p. 175—177.
- Boveri T. Entwicklungsgeschichte. II. Befruchtung.— Ergebn. Anat. Entwickl.-Geschichte, 1891—1892, Bd 1, S. 386—485.
- Boveri T. Die Entwicklung von *Ascaris megaloccephala* mit besonderer Rücksicht auf die Kernverhältnisse.— In: Festschr. zum 70. Geburt von C. W. Kupffer. Jena, G. Fischer, 1899, S. 383—429.
- Boveri T. Ueber die Abhängigkeit der Kerngrösse und Zellenzahl des Seeigel-Larven von der Chromosomenzahl des Ausgangszellen.— Zellenstudien, 1905, H. 5, S. 1—80.
- Boveri T. Die Potenzen der *Ascaris*-Blastomeren bei abgeänderter Furchung. Zugleich ein Beitrag zur Frage qualitativungleicher Chromosomen-Teilung.— In: Festschr. zum 60. Geburt von R. Hertwig. Jena, G. Fischer, 1910a, Bd 3, S. 131—214.
- Boveri T. Ueber die Teilung centrifugierter Eier von *Ascaris megaloccephala*.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1910b, Bd 30, S. 101—125.
- Boycott A. E., Diver C., Garstang S. L., Turner F. The inheritance of sinistrality in *Limnaea peregra*.— Philos. Trans. Roy. Soc. London B, 1930, v. 219, p. 51—131.
- Brachet A. Recherches sur les localisations germinales et leurs propriétés ontogénétiques dans l'oeuf de *Rana fusca*.— Arch. biol., 1923, t. 33, N 3, p. 343—440.
- Brachet J. Etude du métabolisme de l'oeuf de Grenouille (*Rana fusca*) au cours du développement. V. Le métabolisme protéique et hydrocarboné de l'oeuf en relation avec le problème de l'organisateur.— Arch. biol., 1939, t. 50, N 2, p. 233—268.
- Brachet J. La détection histochimique des pentosenucléiques.— Compt. rend. Soc. biol., 1940a, t. 133, N 1, p. 88—90.
- Brachet J. La localisation des acides pentosenucléiques pendant le développement des Aphiens.— Compt. rend. Soc. biol., 1940b, t. 133, N 1, p. 90—91.
- Brachet J. La localisation de l'acide thymonucleique pendant l'oogenèse et la maturation chez les Amphibiens.— Arch. biol., 1940c, t. 51, N 2, p. 151—165.
- Brachet J. Etude histochimique des protéines au cours du développement embryonnaire des poissons, des amphibiens et des oiseaux.— Arch. biol., 1940d, t. 51, N 2, p. 167—202.
- Brachet J. Biochemical cytology. New York, Acad. Press, 1957. 535 p.
- Braus H. Vordere Extremität und Operculum bei Bombinatorlarve. Ein Beitrag zur Kenntnis morphogener Correlation und Regulation.— Morphol. Jahrb., 1906, Bd 35, S. 509—590.
- Broer W., Ubisch L. Über die Bildung von Linsen aus Bauchhaut von *Bombinator pachypus*.— Roux'Arch., 1934/35, Bd 132, H. 2—3, S. 504—508.
- Browne E. N. Effectes of pressure on *Cumingia* eggs.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1910, Bd 29, H. 2, S. 243—254.
- Buchanan J. W. The relation between embryo volume and the susceptibility of *Amblystoma punctatum* embryos to potassium cyanide.— Physiol. Zool., 1929, v. 2, N 1, p. 125—147.
- Büchner F. Die angeborenen Missbildungen des Menschen in der Licht der modernen Pathologie.— Dtsch. med. Wochenschr., 1956, Bd 81, H. 34, S. 1341—1345.
- Bytinsky-Salz H. Untersuchungen an Lepidopterenhybriden. II. Entwicklungsphysiologische Experimente über die Wirkung der disharmonischen Chromosomenkombinationen.— Roux'Arch., 1933, Bd 129, H. 2, S. 356—378.
- Bytinsky-Salz H. Trapianti di «organizzatore» nelle uova di Lampreda.— Arch. ital. anat., 1937, t. 39, p. 177—228.
- Canon H. G. On the metabolic gradient of the frog's egg.— Proc. Roy. Soc. B, 1923, v. 94, N 660, p. 232—249.
- Chabry L. Contribution à l'embryologie normale et tératologique des ascidies simples.— J. anat. et physiol. (Paris), 1887, t. 23, p. 167—319.
- Chambers R. Einfluss der Eigrösse und der Temperatur auf das Wachstum und Grösse des Frosches und dessen Zellen.— Arch. mikr. Anat., 1908, Bd 72, S. 607—661.
- Child C. M. A study of senescence and rejuvenescence based on experiments with *Planaria dorotocephala*.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1911, Bd 31, H. 4, S. 537—616.
- Child C. M. The axial gradient in ciliate infusoria.— Biol. Bull., 1914, v. 26, N 1, p. 36—54.
- Child C. M. Axial gradient in the early development of the starfish.— Amer. J. Physiol., 1915, v. 37, N 2, p. 203—219.
- Child C. M. Axial susceptibility gradients in the early development of the sea urchin.— Biol. Bull., 1916, v. 30, N 5, p. 391—405.
- Child C. M. Differential susceptibility and differential inhibition in the development of polychete annelides.— J. Morphol., 1917, v. 30, N 1, p. 1—64.
- Child C. M. Physiological foundations of behaviour. New York, H. Holt Comp. 1924. 330 p.
- Child C. M. Studies on the axial gradients in *Corymorpha palma*. II. Differential susceptibility. Penetration and oxidation-reduction in development and reconstitution.— Biol. Gener., 1926a, v. 2, p. 609—630.
- Child C. M. Studies on the axial gradients in *Corymorpha palma*. III. Control and modification of polarity and symmetry in reconstitution by differential exposure.— Biol. Gener., 1926b, v. 2, p. 771—798.
- Child C. M. Modification of polarity and symmetry in *Corymorpha palma* by means of inhibiting conditions and differential exposure. I. Forms resulting from modification.— J. Exper. Zool., 1927, v. 47, N 3, p. 343—384.
- Child C. M. Axial development in aggregates of dissociated cells from *Corymorpha palma*.— Physiol. Zool., 1928, v. 1, N 3, p. 419—461.
- Child C. M. Sammelreferat. The physiological gradients.— Protoplasma, 1929a, Bd 5, H. 3, S. 447—476.
- Child C. M. Physiological dominance and physiological isolation in development and reconstitution.— Roux'Arch., 1929b, Bd 117, Teil 2, S. 21—66.
- Child C. M. Differential reduction of vital dyes in the early development of echinoderms.— Roux'Arch., 1936a, Bd 135, H. 3, S. 426—456.
- Child C. M. A contribution to the physiology of exogastrulation in echinoderms.— Roux'Arch., 1936b, Bd 135, H. 3, S. 457—493.
- Child C. M. Formation and reduction of indophenol blue in development of an echinoderm.— Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1941a, v. 27, N 11, p. 523.
- Child C. M. Patterns and problems of development. Chicago, Univ. Press, 1941b. 799 p.
- Child C. M., Hymann L. H. Studies on the axial gradients in *Corymorpha palma*. I. Respiratory electric and reconstititional gradients.— Biol. Gener., 1926, v. 2, p. 355—374.
- Child C. M., Watanabe Y. Differential reduction of methylene blue by *Corymorpha palma*.— Physiol. Zool., 1935, v. 5, p. 395—416.

- Chuang H. H. Spezifische Induktionsleistungen von Leber und Niere im Explantatversuch.— Biol. Zbl., 1938, Bd 58, H. 9—10, S. 472—480.
- Chuang H. H. Induktionsleistungen von frischen und gekochten Organteilen (Niere, Leber) nach ihrer Verpflanzung in Explantate und verschiedene Wirtsregionen von Tritonkeimen.— Roux'Arch., 1940a, Bd 139, H. 3, S. 556—638.
- Chuang H. H. Weitere Versuche über die Veränderung der Induktionsleistungen von gekochten Organteilen.— Roux'Arch., 1940b, Bd 140, H. 1, S. 25—38.
- Chun C. Die Dissogonie, eine neue Form der geschlechtlichen Leugung.— In: Festschr. zum 70. Geburtstag von R. Leuckart, Leipzig, W. Engelmann, 1892, S. 77—108.
- Chun C. Bemerkungen über den Aufsatz von H. Driesch und T. H. Morgan. Von der Entwicklung einzelner Ctenophorenblastomeren.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1895, Bd 2, H. 3, S. 444—447.
- Coe W. R. Regeneration in Nemerteans. V. Cellular changes involved in restitution and reorganization.— J. Exper. Zool., 1934, v. 67, N 2, p. 283—314.
- Cohen A., Berrill N. J. The development of isolated blastomeres of the ascidian egg.— J. Exper. Zool., 1936, v. 74, N 1, p. 91—118.
- Conklin E. G. The embryology of *Crepidula*, a contribution to the cell lineage and early development of some marine gasteropods.— J. Morphol., 1897, v. 13, N 1, p. 1—221.
- Conklin E. G. The cause of inverse symmetry.— Anat. Anz., 1903, Bd 23, H. 23, S. 577—588.
- Conklin E. G. Mosaic development in ascidian eggs.— J. Exper. Zool., 1905a, v. 2, N 2, p. 145—223.
- Conklin E. G. The organization and cell-lineage of the ascidian egg.— J. Acad. Nat. Sci. (Philadelphia), 1905b, v. 13, p. 1—19.
- Conklin E. G. Does half of an ascidian egg give rise to a whole larva?— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1906, Bd 21, H. 4, S. 727—753.
- Conklin E. G. Experimental studies on nuclear and cell division.— Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1907, v. 4, N 3, p. 31—33.
- Conklin E. G. Effects of centrifugal force on the structure and development of the eggs of *Crepidula*.— J. Exper. Zool., 1917, v. 22, N 2, p. 311—419.
- Conklin E. G. Cellular differentiation.— In: General cytology. Ed. E. V. Cowdry. Univ. Chicago Press, 1924, p. 609—690.
- Conklin E. G. The development of centrifuged eggs of Ascidians.— J. Exper. Zool., 1931, v. 60, N 1, p. 1—119.
- Conklin E. G. The embryology of *Amphioxus*.— J. Morphol., 1932a, v. 54, N 1, p. 69—152.
- Conklin E. G. The development of isolated and partially separated blastomeres of *Amphioxus*.— J. Morphol., 1932b, v. 54, N 2, p. 303—373.
- Conklin E. G. Mosaic vs. equipotential development.— Amer. Naturalist, 1933, v. 67, N 711, p. 289—297.
- Costello D. P. Experimental studies of germinal localisation in *Nereis*. I. The development of isolated blastomeres.— J. Exper. Zool., 1945, v. 100, N 1, S. 19—65.
- Cotronei G. I processi di inibizione differenziale nel vestibolo boccale degli anfibi anuri (Con osservazioni sulla metamorfosi delle larve a litio).— Riv. biol., 1921, t. 3, p. 471—496.
- Crampton H. E. Studies upon the early history of the ascidian egg.— J. Morphol., 1899, v. 15, N 1, p. 29—56.
- Crampton H. E. The coincident production of dextral and sinistral young in the land-gastropod *Partula*.— Science, 1924, v. 59, N 1538, p. 558—559.
- Crozier W. J. Note on the distribution of critical temperatures for biological processes.— J. Gen. Physiol., 1926a, v. 9, N 4, p. 525—529.
- Crozier W. J. The distribution of temperature characteristics for biological processes; critical increments for heart rates.— J. Gen. Physiol., 1926b, v. 9, N 4, p. 531—546.
- Crozier W. J. On curves of growth, especially in relation to temperature.— J. Gen. Physiol., 1926c, v. 10, N 1, p. 53—73.
- Dalcq A. Etude des localisations germinales dans l'oeuf vierge d'Ascidie par des expériences de mérogonie.— Arch. anat. microsc. et morphol. exper., 1932a, t. 28, p. 223—333.
- Dalcq A. Expériences de mérogonie sur l'oeuf d'*Ascidella aspera*.— Compt. rend. Soc. biol., 1932b, t. 109, N 11, p. 955—957.
- Dalcq A., Pasteels J. Une conception nouvelle des bases physiologiques de la morphogénèse.— Arch. biol., 1937, t. 48, N 4, p. 669—710.
- Dalcq A., Pasteels J. Potential morphogénétique régulation et «axial gradients» de Child (Mise au point des «bases physiologiques de la morphogénèse»).— Bull. Acad. Roy. Méd. Belgique, 1938, sér. 6, t. 3, p. 261—308.
- Dalcq A., Vandebroeck G. On the significance of the polar spot in ripe unfertilized and in fertilized ascidian eggs.— Biol. Bull., 1937, v. 72, N 3, p. 311—318.
- Darste M. C. Recherches sur la production artificielle des monstruosités, ou essais de tératogénie expérimentale. Paris, C. Reimwald Editeurs, 1877. 304 p.
- Darlington C. D. Heredity, development and infection.— Nature, 1944, v. 154, N 3901, p. 164—169.
- Davenport C. B. Regeneration of ovaries in mice.— J. Exper. Zool., 1925, v. 42, N 1, p. 1—13.
- De Beer G. R. An introduction to experimental embryology. Oxford, Clarendon Press, 1926. 146 p.
- Delage J. Études sur la mérogonie.— Arch. zool. expér. et gén., 1899a, t. 7, p. 383—417.
- Delage J. Sur l'interprétation de la fécondation mérogonique et sur une théorie nouvelle de la fécondation normale.— Arch. zool. expér. et gén., 1899b, t. 7, p. 511—527.
- Dembovsky J. K. Beobachtungen und Versuche an *Molanna* Larvae.— Zool. Jahrb., Abt. 1, 1933, Bd 53, H. 3, S. 261—312.
- Detwiler S. R. Experiments on the development of the shoulder girdle and the anterior limb of *Amblystoma punctatum*.— J. Exper. Zool., 1918, v. 25, N 2, p. 499—538.
- Diver C., Boycott A. E., Garstang S. The inheritance of inverse symmetry in *Limnaea peregra*.— J. Genetics, 1925, v. 15, p. 113—200.
- Dodds C. E., Goldberg L., Lawson W., Robinson R. Oestrogenic activity of certain synthetic compounds.— Nature, 1938, v. 141, N 3562, p. 247—248.
- Doms H. Über den Einfluss der Temperatur auf Wachstum und Differenzierung der Organe während der Entwicklung von *Rana esculenta*.— Arch. mikr. Anat., 1915, Bd 87, H. 1, S. 60—95.
- Dorfmeister G. Bericht des Rechnungsführers über den Cassastand des naturwissenschaftlichen Vereines zum Schlusse des Jahres 1868/9 und die Geldgebarung in diesem Jahre.— Mitt. Naturwiss. Vereines Steiermark, 1869, Bd 2, H. 1, S. 118—120.
- Driesch H. Entwicklungsmechanische Studien.— Z. wiss. Zool., 1892, Bd 53, H. 1, S. 160—184.
- Driesch H. Analytische Theorie der organischen Entwicklung. Leipzig, W. Engelmann, 1894. 184 S.
- Driesch H. Von der Entwicklung einzelner Ascidien-Blastomeren.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1895, Bd 1, H. 3, S. 398—413.
- Driesch H. Ueber rein-mütterliche Charaktere an Bastardlarven von Echiniden.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1898, Bd 7, H. 1, S. 65—102.

- Driesch H. Studien über das Regulationsvermögen der Organismen. 2. Quantitative Regulationen bei der Reparation der Tubularia.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1900, Bd 9, H. 1, S. 103—139.
- Driesch H., Morgan T. Zur Analysis der Entwicklungsstadien des Ctenophoreneies.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1896, Bd 2, H. 2, S. 204—224.
- Dürken B. Ueber das Verhalten des Nervensystems nach Exstirpation der Extremitätenanlagen beim Frosch.— Nachr. Ges. Wiss. Göttingen. Math.-phys. Kl., N. F., Fachgruppe VI, 1910, S. 133—140.
- Dürken B. Über die Wirkung verschiedenfarbiger Umgebung auf die Variation von Schmetterlingspuppen. Versuche an *Pieris brassicae*.— Z. wiss. Zool., 1916, Bd 116, H. 4, S. 587—626.
- Dürken B. Einführung in die Experimentalzoologie. 1 Aufl. Berlin, Springer, 1919. 446 S.
- Dürken B. Ueber die Wirkung farbigen Lichtes auf die Puppen des Kohlweißlings *Pieris brassicae* und das Verhalten der Nachkommen. Ein Beitrag zur Frage der somatischen Induktion.— Arch. mikr. Anat., 1923, Bd 99, H. 2—4, S. 222—389.
- Dürken B. Ueber Entwicklungskorrelationen zwischen Extremitäten und Nervensystem bei *Rana fusca*.— Biol. Zbl., 1925, Bd 45, H. 9, S. 544—550.
- Dürken B. Das Verhalten embryonaler Zellen im Interplantat mit Berücksichtigung des Geschwulstproblems.— Roux'Arch., 1926, Bd 107, H. 4, S. 727—828.
- Dürken B. Lehrbuch der Experimentalzoologie. 2 Aufl. Berlin, Gebr. Borntraeger, 1928. 782 S.
- Egert T. Die Kopfhänge der Amphibien.— Zool. Anz., 1913, Bd 42, H. 6, S. 280—288.
- Eismond J. Ueber Regulationserscheinungen in der Entwicklung in der Teilstücke zerlegten Rothenkeimscheiben.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1910, Bd 30, S. 411—436.
- Ekmann G. Beobachtungen über den Bau durch halbseitige obere Urmundlippe induzierter Embryonen bei Triton.— Ann. Acad. sci. Fennicae. Ser. A, 1936, Bd 45, N 4, S. 5—100.
- Ephrussi B. Sur les coefficients de température des différentes phases de la mitose des oeufs d'Oursin.— Protoplasma, 1927, Bd 1, H. 1, S. 105—213.
- Ephrussi B. Aspects of the physiology of gene action.— Amer. Naturalist, 1938, v. 72, N 738, p. 5—23.
- Ephrussi B., Beadle G. W. A technique of transplantation for *Drosophila*.— Amer. Naturalist, 1936, v. 70, N 728, p. 218—225.
- Ephrussi B., Beadle G. W. Développement des couleurs des yeux chez la *Drosophila*: revue des expériences de transplantation.— Bull. biol. France et Belgique, 1937a, t. 71, p. 54—74.
- Ephrussi B., Beadle G. W. Développement des couleurs des yeux chez la *Drosophila*: Influence des implants sur la couleur des yeux de l'hôte.— Bull. biol. France et Belgique, 1937b, t. 71, p. 75—90.
- Erdmann R. Experimentelle Untersuchung der Massenverhältnisse von Plasma, Kern und Chromosomen in dem sich entwickelnden Seeigellei.— Arch. Zellforsch., 1909, Bd 2, H. 1, S. 76—136.
- Fauré-Fremiet E. Le cycle germinatif chez *Ascaris megaloccephala*.— Arch. anat. microsc., 1913—1914, t. 15, p. 435—758.
- Fauré-Fremiet E. La cinétique du développement, multiplication cellulaire et croissance. Paris Univ. Press, 1925. 332 p.
- Feldotto W. Sensible Perioden des Flügelmusters bei *Ephesia kühniella* Zeller.— Roux'Arch., 1933, Bd 128, H. 2, S. 299—341.
- Fell H. The development in vitro of the isolated otocyst of the embryonic fowl.— Arch. exper. Zellforsch., 1928, Bd 7, S. 69—81.
- Fischel A. Experimentelle Untersuchungen am Ctenophoreneie. I. Von der Entwicklung isolierter Eitheile.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1898a, Bd 6, H. 1, S. 109—130.
- Fischel A. Experimentelle Untersuchungen am Ctenophoreneie. II. Über regenerationen Erzeugung halber Doppel- und Missbildungen.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1898b, Bd 7, H. 3, S. 557—630.
- Fischel A. Entwicklung und Organ-Differenzierung.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1903, Bd 15, H. 4, S. 679—750.
- Fischer A. Wachstum von hyalinem Knorpel in vitro.— Roux'Arch., 1931, Bd 125, H. 2—3, S. 203—209.
- Fischer E. Lepidopterologische Experimental-Forschungen. III. Z. allg. Entomol., 1903, Bd 8, S. 221—228.
- Fischer E. Experimentelle Untersuchungen über die Vererbung erworbener Eigenschaften.— Z. allg. Entomol., 1901, Bd 6, S. 49—51.
- Fischer E. Weitere Untersuchungen über die Vererbung erworbener Eigenschaften.— Z. allg. Entomol., 1902, Bd 7, S. 129—134, 161—167, 201—205, 241—246, 266—272, 301—306, 452—456, 476—483, 506—514, 521—525.
- Fischer F. G. Zur chemischen Kenntnis der Induktionsreize in der Embryonal-Entwicklung.— Zool. Anz., 1935, Bd 8 (Suppl.), S. 171—176.
- Fraenkel G. A hormone causing pupation in the blowfly *Calliphora erythrocephala*.— Proc. Roy. Soc. B, 1935, v. 118, N 807, p. 1—12.
- Friesen H. Roentgenmorphosen bei *Drosophila*.— Roux'Arch., 1936, Bd 124, H. 1, S. 147—165.
- Fritsch C. Experimentelle Studien über Regenerationsvorgänge des Gliedmassenskeletts der Amphibien.— Zool. Jahrb., Abt. 1, 1911, Bd 30, H. 1, S. 377—472.
- Garbowski M. T. O transplantacyi blastomer u jezowcow. (Ueber Blastomerentransplantation bei Seeigeln).— Bull. Internat. Acad. Sci. Cracovie, 1904, N 1, p. 169—182.
- Gehlen H. Ueber die Regeneration der quergestreiften Muskulatur (Experimente an Kaninchen).— Roux'Arch., 1936—1937, Bd 135, H. 4, S. 609—619.
- Geigy R. Action de l'ultraviolet sur le pôle germinal dans l'oeuf de *Drosophila melanogaster* (castration et mutabilité).— Rev. suisse zool., 1931a, t. 38, p. 187—228.
- Geigy R. Erzeugung rein imaginales Defekte durch ultraviolette Eibestrahlung bei *Drosophila melanogaster*.— Roux'Arch., 1931b, Bd 125, H. 2—3, S. 406—447.
- George W. G. Experiments on the determination of the fate of the gray crescent material in the frog eggs.— Biol. Bull., Belgique, 1918, t. 35, p. 255—259.
- Gersch M., Ries E. Vergleichende Vitalfärbungsstudien: Sonderungsprozesse und Differenzierungsperioden bei Eizellen und Entwicklungsstadien in verschiedenen Tiergruppen.— Roux'Arch., 1937, Bd 136, H. 2—3, S. 169—209.
- Gigliotto E. Die Wirkung der Schwerkraft auf die Richtung der ersten Furchungsspindel im Ei des Seeigels.— Roux'Arch., 1926, Bd 107, H. 1, S. 186—201.
- Gilchrist F. G. The effect of a horizontal temperature gradient on the development of the egg of the urodele *Triturus torosus*.— Physiol. Zool., 1928, v. 1, N 2, p. 231—268.
- Gilchrist F. G. The determination of the neural plate in Urodeles.— Quart. Rev. Biol., 1929, v. 4, N 4, p. 544—561.
- Gilchrist F. G. The time relations of determinations in early amphibian development.— J. Exper. Zool., 1933, v. 66, N 1, p. 15—52.
- Godlevsky E. Plasma und Kernsubstanz in der normalen und der durch äussere Faktoren veränderten Entwicklung der Echiniden.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1908, Bd 26, H. 2, S. 278—328.

- Godlevsky E. J. Plasma und Kernsubstanz im Epithelgewebe bei der Regeneration der Amphibien.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1910, Bd 30, Teil 2, S. 84—100.
- Goldfarb A. J. The symmetry of grafted eggs in relation to giant larvae formation in *Arbacia punctulata*.— Biol. Bull., 1917, v. 32, p. 21—33.
- Goldschmidt R. Mechanismus und Physiologie der Geschlechtsbestimmung. Berlin, Gebr. Bornträger, 1920. 251 S.
- Goldschmidt R. Physiologische Theorie der Vererbung. Berlin, J. Springer, 1927. 247 S.
- Goldschmidt R. Physiological genetics. New York—London, McGraw-Hill Book Comp., 1938. 375 p.
- Goldsmith E. D. Regenerative and accessory growth in Planarians. II. Initiation of the development of regenerative and accessory growth.— Physiol. Zool., 1940, v. 13, N 1, p. 43—54.
- Gudernatsch J. F. Feeding experiments on tadpoles. I. The influence of specific organs given as food on growth and differentiation. A contribution to the knowledge of organs with internal secretion.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1912, Bd 35, H. 3, S. 456—483.
- Gudernatsch J. F. Feeding experiments on tadpoles. II. A further contribution to the knowledge of organs.— Amer. J. Anat., 1914, v. 15, N 4, p. 431—473.
- Guyénot E. Le problème morphogénique dans la régénération des Urodèles: détermination et potentialités des régénérats.— Rev. suisse zool., 1927, t. 34, p. 127—154.
- Haberlandt G. Ueber Zellteilungshormone und ihre Beziehungen zur Wundheilung, Befruchtung, Parthenogenese und Adventivembryonie.— Biol. Zbl., 1922, Bd 42, H. 1, S. 145—172.
- Haffner K. Die überzähligen Bildungen des Körperstammes von *Lumbriulus variegatus* Müll. und ihre kausale Analyse.— Roux'Arch., 1931, Bd 123, H. 4, S. 642—684.
- Haldane J. New paths in genetics. New York—London, Harper Br., 1942. 206 p.
- Hall E. K. Die Wirkung regionaler Verschiedenheiten im Organisationszentrum.— Roux'Arch., 1932, Bd 127, H. 3, S. 573—574.
- Hall E. K. Regional differences in the action of the organization center.— Roux'Arch., 1936—1937, Bd 135, H. 4, S. 671—688.
- Hamburger V. Über Einfluss des Nervensystem auf die Entwicklung der Extremitäten von *Rana fusca*.— Roux'Arch., 1925, Bd 105, H. 1, S. 149—201.
- Hamburger V. Die Entwicklung experimentell erzeugter nervenloser und schwach innervierter Extremitäten von Anuren.— Roux'Arch., 1928, Bd 114, H. 2—3, S. 272—363.
- Hamburger V. Experimentelle Beiträge zur Entwicklungsphysiologie der Nervenbahnen in der Froschextremität.— Roux'Arch., 1929, Bd 119, Teil 4, S. 47—99.
- Hamburger V. The development and innervation of transplanted limb primordia of chick embryos.— J. Exper. Zool., 1939, v. 80, N 3, p. 347—389.
- Hamilton H. L. Sensitive periods during development.— Ann. N. Y. Acad. Sci., 1952, v. 55, N 2, p. 177—187.
- Harder R. Ueber die Musterbildung Petunienblüten.— Nachr. Ges. Wiss. Göttingen. Math.-phys. Kl., N. F., Fachgruppe VI, 1934, Bd 12, S. 5—9.
- Harms W. J. Keimdrüsen und Alterszustand.— Fortschr. Naturwiss. Forschung, 1922, Bd 11, S. 189—289.
- Harms W. Morphologische und experimentelle Untersuchungen an alternen Hunden.— Z. Anat. und Entwicklungsgesch., 1924a, Bd 71, H. 4—6, S. 319—381.
- Harms W. Weitere Mitteilungen über die physiologische Geschlechtsbestimmung.— Verhandl. Dtsch. zool. Ges., 1924b, Bd 29, S. 123—124.
- Harms W. J. Körper- und Keimzellen. Teil 1, 2. Berlin, Springer, 1926.
- Harnley M. H. Localization of the micromere material in the cytoplasm of the egg of *Arbacia*.— J. Exper. Zool., 1926, v. 45, N 1, p. 319—333.
- Harrington C. R., Barger G. Chemistry of thyroxine. III. Constitution and synthesis of thyroxine.— Biochem. J., 1927, v. 21, N 1, p. 169—181.
- Harrison R. G. An experimental study of the relation of the nervous system to the developing musculature in the embryo of the frog.— Amer. J. Anat., 1904, v. 3, N 2, p. 197—220.
- Harrison R. The outgrowth of the nerve fiber as a mode of protoplasmic movement.— J. Exper. Zool., 1910, v. 9, N 4, p. 787—846.
- Harrison R. G. Experiments on the lens in *Amblystoma*.— Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1920, v. 17, p. 199—200.
- Harrison R. G. Some unexpected results of the heteroplastic transplantation of limbs.— Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1924a, v. 10, N 1, p. 69—74.
- Harrison R. G. Neuroblast versus sheath cell in the development of peripheral nerves.— J. Compar. Neurol., 1924b, v. 37, N 1, p. 123—206.
- Harrison R. G. The effect of reversing the medio-lateral or transverse axis of the forelimb bud in the Salamander embryo.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1925, Bd 106, H. 3, S. 469—502.
- Harrison R. G. Some difficulties of the determination problem.— Amer. Naturalist, 1933, v. 67, N 711, p. 306—321.
- Harrison R. G. Croonian lecture on origin and development of nervous system studied by methods of experimental embryology.— Proc. Roy. Soc. B, 1935, v. 118, N 808, p. 155—196.
- Harrison R. G. Embryology and its relations.— Science, 1937, v. 85, N 2207, p. 369—374.
- Harrison R. G., Astbury W. T., Rudall K. M. An attempt at an X-ray analysis of embryonic processes.— J. Exper. Zool., 1940, v. 85, N 3, p. 339—356.
- Hartwig H. Ueber die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Entwicklung bei Salamanderlarven unter dem Einfluß verschiedener Temperaturen.— Roux'Arch., 1936, Bd 134, H. 3, S. 562—587.
- Harvey E. B. Parthenogenetic merogony or cleavage without nuclei in *Arbacia punctulata*.— Biol. Bull., 1936, v. 71, N 1, p. 101—121.
- Harvey E. B. Parthenogenetic merogony or development without nuclei of the eggs of sea urchins from Naples.— Biol. Bull., 1938, v. 75, N 1, p. 170—188.
- Harvey E. B. Development of half-eggs of *Chaetopterus pergamentaceus* with reference to parthenogenetic merogony.— Biol. Bull., 1939, v. 76, N 3, p. 384—404.
- Harvey E. B. Structure and development of the clear quarter of the *Arbacia punctulata* egg.— J. Exper. Zool., 1946, v. 102, N 3, p. 253—276.
- Harvey E. B., Hollander A. Parthenogenetic development of the eggs and egg fractions of *Arbacia punctulata* caused by monochromatic ultra-violet radiation.— Biol. Bull., 1938, v. 75, N 2, p. 258—265.
- Heatly N. G. The distribution of glycogen in the regions of Amphibian gastrula; with a method for the microdetermination of glycogen.— Biochem. J., 1935, v. 29, N 11, p. 2568—2572.
- Hecht A. Z. Embryonalentwicklung und Symbiose bei *Camponotus ligniperda*.— Z. wiss. Zool., 1924, Bd 122, H. 1, S. 173—204.
- Hegner P. W. The germ-cell determinants in the eggs of chrysomelid beetles.— Science, 1911, v. 33, N 837, p. 71—72.
- Hegner P. W. Studies on germ cells. IV. Protoplasmic differentiation in the oocytes of certain Hymenoptera.— J. Morphol., 1915, v. 26, N 3, p. 495—562.
- Helff O. M. Studies on amphibian metamorphosis. II. The oxygen consumption of tadpoles undergoing precocious metamorphosis following

- treatment with thyroid and di-iodothyrosine.— J. Exper. Zool., 1926, v. 45, N 1, p. 69—91.
- Herbst C. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der veränderten chemischen Zusammensetzung der umgebenden Mediums auf die Entwicklung der Tiere. Teil 1. Versuche an Seeigeleiern.— Z. wiss. Zool., 1893, Bd 55, S. 446—518.
- Herbst C. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der veränderten chemischen Zusammensetzung des umgebenden Mediums auf die Entwicklung der Thiere.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1896, Bd 2, H. 4, S. 455—516.
- Herbst C. Ueber die Bedeutung der Reizphysiologie für die causale Auffassung von Vorgängen in der tierischen Ontogenese.— Biol. Zbl., 1899, Bd 14, S. 657—666, 681—697, 727—744, 753—771, 800—810.
- Herbst C. Ueber die Regeneration von antennenähnlichen Organen an Stelle von Augen. III. Weitere Versuche mit total extirpierten Augen.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1900, Bd 9, H. 2, S. 215—292.
- Herbst C. Ueber die Regeneration von antennenähnlichen Organen an Stelle von Augen. V. Weitere Beweise für die Abhängigkeit der Qualität des Regenerates von den nervösen Centralorganen.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1901a, Bd 13, H. 3, S. 436—447.
- Herbst C. Formative Reize in der tierischen Ontogenese. Leipzig, A. Georgi, 1901b, 125 S.
- Herbst C. Formative Reize in der tierischen Ontogenese. Ein Beitrag zum Verständnis der tierischen Embryonalentwicklung.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1901c, Bd 13, H. 4, S. 651—661.
- Hertwig O. Ueber den Einfluss der Temperatur auf die Entwicklung von *Rana fusca* und *Rana esculenta*.— Arch. mikr. Anat., 1898a, Bd 51, S. 319—381.
- Hertwig O. Beiträge zur experimentellen Morphologie und Entwicklungsgeschichte. IV. Ueber einige durch Centrifugalkraft in der Entwicklung des Froscheies hervorgerufene Veränderungen.— Arch. mikr. Anat., 1898b, Bd 53, S. 415—443.
- Hertwig O. Allgemeine Biologie. Jena, G. Fischer, 1912. 785 S.
- Hertwig O. Das Werden der Organismen. 3 Aufl. Jena, G. Fischer, 1922. 686 S.
- Hertwig R. Ueber das Wechselverhältnis von Kern und Protoplasma.— Sitzungsber. Ges. München, 1903, Bd 18, H. 1, S. 77—100.
- Hirschler J. Ueber Erzwungung und Beschleunigung der Amphibienmetamorphose mittels Jod.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1922, Bd 51, H. 3—4, S. 482—503.
- His W. Unsere Körperform und das physiologische Problem ihrer Entstehung. Leipzig, F. C. W. Vogel, 1874. 224 S.
- Hoadley L. The independent differentiation of isolated chick primordia in chorio-allantoic grafts.— Biol. Bull., 1924, v. 46, N 6, p. 281—315.
- Holtfreter J. Ueber die Aufzucht isolierter Teile des Amphibienkeimes. II. Züchtung von Keimen und Keimteilen in Salzlösung.— Roux'Arch., 1931, Bd 124, H. 2, S. 404—466.
- Holtfreter J. Nicht typische Gastrulationsbewegungen, sondern Induktionsvorgänge bedingen medullare Entwicklung von Gastrulaektoderm.— Roux'Arch., 1933a, Bd 127, H. 4, S. 591—618.
- Holtfreter J. Eigenschaften und Verbreitung induzierender Stoffe.— Naturwiss., 1933b, Jg 21, H. 43, S. 766—770.
- Holtfreter J. Der Einfluß von Wirtsalter und verschiedenen Organbezirken auf die Differenzierung von angelagertem Gastrulaektoderm.— Roux'Arch., 1933c, Bd 127, H. 4, S. 619—775.
- Holtfreter J. Nachweis der Induktionsfähigkeit abgetöteter Keimteile.— Roux'Arch., 1933d, Bd 128, H. 3, S. 584—633.
- Holtfreter J. Die totale Exogastrulation, eine Selbstablösung des Ektoderms vom Entomesoderm. Entwicklung und funktionelles Verhalten nervenloser Organe.— Roux'Arch., 1933e, Bd 129, H. 4, S. 669—793.
- Holtfreter J. Der Einfluß thermischer, mechanischer und chemischer Eingriffe auf die Induzierfähigkeit von Triton-Keimteilen.— Roux'Arch., 1934a, Bd 132, H. 2—3, S. 225—306.
- Holtfreter J. Ueber die Verbreitung induzierender Substanzen und ihre Leistungen im Triton-Keim.— Roux'Arch., 1934b, Bd 132, H. 2—3, S. 307—383.
- Holtfreter J. Über das Verhalten von Anurenektoderm in Urodelenkeimen.— Roux'Arch., 1935, Bd 133, H. 3, S. 427—494.
- Holtfreter J. Regionale Induktionen in xenoplastisch zusammengesetzten Explantaten.— Roux'Arch., 1936, Bd 134, H. 3, S. 466—550.
- Holtfreter J. Veränderungen der Reaktionsweise im älternden isolierten Gastrulaektoderm.— Roux'Arch., 1938a, Bd 138, H. 2, S. 163—196.
- Holtfreter J. Differenzierungspotenzen isolierter Teile der Urodelen-gastrula.— Roux'Arch., 1938b, Bd 138, H. 3—4, S. 522—656.
- Holtfreter J. Differenzierungspotenzen isolierter Teile der Anurengastrula.— Roux'Arch., 1938c, Bd 138, H. 3—4, S. 657—738.
- Holtfreter J. Studien zur Ermittlung der Gestaltungsfaktoren in der Organentwicklung der Amphibien. I. Dynamisches Verhalten isolierter Furchungszellen und Entwicklungsmechanik der Entodermorgane.— Roux'Arch., 1939a, Bd 139, H. 1, S. 110—190.
- Holtfreter J. Studien zur Ermittlung der Gestaltungsfaktoren in der Organentwicklung Amphibien. II. Dynamische Vorgänge an einigen mesodermalen Organanlagen.— Roux'Arch., 1939b, Bd 139, H. 2, S. 227—273.
- Holtfreter J. A study of the mechanics of gastrulation. Pt I.— J. Exper. Zool., 1943, v. 94, N 3, p. 261—318.
- Holtfreter J. A study of the mechanics of gastrulation. Pt II.— J. Exper. Zool., 1944a, v. 95, N 2, p. 171—212.
- Holtfreter J. Neural differentiation of ectoderm through exposure to saline solution.— J. Exper. Zool., 1944b, v. 95, N 3, p. 307—340.
- Holtfreter J. Neuralisation and epidermisation of gastrula ectoderm.— J. Exper. Zool., 1945, v. 98, N 2, p. 161—209.
- Hörstadius S. Studien über die Determination bei *Paracentrotus lividus* Lk.— Roux'Arch., 1927, Bd 112, H. 2, S. 239—246.
- Hörstadius S. Ueber die Determination des Keimes bei Echinodermen.— Acta zool., 1928a, Bd 9, S. 1—191.
- Hörstadius S. Transplantationsversuche am Keim von *Paracentrotus lividus* Lk.— Roux'Arch., 1928b, Bd 113, H. 2, S. 312—322.
- Hörstadius S. Ueber die Determination im Verlaufe der Eiachse bei Seeigeln.— Pubbl. Staz. zool. Napoli, 1935, v. 14, p. 253—474.
- Hörstadius S. Weitere Studien über die Determination im Verlaufe der Eiachse bei Seeigeln.— Roux'Arch., 1936, Bd 135, H. 1, S. 40—68.
- Hörstadius S. Investigations as to the localization of the micromere, the skeleton and the entoderm-forming material in the unfertilized egg of *Arbacia punctulata*.— Biol. Bull., 1937a, v. 73, N 2, p. 95—316.
- Hörstadius S. Experiments on determination in the early development of *Cerebratulus lacteus*.— Biol. Bull., 1937b, v. 73, N 2, p. 317—342.
- Hörstadius S. Schnürungsversuche an Seeigelkeimen.— Roux'Arch., 1938, Bd 138, H. 2, S. 197—258.
- Hörstadius S., Wolsky A. Studien über die Determination der Bilateralsymmetrie des jungen Seeigelkeimes.— Roux'Arch., 1936, Bd 135, H. 1, S. 69—113.
- Howland R. B., Child G. P. Experimental studies on development in *Drosophila melanogaster*. I. Removal of protoplasmic materials during late cleavage and early embryonic stages.— J. Exper. Zool., 1935, v. 70, N 3, p. 445—428.
- Huxley J. S. Problems of experimental embryology being the 36 Robert Boyle lecture. Oxford Univ. Press, 1935. 17 p.
- Huxley J. S., De Beer G. R. The elements of experimental biology. Cambridge Univ. Press, 1934. 514 p.

- Huxley J. S., Murray P. D. F. A note on the reactions of chick chorioallantois to grafting. — Anat. Rec., 1924, v. 28, N 5, p. 385—389.
- Hymán L. H. An analysis of the process of regeneration in certain microdri-ous oligochaetes. — J. Exper. Zool., 1916, v. 20, N 2, p. 99—163.
- Hymán L. H. The metabolic gradients of vertebrate embryos. — Biol. Bull., 1921, v. 40, N 1, p. 33—73.
- Hymán L. H. The metabolic gradients of vertebrate embryos. — J. Morphol., 1926/27, v. 42, N 1, p. 111—133.
- Hymán L. H. The metabolic gradients of vertebrate embryos: chick. — Biol. Bull., 1927, v. 52, N 1, p. 1—36, 39—48.
- Imai T. The influence of temperature on variation and inheritance of bodily dimensions in *Drosophila melanogaster*. — Roux'Arch., 1933, Bd 128, H. 4, S. 634—660.
- Imai T. The influence of temperature on egg size and variation in *Drosophila melanogaster*. — Roux' Arch., 1934, Bd 132, H. 2, S. 206—219.
- Ingvar S. Reactions of cells to the galvanic current in tissue cultures. — Proc. Exper. Biol. and Med., 1919/20, v. 17, p. 198—199.
- Janda V. Ueber die Regeneration des centralen Nervensystems und Mesoblastes bei *Rhynchelmis*. — Sitzungsber. Böhm. Ges. Wiss. Math.-nat. Kl., 1902, H. 11, S. 1—59.
- Janda V. Die Regeneration der Geschlechtsorgane bei *Rhynchelmis limosella* Hoffm. — Zool. Anz., 1924, Bd 59, S. 257—269.
- Janet C. Considerations sur l'être vivant. III. La characée considérée au point de vue orthobiontique. Beauvais, Dumontier et Hagué, 1922, 54 p.
- Jansch Ph. E. Das Exponentialgesetz als Grundlage einer vergleichenden Biologie. — Abhandl. zur Theorie der organischen Entwicklung, 1927, H. 2, S. 1—383.
- Jenkinson J. W. On the effect of certain solutions upon the development of the frog's egg. — Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1906, Bd 21, H. 3, S. 367—460.
- Johansen A. C., Krogh A. The influence of temperature and certain other factors upon the rate of development of the eggs of fishes. — Conseil Perm. Internat. pour l'exploration de la mer. Publ. de circonstance, Copenhagen, 1914, N 68, p. 1—44.
- King H. D. Further studies on regeneration in *Asterias vulgaris*. Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1900, Bd 9, H. 4, S. 724—737.
- King R. L., Beams H. W. Effect of ultracentrifuging on the egg of *Ascaris megalcephala*. — Nature, 1937, v. 139, N 3513, p. 369—370.
- King R. L., Beams H. W. An experimental study of chromatin diminution in *Ascaris*. — J. Exper. Zool., 1938, v. 77, N 3, p. 425—443.
- Kögl F. Die Chemie des Auxin und sein Vorkommen im Pflanzen- und Tierreich. — Naturwiss., 1933, Jg 21, H. 2, S. 17—21.
- Kögl F., Erxleben H., Haagen-Smit A. J. Über die Isolierung der Auxine a und b aus pflanzlichen Materialien. — Z. physiol. Chem., 1934, Bd 225, S. 215—229.
- Köpec S. Studies on the necessity of the brain for the inception of insect metamorphosis. — Biol. Bull., 1922, v. 42, N 3, p. 323—342.
- Korschelt E. Ueber *Ophryotrocha puerilis* Clap. — Metschn. und die polytrochen Larven eines anderen Anneliden, *Haprochaeta cingulata*. — Z. wiss. Zool., 1894, Bd 57, H. 2, S. 224—289.
- Korschelt E. Fortpflanzung der Tiere unter Berücksichtigung der Pflanzen. — In: Handbuch der normalen and pathologischen Physiologie. Fortpflanzung, Entwicklung und Wachstum. Berlin, Springer, 1926. 155 S.
- Korschelt E. Regeneration und Transplantation. Bd. 2. Transplantation unter Berücksichtigung der Explantation, Pflanzenpflanzung und Parabiologie. Berlin, Gebr. Bornträger, 1931. 1559 S.
- Korschelt E., Heider K. Lehrbuch der vergleichenden Entwicklungsgeschichte der wirbellosen Tiere (Allg. Theil). Leif. 1, Jena, G. Fischer, 1902. 538 S.
- Kraeger H. Doppelbildungen verpflanzter Flügelimaginalscheiben. — Roux'Arch., 1958, Bd 150, H. 4, S. 401—429.
- Krafka J. J. The effect of temperature upon facet number in the bar-eyed mutant of *Drosophila*. — J. Gen. Physiol., 1920, v. 2, part I, N 4, p. 409—432; part II, N 5, p. 433—444; part III, N 5, p. 445—464.
- Krämer W. Ueber Regulations- und Induktionsleistungen destrukturierter Induktoren. — Roux'Arch., 1934, Bd 131, H. 2, S. 220—237.
- Krogh A. Experimental researches on the expiration of free nitrogen from the body. B. The experiments with eggs. — Skand. Arch. Physiol., 1906, Bd 18, S. 364—420.
- Krogh A. On the influence of the temperature on the rate of embryonic development. — Z. allg. Physiol., 1914, Bd 16, H. 1—2, S. 163—177.
- Kühn A. Entwicklungsphysiologische Wirkungen einiger Gene von *Ephesia kühniella* Z. — Naturwiss., 1932, J. 20, H. 51, S. 974—977.
- Kühn A. Vollständige Unterdrückung des Zeichnungsmusters durch eine Mutation der Mehlmotte *Ephesia kühniella* Z. — Naturwiss., 1939, Bd 27, H. 35, S. 597—598.
- Kühn A., Henke K. Eine Mutation der Augenfarbe und der Entwicklungsgeschwindigkeit bei der Mehlmotte *Ephesia kühniella* Z. — Roux' Arch., 1930, Bd 122, H. 2, S. 204—212.
- Kühn A., Piepho H. Ueber hormonal Wirkung bei der Verpuppung der Schmetterlinge. — Nachr. Ges. Wiss. Göttingen. Math-phys. Kl., Fachgruppe VI, 1936, Bd 2, N 9, S. 141—154.
- Kusche W. Interplantation umschriebener Zellbezirke aus der Blastula und der Gastrula von Amphibien. I. Versuch an Urodelen. — Roux' Arch., 1929, Bd 120, Teil 5, S. 192—271.
- Lacaze-Duthiers H. de. Sur la formation des monstres doubles chez les Gastéropodes. — Arch. zool. expér. et gén., 1875, t. 4, N 3, p. 483—492.
- Lacaze-Duthiers H. de. Anatomie Animale. Système nerveux des Gastéropodes type Aplysie (*Aplysia depilans* et *A. fasciata*). — C. r. Acad. sci., 1887, t. 105, N 14—21, p. 978—982.
- Lacaze-Duthiers M. de. Anatomie du *Gadina garnotii* Pay. — C. r. Acad. sci., 1885a, t. 100, p. 85—90.
- Lacaze-Duthiers M. de. Anatomie animale. Le système nerveux et les formes embryonnaires du *Gadina garnotii*. — C. r. Acad. sci., 1885b, t. 100, p. 146—153.
- Landauer W. Hereditary abnormalities and their chemically induced phenocopies. — Growth, 1946, v. 12, p. 1232—1247.
- Laufberger V. Metamorphosis of the Axolotle by feeding with thyroid gland. — Lékař. rozhledy, Praha, 1913, t. 20, p. 556—569.
- LeCron W. L. Experiments of the origin and differentiation of the lens in amblystoma. — Proc. Assoc. Amer. Anat., 1906a, p. 11—13.
- LeCron W. L. Experiments on the origin and differentiation of the lens in amblystoma. — Amer. J. Anat., 1906b, v. 6, N 2, p. 243—257.
- Lehmann F. E. Die Beteiligung von Implantats- und Wirtsgewebe bei der Gastrulation und Neurulation induzierter Embryonanlagen. — Roux'Arch., 1932, Bd 125, H. 4, S. 566—639.
- Lehmann F. E. Phasenspezifische Beeinflussung der Linseentwicklung beim Froschembryo durch chemische Mittel. — Verhandl. Schweiz. naturforsch. Ges., 1933a, S. 389—390.
- Lehmann F. E. Die Augen und Linsenbildung von Amphibienembryonen unter dem Einfluss chemischer Mittel. — Rev. suisse zool., 1933b, v. 40, N 2, p. 251—264.
- Lehmann F. E. Hemmung des Chordabildung durch chemische Mittel bei Triton-Embryonen. — Naturwiss., 1933c, Jg 21, H. 41, S. 737—738.
- Lehmann F. E. Die chemische Beeinflussbarkeit der Linsenbildung von *Rana fusca* bei verschiedenen Temperaturen. — Roux'Arch., 1936a, Bd 134, H. 1, S. 163—199.

- Lehmann F. E. Stehen die Erscheinungen der Otocephalie und der Zyklopie bei Triton mit Axialgradienten oder mit Störungen bestimmter Organisationsregionen im Zusammenhang. — Rev. suisse zool., 1936b, v. 43, N 4, p. 535—541.
- Lehmann F. E. Gelten die Befunde von T. Dettlaff am Gastrulaektoderm der Anuren auch für das Gastrulaektoderm der Urodelen? — Roux'Arch., 1937, Bd 137, H. 4, S. 591—593.
- Lehmann F. E. Regionale Verschiedenheiten des Organisators von Triton. — Roux'Arch., 1938, Bd 138, H. 4, S. 116—120.
- Leopoldsecker F. Entwicklung des Eies von *Clepsine* nach Entfernung des vegetativen Polplasmas. — Z. wiss. Zool., 1931, Bd 39, S. 201—248.
- Levy O. Über den Einfluß von Zug auf die Bildung faserigen Bindegewebes. — Arch. Ent.-mech. d. Organismen, 1904, Bd 18, H. 2, S. 184—247.
- Levy O. Entwicklungsmechanische Studien am Embryo von *Triton taeniatum*. I. Orientierungsversuche. — Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1906, Bd 20, H. 2, S. 335—379.
- Lewis W. H. The experimentally produced cyclopia in the fish embryo. — Anat. Rec., 1904a, v. 3, N 2, p. 175—189.
- Lewis W. H. Experimental studies on the development of the eye in amphibians. I. On the origin of the lens in *Rana palustris*. — Amer. J. Anat., 1904b, v. 9, N 3, p. 505—536.
- Lewis W. H. The experimental studies on the development of the eye in amphibian. — J. Exper. Zool., 1905, v. 2, N 3, p. 431—446.
- Lewis W. H. Experimental evidence in support of the theory of the outgrowth of the axis cylinder. — Amer. J. Anat., 1907—1907a, v. 6, p. 461—471.
- Lewis W. H. Experimental studies on the development of the eye in Amphibia. III. On the origin and differentiation of the lens. — Amer. J. Anat., 1907—1907b, v. 6, p. 473—509.
- Lewis W. H. Transplantation of the lips of the blastopore in *Rana palustris*. — Amer. J. Anat., 1907—1908a, v. 7, N 1, p. 137—143.
- Lewis W. H. Lens-formation from strange ectoderm in *Rana sylvatica*. — Amer. J. Anat., 1907—1908b, v. 7, N 1, p. 145—169.
- Lewis W. H. Experiments on the origin and differentiation of the optic vesicle in amphibia. — Amer. J. Anat., 1907—1908c, v. 7, N 2, p. 227—232.
- Lewis W. H. Experiments on localization in the eggs of a teleost fish (*Fundulus heteroclitus*). — Anat. Rec., 1912a, v. 6, p. 1—6.
- Lewis W. H. Experiments on localization and regeneration in the embryonic shield and germ ring of a teleost fish (*Fundulus heteroclitus*). — Anat. Rec., 1912b, v. 6, p. 325—331.
- Lillie F. R. Embryonic segregation and its role in the life history. — Roux'Arch., 1929, Bd 118, Teil 3, S. 499—533.
- Lipps W. Experimentelle Untersuchungen über den Forpflanzungswechsel bei *Stylaria lacustris* O. — Biol. Zbl., 1920, Bd 40, H. 7, S. 289—316.
- Locatelli P. Der Einfluß des Nervensystems auf die Regeneration. — Roux' Arch., 1928, Bd 114, H. 4—5, S. 686—770.
- Loeb J. Bemerkungen über Regeneration. 1. Ueber Regeneration des Rumpfes bei Pantopoden. 2. Zur Theorie der Regenerationserscheinungen. — Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1895, Bd 2, H. 2, S. 250—256.
- Loeb J. Theorie des Galvanotropismus. — Pflügers Arch., 1896a, Bd 63, H. 3/4, S. 121—144.
- Loeb J. Ueber den Einfluss des Lichtes auf die Organbildung bei Thieren. — Pflügers Arch., 1896b, Bd 63, H. 5/6, S. 273—292.
- Loeb J. Theorie der physiologischen Licht- und Schwerkraftwirkungen. — Pflüger's Arch., 1897, Bd 66, H. 9/10, S. 439—466.
- Loeb J. Vorlesungen über die Dynamik der Lebensvorgänge. Leipzig, J. A. Barth, 1906. 324 S.
- Loeb J. Die chemische Entwicklungserregung des tierischen Eies. Berlin, J. Springer, 1909. 254 S.
- Loeb J. Regeneration from physico-chemical viewpoint. New York, McGraw Hill Comp., 1924. 143 p.
- Lund E. J. Experimental control of organic polarity by the electric current. I. Effects of the electric current on regenerating internodes of *Obelia commissuralis*. — J. Exper. Zool., 1921, v. 34, N 4, p. 471—493.
- Lund E. J. Experimental control of organic polarity by the electric current. II. The normal electrical polarity of *Obelia*. A proof of its existence. — J. Exper. Zool., 1922, v. 36, N 4, p. 477—494.
- Lund E. J. Experimental control of organic polarity by the electric current. III. Normal and experimental delay in the initiation of polyp formation in *Obelia* internodes. — J. Exper. Zool., 1923, v. 37, N 1, p. 63—88.
- Lund E. J. Experimental control of organic polarity by the electric current. IV. The quantitative relations between current density, orientation and inhibition of regeneration. — J. Exper. Zool., 1924, v. 39, N 2, p. 357—380.
- Lund E. J. Experimental control of organic polarity by the electric current. V. The nature of the control of organic polarity by the electric current. — J. Exper. Zool., 1925, v. 41, N 2, p. 155—190.
- Luntz A. Untersuchungen über den Generationswechsel der Rotatorien. — Biol. Zbl., 1926, Bd 46, H. 4, S. 233—256; H. 5, S. 257—278.
- Luntz A. Untersuchungen über den Generationswechsel der Rädertiere. II. Der zyklische Generationswechsel von *Brachionus bakeri*. — Biol. Zbl., 1929, Bd 49, H. 4, S. 193—211.
- Luther W. Entwicklungsphysiologische Untersuchungen am Forellenkeim. Die Rolle des Organisationszentrums bei der Entstehung der Embryonalanlage. — Biol. Zbl., 1935, Bd 55, H. 3—4, S. 114—137.
- Luther W. Potenzprüfungen an isolierten Teilstücken der Forellenkeimscheibe. — Roux' Arch., 1936a, Bd 135, H. 2, S. 359—383.
- Luther W. Austausch von präsumptiver Epidermis und Medullarplatte beim Forellenkeim. — Roux' Arch., 1936b, Bd 135, H. 2, S. 384—388.
- Maas O. Experimentelle Beiträge zur Entwicklungsgeschichte der Medusen. — Z. wiss. Zool., 1905, Bd 82, S. 601—610.
- Mall F. P. On the frequency of localized anomalies in human embryos and infants at birth. — Amer. J. Anat., 1917, v. 22, N 1, p. 22—46.
- Mangold O. Fragen der Regulation und Determination an ungeordneten Furchungsstadien und verschmolzenen Keimen von Triton. — Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1920, Bd 47, H. 2, S. 249—300.
- Mangold O. Das Determinationsproblem. 1. Das Nervensystem und Sinnesorgane der Seitenlinie unter spezieller Berücksichtigung der Amphibien. — Ergebn. Biol., 1928, Bd 3, S. 152—227.
- Mangold O. Das Determinationsproblem. 2. Die paarigen Extremitäten der Wirbeltiere in der Entwicklung. — Ergebn. Biol., 1929, Bd 5, S. 290—404.
- Mangold O. Das Determinationsproblem. 3. Das Wirbeltierauge in der Entwicklung und Regeneration. — Ergebn. Biol., 1931, Bd 7, S. 193—403.
- Mangold O. Autonome und komplementäre Inductionen bei Amphibien. — Naturwiss., 1932, Jg. 20, H. 22—24, S. 371—379.
- Mangold O. Isolationsversuche zur Analyse der Entwicklung bestimmter Kopfgorgane. — Naturwiss., 1933a, Jg. 21b, H. 21—23, S. 394—397.
- Mangold O. Ueber die Induktionsfähigkeit der verschiedenen Bezirke der Neurula von Urodelen. — Naturwiss., 1933b, Jg. 21, H. 43, S. 761—766.
- Mangold O., Seidel F. Homoplastische und heteroplastische Verschmelzung ganzer Tritonkeime. — Roux'Arch., 1927, Bd 111, Teil 1, S. 593—665.
- Mark E. L. Maturation, fecundation and segmentation of *Limax campestris*. — Bull. Museum Compar. Zool., 1881, v. 6, N 12, p. 173—625.

- Marx W. Zum Problem der Determination der Bilateralität im Seeigelkeim. — Roux'Arch., 1931, Bd 125, H. 1, S. 96—180.
- Matthews S. A., Detwiler S. R. The reactions of Amblystoma embryos following prolonged treatment with chloretone. — J. Exper. Zool., 1926, v. 45, N 1, p. 279—292.
- Miller E. D. A study of the bacterial and alleged mitochondrial content of the cells of the cleaver nodula. — Biol. Bull., 1938, v. 73, N 1, p. 112—125.
- Miller J. A. Studies on heteroplasic transplantation in Triclares. — Physiol. Zool., 1938, v. 11, N 2, p. 214.
- Milojevic B. D. Beiträge zur Frage über die Determination der Regenerationsrate. — Arch. mikr. Anat., 1924, Bd 103, S. 80—94.
- Morgan T. H. The formation of the fish embryo. — J. Morphol., 1895, v. 10, N 1, p. 419—472.
- Morgan T. H. Experimental studies of the regeneration of *Planaria maculata*. — Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1898, Bd 7, S. 364—397.
- Morgan T. H. Experimental studies of the internal factors of regeneration in the Earthworm. — Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1902, Bd 14, H. 3—4, S. 562—591.
- Morgan T. H. The effects of altering the position of the cleavage planes in eggs with precocious specification. — Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1910a, Bd 29, H. 2, S. 205—224.
- Morgan T. H. Cytological studies of centrifuged eggs. — J. Exper. Zool., 1910b, v. 9, N 3, p. 594—655.
- Morgan T. H. Experimental embryology. Columbia Univ. Press, 1927. 757 p.
- Morgan T. H. Centrifuging the eggs of *Ilyanassa* in reverse. — Biol. Bull., 1935a, v. 68, N 2, p. 268—279.
- Morgan T. H. The separation of the egg of *Ilyanassa* into two parts by centrifuging. — Biol. Bull., 1935b, v. 68, N 2, p. 280—295.
- Morgan T. H. The rhythmic changes in form of the isolated antipolar lobe of *Ilyanassa*. — Biol. Bull., 1935c, v. 68, N 2, p. 296—299.
- Morgan T. H. Further experiments on the formation of the antipolar lobe of *Ilyanassa*. — J. Exper. Zool., 1936, v. 74, N 3, p. 381—425.
- Morgan T. H., Spooner G. B. The polarity of the centrifugal egg. — Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1909, Bd 28, H. 1, S. 104—117.
- Müller H. J. The problem of genic modification. — Z. indukt. Abstammungs- und Vererbungslehre, 1928, Suppl. 1, S. 234—260.
- Müller J. Handbuch der Physiologie des Menschen für Vorlesungen. Bd 1, 2. Coblenz, J. Holsch. Bd 1, 1838. 867 S.; Bd 2, 1840. 780 S.
- Münch H. Ueber Regeneration in der Frühentwicklung. Defektoperationen im Gebiet der frühembryonalen Schwanzanlage bei Amphibien. — Roux'Arch., 1938, Bd 137, H. 5, S. 597—635.
- Murray H. A. Physiological ontogeny. A. Chicken embryos. — J. Gen. Physiol., 1926a, v. 9, N 4, p. 405—432; N 5, p. 603—624; N 6, p. 781—788.
- Murray P. An experimental study of the development of the limbs of the chick. — Proc. Linnæan Soc. New South Wales, 1926b, v. 51, p. 187—263.
- Murray P., Huxley J. Self-differentiation in the grafted limb-bud of the chick. — J. Anat., 1925, v. 59, N 3, p. 379—384.
- Mutz E. Transplantationsversuche an Hydra mit besonderer Berücksichtigung der Induktion, Regionalität und Polarität. — Roux'Arch., 1930, Bd 121, H. 2, S. 210—271.
- Naville A. Histogenèse et régénération du muscle chez les Anoures. — Arch. biol., 1922, t. 32, p. 37—171.
- Needham A. E. Peripheral nerve and regeneration in Crustacea. — J. Exper. Biol., 1945, v. 21, N 3—4, p. 144—146.
- Needham A. E. Peripheral nerve and regeneration in Crustacea. II. — J. Exper. Biol., 1945—1946, v. 22, N 3—4, p. 107—109.
- Needham J. Chemical embryology. V. I—III. Cambridge, Univ. Press, 1931.
- Needham J. Order and life. New Haven Univ. Press, 1936.
- Needham J. Biochemistry and morphogenesis. Cambridge, Univ. Press, 1942. 785 p.
- Needham J., Boell E. J. An ultramicro-kjeldahl technique. — Biochem. J., 1939, v. 33, N 2; p. 149—152.
- Needham J., Waddington C., Needham D. V. Physicochemical experiments on the amphibian organizer. — Proc. Roy. Soc. B, 1933, v. 114, N 789, p. 393—422.
- Nieuwkoop P. Experimental investigations on the origin and determination of the germ cells and on the development of the lateral plates and germ ridges in Urodeles. Dissert., Utrecht, 1946. 206 S.
- Novikoff A. B. Embryonic determination in the Annelid, *Sabellaria vulgaris*. II. — Biol. Bull., 1938, v. 74, N 1, p. 211—234.
- Novikoff A. B. Morphogenetic substances or organizers in annelid development. — J. Exper. Zool., 1940, v. 85, N 1, p. 127—155.
- Nusbaum J., Oxner M. Weitere Studien über die Regeneration der Nemertinen. I. Regeneration bei *Lineus ruber*, Müll. — Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1911, Bd 32, H. 3, S. 349—396.
- Okada J. K. Neural induction by inorganic matters with special reference to the mechanism of induction through the introduction of a foreign object into the blastocoel. — Mem. Coll. Sci. Univ. Kyoto B, 1938, v. 14, N 2, art. 12, p. 301—320.
- Olmsted J. M. D. The results of cutting the seventh cranial nerve in *Amiurus nebulosus* (Lesueur). — J. Exper. Zool., 1920, v. 31, N 4, p. 369—402.
- Pai S. Die Phasen des Lebenscyclus der *Anguillula aceti* Ehrbg. und ihre experimentell-morphologische Beeinflussung. — Z. wiss. Zool., 1928, Bd 131, H. 2, S. 293—344.
- Painter T. S. Cell size and body gonads as controllers of somatic and psychical characteristics. — J. Exper. Zool., 1928, v. 50, N 3, p. 441—444.
- Parker R. C. The functional characteristics of nine races of fibroblasts. — Science, 1932a, v. 76, N 1966, p. 219—220.
- Parker R. C. The races that constitute the group of common fibroblasts. I. The effect of blood plasma. — J. Exper. Med., 1932b, v. 55, N 5, p. 713—734.
- Pauli M. E. Die Entwicklung geschnürter und centrifugierter Eier von *Calliphora erythrocephala* und *Musca domestica*. — Z. wiss. Zool., 1927, Bd 129, H. 4, S. 483—540.
- Penners A. Experimentelle Untersuchungen zum Determinationsproblem am Keim von *Tubifex rivulorum* Lam. I. Die Duplicitas cruciata und organbildende Keimbezirke. — Arch. mikr. Anat., 1924, Bd 102, H. 1—3, S. 51—100.
- Penners A. Regulation am Keim von *Tubifex rivulorum* Lam. nach Ausschaltung des ektodermalen Keimstreifs. — Z. wiss. Zool., 1937, Bd 149, H. 1, S. 86—130.
- Peter K. Der Grad der Beschleunigung tierischer Entwicklung durch erhöhte Temperatur. — Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1906, Bd 20, H. 1, S. 130—156.
- Peter K. Funktionelle Embryologie der Wirbeltiere (der lebende Keimling). — Nova acta Leopoldina (N. F.), 1957, Bd 19, S. 1—128.
- Peterfi T., Williams S. C. Elektrische Reizversuche an gezüchteten Gewebezellen. I. Versuche an Nervenzellen. — Arch. exper. Zellforsch., 1933, Bd 14, H. 2, S. 210—254.
- Pfeffer W. F. Ph. Pflanzenphysiologie. (Ein Handbuch der Lehre von Stoffwechsel und Kraftwechsel in der Pflanzen). Bd 1, 2. 2. Aufl. Leipzig, Engelmann. Bd 1, 1897; Bd 2, 1904.
- Pflüger E. F. W. Ueber den Einfluss der Schwerkraft auf Theilung der



- Zellen und auf die Entwicklung des Embryo. — Pflüger's Arch., 1883, Bd 31, S. 311—318; Bd 32, S. 1—79.
- Plough H. H. Defective pluteus larva from isolated blastomeres of *Arbacia* and *Echinorachnius*. — Biol. Bull., 1927, v. 52, N 5, p. 373—393.
- Pryor M. G. On the hardening of the ootheca of *Blatta orientalis*. — Proc. Roy. Soc. B, 1940, v. 128, N 852, p. 378—407.
- Rashevsky N. Mathematical biophysics. Chicago Univ. Press, 1938. 669 p.
- Raven C. P. Die Induktionsfähigkeit des Ganglienleistenmaterials von *Rana fusca*. Ein Beitrag zur Determinationsfrage. — Proc. Koninkl. nederl. akad. wet. C, 1931, Bd 34, H. 4, S. 554—557.
- Raven C. P. Ueber die Potenz von Gastrulaektoderm nach 24-stündigem Verweilen im äußeren Blatt der dorsalen Urmundlippe. — Roux'Arch., 1937, Bd 137, H. 5, S. 661—713.
- Raven C. P. Potenzbegriff in der Entwicklungsmechanik. — Acta biophys. theoretica. Ser. A, 1938, v. 4, pt 1, p. 51—64.
- Reisinger E. Turbellaria. — In: Biologie der Tiere Deutschlands. Bd 6. Red. P. Schulze. Berlin, Gebr. Borntraeger, 1923, S. 2—64.
- Reith F. Die Entwicklung des Musca-Eies nach Ausschaltung verschiedener Eibereiche. — Z. wiss. Zool., 1925, Bd 126, H. 2—3, S. 181—238.
- Reverberi G. Studi sperimentali sull'uovo di Ascidie. II. Comportamento e lo sviluppo dei frammenti compresi fra la deposizione e la segmentazione. — Pubbl. Staz. zool. Napoli, 1931, t. 11, p. 168—193.
- Reverberi G. Studien über die Bodentierwelt in südfinnländischen Küstengewässern. III. Zur Morphologie und Biologie des Amphipoden *Pontoporeia affinis* nebst einer Revision der Pontoporeia-Systematik. — Comment. biol. Soc. scient. fennica, 1937, Bd 7, H. 1, S. 1—183.
- Riedel H. Der Einfluß der Entwicklungstemperatur auf Flügel- und Tibialänge von *Drosophila melanogaster*. — Roux'Arch., 1934, Bd 132, H. 2—3, S. 463—503.
- Ries E. Versuche über die Bedeutung des Substanzmosaik für die embryonale Gewebedifferenzierung bei Aszidien. — Arch. exper. Zellforsch., 1939, Bd 23, H. 1, S. 95—121.
- Ries E., Gersch M. Die Zelldifferenzierung und Zellspezialisierung während der Embryonalentwicklung von *Aplysia limacina* L. Zugleich ein Beitrag zu Problemen der vitalen Färbung. — Pubbl. Staz. zool. Napoli, 1935—1936, t. 15, p. 223—273.
- Römels B. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung innersekretorischer Organe. — Z. exper. Med., 1916, Bd. 5, S. 93—124.
- Roux W. Ueber die Bedeutung der ersten Furchung des Eies. — Dtsch. naturforsch. Tagebl., 1884, S. 330—331.
- Roux W. Beiträge zur Entwicklungsmechanik des Embryo. Ueber die künstliche Hervorbringung halber Embryonen durch Zerstörung einer der beiden ersten Furchungskugeln, sowie über die Nachentwicklung (Post-generation) der fehlenden Körperhälfte. — Virchow's Arch., 1888, Bd 114, S. 113—153, 246—290.
- Roux W. Beiträge zur Entwicklungsmechanik des Embryo. III. Ueber Mosaikarbeit und neuere Entwicklungshypothese. — Anat. Hefte, 1893, Bd 2, H. 6—7, S. 277—333.
- Roux W. Gesammelte Abhandlungen. über Entwicklungsmechanik der Organismen Bd. I, II. Leipzig, Engelmann, 1895.
- Roux W. Die Entwicklungsmechanik, ein neuer Zweig der biologischen Wissenschaft. Leipzig, Engelmann, 1905. 283 S.
- Roux W. Die vier kausalen Hauptperioden der Ontogenese, sowie das doppelte Bestimmtein der organischen Gestaltungen. — Mitt. naturforsch. Ges. Halle, 1911—1912, Bd 1, S. 1—13.
- Roux W., Correns C., Fischel A., Küster E. Terminologie der Entwicklungsmechanik der Tiere und Pflanzen. Leipzig, Engelmann, 1912. 465 S.
- Rübsaamen H. Missbildungen durch Sauerstoffmangel im Experiment und in der menschlichen Pathologie. — Naturwiss., 1955, Jg. 42, H. 11, S. 319—325.
- Rulon O. Differential reduction of Janus green during development of the chick. — Protoplasma, 1935, Bd 24, H. 3, S. 346—364.
- Runstrom J. Experimentelle Bestimmung der Dorsoventralachse beim Seeigelkeim. — Arkiv. zool., Ser. A, 1926, Bd 18A, H. 1, N 4, S. 1—6.
- Russel E. S. Instinctive behaviour and bodily development. — Folia biotheet, 1937, ser. B, N 2, p. 67—76.
- Russel E. S. The directivness of organic activities. — Cambridge, Univ. Press, 1945. 119 p.
- Russel E. S., Russel W. Pathways of radiation effect in the mother and embryo. — Cold Spring Harbor Sympos. Quant. Biol., 1954, v. 19, p. 50—59.
- Russel W. L., Kelly E. M. Comparison between mutation rates induced by chronic gamma and acute X-irradiation in mice. — Science, 1958, v. 127, N 3505, p. 127.
- Rud G. Heteronom-orthotopische Transplantationen von Extremitätenanlagen bei Axolotlembryonen. — Roux'Arch., 1929, Bd 118, Teil 3, S. 308—351.
- Růžicka V. Beiträge zum Studium der Protoplasmahysteresis und der hysteresischen Vorgänge (zur Kausalität des Alterns). IX. Physiologische Gradienten und Protoplasmahysteresis. — Roux'Arch., 1927, Bd 112, S. 247—254.
- Růžicka V. Beiträge zum Studium der Protoplasmahysteresis und der hysteresischen Vorgänge (zur Kausalität des Alterns). XVIII. Das chemische Korrelat der Protoplasmahysteresis. — Roux'Arch., 1929, Bd 116, S. 104—122.
- Sachs J. Gesammelte Abhandlungen über Pflanzenphysiologie. Bd. 1, 2. Leipzig, Engelmann, 1892—93.
- Santos F. Studies on transplantation in Planaria. Biol. Bull., 1929, v. 57, N 3, p. 188—197.
- Schaxel J. Auffassungen und Erscheinungen der Regeneration. — In: Untersuchungen über die Formbildung der Tiere. Teil 1. Berlin, Gebr. Borntraeger, 1921, H. 1, Arbeiten aus d. Gebiet d. exper. Biol., H. 1, S. 1—99.
- Schechtman A. M. Relation between the grey crescent and the organizer center of a urodele egg (*Triturus torosus*). — Roux'Arch., 1936, Bd 134, H. 1, S. 207—208.
- Scheminzky F., Gauster F. Beiträge zur physikalisch-chemischen Biologie der Forellenentwicklung. I. Die Schädigung der Membran des Forelleneies durch den elektrischen Strom. — Roux'Arch., 1924, Bd 101, H. 1—3, S. 1—39.
- Schilf E. Das autonome Nervensystem. Leipzig, G. Thieme, 1926. 207 S.
- Schleip W. Ueber die Chromatinverhältnisse bei *Angiostomum (Rhabdonema) nigrovenosum*. — Ber. Naturforsch. Ges., 1911/12, Bd 19, N 2, S. 1—8.
- Schleip W. Das Verhalten des Chromatins bei *Angiostomum (Rhabdonema) nigrovenosum*. Ein Beitrag zur Kenntnis der Beziehungen zwischen Chromatin und Geschlechtsbestimmung. — Arch. Zellforsch., 1912, Bd 7, H. 1, S. 87—138.
- Schleip W. Die Herkunft der Polarität des Eies von *Ascaris megalocephala*. — Arch. mikr. Anat., 1924, Bd 100, S. 573—598.
- Schleip W. Die Determination der Primitiventwicklung. Leipzig, Akad. Verlag, 1929, 914 S.
- Schleip W. Hirudineen (Ontogenie). — In: Bronn's H. G. Klassen und Ordnungen des Tierreichs. Leipzig, Akad. Verlag, 1939. Bd 4, Abt. 3, Buch 4, Teil 2, S. 1—121.
- Schotte O. E., Hummel K. P. Lens induction at the expense of regenerating tissues of amphibians. — J. Exper. Zool., 1939, v. 80, N 1, p. 131—165.

- Schultz E. Prinzipien der rationalen vergleichenden Embryologie. Leipzig, Engelmann, 1910. 231 S.
- Schulze W. Weitere Untersuchungen über die Wirkung innersekretorischer Drüsensubstanzen auf die Morphogenie. II. Neotenie und gesteigertes Wachstum nach Thyreoidektomie bei *Rana fusca* Larven.—Klin. Wochenschr., 1922, Bd 1, H. 1, S. 895—896.
- Schulze W. Weitere Untersuchungen über die Wirkung inkretorischer Drüsensubstanzen auf die Morphogenie. III. Ueber die Sprengung der Harmonie der Entwicklung.—Arch. mikr. Anat., 1924, Bd 101, S. 338—381.
- Schwidofsky G. Entwicklung und Determination der Extremitäten-generale bei den Molchen.—Roux'Arch., 1934, Bd 132, H. 1, S. 57—116.
- Seidel F. Die Geschlechtsorgane in der embryonalen Entwicklung von *Pyrrhocoris apterus* L.—Z. Morphol. und Oekol. Tiere, 1924, Bd 1, S. 423—506.
- Seidel F. Die Determinierung der Keimanlage bei Insekten.—Biol. Zbl., 1928, Bd 48, H. 4, S. 230—251.
- Sekera E. O dvojjatech nekterých turbellárii sladkovodnich (Ueber Doppelbildungen einiger Suesswasserturbellarien).—Sitzungsber. Böhm. Ges. Wiss., Math. nat. Kl., 1906, N 34, S. 1—15.
- Sekera E. Weitere Beiträge zu den Doppelbildungen bei den Turbellarien.—Sitzungsber. Böhm. Ges. Wiss. Math.-nat. Kl., 1911 (1912), N 3, S. 1—7.
- Severinghouse A. E. Gill development in *Amblystoma punctatum*.—J. Exper. Zool., 1930, v. 56, N 1, p. 1—21.
- Shackel E. Investigation on the specificity of the action of auxins for the avena und pea tests.—Austral. J. Exper. Biol. and Med. Sci., 1937, v. 15, p. 33—42.
- Shen S. C. A quantitative study of amphibian neural tube induction with a water-soluble hydrocarbon.—J. Exper. Biol., 1939, v. 16, N 2, p. 143—149.
- Smith P. E. The experimental feeding of fresh anterior pituitary substance to the hypophysectomized rat.—Amer. J. Physiol., 1927, v. 81, N 1, p. 20—26.
- Smith P. E., MacDowell E. C. Hereditary anteriorpituitary deficiency in mouse.—Anat. Rec., 1930, v. 46, p. 249—257.
- Sonneborn T. M. Gene and cytoplasm. 1. The determination and inheritance of the killer character in variety 4 of *Paramecium aurelia*.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1943, v. 29, N 11, p. 338—343.
- Speidel C. C. Studies of hyperthyroidism. V. Observations upon the posterior lymph hearts and lymph vessels in living frog larvae under treatment with thyroid extract.—Anat. Rec., 1929, v. 41, p. 359—360.
- Spek J. Über gesetzmässige Substanzverteilungen bei der Furchung des Ctenophoreies und ihre Beziehungen zu den Determinationsproblemen.—Roux'Arch., 1926, Bd 107, H. 1, S. 54—73.
- Spek J. Ueber die Winterknospenentwicklung, Regeneration und Reduktion bei *Clavellina lepadiformis* und die Bedeutung besonderer «omnipotenter» Zellelemente für diese Vorgänge.—Roux'Arch., 1927, Bd 111, H. 1, S. 119—172.
- Spek J. Zustandsänderungen der Plasmakolloide bei Befruchtung und Entwicklung des Nereis-Eies.—Protoplasma, 1930, Bd 9, S. 370—427.
- Spek J. Die bipolare Differenzierung des Cephalopoden- und Prosobranchiereies (Vitalfärbungsversuche mit Indikatoren an den Eiern von *Loligo vulgaris* und *Colombella avara*).—Roux'Arch., 1934, Bd 131, H. 3, S. 362—372.
- Spek J. Bemerkungen zu einigen neuen Publikationen über die Differenzierung der Eizelle.—Protoplasma, 1938, Bd 31, H. 4, S. 612—630.
- Spemann H. Ueber Correlationen in der Entwicklung des Auges.—Verhandl. Anat. Ges. (Erg. Heft), 1901, S. 61—79.
- Spemann H. Ueber Linsenbildung nach experimenteller Entfernung der primären Linsebildungszellen.—Zool. Anz., 1905, Bd 28, S. 419—432.
- Spemann H. Neue Tatsachen zum Linsenproblem.—Zool. Anz., 1907, Bd 31, S. 379—386.
- Spemann H. Zur Entwicklung des Wirbeltierauges.—Zool. Jahrb., Abt. 1, 1912, Bd 32, S. 1—98.
- Spemann H. Ueber die Determination der ersten Organanlagen des Amphibienembryon.—Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1918, Bd 43, H. 4, S. 440—555.
- Spemann H. Experimentelle Forschungen zum Determination und Individualitätsproblem.—Naturwiss., 1919, Jg 7, H. 32, S. 581—591.
- Spemann H. Die Erzeugung tierischer Chimären durch heteroplastische embryonale Transplantation zwischen *Triton cristatus* und *taeniatus*.—Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1921, Bd 48, H. 4, S. 533—570.
- Spemann H. Vererbung und Entwicklungsmechanik.—Naturwiss., 1924a, Bd 12, H. 4, S. 65—79.
- Spemann H. Über Organisatoren in der tierischen Entwicklung.—Naturwiss., 1924b, Bd 12, H. 48, S. 1092—1094.
- Spemann H. Die Entwicklung seitlicher und dorso-ventraler Keimhälften bei verzögerter Kernversorgung.—Z. wiss. Zool., 1928, Bd 132, S. 105—134.
- Spemann H. Ueber den Anteil von Implantat und Wirtskeim an der Orientierung und Beschaffenheit der induzierten Embryonanlage.—Roux'Arch., 1931a, Bd 123, H. 2—3, S. 389—517.
- Spemann H. Das Verhalten von Organisatoren nach Zerstörung ihrer Structur.—Verhandl. Dtsch. zool. Ges., 1931b, Bd 34, S. 129—132.
- Spemann H. Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. Berlin, Springer, 1936. 296 S.
- Spemann H., Falkenberg H. Ueber asymmetrische Entwicklung und Situs inversus viscerum bei Zwillingen und Doppelbildungen.—Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1919, Bd 45, H. 3, S. 371—422.
- Spemann H., Geinitz B. Ueber Weckung organisatorischer Fähigkeiten durch Verpflanzung in organisatorische Umgebung.—Roux'Arch., 1927, Bd 109, H. 2, S. 129—290.
- Spemann H., Mangold Hilda. Ueber Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren.—Arch. mikr. Anat., 1924, Bd 100, H. 3/4, S. 599—638.
- Spemann H., Schotte O. Xenoplastische Transplantation zur Analyse der embryonalen Induktion.—Naturwiss., 1932, Jg 20, H. 25, S. 463—467.
- Spirito A. Regenerazione e regolazione nell'encephalo degli anfibi.—Roux'Arch., 1930, Bd 122, H. 1, S. 152—178.
- St.-Hilaire E. G. Philosophie anatomique. T. I, 1818; T. II, 1822, Paris.
- St.-Hilaire E. G. Mémoire sur les différents états de pesanteur des oeufs, au commencement et à la fin de l'incubation.—Isis, 1820, v. 2, N 12, p. 918—925.
- St.-Hilaire E. G. Principes de philosophie zoologique. Paris, Acad. Roy. Sci., 1830. 226 p.
- Standfuss M. Zur Frage der Gestaltung und Vererbung auf Grund 28-jähriger Experimente.—Insektenbörse, 1902, Bd 19, S. 155—169.
- Stern C. Gene action.—In: Analysis of development. Ed. B. H. Willier, P. A. Weiss, V. Hamburger. Philadelphia—London, W. B. Saunders Comp., 1955, p. 151—169.
- Stoccard C. R. The artificial production of a single median cyclopean eye in the fish embryo by means of sea-water solutions of magnesium chloride.—Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1907, Bd 23, H. 2, S. 249—258.
- Stoccard C. R. Developmental rate and structural expression: an experimental study of twins, «double monsters» and single deformities

- and interaction among embryonic organs during their origin and development.— Amer. J. Anat., 1921, v. 28, N 2, p. 115—226.
- Stone L. S. Further experiments on the extirpation and transplantation of mesectoderm in *Amblystoma punctatum*.— J. Exper. Zool., 1926, v. 44, N 1, p. 95—131.
- Stone L. S. Selective staining of the neural crest and its preservation for microscopic study.— Anat. Rec., 1932, v. 51, N 3, p. 267—274.
- Süffert F. Bestimmungsfaktoren des Zeichnungsmusters beim Saison-Dimorphismus von *Araschnia levana-prorsa*.— Biol. Zbl., 1924, Bd 44, H. 3, S. 173—188.
- Swett F. H., Parsons F. H. Studies on the soulder-girdle of *Amblystoma punctatum*.— J. Exper. Zool., 1929, v. 53, N 1, p. 13—45.
- Swingle W. W. The accessory chromosome in a frog possessing marked hermaphroditic tendencies.— Biol. Bull., 1917, v. 33, N 2, p. 70—90.
- Swingle W. W. The acceleration of metamorphosis in frog larvae by thyroid feeding and the effect upon the alimentary tract and sex glands.— J. Exper. Zool., 1917—1918, v. 24, p. 521—543.
- Swingle W. W. Experiments on the metamorphosis of neotenus amphibians.— J. Exper. Zool., 1922, v. 36, N 4, p. 397—421.
- Tanaka Y. Maternal inheritance in *Bombyx mori*.— Genetics, 1924, v. 9, p. 479—486.
- Tatum E. L. Development of eye-colors in *Drosophila*: Bacterial synthesis of V<sup>+</sup> hormone.— Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1939a, v. 25, N 7—12, p. 486—489.
- Tatum E. L. Nutritional requirements of *Drosophila melanogaster*.— Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1939b, v. 25, N 7—12, p. 490—516.
- Taylor C. V., Tennent D. H. Preliminary report on the development of egg fragments.— Year Book Carnegie Inst., 1924, v. 23, p. 201—206.
- Tennent D. H., Taylor C. V., Whitaker D. M. An investigation on organization in a sea-urchin egg.— Contrib. Embryology Carnegie Inst., 1929, v. 26, p. 1—104.
- Thompson d'Arcy W. On growth and form. Cambridge Univ. Press, 1942. 793 p.
- Thompson d'Arcy W. On growth and form. Ed. J. Bonner. Cambridge Univ. Press, 1961, 345 p.
- Toivonen S. Ueber die Leistungszpezifität der abnormen Induktoren in Implantationsversuche bei Triton.— Ann. Acad. Sci. Fennicae, Ser. A, 1940, Bd 55, H. 1, S. 1—146.
- Toivonen S. Stoffliche Induktoren.— Rev. suisse. zool., 1950, t. 57, N 1, p. 41—56.
- Tornier G. Ueber Operationsmethoden, welche sicher Hyperdactylie erzeugen, mit Bemerkungen über Hyperdactylie und Hyperpedie.— Zool. Anz., 1897, Bd 20, S. 362—365.
- Tornier G. Ein Fall von Polymelie beim Frosch mit Nachweis der Entstehungsursachen.— Zool. Anz., 1898, Bd 21, S. 372—379.
- Tornier G. Ueber Amphibiengabelschwänze und einige Grundgesetze der Regeneration.— Zool. Anz., 1900, Bd 23, S. 233—256.
- Tornier G. Experimentelles und Kritisches über tierische Regeneration.— Sitzungsber. Ges. naturforschender Freunde. Berlin. 1906, S. 50—66.
- Töndury G. Beiträge zum Problem der Regeneration und Induktion: Umkehrtransplantationen des mittleren Materialsreifens der beginnenden Gastrula von *Triton alpestris*.— Roux'Arch., 1936, Bd 134, H. 1, S. 1—111.
- Töndury G. Weitere Beiträge zur Frage der Kopfentwicklung bei Urodelen. II. Erzeugung von Mikrokephalie durch ein Wirkung von Lithiumchlorid auf die Gastrula von *Triton alpestris*.— Roux'Arch., 1937—1938, Bd 137, H. 4, S. 510—539.
- Töndury G. Normale und abwegige Entwicklung des zentralen Nervensystems im Lichte neuerer Amphibienexperimente.— Schweiz. Arch. Neurol. und Psychiatr., 1939, Bd 43, N. 2, S. 360—380.
- Tung T. C. S., Ku S. H., Tung F. Y. F. The development of the Ascidian egg centrifuged before fertilization.— Biol. Bull., 1934, v. 80, N 2, p. 153—169.
- Tyler A. Experimental production of double embryos in annelids and mollusks.— J. Exper. Zool., 1930, v. 57, N 3, p. 347—407.
- Tyler A. On the energetics of differentiation. II. A comparison of the rates of development of giant and of normal sea-urchin embryos.— Biol. Bull., 1935, v. 68, N 2, p. 451—460.
- Tyler A. On the energetics of differentiation. III. Comparison of temperature coefficients for cleavage and later stages in the development of the eggs of some marine animals.— Biol. Bull., 1936a, v. 71, N 1, p. 59—81.
- Tyler A. On the energetics of the rates of oxygen different temperatures of eggs of some marine animales.— Biol. Bull., 1936b, v. 71, N 1, p. 82—100.
- Tyler A. The energetics of embryonic differentiation. Paris, Hermann Editeurs, 1939. 61 p.
- Ubisch L. Über die unabhängige Linsenbildung bei *Rana fusca*.— Arch. Entw. mech. d. Organismen, 1925, Bd 106, H. 1, S. 27—40.
- Ubisch L. Ueber die Organisation des Seeigelkeimes.— Roux'Arch., 1936a, Bd 134, H. 4, S. 599—643.
- Ubisch L. Untersuchungen über Formbildung. VII. Ueber die Fortsatsbildung in «reinen» Keimblattchimären.— Roux'Arch., 1936b, Bd 134, H. 4, S. 644—652.
- Ubisch L. Ueber Keimverschmelzungen an *Asciadiella aspersa*.— Roux'Arch., 1938a, Bd 138, H. 1, S. 18—36.
- Ubisch L. Eine vergleichende Studie über die Organisation des Keimes von Seeigeln, Amphibien und Aszidien.— Biol. Zbl., 1938b, Bd 58, H. 7/8, S. 370—385.
- Ubisch L. Ueber die Entwicklung von Ascidienlarven nach frühzeitiger Entfernung der einzelnen organbildenden Keimbezirke.— Roux'Arch., 1940, Bd 139, H. 3, S. 438—492.
- Uhlenhuth E. Experimental production of gigantism by feeding the anterior lobe of the hypophysis.— J. Gen. Physiol., 1924, v. 3, N 3, p. 347—366.
- Uhlenhuth E. Further facts regarding the influence of feeding the anterior lobe of hypophysis on the rate of growth and the size of *Amblystoma tigrinum*.— J. Exper. Zool., 1923, v. 37, N 1, p. 101—115.
- Van Cleave C. L. The effect of dead optic vesicle upon explants of prospective ectoderm.— Physiol. Zool., 1938, v. 11, N 2, p. 168—177.
- Veidovsky T. Entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen. H. 1—4. Prag, 1888—1892.
- Vintemberger P. Sur les résultats d'une translocation de 180° des micromères sur les macromères dans l'oeuf de *Rana fusca* divisé en huit blastomères.— Compt. rend. Soc. biol., 1935, t. 118, N 1, p. 54—55.
- Vintemberger P. Sur les résultats comparés de la transplantation, suivant la méthode de Mangold, de fragments dorsaux et ventraux prélevés dans la région équatoriale de jeunes blastulas de grenouille. Compt. rend. Soc. biol., 1936, t. 123, N 3, p. 812—815.
- Vintemberger P. Sur les résultats de la transplation de la zone chorale présumptive dans la région ventrale de la voute blastuléenne chez *Rana fusca*.— Compt. rend. Soc. biol., 1937, t. 124, N 11, p. 1098—1101.
- Virchow R. Die Zellulärpathologie in Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Berlin, A. Hirschwald, 1858. 440 S.
- Vogt W. Ueber Wachstum und Gestaltungsbewegungen am hinteren Körperende der Amphibien.— Verhandl. Anat. Ges., 1926, Bd 35, S. 62—75.

- Vogt W. Referate und Vorträge. Mosaikcharakter und Regulation in der Frühentwicklung des Amphibieneies.— Verhandl. Deutsch. zool. Ges., 1928, Jg 32, S. 26—70.
- Vogt W. Entwicklungsmechanik und Gewebezüchtung.— Arch. exper. Zellforsch., 1934, Bd 15, H. 2—4, S. 269—280.
- Wachs H. Neue Versuche zur Wolffschen Linsenregeneration.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1914, Bd 39, S. 384—451.
- Wachs H. Restitution des Auges nach Extirpation von Retina und Linse bei Tritonen.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1920, Bd 46, H. 2—3, S. 328—390.
- Waddington C. H. Developmental mechanics of chicken and duck embryos.— Nature, 1930, v. 125, N 3164, p. 924—925.
- Waddington C. H. Experiments on the development of chick and duck embryos, cultivated in vitro.— Philos. Trans. Roy. Soc. London B, 1932, v. 221, p. 179—230.
- Waddington C. H. Induction by the endoderm in birds.— Roux'Arch., 1933, Bd 128, H. 3, S. 502—521.
- Waddington C. H. Experiments on embryonic induction. Part I. The competence of the extra-embryonic ectoderm in the chick. Part II. Experiments on coagulated organisms in the chick. Part III. A note on inductions by chick primitive streak transplanted to the rabbit embryo.— J. Exper. Biol., 1934, v. 11, N 3, p. 211—227.
- Waddington C. H. Experiments on determination in the rabbit embryo.— Arch. biol., 1937, t. 48, N 2, p. 273—290.
- Waddington C. H. The morphogenetic function of a vestigial organ in the chick.— J. Exper. Biol., 1938a, v. 15, N 3, p. 371—376.
- Waddington C. H. Regulation of amphibian gastrulae with added ectoderm.— J. Exper. Biol., 1938b, v. 15, N 3, p. 377—381.
- Waddington C. H. The distribution of the evocator in the unfertilized egg.— J. Exper. Biol., 1938c, v. 15, N 3, p. 382—384.
- Waddington C. H. The genetic control of wing development in *Drosophila*.— J. Genetics, 1940a, v. 41, N 1, p. 75—139.
- Waddington C. H. Organisers and genes. Cambridge Univ. Press, 1940b. 160p.
- Waddington C. H. Principles of embryology. New York—London, Macmillan, 1956. 510p.
- Waddington C. H., Needham J., Brachet J. Studien on the nature of the amphibian organization centre. III The activation of the Evocator.— Proc. Roy. Soc. B, 1933, v. 120, N 817, S. 173—207.
- Waddington C. H., Needham J., Needham D. V. Beobachtungen über die physikalisch-chemische Natur des Organisators.— Naturwiss., 1933, Jg 21, H. 43, S. 771—772.
- Waddington C. H., Needham J. Evocation, individuation and competence in amphibian organiser action.— Proc. Koninkl. nederl. akad. wet. C, 1936, Bd 39, N 6—10, S. 887—891.
- Waddington C. H., Schmidt G. A. Induction by heteroplastic grafts on the primitive streak in birds.— Roux'Arch., 1933, Bd 128, H. 3, S. 522—563.
- Waddington C., Waterman A. The development in vitro of young rabbit embryos.— J. Anat., 1933, v. 67, N 3, p. 355—370.
- Watanabe Y. Physiological dominance in *Corymorpha palma* in relation to reconstitution and methylene blue reduction.— Physiol. Zool., 1935, v. 8, N 4, p. 417—441.
- Watanabe Y., Child C. M. The longitudinal gradient in *Stylochus ijimat* with a critical discussion.— Physiol. Zool., 1933, v. 6, N 4, S. 542—591.
- Weiss P. Morphodynamik.— Abhandl. zur theoretischen Biologie, 1926, H. 23, S. 1—43.
- Weiss P. Potenzprüfung am Regenerationsblastem. 1. Extremitätenbildung aus Schwanzblastem im Extremitätenfeld bei Triton.— Roux' Arch., 1927, Bd 111, Teil 1, S. 317—340.
- Weiss P. Erzwingung elementarer Strukturverschiedenheiten am in vitro wachsenden Gewebe.— Roux'Arch., 1929, Bd 116, S. 438—554.
- Weiss P. Principles of development. New York, H. Holt and Comp., 1939. 601 p.
- Weissmann A. Studien zur Descendenz-Theorie I. Ueber den Season-Dimorphismus der Schmetterlinge.— Leipzig, Engelmann, 1875. 336 S.
- Weissmann A. Naturgeschichte der Daphniden.— Z. wiss. Zool., 1876, Bd 27, H. 1, S. 51—112.
- Weissmann A. Beiträge zur Naturgeschichte der Daphniden.— Z. wiss. Zool., 1877, Bd 28, H. 1, S. 93—254.
- Weissmann A. Naturgeschichte der Daphniden.— Z. wiss. Zool., 1880, Bd 30, H. 1, S. 55—270.
- Weissmann A. Das Keimplasma, eine Theorie der Vererbung. Jena, G. Fischer, 1892. 628 S.
- Went F. W. Wuchsstoff und Wachstum.— Recueil trav. bot., 1928, t. 25, N 1—2, p. 1—116.
- Went F. W. Auxin, the plant growth hormone.— Bot. Rev., 1935, v. 1, p. 162—182.
- Went F. W. Allgemeine Betrachtungen über das Auxin-Problem.— Biol. Zbl., 1936, Bd 56, H. 9—10, S. 449—463.
- Went F. W., Thimann K. V. Phytohormones. New York, Macmillan, 1937. 204 p.
- Wetstein Fr. Morphologie und Physiologie des Formwechsels der Moose auf genetischer Grundlage. II.— Bibliotheca Genetica, 1928, Leipzig, Gebr. Borntraeger, Bd 10, 126 S.
- Whitman C. O. The embryology of *Clepsine*.— Quart. J. Microscop. Sci., 1878, v. 18, p. 215—314.
- Wierzejski A. Ueber die Entwicklung des Mesoderms bei *Physa fontinalis* L.— Biol. Zbl., 1897, Bd 17, H. 11, S. 388—394.
- Wigglesworth V. B. Insect physiology. London, Methuen Co., 1934. 134 p. Рус. пер.: Уигглсуорт В. Физиология насекомых. М.—Л., Биомедгиз, 1937. 148 с.
- Wigglesworth V. B. The principles of insect physiology. London, Methuen Co., 1942. 434 p.
- Wilson E. On cleavage and mosaic-work.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1896, Bd 3, H. 1, S. 19—26.
- Wilson E. B. Experiments on cleavage and localization in the nemertine egg.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1903a, Bd 16, S. 411—460.
- Wilson E. B. Notes on merogony and regeneration in *Renilla*.— Biol. Bull., 1903b, v. 4, N 5, p. 215—226.
- Wilson E. B. Experimental studies on germinal localization. I. The germ regions in the egg of *Dentalium*.— J. Exper. Zool., 1904, v. 1, N 1, p. 1—72.
- Wilson E. The cell. New York, 1910.
- Winkler H. Entwicklungsmechanik und Entwicklungsphysiologie der Pflanzen.— Handwörterbuch Naturwiss., 1913, Bd 3, S. 634—667.
- Wintrebert P. Le mécanisme de l'éclosion chez la truite arc-en-ciel.— Compt. rend. Soc. biol., 1912, t. 72, p. 724—727.
- Woerdemann M. W. Ueber den Glykogenstoffwechsel des Organisationszentrums in der Amphibiengastrula.— Proc. Koninkl. nederl. akad. wet. C, 1933a, Bd 36, H. 2, S. 189—194.
- Woerdemann M. W. Ueber den Glykogenstoffwechsel tierischer «Organisatoren».— Proc. Koninkl. nederl. akad. wet. C, 1933b, Bd 36, H. 4, S. 423—426.
- Woerdemann M. W. Embryonale Induction durch Geschwulstgewebe.— Proc. Koninkl. nederl. akad. wet. C, 1933c, Bd 36, H. 5, S. 477—481.

W o e r d e m a n n M. W. Ueber die chemischen Prozesse bei der embryonalen Induction.— Proc. Koninkl. nederl. akad. wet. C, 1933d, Bd 36, H. 9, S. 842—849.

W o e r d e m a n n M. W. Experimental analysis of some phenomena of fertilization and cleavage.— Proc. Koninkl. nederl. akad. wet. C, 1935, Bd 38, H. 4, S. 364—375.

W o l f f J. Das Gesetz der Transformation der Knochen. Berlin, 1892.

W u l k o p f H. Hitze- und Frostreize in ihrer Wirkung auf das Flügelmuster der Mehlmotte *Ephesia kühniella* Zeller.— Roux Arch., 1936, Bd 134, H. 2, S. 209—223.

Y a m a d a T. Der Determinationszustand des Rumpfesoderms im Molchkeim nach der Gastrulation.— Roux Arch., 1937, Bd 137, H. 2, S. 151—270.

Y a o T. Studies on the organizer problem in *Pelmatohydra oligactis*. I. The induction potency of the implants and the nature of the induced hydranth.— J. Exper. Biol., 1945a, v. 21, N 3—4, p. 147—150.

Y a o T. Studies on the organizer problem in *Pelmatohydra oligactis*. II. The effect of some respiratory inhibitors and stimulants and of oxygen deficiency on the induction potency of the hypostome.— J. Exper. Biol., 1945b, v. 21, N 3—4, p. 151—154.

Y a t s u N. Experiments on cleavage in the egg of *Cerebratulus*.— J. Coll. Sci. Imp. Univ. Tokyo, 1910a, v. 27, art. 10, p. 1—19.

Y a t s u N. Experiments on germinal localization in the egg of *Cerebratulus*.— J. Coll. Sci. Imp. Univ. Tokyo, 1910b, art. 17, p. 1—37.

Y a t s u N. An experimental study on the cleavage of the Ctenophore egg.— Proc. 7th Internat. zool. cong. Cambridge (Mass.), 1912a, p. 364—367.

Y a t s u N. Observations and experiments on the Ctenophore egg. III. Experiments on germinal localization of the egg of *Beroe ovata*.— Annot. zool. japon., 1912b, v. 8, pt 1, p. 5—96.

Z u r - S t r a s s e n O. Ueber die Riesenbildung bei *Ascaris*-Eiern.— Arch. Entw.-mech. d. Organismen, 1898, Bd 7, H. 4, S. 642—676.

Z w i l l i n g E. Teratogenesis.— In: Analysis of development. Ed. B. H. Willier, P. A. Weiss, V. Hamburger. Philadelphia—London, W. B. Saunders Comp., 1955, p. 699—719.

Z w ö l f e r W. Studien zur Oekologie insbesondere zur Bovölkerungslehre der Nonne, *Lymantria monacha* L.— Z. allgem. Entomol., 1933, Bd 20, S. 1—50.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
<b>Г л а в а 1. Детерминация</b> . . . . .	3
1. Некоторые основные понятия . . . . .	3
2. Методы изучения детерминации . . . . .	7
3. Детерминация на ранних стадиях эмбриогенеза . . . . .	11
4. Значение мозаичной фазы развития. Принцип фаз . . . . .	56
5. Индукция . . . . .	62
6. Детерминация при регенерации . . . . .	112
7. Заключение . . . . .	118
<b>Г л а в а 2. Развитие как реактивный процесс</b> . . . . .	122
1. Роль химических раздражителей . . . . .	123
2. Роль нервной системы . . . . .	165
3. Факторы иного характера . . . . .	174
4. Заключение . . . . .	184
<b>Г л а в а 3. Развитие и среда</b> . . . . .	188
1. Зависимость развития от температуры в пределах нормы . . . . .	188
2. Действие среды качественного характера . . . . .	202
3. Заключение . . . . .	224
<b>Литература</b> . . . . .	226

**Павел Григорьевич Светлов**  
**ФИЗИОЛОГИЯ (МЕХАНИКА) РАЗВИТИЯ**  
**Том 2**

**Внутренние и внешние факторы развития**

*Утверждено к печати*  
*Научным советом по проблемам цитологии*  
*и Институтом цитологии Академии наук СССР*

Редактор издательства *В. В. Торнягина*  
Художник *Д. С. Данилов*  
Технический редактор *Н. Ф. Виноградова*  
Корректоры *Е. А. Гинстлинг* и *Л. Я. Комм*

ИБ № 8495

Сдано в набор 26.07.78. Подписано к печати 08.12.78.  
М-08997. Формат 60 × 90<sup>1/16</sup>. Бумага типографская № 1.  
Гарнитура обыкновенная. Печать высокая. Печ. л. 16<sup>1/2</sup> =  
16.5 усл. печ. л. Уч.-изд. л. 19.21. Тираж 2100.  
Изд. № 6893. Тип. зак. 627. Цена 2 р. 30 к.

Издательство «Наука», Ленинградское отделение  
199164, Ленинград, В-164, Менделеевская лин., 1

---

Ордена Трудового Красного Знамени Первая типография  
издательства «Наука»  
199034, Ленинград, В-34, 9 линия, 12