

ПОРІВНЯЛЬНА МОРФОЛОГІЯ ПРЕНАТАЛЬНОГО АНГІОГЕНЕЗУ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ ЛЮДИНИ ТА СВИНІ СВІЙСЬКОЇ (*SUS DOMESTICA*)

О.В. Цигикало, К.А. Владиченко

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: порівняльна анатомія, ембріологія, сечостатева система, ембріогенез, свиня свійська, людина.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 88-95.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.14

E-mail:

tsyhykalo.olexandr@bsmu.edu.ua,
vladychenko75@gmail.com

Резюме. У дослідженнях остаточно не з'ясовано процес ангиогенезу в нирках, які формуються. Оскільки не існує детальних досліджень мікроциркуляторного русла мезонефроса ссавців, це становить фундаментальний інтерес. Виявлена здатність стимулювати локальний ангиогенез та життєвись з відповідного судинного русла створює потенціал для трансплантації метанефроса, що є важливим для практичної медицини. Тому поглиблення знань про особливості топографо-анатомічних перетворень органів і структур сечової системи людини та свині свійської може допомогти у вирішенні клінічного завдання – розвитку ксенотрансплантології нирки.

Мета роботи – визначити особливості джерел закладки та хронологічну послідовність топографо-анатомічних перетворень органів і структур сечової системи людини та свині свійської.

Матеріал і методи. Досліджено препарати 12 передплідів людини та 8 – свині свійської. Застосовано комплекс методів морфологічного дослідження, який включає мікроскопію, тривимірне реконструювання, морфометрію та статистичний аналіз. Періодизацію пренатального розвитку з позицій порівняльної морфології проводили за стадіями Карнегі.

Результати. До стадії розвитку CS19 у передпліда людини від аорти до краніальних відділів первинних нирок відходять чотири пари мезонефричних артерій. Приносна артеріола мезонефроса коротка та закінчується клубочком. Артерії в мезонефросі передпліда людини демонструють тенденцію до дихотомічного галузження. Мезонефроси людини та свині свійської містили добре розвинені клубочки в медіальних частинах, які розташовані відносно близько до аорти. Чотири добре розвинені бічні гілки аорти постачали мезонефральні клубочки до CS19 і вісім артерій після CS19, тоді як венозна мережа охоплювала канальці. Між CS16 і CS18 мезонефральна протока поступово змінила положення з дорсолатерального на вентролатеральний відносно мезонефроса в людини і навіть на вентромедіальне розташування в ембріонів свині свійської (між CS16 і CS19). В ембріонів людини невеликі гілки, що відходять від каудальних кардинальних вен, які перетинають мезонефрос, з'явилися на CS15, тоді як такі гілки вже були помічені в ембріонах свині свійської на CS11. Субкардинальні вени наявні по всій довжині мезонефроса в ембріонів свині свійської, але в ембріонів людини лише в каудальній половині мезонефроса. Відсутність цієї мережі в краніальній частині мезонефроса людини на CS15 може бути раннім маркером майбутньої регресії краніальній частині мезонефроса. Краніальна регресія мезонефроса людини починається на CS15, тоді як у свині свійської пізніше – на CS19. Використання програмного забезпечення для 3D-реконструкції дозволило оцінити судинну архітектуру просторового розташування щодо інших органів під час розвитку без порушення просторового розташування ембріона.

Висновки. Використання шкали Карнегі для оцінки хронологічної послідовності топографо-анатомічних перетворень органів і структур сечової системи людини та свині свійської дає змогу проводити адекватне порівняння морфологічних структур. Перебудова артеріального кровопостачання, а саме – міжкардинальні анастомози до судин пуповини – вперше з'явилися в ембріонів людини на CS15, а в ембріонів свині свійської – на CS21. В ембріонів людини та свині свійської перша поява цих анастомозів збіглася з початком регресії мезонефроса. Раннім маркером майбутньої регресії краніальній частині мезонефроса людини на CS15 може бути регресія венозної мережі в цій ділянці.

COMPARATIVE MORPHOLOGY OF PRENATAL ANGIOGENESIS OF THE URINARY SYSTEM OF HUMANS AND DOMESTIC PIG (*SUS DOMESTICA*)

O.V. Tsyhykalo, K.A. Vladychenko

Key words: comparative anatomy, embryology, urogenital system; embryogenesis, domestic pig, human.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 2 (110). P. 88-95.

Resume. Research has not conclusively clarified the process of angiogenesis in the kidneys that are being formed. Since there are no detailed studies of the microcirculatory bed of the mammalian mesonephros, this is of fundamental interest. The revealed ability to stimulate local angiogenesis and feed from the appropriate vascular bed creates the potential for metanephros transplants, which is important for practical medicine. Therefore, deepening knowledge about the peculiarities of topographical and anatomical transformations of organs and structures of the urinary system of humans and domestic pigs can help in solving the clinical task - the development of kidney xenotransplantation.

The aim of the study. The purpose of the work is to determine the peculiarities of the sources of the bookmark and the chronological sequence of topographical and anatomical transformations of the organs and structures of the urinary system of humans and domestic pigs.

Material and methods. Specimens of 12 human and 8 domestic pig pre-fetuses were studied. A set of morphological research methods was applied, which included microscopy, three-dimensional reconstruction, morphometry and statistical analysis. Periodization of prenatal development from the standpoint of comparative morphology was carried out according to Carnegie stages.

The results. By the stage of CS19 development in the human fetus, four pairs of mesonephric arteries depart from the aorta to the cranial divisions of the primary kidneys. The supply arteriole of the mesonephros is short and ends with a glomerulus. Arteries in the mesonephros of the human fetus show a tendency to dichotomous branching. Human and domestic pig mesonephros contained well-developed glomeruli in the medial parts, which are located relatively close to the aorta. Four well-developed aortic lateral branches supplied the mesonephric glomeruli before CS19 and eight arteries after CS19, while the venous network covered the tubules. Between CS16 and CS18, the mesonephric duct gradually changed its position from dorsolateral to ventrolateral relative to the human mesonephros and even to a ventromedial position in domestic pig embryos (between CS16 and CS19). In human embryos, small branches arising from the caudal cardinal veins that cross the mesonephros appeared at CS15, whereas such branches were already seen in domestic pig embryos at CS11. Subcardinal veins are present along the entire length of the mesonephros in domestic pig embryos, but in human embryos only in the caudal half of the mesonephros. The absence of this network in the cranial part of the human mesonephros at CS15 may be an early marker of future regression of the cranial part of the mesonephros. Cranial regression of the human mesonephros begins at CS15, while that of the domestic pig occurs later at CS19. The use of 3D reconstruction software allowed the assessment of vascular architecture and its relative position to other organs during development without disturbing the spatial arrangement of the embryo.

Conclusions. The use of the Carnegie scale to assess the chronological sequence of topographic and anatomical transformations of the organs and structures of the urinary system of humans and domestic pigs makes it possible to conduct an adequate comparison of morphological structures. Reorganization of the arterial blood supply, namely, intercardinal anastomoses to the vessels of the umbilical cord, first appeared in human embryos at CS15, and in domestic pig embryos at CS21. In human and domestic pig embryos, the first appearance of these anastomoses coincided with the beginning of regression of the mesonephros. An early marker of the future regression of the cranial part of the human mesonephros at CS15 may be the regression of the venous network in this area.

Вступ. У лікуванні термінальної стадії хронічної хвороби нирок використовують трансплантації органів, але ця методика обмежена їх кількістю, доступних для реципієнтів. Дефіцит донорських органів є глобальною медико-соціальною проблемою, яка поки не має ефективного вирішення. Одним із

Оригінальні дослідження

шляхів подолання цих труднощів могло би стати використанням ксенотрансплантації нирок. Клінічні випробування демонструють значні проблеми використання ниркових ксенотрансплантатів від донорів-приматів [1–6].

Потенційним розв'язком цієї проблеми може стати створення міжвидових химер за участю ссавців, шляхом доповнення ембріонів тварин плюрипотентними стовбуровими клітинами людини з редагованим геномом. Проводяться експериментальні дослідження з міжвидового органогенезу, які демонструють можливість цього процесу між мишами та щурами для таких органів, як підшлункова залоза, вишочкова залоза та нирки. Свиня свійська є перспективною моделлю для вирощування людських органів, урахувавши їх схожість з людьми в ембріональному розвитку, фізіології та розмірі органів [7–12].

Узагальнення результатів досліджень про архітектуру та ультраструктурну будову мезонефроса свині свійської виявило недостатні дані про процес ангиогенезу в цьому органі. Основні судини, що живлять мезонефрос та метанефрос, починаються з ембріональної аорти через процес ангиогенезу. Предметом дискусій є варіанти ангиогенезу: чи виникає судинна система мезонефроса та метанефроса виключно через ангиогенний процес з ембріональної аорти, чи беруть у цьому участь ендотеліальні клітини, що знаходяться безпосередньо в мезонефросі та метанефросі. Встановлено, що під час свого розвитку метанефрос свині свійської отримує більшу частину своєї судинної мережі з аорти, що розвивається. Ця морфологічна особливість – стимулювати локальний ангиогенез та отримувати живлення з відповідного судинного русла – створює потенціал для трансплантацій метанефроса [6].

З'ясування і порівняння етапів ангиогенезу мезонефроса та метанефроса людини та свині свійської допоможе визначити найбільш оптимальні терміни для трансплантації людям. Існує теоретичне підґрунтя, яке дозволяє вважати, що трансплантація на стадії мезонефроса та метанефроса потребуватиме меншої імуносупресії порівняно з тією, яка зараз використовується під час трансплантації дефінітивної нирки [13, 14].

Дослідники вказують на те, що трансплантація невазуляризованих органів або клітинних субстанцій від свині свійської до приматів не викликає надгострого або гострого васкулярного відторгнення. Експерименти з фетальними острівцями Лангерганса свині свійської демонструють можливість трансплантації людині, не викликаючи гіпергострого або гострого васкулярного відторгнення. Теоретично, невазуляризована фетальна нирка свині свійської буде виконувати свої функції після трансплантації. Можливість використання такої стратегії замість трансплантації розвинених нирок є предметом дослідження протягом принаймні двох десятиліть [6, 15].

На відміну від розвинених нирок, метанефрос

вазуляризовано мінімально. Оскільки васкуляризацію метанефроса свинячого плода остаточно не сформовано, можна очікувати, що він не буде піддаватися гострому відторгненню після трансплантації приматам або людям [16].

У дослідженнях остаточно не з'ясовано процес ангиогенезу в нирках, які формуються. Оскільки не існує детальних досліджень мікроциркуляторного русла мезонефроса ссавців, це становить фундаментальний інтерес. Виявлена здатність стимулювати локальний ангиогенез та жити з відповідного судинного русла створює потенціал для трансплантацій метанефроса, що є важливим для практичної медицини. Тому поглиблення знань про особливості топографо-анатомічних перетворень органів і структур сечової системи людини та свині свійської може допомогти у вирішенні клінічного завдання – розвитку ксенотрансплантології нирки.

Мета роботи – визначити особливості джерел закладки та хронологічну послідовність топографо-анатомічних перетворень кровопостачання структур сечової системи людини та свині свійської.

Матеріал і методи. Досліджено препарати 12 передплідів людини та 8 – свині свійської. Застосовано комплекс методів морфологічного дослідження, який включав мікроскопію, тривимірне реконструювання, морфометрію та статистичний аналіз. Періодизацію пренатального розвитку з позицій порівняльної морфології проводили за стадіями Карнегі (CS) (табл.).

Таблиця

Вікова періодизація пренатального розвитку людини та свині свійської за стадіями Карнегі

Стадія Карнегі (CS)	Людина		Свиня свійська	
	Дні	ТКД, мм	Дні	ТКД, мм
CS11	29	3.2	16	4.5
CS12	30	3.9	17	5
CS13	32	4.9	18	4
CS14	34	6.5	19	7
CS15	36	7.8	21	9
CS16	39	9.6	22	11
CS17	41	12.2	23	13
CS18	44	14.9	24	15
CS19	46	18.2	26	18
CS20	49	20.7	28	21
CS21	51	22.9	29	23
CS22	54	25.5	31	27
CS23	56	28.8	33	30

Дослідження виконані з дотриманням основних положень Резолюції Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001), ICH GCP (1996), Конвенції Європейського Союзу про права людини та біомедицину (1997), Гельсінкської декларації про етичні принципи медичних досліджень із залученням людей (1964-2008), Директив ЄС № 609 (1986), Наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009, № 944 від

14.12.2009, № 616 від 03.08.2012 та про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.).

Результати дослідження та їх обговорення

Проведено аналіз топографії судин у поперековій ділянці передплідів свині свійської та людини для вивчення та порівняння аспектів походження та розвитку судинної сечової системи.

Судинне постачання мезонефроса як перехідного органа відрізняється від кровопостачання метанефроса насамперед кількістю артерій. До стадії розвитку CS19 у передпліда людини від аорти до краніальних відділів первинних нирок відходять чотири пари мезонефричних артерій. Приносна артеріола мезонефроса коротка та закінчується клубочком. Еферентні артеріоли мезонефроса більші, ніж у метанефросах, спостерігаються до п'яти на кожен мезонефрос. Діаметр цих артерій у проксимальній частині дещо перевищує такий при входженні в паренхіму первинної нирки (рис. 1). Артерії в мезонефросі передпліда людини демонструють тенденцію до дихотомічного галузження.

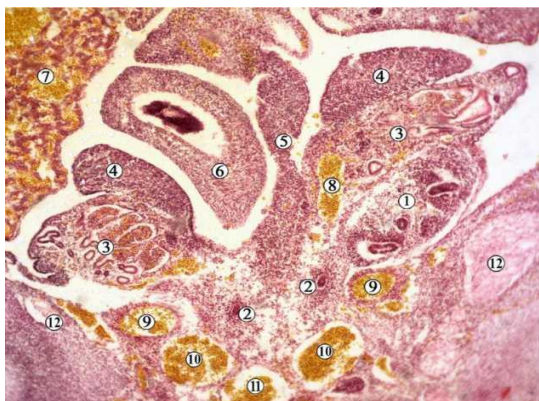


Рис. 1. Фронтальний зріз органів таза передпліда людини на стадії CS18 (16,0 мм ТКД, 7-й тиждень ВУР). Забарвлення за методом Ван Гізона. Фото мікропрепарату. Зб. x50: 1 – метанефрос; 2 – сечовід; 3 – мезонефрос; 4 – гонада; 5 – вентральна брижа; 6 – середня кишка; 7 – печінка; 8 – аорта з лівою нирковою артерією; 9 – пупкова артерія (сегмент зачатка загальної клубової артерії); 10 – задня кардинальна вена; 11 – пупкова вена; 12 – клубова кістка

Вени мезонефросів об'єднуються, утворюючи два великі стовбури в кожній половині тіла після виходу з ділянки воріт органа (рис. 2). Зазвичай чотири притоки мезонефральних вен від краніальних двох третин органа утворюють загальний стовбур на вентральній поверхні дефінітивної нирки та впадають у задні кардинальні вени. Біля краніальної частини мезонефроса утворюється венозний стовбур, який включає в себе верхні мезонефральні вени, вени дефінітивної нирки та надниркової залози. Вени, що відходять від каудальної третини мезонефроса,

зливаються, утворюючи більш короткі стовбури, які впадають у субкардинальні вени.

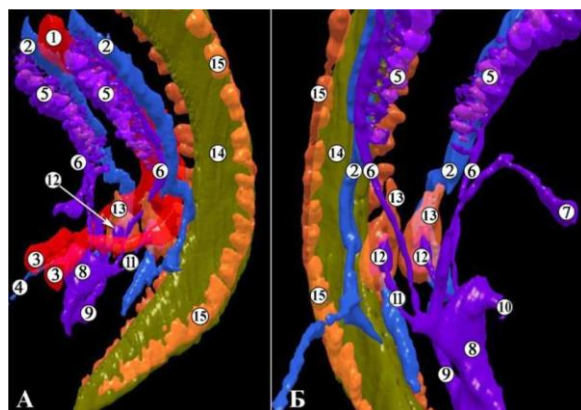


Рис. 2. Тривимірна комп'ютерна реконструкція структур нижньої частини тіла зародка людини на стадії CS15 (7,5 мм ТКД, середина 5-го тижня ВУР).

А – ліва передньобічна проекція, Б - права передньобічна проекція. Зб. x40: 1 – дорзальна аорта; 2 – задня кардинальна вена; 3 – пупкова артерія; 4 – пупкова вена; 5 – мезонефральні каналці та клубочки; 6 – мезонефральна протока; 7 – протока алантоїса; 8 – сечостатева пазуха; 9 – зачаток прямої кишки; 10 – сечова протока; 11 – сечовід; 12 – ниркова миска; 13 – ниркова паренхіма; 14 – нервова трубка; 15 – спинномозкові вузли

Для порівняння розвитку венозної системи ембріонів свині свійської та людини були обрані подібні стадії Карнегі (CS). Мезонефрос в ембріонів свині свійської простягається між T1 і S2 від CS13 до CS16 (рис. 3). Під час CS19 краніальна межа мезонефроса в ембріонів свині свійської розташовується на рівні T2 і регресує далі до T7 на CS21 і до L3 на CS23. Каудальна мезонефральна межа простягається до S3 (рис. 4).



Рис. 3. Сагітальний зріз передпліда свині свійської на стадії CS14. Забарвлення гематоксилином і еозином. Фото мікропрепарату. Зб. x50: 1 – аорта; 2 – мезонефрос; 3 – пупкові судини; 4 – серце; 5 – печінка; 6 – первинна кишка; 7 – мезонефральні артерії; 8 – хребтовий стовп

Оригінальні дослідження

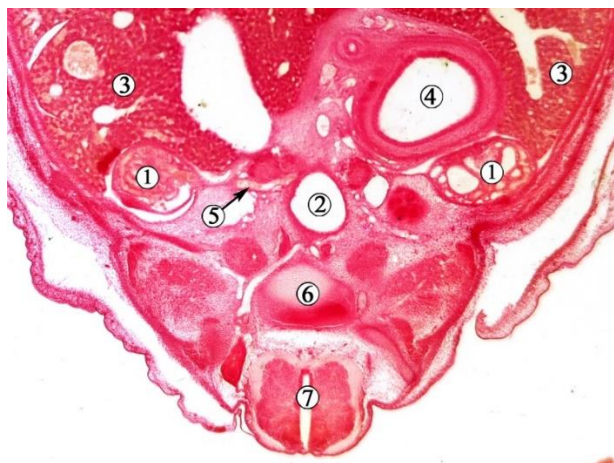


Рис. 4. Фронтальний зріз передплода свині свійської на стадії CS23. Забарвлення гематоксилином і еозином. Фото мікропрепарату. Зб. x50: 1 – мезонефрос; 2 – пупкова вена; 3 – печінка; 4 – шлунок; 5 – мезонефральна вена; 6 – тіло S1 хребця; 7 – спинний мозок

Мезонефроси людини та свині свійської містили добре розвинені клубочки в медіальних частинах, які розташовані відносно близько до аорти (рис. 5). Чотири добре розвинені бічні гілки аорти постачали мезонефральні клубочки до CS19 і вісім артерій після CS19, тоді як венозна мережа охоплювала каналці. Між CS16 і CS18 мезонефральна протока поступово змінила положення з дорсолатерального на вентролатеральний відносно мезонефроса в людини і навіть на вентромедіальне розташування в ембріонів свині свійської (між CS16 і CS19). Ці зміни в положенні мезонефральної протоки вказують на те, що мезонефрос людини та свині свійської розширився переважно в дорсальній частині. В ембріонів людини невеликі гілки, що відходять від каудальних кардинальних вен, які перетинають мезонефрос, з'явилися на CS15, тоді як такі гілки вже були помічені в ембріонах свині свійської на CS11. Субкардинальні вени наявні по всій довжині мезонефроса в ембріонів свині свійської, але в ембріонів людини лише в каудальній половині мезонефроса. Відсутність цієї мережі в краніальній частині мезонефроса людини на CS15 може бути раннім маркером майбутньої регресії краніальної частини мезонефроса. Краніальна регресія мезонефроса людини починається на CS15, тоді як у свині свійської пізніше – на CS19.

Міжкардинальні анастомози до судин пуповини вперше з'являються в ембріонів людини на CS15, а в ембріонів свині свійської – на CS21. В обох видів перша поява цих анастомозів збіглася з початком регресії мезонефроса. Особливістю змін ангіоархітектури венозної системи в ембріонів свині свійської є тимчасовий розвиток вентральних і бічних мезонефральної вен всередині порівняно великого мезонефроса та дуже пізній розвиток міжкардинального венозного анастомозу до судин пуповини на CS21 при зіставленні з людиною.

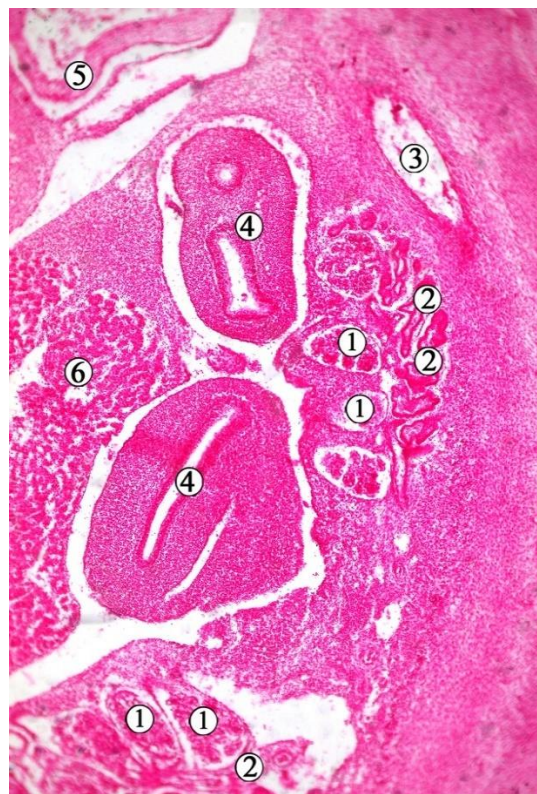


Рис. 5. Сагітальний зріз передплода свині свійської на стадії CS19. Забарвлення гематоксилином і еозином. Фото мікропрепарату. Зб. x70: 1 – клубочки мезонефроса; 2 – каналці мезонефроса; 3 – аорта; 4 – первинна кишка; 5 – серце; 6 – печінка

Обговорення. У дослідженні морфогенезу судин свині свійської у мезонефральній ділянці висловлено думку про можливі дві моделі ангіогенезу – супракардинальну та сакрокардинальну [17, 18]. На цей час немає остаточної загальноприйнятої теорії щодо ремоделювання судин на рівні мезонефроса під час ембріонального періоду онтогенезу. Низка дослідників вказують, що на транспозицію судин значний вплив мають пупкові артерії [18, 21, 22].

Зміни конфігурації вен внаслідок морфогенезу мезонефроса та метанефроса призводять до конфігурації, описаної як супракардинальні вени на стадії CS19 (ТКД 17–19 мм) ембріона свині, або крижово-кардинальні вени на стадії CS16 (ТКД 9 мм) ембріонів людини [19, 20].

Незважаючи на міжвидові відмінності тім'яно-куприкової довжини у внутрішньоутробному періоді розвитку людини та свині свійської, стадійність розвитку судинної архітектури за шкалою Карнегі збігається з видоспецифічною періодизацією розвитку сечовидільної системи [20].

Дослідники стверджують, що венозний відтік з мезонефроса здійснюється за допомогою вен, які тимчасово утворюють анастомози з венами азігоса, тоді як Грюнвальд заперечував ці дані. Дотепер остаточно не відображено точного процесу розвитку та

регресії судин в ембріональному періоді онтогенезу [20–22].

На сучасному етапі розвитку ксенотрансплантології нирки поглиблення знань про особливості етапів ангіогенезу мезонефроса та метанефроса людини і свині свійської допоможе покращити результати трансплантації нирки [1–12, 16].

Використання програмного забезпечення для 3D-реконструкції дозволило оцінити судинну архітектуру та її відносне положення щодо інших органів під час розвитку без порушення просторового розташування ембріона. Перспективним для подальших досліджень є поєднання неінвазивних 3D-технік, таких як мікрокомп'ютерна томографія (СТ), мікромагнітно-резонансна томографія (МРТ) або оптична проєкційна томографія (ОПТ). Незважаючи на те, що КТ є рентгеновською технологією, її можна використовувати для візуалізації зразків м'яких тканин. Практичному використанню МРТ додатково заважає висока вартість обладнання в поєднанні з часто поганою роздільною здатністю. ОПТ є найбільш доцільним методом для візуалізації внутрішньої структури ембріона, але метод обмежений зразками розміром понад 0,5 мм [21].

Морфогенез судинної системи ембріонів свавців є складним процесом, який передбачає формування та регресію судин у чітко визначеному порядку. Через складність цього процесу варіації ангіогенезу трапляються часто. Існують численні гіпотези про механізми, що призводять до аномалій розвитку судин сечової системи, але нормальний ембріональний розвиток судинної системи ще не повністю з'ясовано [22].

Компіляція результатів досліджень про архітектуру

нефрону й ультраструктуру нефрону в мезонефросі свині виявила недостані дані про процес ангіогенезу в цьому органі. Оскільки не існує детальних досліджень мікроциркуляторного русла мезонефроса свавців, це становить фундаментальний інтерес.

Висновки

1. Використання шкали Карнегі для оцінки хронологічної послідовності топографо-анатомічних перетворень органів і структур сечової системи людини та свині свійської дає змогу проводити адекватне порівняння морфологічних структур.

2. Відсутність венозної мережі в краніальній частині мезонефроса людини на CS15 може бути раннім маркером майбутньої регресії краніальній частині мезонефроса. Краніальна регресія мезонефроса людини починається на CS15, тоді як у свині свійської пізніше – на CS19.

3. Перебудова артеріального кровопостачання, а саме – міжкардинальні анастомози до судин пуповини – вперше з'явилися в ембріонів людини на CS15, а в ембріонів свині свійської – на CS21. В ембріонів людини та свині свійської перша поява цих анастомозів збіглася з початком регресії мезонефроса.

Перспективи подальших досліджень. Компіляція результатів дослідження за допомогою неінвазивних 3D-технік, таких як мікрокомп'ютерна томографія, мікромагнітно-резонансна томографія та оптична проєкційна томографія, дозволить більш точно досліджувати топографо-анатомічні перетворення органів і структур сечової системи.

Поглиблення знань про особливості етапів ангіогенезу мезонефроса та метанефроса людини і свині свійської допоможе у вирішенні клінічного завдання – розвитку ксенотрансплантології нирки.

References

- Rodger D, Hurst DJ, Cooper DK. Xenotransplantation: A historical-ethical account of viewpoints. *Xenotransplantation*. 2023 Mar;30(2):e12797. DOI: 10.1111/xen.12797.
- Hurst DJ, Padilla LA, Cooper DKC, Paris W. Scientific and psychosocial ethical considerations for initial clinical trials of kidney xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2022 Jan;29(1):e12722. DOI: 10.1111/xen.12722.
- Rodger D, Cooper DKC. Kidney xenotransplantation: Future clinical reality or science fiction? *Nurs Health Sci*. 2023 Mar;25(1):161-70. DOI: 10.1111/nhs.12994.
- Cooper DKC, Hara H, Iwase H, Yamamoto T, Jagdale A, Kumar V, et al. Clinical Pig Kidney Xenotransplantation: How Close Are We? *J Am Soc Nephrol*. 2020 Jan;31(1):12-21. DOI: 10.1681/ASN.2019070651.
- Yu XH, Deng WY, Jiang HT, Li T, Wang Y. Kidney xenotransplantation: Recent progress in preclinical research. *Clin Chim Acta*. 2021 Mar;514:15-23. DOI: 10.1016/j.cca.2020.11.028.
- Hammerman MR. Transplantation of embryonic kidneys. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(6):599-612. DOI: 10.1042/cs1030599.
- Wang J, Xie W, Li N, Li W, Zhang Z, Fan N, et al. Generation of a humanized mesonephros in pigs from induced pluripotent stem cells via embryo complementation. *Cell Stem Cell*. 2023 Sep 7;30(9):1235-45.e6. DOI: 10.1016/j.stem.2023.08.003.
- Dos Santos RMN. Kidney Xenotransplantation: Are We Ready for Prime Time? *Curr Urol Rep*. 2023 Jun;24(6):287-97. DOI: 10.1007/s11934-023-01156-7.
- Cooper DKC, Hara H, Iwase H, Yamamoto T, Wang ZY, Jagdale A, et al. Pig kidney xenotransplantation: Progress toward clinical trials. *Clin Transplant*. 2021 Jan;35(1):e14139. DOI: 10.1111/ctr.14139.
- Wang J, Liu M, Zhao L, Li Y, Zhang M, Jin Y, et al. Disabling of nephrogenesis in porcine embryos via CRISPR/Cas9-mediated SIX1 and SIX4 gene targeting. *Xenotransplantation*. 2019 May;26(3):e12484. DOI: 10.1111/xen.12484.
- Cowan PJ, Hawthorne WJ, Nottle MB. Xenogeneic transplantation and tolerance in the era of CRISPR-Cas9. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019 Feb;24(1):5-11. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000589.
- Ryczek N, Hryhorowicz M, Zeyland J, Lipiński D, Słomski R. CRISPR/Cas Technology in Pig-to-Human Xenotransplantation Research. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 21;22(6):3196. DOI: 10.3390/ijms22063196.
- Dekel B, Burakova T, Arditti F, Reich-Zeliger S, Milstein O, Aviel-Ronen S, et al. Human and porcine early kidney precursors as a new source for transplantation. *Nat Med*. 2003;9(1):53-60. doi: 10.1038/nm812.
- Lucander ACK, Nguyen H, Foote JB, Cooper DKC, Hara H. Immunological selection and monitoring of patients undergoing pig kidney transplantation. *Xenotransplantation*. 2021 Jul;28(4):e12686. DOI: 10.1111/xen.12686.

Оригінальні дослідження

15. Li P, Zhang W, Smith LJ, Ayares D, Cooper DKC, Ekser B. The potential role of 3D-bioprinting in xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019 Oct;24(5):547-54. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000684.
16. Hammerman MR. Xenotransplantation of developing kidneys. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283(4):601-6. DOI:10.1152/ajprenal.00126.2002.
17. Egerer G, Taugner R, Tiedemann K. Renin immunohistochemistry in the mesonephros and metanephros of the pig embryo. *Histochemistry*. 1984;81(4):385-90. DOI:10.1007/BF00514334.
18. Doménech-Mateu JM, Gonzalez-Compta X. Horseshoe kidney: A new theory on its embryogenesis based on the study of a 16-mm human embryo. *Anat Rec*. 1988;222(4):408-17. doi: 10.1002/ar.1092220413.
19. Tiedemann K, Egerer G. Vascularization and glomerular ultrastructure in the pig mesonephros. *Cell Tissue Res*. 1984;238(1):165-75. DOI: 10.1007/BF00215158.
20. Hikspoors JP, Mekonen HK, Mommen GM, Cornillie P, Köhler SE, Lamers WH. Infrahepatic inferior caval and azygos vein formation in mammals with different degrees of mesonephric development. *J Anat*. 2016 Mar;228(3):495-510. DOI: 10.1111/joa.12423.
21. Cornillie P, Van Den Broeck W, Simoens P. Three-dimensional reconstruction of the remodeling of the systemic vasculature in early pig embryos. *Microsc Res Tech*. 2008 Feb;71(2):105-11. DOI: 10.1002/jemt.20531.
22. Cornillie P, Van Den Broeck W, Simoens P. Origin of the infrarenal part of the caudal vena cava in the pig. *Anat Histol Embryol*. 2008 Oct;37(5):387-93. DOI: 10.1111/j.1439-0264.2008.00868.x.

References

1. Rodger D, Hurst DJ, Cooper DK. Xenotransplantation: A historical-ethical account of viewpoints. *Xenotransplantation*. 2023 Mar;30(2):e12797. DOI: 10.1111/xen.12797.
2. Hurst DJ, Padilla LA, Cooper DKC, Paris W. Scientific and psychosocial ethical considerations for initial clinical trials of kidney xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2022 Jan;29(1):e12722. DOI: 10.1111/xen.12722.
3. Rodger D, Cooper DKC. Kidney xenotransplantation: Future clinical reality or science fiction? *Nurs Health Sci*. 2023 Mar;25(1):161-70. DOI: 10.1111/nhs.12994.
4. Cooper DKC, Hara H, Iwase H, Yamamoto T, Jagdale A, Kumar V, et al. Clinical Pig Kidney Xenotransplantation: How Close Are We? *J Am Soc Nephrol*. 2020 Jan;31(1):12-21. DOI: 10.1681/ASN.2019070651.
5. Yu XH, Deng WY, Jiang HT, Li T, Wang Y. Kidney xenotransplantation: Recent progress in preclinical research. *Clin Chim Acta*. 2021 Mar;514:15-23. DOI: 10.1016/j.cca.2020.11.028.
6. Hammerman MR. Transplantation of embryonic kidneys. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(6):599-612. DOI:10.1042/cs1030599.
7. Wang J, Xie W, Li N, Li W, Zhang Z, Fan N, et al. Generation of a humanized mesonephros in pigs from induced pluripotent stem cells via embryo complementation. *Cell Stem Cell*. 2023 Sep 7;30(9):1235-45.e6. DOI: 10.1016/j.stem.2023.08.003.
8. Dos Santos RMN. Kidney Xenotransplantation: Are We Ready for Prime Time? *Curr Urol Rep*. 2023 Jun;24(6):287-97. DOI: 10.1007/s11934-023-01156-7.
9. Cooper DKC, Hara H, Iwase H, Yamamoto T, Wang ZY, Jagdale A, et al. Pig kidney xenotransplantation: Progress toward clinical trials. *Clin Transplant*. 2021 Jan;35(1):e14139. DOI: 10.1111/ctr.14139.
10. Wang J, Liu M, Zhao L, Li Y, Zhang M, Jin Y, et al. Disabling of nephrogenesis in porcine embryos via CRISPR/Cas9-mediated SIX1 and SIX4 gene targeting. *Xenotransplantation*. 2019 May;26(3):e12484. DOI: 10.1111/xen.12484.
11. Cowan PJ, Hawthorne WJ, Nottle MB. Xenogeneic transplantation and tolerance in the era of CRISPR-Cas9. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019 Feb;24(1):5-11. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000589.
12. Ryczek N, Hryhorowicz M, Zeyland J, Lipiński D, Słomski R. CRISPR/Cas Technology in Pig-to-Human Xenotransplantation Research. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 21;22(6):3196. DOI: 10.3390/ijms22063196.
13. Dekel B, Burakova T, Arditti F, Reich-Zeliger S, Milstein O, Aviel-Ronen S, et al. Human and porcine early kidney precursors as a new source for transplantation. *Nat Med*. 2003;9(1):53-60. doi: 10.1038/nm812.
14. Lucander ACK, Nguyen H, Foote JB, Cooper DKC, Hara H. Immunological selection and monitoring of patients undergoing pig kidney transplantation. *Xenotransplantation*. 2021 Jul;28(4):e12686. DOI: 10.1111/xen.12686.
15. Li P, Zhang W, Smith LJ, Ayares D, Cooper DKC, Ekser B. The potential role of 3D-bioprinting in xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019 Oct;24(5):547-54. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000684.
16. Hammerman MR. Xenotransplantation of developing kidneys. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283(4):601-6. DOI: 10.1152/ajprenal.00126.2002.
17. Egerer G, Taugner R, Tiedemann K. Renin immunohistochemistry in the mesonephros and metanephros of the pig embryo. *Histochemistry*. 1984;81(4):385-90. DOI:10.1007/BF00514334.
18. Doménech-Mateu JM, Gonzalez-Compta X. Horseshoe kidney: A new theory on its embryogenesis based on the study of a 16-mm human embryo. *Anat Rec*. 1988;222(4):408-17. doi: 10.1002/ar.1092220413.
19. Tiedemann K, Egerer G. Vascularization and glomerular ultrastructure in the pig mesonephros. *Cell Tissue Res*. 1984;238(1):165-75. DOI: 10.1007/BF00215158.
20. Hikspoors JP, Mekonen HK, Mommen GM, Cornillie P, Köhler SE, Lamers WH. Infrahepatic inferior caval and azygos vein formation in mammals with different degrees of mesonephric development. *J Anat*. 2016 Mar;228(3):495-510. DOI: 10.1111/joa.12423.
21. Cornillie P, Van Den Broeck W, Simoens P. Three-dimensional reconstruction of the remodeling of the systemic vasculature in early pig embryos. *Microsc Res Tech*. 2008 Feb;71(2):105-11. DOI: 10.1002/jemt.20531.
22. Cornillie P, Van Den Broeck W, Simoens P. Origin of the infrarenal part of the caudal vena cava in the pig. *Anat Histol Embryol*. 2008 Oct;37(5):387-93. DOI: 10.1111/j.1439-0264.2008.00868.x.

Відомості про авторів

Цигикало О.В. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри гістології, цитології і ембріології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2302-426X>

Владиченко К. А. – канд. мед. наук, асистент кафедри загальної хірургії, урології та нейрохірургії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5523-8735>

Information about the authors

Tsyhykalo O. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2302-426X>

Vladychenko K. – Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of General surgery, Urology and Neurosurgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5523-8735>

Надійшла до редакції 10.03.24

Рецензент – проф. Проняєв Д.В.

© О.В. Цигикало, К.А. Владиченко, 2024