

Бюджетное учреждение высшего образования  
Ханты-Мансийского автономного округа – Югры  
«Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

*На правах рукописи*

Алексеева Юлия Викторовна

**СТРУКТУРА МЕЗОНЕФРОСА НА ЭТАПАХ ПРОВИЗОРНОГО  
МОРФОГЕНЕЗА У СИРИЙСКОГО ХОМЯКА  
(MESOCRICETUS AURATUS)**

1.5.22. – Клеточная биология

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени кандидата биологических наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук,  
профессор **Янин В.Л.**

Оренбург 2023

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	9
1.1. Филогенез мочевой системы у позвоночных.....	9
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	25
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	30
3.1. Структура первичной почки в эмбриогенезе у сирийского хомяка .....	30
3.2. Морфометрическая характеристика первичной почки в эмбриогенезе у сирийского хомяка .....	43
3.2.1. Морфометрическая характеристика проксимальных канальцев .....	44
3.2.2. Морфометрическая характеристика дистальных канальцев .....	67
3.2.3. Цито-, кариометрическая характеристика проксимальных канальцев .....	95
3.2.4. Цито-, кариометрическая характеристика дистальных канальцев .....	104
3.3. Митотическая и апоптозная активность эпителия канальцев .....	113
3.4. Информационная характеристика первичной почки .....	118
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ</b> .....	130
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	143
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	144

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

pc – post coitus

IM – индекс митоза

IA– индекс апоптоза

OИ – органотипический интервал

ЯЦО – ядерно-цитоплазматические отношения

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Морфогенез - это возникновение и развитие органов, частей организмов в онтогенезе и эволюции. Ключевыми фило- и онтогенетическими процессами являются эмбриональные морфогенезы. Несмотря на длительность и результативность исследований, вопросы пренатальных гисто- и органогенезов продолжают оставаться актуальными [22, 41, 60, 72], в том числе с учётом положений концепции принципа провизорности [11, 38, 48, 49, 51, 52, 55, 56, 57, 58, 62, 65].

Одним из наиболее сложных эмбриогенезов у млекопитающих является образование мочевых органов, что, во многом, обусловлено филогенезом системы. Важным элементом мочевой системы является первичная почка [78] – дефинитивный у Anamnia и провизорный у Amniota орган мочеобразования. В настоящее время мезонефрос изучен у многих животных, при этом установлено, что у млекопитающих структурно-функциональной единицей органа является нефрон (мезонефрон), в структуре которого присутствует почечное (мезонефральное) тельце и дифференцированная на отделы канальцевая часть [71, 89, 110, 211, 214, 224]. В пренатальном онтогенезе у Amniota мезонефрос представляет собой филэмбриогенез по типу архаллаксиса, является жизненноважным эмбриональным экскреторно-гомеостатическим органом, выступает организатором эмбриогенеза половой системы [12, 146], участником становления дефинитивного кроветворения [123, 134] и инициации закладки и роста конечностей, может служить источником формирования в постнатальном онтогенезе врожденных аномалий выделительной системы [33,78]. Мезонефрос представляет собой эволюционную модель – предшественник постоянной почки, определяющую принцип построения, размеры нефронов, формирование нефронов разных генераций. Нефроны постоянной почки формируются в соответствии с

основными этапами мезонефрального морфогенеза с последующим морфофизиологическим прогрессом и приобретением признаков дефинитивного органогенеза. Кранио-каудальная направленность формирования, дифференцировки, функциональной активности и деструкции мезонефронов обуславливают, во многом, последовательность морфогенетических процессов в окончательной почке [50, 58, 59, 80, 87]. В ходе эмбриогенеза мочевой системы устанавливаются корреляции в определении общего плана строения постоянной почки. Существует точка зрения единого мезо-метанефрального (опистонефрального) выделительного органа в эмбриогенезе [80, 87, 102].

Вместе с тем установлено, что у некоторых видов млекопитающих (мыши, крысы) нефроны (мезонефроны) первичной почки в своей структуре не имеют сформированных телец [5, 7, 25, 32, 83, 136, 159], что входит в противоречие с концепцией мезонефроса как модели-предшественника постоянной почки и мезонефронов как базисной предпосылки формирования функционально оправданных структур постоянной почки [78]. Кроме того, поскольку в мезонефросе грызунов (мыши, крысы) нет нефронов со сформированным фильтрационным аппаратом, возникает вопрос о наличии мезо-метанефральной стадии пренатального онтогенеза у животных этого отряда млекопитающих.

Одним из наиболее востребованных в экспериментальной гистологии, эмбриологии, паразитологии животных является сирийский хомяк (*Mesocricetus auratus*). Сведений об особенностях эмбриогенеза данного вида животных в целом и, в том числе, мочевой системы недостаточно [21, 82, 97, 118, 142, 161, 174, 223, 234, 253, 271].

Исходя из выше изложенного актуальны исследования особенностей эмбрионального развития и структурно-функциональной организации первичной почки у представителей отряда грызунов сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*).

**Цель исследования:** определить закономерности структурной организации первичной почки у сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*).

**Задачи:**

1. Определить длительность и стадийность периода существования первичной почки;
2. Выявить структурные особенности нефронов первичной почки;
3. Выявить динамику морфометрических характеристик нефронов первичной почки;
4. Выявить динамику информационных показателей первичной почки.

**Научная новизна.** Впервые проведено комплексное исследование структурной организации первичной почки у сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*). Впервые установлены сроки и этапность существования органа в пренатальном онтогенезе у данного вида животных. Впервые выявлен нефридиальный тип нефрона первичной почки, описаны гомологи почечных (мезонефральных) телец – васкуло-прокситубулярных, мезенхимо-прокситубулярных контактов. Выявлены краниальная и каудальная генерации нефронов. Впервые установлена динамика информационной энтропии первичной почки в пренатальном онтогенезе с определением наиболее значимых 14 и 16 стадий развития.

**Теоретическая и практическая значимость.** В результате проведённых исследований расширены представления о закономерностях превращений промежуточной мезодермы, о принципах организации первичной почки в пренатальном развитии у млекопитающих. Полученные данные могут быть использованы при анализе результатов научных исследований по проблемам эмбрионального и эволюционного развития мочевой системы у млекопитающих, для понимания механизмов возникновения врождённых аномалий органов мочевой и половой систем.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Период существования первичной почки у сирийского хомяка соответствует 13 – 20 стадиям пренатального онтогенеза и состоит из трех этапов:

I этап (13-16 стадии) - закладка;

II этап (17-19 стадии) - структурно-функциональная стабильность;

III этап (20 стадия) – инволюция органа.

2. Первичная почка сирийского хомяка характеризуется нефридиальным типом строения нефронов.

3. Нефроны первичной почки представлены краниальной и каудальной генерациями.

**Личное участие автора** заключалось в планировании исследования, постановке цели и задач, забора эмбрионального материала для исследования, обработке полученных данных, статистической обработке, теоретическом обобщении результатов исследования, подготовке публикаций.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, из них 17 размещены в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций.

**Апробация результатов исследования.** Материалы диссертации доложены и обсуждены на:

- Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы морфологии, адаптогенеза и репаративных гистогенезов», г. Оренбург 2013;

- Научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной фундаментальной и клинической медицины», посвященной 80-летию медицинского профессионального образования в ХМАО-Югре и 20-летию со дня основания Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, «Научный медицинский вестник Югры», 2014;

- Всероссийской научной конференции «Гистогенез, реактивность и регенерация тканей», г. Санкт-Петербург, 2015;

- XVIII Всероссийской научной конференции студентов, молодых ученых и специалистов «Актуальные вопросы теоретической, экспериментальной и клинической медицины», г. Ханты Мансийск, 2016;

- XX Всероссийской научной конференции студентов, молодых ученых и специалистов «Актуальные вопросы теоретической, экспериментальной и клинической медицины», г. Ханты Мансийск, 2018;

- XV Конгрессе Международной ассоциации морфологов, г. Ханты-Мансийск, 2020;

- Всероссийской научной конференции «Гистогенез, реактивность и регенерация тканей», г. Санкт-Петербург, 2021;

- Научно-практической конференции с международным участием «Информационные технологии и математическое моделирование в экспериментальной морфологии и клинической медицине», посвященной 70-летию профессора Пантелеева С.М., г. Тюмень, 2022.

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии по медико-биологическим и биологическим наукам Ханты–Мансийской государственной медицинской академии (протокол № 2 (53) от 22.04.2022 г.).

**Внедрение результатов работы.** Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре морфологии и физиологии Медицинского института Сургутского государственного университета при проведении занятий по теме «Эмбриональное развитие мочевой и половой систем» по программе специалитета 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия».

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 175 страницах, содержит 12 таблиц, иллюстрирована 135 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и библиографического списка, включающего 272 источников, из них 88 на русском и 184 на иностранном языках.



## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Филогенез мочевой системы у позвоночных

Филогенез мочевой системы позвоночных представляет собой последовательное формирование трёх видов почек (предпочка, первичная почка, вторичная почка) по мере «движения видов по эволюционной лестнице» в направлении из воды на сушу и, как следствие этого, эмбриогенез органов мочеобразования рекапитулирует «эволюционный анамнез» этих органов [21, 26, 29, 81, 111, 133]. Наиболее сложный эмбриональный морфогенез почек реализуется у млекопитающих, у которых он отличается от развития большинства других органов и систем органов тем, что проходит как серия последовательных морфогенезов с образованием более сложной пары органов: *pronephros*, *mesonephros* и *metanephros* с краниально-каудальным вектором развития [188, 208, 258, 263].

Источником развития почек у позвоночных является промежуточная мезодерма (*син.* - нефротом, нефрогонотом, сегментные ножки), расположенная между сомитами и спланхнотомом [54, 116, 168], формирующая нефрогенную мезенхиму, содержащую плюрипотентные клетки-предшественники [28, 128]. Эмбриональные органогенезы про-, мезо-, метанефрос контролируется индуктивными взаимодействиями между мезенхимой и эпителием, посредством факторов транскрипции, сигнальных молекул, факторов роста, рецепторов, компонентов неклочного матрикса [147, 152, 220, 222, 258].

Сложность процессов развития мочевой системы у высших позвоночных и, в значительной степени, у млекопитающих и человека, обуславливает высокие риски нарушений эмбриогенезов, особенно на ранних про- и мезонефральных стадиях. Треть всех врождённых аномалий развития у человека составляют аномалии мочевой системы [145, 209, 229, 243].

Изучение развития мочевой системы, как с позиций филогенетических закономерностей, так и с точки зрения видовых особенностей представляется

весьма актуальным. Актуальны исследования ранних эмбриональных относительно простых форм почек - про- и мезонефроса для понимания механизмов развития метанефроса [203].

В настоящее время изучение эмбриогенеза почек в ряду позвоночных происходит с использованием, в основном, нескольких биологических моделей: рыбка *Danio Zebrafish* (рыбы), шпорцевая лягушка *Xenopus laevis* (амфибии), домовая мышь *Mus musculus* (млекопитающие). Это обусловлено принципиальной схожестью структурно-функциональной организации и регуляторных молекулярно-генетических механизмов при формировании про-, мезо-, метанефрос [102, 135, 153, 166, 206, 218, 235, 245, 247, 254, 265].

Предпочка (*син.* - головная почка, пронефрос, *pronephros*) - орган мочеобразования у зародышей и личинок низших позвоночных (Анамнии: рыбы, амфибии). У высших позвоночных (Амниоты: рептилии, птицы, млекопитающие) предпочка – эмбриональный нефункционирующий зачаток.

Первичная почка (*син.* - Вольфово тело, туловищная почка, мезонефрос, *mesonephros*) - орган мочеобразования у низших позвоночных. У высших позвоночных мезонефрос функционирует на ранних этапах эмбрионального развития, редуцируется и заменяется окончательной почкой. Почка (*син.* – вторичная почка, тазовая почка, метанефрос, *metanephros, ren*) – орган мочеобразования высших позвоночных, обеспечивающий экскрецию продуктов обмена, избытка воды, солей, чужеродных и токсических веществ [19, 61, 114, 129].

Структурно-функциональной единицей почек является нефрон, обеспечивающий мочеобразование ультрафильтрацией в почечных тельцах, реабсорбцией и секрецией в канальцах. В динамике филогенеза фильтрация и реабсорбция преобладают над секрецией.

У позвоночных выделяют 3 основных типа нефрона почки, при этом общим для всех является наличие извитого эпителиального канальца [18, 25, 26, 239]. I тип (неоселяхии, пресноводные костистые рыбы, амфибии) характеризуется крупным почечным тельцем (гломерулом). II тип (морские

костистые рыбы, рептилии) характеризуется либо отсутствием почечного тельца, либо наличием тельца небольших размеров. В структуре нефрона III типа (млекопитающие, птицы) присутствует почечное тельце, эпителиальный каналец, в состав которого входит тонкий отдел [42].

Предпочка - орган мочеобразования у зародышей и личинок у рыб и амфибии. У рептилии, птиц, млекопитающих предпочка закладывается, не функционирует, редуцируется и заменяется первичной почкой.

У анэмний головная почка формируется из мезенхимы нескольких краниальных нефротомов, образующих эпителиальные каналцы, дорсальные участки которых растут каудально, формируя канал предпочки. Вентральные участки каналцев открываются в целом нефростомами. Сосудистые клубки (гломусы) взаимодействуют со стенкой целома, куда из гломусов поступает фильтрат и далее через нефростом - в каналцы предпочки, канал предпочки и в клоаку [1, 8, 28, 139, 142, 237].

Существует повышенный интерес исследователей к головной почке как модели органогенеза почек. Наиболее востребованным объектом для изучения процессов морфогенеза является рыбка *Danio Zebrafish*, которая представляет собой модельную систему молекулярных и клеточных процессов нефрогенеза. Нефроны пронефроса по ряду позиций сопоставимы с нефронами метанефрической почки млекопитающих [151, 154, 248].

Началом пронефрогенеза у рыбок *Danio Zebrafish* является оформление промежуточной мезодермы в ходе гаструляции с участием секретлируемых морфогенов BMPs и Nodal. Промежуточная мезодерма разделяется на проксимальную и дистальную с участием индукторов ретиноевой кислоты, факторов транскрипции *wt1a*, *rax2a*, *rax8*, *hnf1b*, *sim1a*, *mesom*, *irx3b*. Формируется почка с 2-мя нефронами, способная поглощать, выделять растворенные вещества, выводить избыток воды, что имеет решающее значение для жидкостного гомеостаза организма [28, 95, 114, 167, 191, 194, 209]. BMPs являются мощными вентрализирующими факторами, исследования рыбок *Danio Zebrafish*, *Xenopus laevis*, цыпленка свидетельствуют о том, что

BMPs действуют во время гаструляции для определения размера и расположения промежуточной мезодермы по медиально-латеральной оси эмбриона [141, 148, 156, 186, 190, 260]. Морфоген BMPs после гаструляции индуцирует/поддерживает экспрессию про-почечных генов в пронефросе, регулирует некоторые аспекты развития метанефроса [100, 187, 195]. При формировании канальцев пронефроса наблюдается мезенхимально – эпителиальная трансформация и приобретение клетками полярности с участием факторов атипичной протеинкиназы Ciota и zeta (prkci, prkcz) [131]. Пронефрос играет важную роль в последующем формировании мезонефроса, поскольку формирующиеся нефроны взаимодействуют с дистальными сегментами канала пронефроса, образуя почку взрослого *Danio Zebrafish* [114, 132, 265].

У земноводных (*Xenopus laevis*) головная почка на 35-36 стадии развития имеет 3 пары канальцев [21], начинает функционировать на 37-38 стадии и редуцируется на 64 стадии развития [135, 237]. У пресмыкающихся (*Testudo hermanni*) пронефрос развивается из первых сомитов головной части эмбриона на стадии 12 и состоит из клубочков, выступающих в целом. Нефростом обеспечивает доступ к коротким почечным канальцам. Проток пронефроса соединен с канальцами [104]. Wnts-лиганды - центральное звено в процессе формирования нефронов почек из нефрогенной мезенхимы. Каноническая  $\beta$ -катенин-зависимая сигнализация Wnt детерминирует зачатки почек, неканоническая  $\beta$ -катенин-независимая сигнализация Wnt детерминирует морфогенез нефрона. При развитии пронефроса у *Xenopus laevis* специфически экспрессируются Wnt4, Wnt9a и Wnt11. Wnt8a присутствуют в более широкой области, включающей соседние ткани в дополнение к почке. Та же схема наблюдается для рецепторов Wnt и его сигнальных компонентов. Fzd1, Fzd4, Fzd6, Fzd7, Fzd8, Celsr1 и Prickle1 демонстрируют разные домены экспрессии в пронефрической почке. Для формирования пронефрической почки необходим перекрестный обмен между канонической и неканонической сигнализацией Wnt [103, 109, 267]. Развитие пронефроса у *Xenopus laevis* в значительной степени определяется индуктивным влиянием ретиноевой кислоты с участием

сигнализации кальция [135, 236]. Молекулы Eph/эфрина экспрессируются в эмбриогенезе и участвуют в разных процессах развития. Изучена роль рецептора Eph EphA7 в развитии *Xenopus laevis pronephros*. EphA7 специфически экспрессируется в пронефрических канальцах, нокадаун EphA7 обуславливает дефект дифференцировки и морфогенеза клеток канальцев [215].

Установлено, что Pdzn3 многодоменный белок с активностью E3-убиквитинлигазы, участвующий в дифференцировке миобластов, остеобластов, нейронов и эндотелиальных клеток, играет существенную роль в тубулогенезе канальцев пронефроса у *Xenopus laevis* [178]. Клаудины - белки, регулирующие межклеточную проницаемость нефрона почки, также участвуют в регуляции морфогенеза и дифференцировки канальцев и протоков пронефроса у *Xenopus laevis* [254].

У млекопитающих (мышь) пронефрос возникает из промежуточной мезодермы на уровне сомитов 5–8 биологического возраста E8.0 [110]. Предшественники пронефрического протока отделяются от промежуточной мезодермы и образуют короткий продольный тяж клеток, растущий каудально. Клетки промежуточной мезенхимы образуют «сгущения», трансформируются в эпителиальные клетки, формирующие пронефрический проток. «Сгущения» мезенхимы представляют собой зачатки пронефрических нефронов, однако, последующей дифференцировки не происходит, развитие пронефроса прерывается и подвергается апоптозу [200]. Проток предпочки сохраняется в каудальных отделах, где участвует в образовании мезонефрических и метанефрических почек [105, 213].

У крысы головная почка определяется на сроке 11 суток 00 – 06 часов pc на уровне 6-9 сомитов. Орган представлен эпителиальными канальцами – примитивными нефронами пронефроса, связанными дорсальными участками с протоком пронефроса. Стенка канальцев образована одним слоем кубических клеток. Вентральный участок канальца в виде воронки («нефростомы») открывается в целом. Капиллярная сеть в области головной почки не сформирована. Вентральная эмбриональная аорта выступает в просвет целома и

располагается в непосредственной близости от предпочки. С внешней стороны аорта покрыта одним слоем клеток, производных висцерального листка спланхнотома. Подобное строение сосудистой стенки не исключает возможность ультрафильтрации. Наблюдаемая картина представляет собой рудимент экскреторного механизма первичной почки у эволюционных предшественников, при котором ультрафильтрация осуществлялась в целом, далее через нефростому в проток пронефроса и далее в клоаку [32].

У млекопитающих (домашняя кошка *Felis silvestris catus*) пронефрос выявлен у эмбрионов 15 - 19 дней с наличием в структуре нефрона тельца и канальцев, протока пронефроса [168].

У человека нефроны пронефроса не идентифицированы, хотя краниальную часть нефрогонотома часто называют пронефросом. По мнению авторов [112] использование термина *pronephros* у амниот дискуссионно. Оценивая сведения о структурно-функциональной организации головной почки у позвоночных, следует сказать, что головная почка у амниотов, в первую очередь, играет морфогенетическую роль за счёт протока пронефроса, продолжающегося каудально в мезонефральный проток [37, 42, 77].

Первичная почка - орган мочеобразования у низших позвоночных. У высших позвоночных мезонефрос закладывается, функционирует ограниченное время на ранних этапах эмбрионального развития, редуцируется и замещается метанефросом или окончательной почкой. Мезонефрос в эмбриогенезе у амниот выполняет экскреторную, гомеостатическую функции, участвует в поддержании объема амниотической и аллантоисной жидкости, представляет собой важный морфогенетический субстрат при формировании половой системы, кроветворения, клеток соединительной ткани, эндотелия [9, 12, 40, 47, 63, 64, 69, 73, 85, 108, 123, 126, 137, 140, 146, 159, 162, 172, 173, 183, 192, 198, 202, 203, 207, 250, 260, 270, 272].

Первичная почка формируется каудальнее предпочки из сегментных ножек мезодермы, которые преобразуются в канальцы первичной почки. Дорсальный участок канальцев взаимодействует с каналом предпочки и растет

каудально как проток первичной почки (проток мезонефроса, мезонефральный проток, Вольфов проток), соединяя дорсальные концы нижележащих мезонефральных канальцев. Часто в литературе используют термин «нефрический проток» как эквивалент пронефрального и мезонефрального протоков. Вентральные участки канальцев формируют слепо заканчивающиеся расширения, вступают в контакт с сегментарными артериями. Из вентрального участка мезонефрального канальца образуется двустенный бокал (капсула клубочка), из терминальных отделов сегментарной артерии - капиллярный клубочек. Из капилляров сосудистых клубочков фильтрат поступает в просвет капсулы, далее в мезонефральный каналец, Вольфов проток и клоаку [23, 40, 69, 73]. У некоторых низших позвоночных (акулы) канальцы мезонефроса наряду с капсулами и кровеносными клубочками сохраняют нефростомы, открывающиеся в целом. Канальцы дифференцированы на отделы как в нефронах постоянной почки, за исключением петли Генле [35].

В исследованиях мезонефроса на куриных эмбрионах как модельной системы показано, что в нефрическом протоке экспрессируются Wnt-лиганды, инициирующие образования нефронов из нефрогенной мезенхимы и формирование проксимально-дистальной оси нефрона [92, 125, 182, 221]. Изучение мезонефроса мышей-мутантов с нокаутом генов Sonic hedgehog (Shh) показало, что Shh косвенно регулирует экспрессию нефрогенных генов посредством воздействия на параксиальную мезодерму [175, 207].

У рыб и амфибий первичная почка содержит мезонефроны, лежащие линейно, паравертебрально и открывающиеся в мезонефральный проток. Канальцы мезонефроса взаимодействуют с капиллярными клубочками, могут сохранять нефростомы, открывающиеся в целом, однако у большинства рыб и амфибий мезонефроны теряют связь с целомической полостью [114, 124, 132, 170, 178]. Формирование почечного тельца и канальцевой части нефронов мезонефроса происходит конденсацией нефрогенных мезенхимных клеток в краниальных отделах вольфова тела [189, 237].

У личинок рыб (*Danio Zebrafish*) мезонефрос состоит из нескольких сотен нефронов, которые возникают из пролиферирующих клеток-предшественников конечных участков пронефрических канальцев, экспрессирующих факторы транскрипции почек *wt1b*, *рах2a* и *lhx1a* и образующих схему сегментации, схожую с пронефрическими нефронами [98, 109, 114, 132, 158, 179, 245].

У осетровых рыб (*Acipenseridae*) мезонефральные нефроны в структуре содержат тельца, образованные эпителиальной капсулой и сосудистым клубочком, проксимальный, промежуточный и дистальный отделы. Проксимальный отдел образован однослойным кубическим, промежуточный и дистальный - однослойным столбчатым эпителием. Проксимальный каналец имеет наибольший диаметр, дистальный каналец - наименьший диаметр. У личинок эпителий проксимальных отделов обладает апокриновой секрецией [8, 30, 70].

У рыб и амфибий мезонефрос схож по строению [30, 107, 127, 237, 238, 245, 269]. Особенностью мезонефроса амфибий является то, что в каудальных отделах мезонефрального протока присутствуют выпячивания, с которыми взаимодействуют дорсальные участки мезонефральных канальцев. Краниальные мезонефральные каналцы открываются в мезонефральный проток. Мезонефрос у личинок *Xenopus laevis* закладывается на 42 стадии развития, в последующем каналцы дифференцируются на перешеек, проксимальный, промежуточный и дистальный отделы [107]. Между каналцами располагается сеть капилляров. Эндотелиоциты контактируют с базальной мембраной канальцев [1, 8, 18]. У японского тритона (*Triturus pyrogaster*) выделяют реснитчатый перешеек, проксимальный, реснитчатый промежуточный, дистальный каналцы. Фильтрационный барьер состоит из базальной мембраны, подоцитов и субэндотелиальной соединительной ткани. Клетки проксимальных канальцев имеют щеточную каемку [155, 212]. Первичная почка рыб, земноводных, рептилий обладает способностью к постэмбриональному нефрогенезу [252]. У млекопитающих эта способность утрачена на ранних этапах эволюции, вероятно из-за персистенции популяции



клеток-предшественников, экспрессирующих Six2 [106, 154, 210, 217]. После повреждения почек у рыбок *Danio Zebrafish* мезонефрос способен к *de novo* регенерации мезонефрических нефронов - неонефрогенезу. Экспрессия *wt1b* индуцировалась в клетках мезонефрического интерстиция через 48 ч после повреждения. Клетки, экспрессирующие *wt1b*, образовывали агрегаты, формирующие нефроны [265].

У птиц (курица *Gallus domesticus*) мезонефрос располагается между 15 - 30 сомитами [219], закладывается на 2-е сутки, начинает функционировать на 5-е сутки, развивается до 15 суток инкубации [14, 44-46]. В нефронах выделяют мезонефральное тельце, широкий и длинный проксимальный отдел, узкий и короткий переходный, далее дистальный, открывающийся в собирательную трубочку [119]. Ряд авторов в нефроне мезонефроса выделяют лишь гломерулярный, секреторный (проксимальный) и выводной (дистальный) отделы [197]. Мезонефрон 5-15 дневного зародыша имеет S-образную форму. Краниальные мезонефроны имеют неправильную форму, короткие облитерированные каналы. Каудальные мезонефроны формируют вторичные и третичные изгибы [44, 46]. Проксимальные отделы выстланы столбчатым, дистальные - кубическим эпителием [184], петля мезонефрона - плоскими клетками. Parietalный листок капсулы мезонефральных телец образован плоскими клетками, висцеральный листок - подоцитами. Базальная гломерулярная мембрана схожа по структуре с мембраной фильтрационного барьера метанефроса. Капилляры клубочков имеют 2 - 3 петли. В эндотелии клубочковых капилляров обнаруживаются поры [119, 169, 180, 197, 256, 259, 261, 262, 266, 268]. Описаны мезонефроны с 2 клубочками и прямые нефроны [44]. Дифференцировка основных отделов мезонефрона происходит на 8-9 сутки [119]. У зародышей птиц некоторые из краниальных мезонефральных канальцев образуют рудиментарные нефростомы и схожи с мезонефральными канальцами низко организованных видов. Дифференцировка мезонефрических канальцев регулируется индуктивными сигналами мезонефрального протока и способностью мезонефральной мезенхимы к дифференцировке в канальцы в

кранио-каудальном направлении параллельно с образованием новых сомитов [84, 219].

У птиц мезонефральная мезенхима разделена на дорсальный и вентральный компоненты, дифференцирующиеся в канальцы и подоциты, соответственно. Wnt-лиганды играют важную роль в сегментации мезонефрической мезенхимы на трубчатые и клубочковые сегменты [99, 129, 221]. В работах на мезонефросе перепелиных эмбрионов показано, что сосудистые изменения при регрессии мезонефроса аналогичны изменениям, наблюдаемым при старении почек [181, 182, 250].

У млекопитающих мезонефроны первичной почки не образуют нефростомы [24], состоят из мезонефрального тельца, проксимального, дистального и собирательного канальцев [13, 25, 40, 120, 122, 164, 211, 214, 241].

Мезонефрос мыши состоит из 18 пар канальцев на уровне 10 - 17 сомитов и делятся на краниальные и каудальные группы [91, 211, 247]. Краниальные нефроны содержат рудиментарные клубочки, разветвляются и соединяются с нефрическим протоком в 4–6 местах. Краниальные нефроны, по-видимому, находятся в постоянном контакте с почечным протоком во время их развития, и могут формироваться непосредственно из почечного протока, в виде выростов [165, 224]. Исследования на цыплятах и мышях показывают, что проток представляет клетки только в короткий соединительный сегмент [171]. Каудальные нефроны, которые составляют основную часть мезонефроса, состоят из примитивных неразветвленных канальцев, которые не соединяются с нефрическим протоком и происходят из нефрогенного тяжа. Эти канальцы впервые появляются в виде уплотнений нефрогенных клеток сомитов 8–9 во время эмбриогенеза (биологический возраст E9.0) [92, 249]. Клетки подвергаются мезенхимальному переходу в эпителиальные, вначале образуя «почечный пузырек», а затем вытягиваясь в «S-образное тело». Мезонефрос начинает дегенерировать в эмбриогенезе (биологический возраст E14,5) и в течение 24 часов канальцы подвергаются апоптозу и исчезают в каудально-

краниальном направлении [224, 262]. У женщин все каналцы теряются, тогда как у мужчин некоторые из краниальных каналцев сохраняются, способствуя образованию эпидидимальных протоков [232, 249].

У кролика первичная почка закладывается на 9-е, мезонефральные тельца - на 11-е, дифференцировка каналцев - на 13 – 15-е, инволюция на 17 сутки развития. Количество мезонефронов в первичной почке: кролик – 30-50 [164, 255]. Внутренний листок капсулы образован призматическим эпителием, взаимодействует с капиллярами клубочков [34]. Проксимальные каналцы образованы столбчатыми клетками с ШИК+ щёточной каёмкой. Клетки имеют структуру, схожую со структурой клеток проксимального отдела нефрона метанефроса. Контакты между апикальными частями клеток напоминают *zonula adhaerens* между метанефральными эпителиоцитами. Эпителиоциты конечных участков проксимальных каналцев имеют щелевидные контакты. В проксимальном каналце выделяется начальный и терминальный сегменты. Начальный сегмент схож с S-образным метанефральным сегментом. Дистальные отделы короткие. Клетки, выстилающие каналец, проявляют признаки параклеточного транспорта. Между клетками определяются *zonula occludens*, аналогичные контактам метанефральных дистальных каналцев. Этот каналец соответствует метанефрогенной медуллярной прямой части дистального каналца [27, 96, 226].

У китообразных мезонефроногенез протекает в кранио-каудальном направлении, каналцы извиты, образуют эпителиальные капсулы, взаимодействующие с клубочками. Мезонефральные тельца, расположенные в каудальной части, по размерам превышают тельца краниального отдела. Каналцы дифференцированы на проксимальный и дистальный отделы. Эпителиальные клетки проксимальных отделов каналцев столбчатые, в дистальных каналцах - кубические. Расширенные дистальные каналцы открываются в мезонефральный проток, открывающийся в клоаку. Наиболее развитыми являются мезонефроны среднего отдела первичной почки.

Наблюдается деление вольфова тела на суженную переднюю и расширенную заднюю доли [17].

У домашних кошек мезонефрос присутствует с 17 по 37 сутки эмбриогенеза и содержит мезонефральный проток, канальцы, клубочки. Метанефрос определяется с 21 суток с наличием клубочков, проксимальных и дистальных извитых канальцев, с 37 суток определяется дифференцировка коры [168].

У эмбрионов верблюда (*Camelus dromedarius*) мезонефрос имеет вытянутую форму, располагается вдоль тораколумбального отдела позвоночника. Клубочки занимают вентромедиальную часть органа, канальцы многочисленны, извиты, дифференцируются в секреторные и собирающие. Первичная почка связана дорсально с посткардинальной веной и вентрально с субкардинальной веной. Наблюдается непрерывная регрессия мезонефроса в краниально каудальном направлении. Краниальная часть мезонефроса делится на медиальную и латеральную области, медиальная область полностью исчезает и замещается зачатком надпочечника [89].

Максимальное развитие в сравнении с другими млекопитающими мезонефрос получает у свиней. Мезонефрон достигает зрелости к 41 суткам гестации. Тельца вытянутой формы, присутствуют подоциты, мезангиоциты, фенестрированный эндотелий, в артериолах определяются эпителиоидные клетки с рениновыми гранулами [138, 239]. Проксимальный каналец характеризуется большим диаметром. Дистальные канальцы характеризуются вариабельностью диаметра. Выявляются клетки плотного пятна [138, 204].

У человека в течение 3-х недель беременности появляются парные пронефросы, которые индуцирует близлежащую мезодерму, образуя мезонефрический (Вольфов) проток. Мезонефрос является предшественником постоянной почки, которая происходит из дивертикула Вольфова протока и нефрогенной бластемы на 5-й неделе беременности. Производные дивертикула образуют почечные чашечки, лоханку, собирательные трубочки, метанефрогенная бластема формирует нефроны. Нефроны образуются в период

32 - 36 недель беременности. Транскрипционные факторы, гликопротеины межклеточного вещества, сигнальные молекулы и рецепторы являются ключевыми игроками в нормальном почечном развитии [36, 40, 77, 86, 88, 160, 205, 251].

На 6-й неделе развития дивертикул Вольфова протока формирует ветвления, который впоследствии создают собирательные трубочки и основную структуру почек. Первая бифуркация происходит на 6-й неделе и формирует почечную лоханку, краниальную и хвостовую доли почки. Следующие 4 бифуркации сливаются, образуя большие чашечки, следующие 4 бифуркации сливаются на 7-й неделе, образуя малые чашечки. Ветвление индуцируется *Gdnf*, действующим на клетки, экспрессирующие *RET*, в терминальных участках дивертикула; каждая отдельная ветвь приобретает бластемную «шапочку», секретирующей *Gdnf*. Этот каскад продолжается до 32 недели, в результате чего образуется 1 - 3 миллионов нефронов [86, 93, 95, 226, 243].

Выявлены сигнальные молекулы, необходимые для формирования паттерна почек (почечного шаблона): *Lim1*, *Pax2/8*, *Odd1*. *Lim1* [150, 241] необходим для формирования пронефрического протока, мезонефрального протока и мезонефроса. *Pax2* - инициатор развития нефронов, единственная молекула, способный детерминировать почечную ткань в промежуточной мезодерме. Мутантные эмбрионы *Pax2/8* обнаруживают полное отсутствие развития почек [185, 228, 240].

Преобразование программы развития, кодируемой геномом, в клеточные и морфогенетические функции требует развертывания генных регуляторных сетей, которые важны в начале развития органов, когда несколько регуляторных сигналов устанавливают разные программы, необходимые для организации тканей. В зачатке почечной системы (*pro/mesonephros*) выявлены регуляторы, но их иерархическая и регуляторная организация неясна. Основная регуляторная схема, состоящая из *Pax2/8*, *Gata3* и *Lim1*, включает регуляторы транскрипции, активирующая гены-эффекторы, ответственные за передачу сигналов клетками и организацию тканей. Ключевыми молекулами развития

являются Nephronectin (Npnt) и Plac8. Генная регуляторная сеть pro/mesonephros связывает несколько генов, регулирующих данный морфогенез. Понимание генной регуляторной сети позволяет по-новому оценить врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей [94].

Развитие почек у млекопитающих характеризуется тем, что происходит рекапитуляция pronephros и mesonephros и формирование окончательной почки metanephros. Почки формируются в краниально-каудальной прогрессии из промежуточной мезодермы. Метанефрос - дефинитивная почка характеризуется разветвленной системой собирательных протоков и большим количеством нефронов [86, 188, 263].

Таким образом, развитие мочевой системы у млекопитающих происходит рекапитуляцией основных филогенетических этапов [10, 14, 18, 32, 48, 53, 55-57, 58, 60, 62, 74, 115, 117, 130, 196]. У млекопитающих первичная почка образуется как обязательный элемент формирующейся мочевой системы и состоит из нефронов, образованных почечным (мезонефральным) тельцем и канальцем, дифференцированным на проксимальный и дистальный отделы, открывающимся в вольфов проток [74, 145, 163]. Структура мезонефрона сравнима с нефроном постоянной почки. Процессы тубулогенеза в ходе формирования нефронов изучены недостаточно [131].

В основе развития почек лежит преобразование недифференцированной мезенхимы в сложный орган с помощью нескольких индуктивных событий. Несмотря на активно ведущиеся исследования остается много открытых вопросов.

В литературе есть сведения о том, что мезонефроны у некоторых видов млекопитающих, в частности, у грызунов не в полной мере моделируют строение нефрона окончательной почки [223-225, 232, 246].

Формирование функциональных почек взрослых организмов в эмбриогенезе у высших позвоночных происходит поэтапно, начиная с образования про-/мезонефросов, после чего следует индукция и рост метанефрической почки. Ранние стадии эмбриогенеза имеют критическое

значение, поскольку нарушение морфогенеза pro-/mesonephros обуславливает дефекты и аномалии развития, часто несовместимые с жизнью [216]. Эволюция почек, по существу, есть ничто иное как эволюция нефронов.

Сирийский хомяк (*Mesocricetus auratus*) - грызун семейства Cricetidae широко применяется в лабораторной практике как лабораторное животное для проведения экспериментальных исследований.

Животное этого вида используется в области биологии развития [142], при проведении эмбриотоксических исследований на ранних стадиях эмбрионов, в культурах цельных эмбрионов *in vitro* (арсенит, вальпроевая кислота, хлорид кадмия, диэтилстилбестрол) [244, 257], исследований влияния интенсивности света и длина волны на предимплантационных эмбрионов *in vitro* [193], для изучения клеточной и молекулярной регуляции созревания гамет, оплодотворения и предимплантационного развития, в том числе феномена вылупления бластоцист [227].

На сирийских хомяках отрабатываются методы экстракорпорального оплодотворения (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов) [143, 176], генерации трансгенных животных [161], партеногенетических эмбрионов [271], партеногенетической активации ооцитов [149].

На сирийских хомяках моделируются исследования врожденных пороков и аномалий развития сердечно-сосудистой системы (аортальный клапан, коронарные сосуды) [121, 230], механизмов канцерогенеза [90, 97].

Хомяки используются в антивирусных или вакцинных исследованиях [231]. Животное является оптимальной моделью экспериментального токсокариоза [113], лептоспироза [201], описторхоза [118, 144, 157, 177, 199, 233, 242].

Несмотря на широкое применение животных этого вида в экспериментальной биологии и медицине в настоящее время недостаточно сведений, касающихся его эмбрионального развития. Описание стадий развития сирийского хомяка *Mesocricetus auratus* в сравнении с другими лабораторными животными (мышь *Mus Musculus*, крыса *Rattus norvegicus*,

кролик *Oryctolagus cuniculus*) представлено в известной монографии «Объекты биологии развития» [21]. Сведений, касающихся эмбриогенеза мочевой системы животного, также недостаточно.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 277 эмбрионах сирийских хомяков (класс Mammalia, отряд Rodentia, семейство Cricetidae, род Mesocricetus, вид Mesocricetus auratus), полученных от самок с датированным сроком беременности 8 суток - 14 суток pc с интервалом 6 часов, что соответствует 11–20-й стадиям развития [21]. Исследования проведены в соответствии с правилами защиты позвоночных животных, используемых в научных целях (Руководства и рекомендации для Европейских независимых комитетов по вопросам этики, Брюссель, 1995, 1997; Рекомендации Комитета по этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований, Женева, 2000).

Подсадка животных проводилась с 18.00 до 20.00 часов в летний период 2011 – 2014 гг. Самок подсаживали к самцам на 2 часа, после чего оплодотворение констатировалось обнаружением сперматозоидов в неокрашенных вагинальных мазках при световой микроскопии. День обнаружения сперматозоидов в мазках учитывался как нулевой день pc [21]. У беременных самок в условиях эфирного наркоза проводилась лапаротомия. Иссекались эмбрионы из правого и левого рогов матки. В последующем самки подвергались эвтаназии ингаляцией паров эфира. На каждом сроке развития изучено от 7 до 10 зародышей, полученных от 3-4 самок (таблица 1).

Зародыши для микроскопии фиксировали в 10% нейтральном формалине, подвергали обезвоживанию, уплотнению, заливались в парафин на фосфатном буфере («Биовитрум, Санкт-Петербург»).

Парафиновые срезы толщиной 3 микрометра изготавливали на роторном микротоме Micron HM 340E (Thermo scientific), окрашивали гематоксилином Караци и эозином, проводили ШИК – реакцию по Мак-Манусу [20].

Таблица 1.

**Количество исследованных эмбрионов**

Стадии развития (Детлаф Т.А., 1975)	11		12		13		14		15		16		17				18		19		20																											
Сроки развития эмбрионов сутки/часы рс	8/0		8,6		8/12		8,18		9/0		9,6		9/12		9,18		10/0		10,6		10/12		10,18		11/0		11,6		11,12		11,18		12/0		12,6		12/12		12,18		13/0		13,6		13,12		13,18	
Кол-во самок	4	4	3	4	3	3	3	3	3	3	3	3	5	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	3	Всего 76																
Кол-во эмбрионов	13	16	16	14	7	10	7	14	10	8	11	6	18	16	15	10	14	16	14	16	12	7	6	6	Всего 277																							
Всего исследовано 277 эмбрионов																																																

Для оценки интенсивности пролиферации клеток мезонефральных канальцев первичной почки использовали маркер Ki 67. Поликлональные антитела (ПКАТ) Ki 67 предназначены для работы с парафиновыми срезами. Принцип обработки депарафинированных срезов выбирали в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя антител. Так как в процессе фиксации происходит нарушение структуры антигенных детерминант для их восстановления гистологические срезы подвергали термической обработке на водяной бане при 95<sup>0</sup>С в течении 30 минут в цитратном буферном растворе при рН 6,0. После отмывки в буфере наносили пероксидазный блок в течении 5 минут, далее промывали в буфере, наносили на препарат ПКАТ в рабочих разведениях и продолжали инкубацию в течении 60 минут при t=37<sup>0</sup>С.

Для визуализации антиген–реактивных клеток использовали полимерную систему детекции Ultra Vision HRP Polymer (Thermo Scientific, USA). После окончания инкубации с первичными антителами препараты тщательно отмывали, наносили полимерную систему детекции Ultra Vision HRP Polymtr (Thermo Scientific, USA). По окончании 30 минутной инкубации при температуре 37<sup>0</sup>С и тщательной отмывки антиген–реактивные клетки визуализировали с помощью 3,3-диаминобензидина тетрахлорида в буферном растворе. Препараты докрашивали водным раствором гематоксилина в течении 30 секунд, а с целью получения подсинивающего эффекта обрабатывали в растворе 37мМ аммония [43]. После дегидратации в спиртах препараты осветляли в 2 объемах ксилола и заключали в полистирол. При осмотре препаратов на светооптическом уровне антигенпозитивные клетки идентифицировали по их коричневому окрашиванию.

Всего изготовлено 169 парафиновых блоков и 1600 гистологических препаратов, которые были подвергнуты световой микроскопии посредством микроскопа Axio Imager Z1 (Zeiss).

Проведена морфометрия мезонефральных канальцев с применением программы Axio Vision 4.6.3: измеряли диаметры канальцев, просветов канальцев с последующим определением площадей поперечного сечения,

просвета, эпителия по формуле круга  $S=\pi A^2/4$ , где  $A$  – величина малого диаметра канальца в мкм. Площадь эпителия стенки канальцев определялась как разница площади канальца и площади его просвета. Определяли объемы эпителиоцитов ( $V_K$ ), ядер эпителиоцитов ( $V_J$ ), элонгацию ядер эпителиоцитов ( $E_J$ ) по формулам:  $V=\pi/6 \cdot L \cdot B^2$ ,  $E_J=L/B$ , где  $L$  – max и  $B$  – min диаметры, ядерно-цитоплазматические отношения (ЯЦО) [67]. В каждой возрастной группе эмбрионов изучено 80 – 170 канальцев. Средние арифметические значения морфометрических параметров легли в основу определения органотипического интервала для каждого параметра, в котором величина параметра больше или равна разности между его средним арифметическим значением и средним квадратичным отклонением ( $M-\delta$ ), но меньше или равна сумме его среднего арифметического значения и среднего квадратичного отклонения ( $M+\delta$ ). Формула интервала:  $M-\delta \leq X \leq M+\delta$  [32, 77].

Проведены вычисления показателей митоза и апоптоза. Индекс митоза  $IM$  вычисляли как отношение числа митозов к общему количеству клеток и выражали в промилях (‰) [3]. Индекс апоптоза  $IA$  вычисляли как отношение числа клеток с признаками апоптоза к общему количеству клеток и выражали в промилях (‰).

Для исследования характеристики сложности и организации первичной почки проведены измерения объемных долей структурных компонентов органа. Данные измерения использовали для вычисления информационных показателей: информационная максимальная энтропия ( $H_{max}$ ):  $H_{max} = \log_2 n$ , где  $n$  – количество классов; информационная энтропия ( $H$ ) по формуле Шеннона:  $H = -\sum P_i \log_2 P_i$ , где  $P$  - объемные доли тканевых компонентов первичной почки, информационная организация системы ( $S$ ) по формуле:  $S = H_{max} - H_{инф}$ ; относительная энтропия ( $h$ ):  $h = H_{max}/H_{инф} 100\%$ ; коэффициент относительной организации системы или коэффициента избыточности ( $R$ ) по формуле:  $R = (H_{max} - H)/H_{max} 100\%$  [2, 4].

Полученные цифровые данные обработаны с помощью программ Microsoft Office Excel 2013, Statistica 8.0. Данные подвергнуты статистической

обработке с использованием непараметрических методов. Различия между точками наблюдения считались достоверными при уровне значимости  $p=0,05$ . Нормальность распределения данных количественного признака проверяли при помощи теста Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка с поправкой Лиллиефорса. Для сравнения двух независимых выборок применяли U-критерий Манна-Уитни при уровне значимости  $p=0,05$ . Значение вероятности, имеющие более 6 нулей после запятой, обозначали как  $p$  меньше 0,001 ( $p \leq 0,001$ ) [15, 16, 31, 66].

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **3.1. Структура первичной почки в эмбриогенезе у сирийского хомяка**

#### **11 стадия развития (8 суток 00 часов рс)**

В зародыше 8 суток 00 часов рс завершается гастрюляция и начинается формирование комплекса осевых органов, при этом наиболее значимыми морфогенетическими событиями являются нейруляция и преобразования мезодермы: нервная пластинка утолщается, её латеральные участки возвышаются, образуя нервные валики и формируя нервную бороздку по всей протяженности тела зародыша, в мезодерме выделяются сомиты, латеральные пластинки и промежуточная мезенхима (рис. 1).

#### **12 стадия развития (8 суток 6 часов – 8 суток 18 часов рс)**

В последующие 6 часов нейруляция продолжается формированием нервной трубки (рис. 2), выделяются краниальный и каудальный участки тела, которое принимает С-образную форму (рис. 3), определяются головной изгиб, мозговые пузыри, глазные пузыри. В средней части тела присутствует кишечная трубка, сердечная трубка, эмбриональные аорты, печеночная бухта, определяется полость целома. На сроке 8 суток 18 часов рс происходит обособление тела, посредством туловищных складок и формирования амниона, внешний покров тела образован одним слоем клеток от плоских до цилиндрических, в кишечной трубке, выстланной цилиндрическими клетками, обнаруживаются признаки секреции, эмбриональные аорты дифференцированы на дорсальные и вентральные участки, формируются жаберные карманы.

#### **13 стадия развития (9 суток 00 часов – 9 суток 06 часов рс)**

У эмбрионов 9 суток 00 часов рс (рис. 4) продолжается выделение сомитов, определяются жаберные (глочные) дуги, содержащие жаберные артерии (рис. 5), в зачатке сердца, которое находится на этапе трубчатого сердца, определяются предсердия и желудочки, дорсальные и вентральные эмбриональные аорты. В промежуточной мезенхиме обнаруживаются

тубулярные скопления клеток кубической формы, который идентифицируются нами как структуры головной почки (рис. 6).

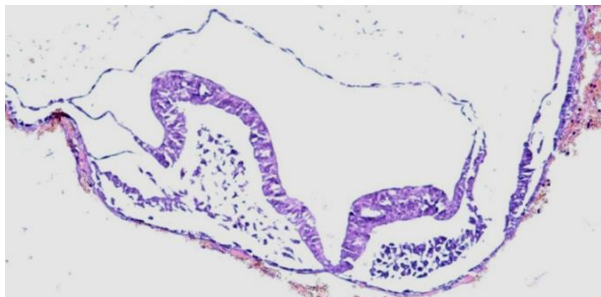


Рисунок 1. Зародыш сирийского хомяка, 11 стадия развития, 8 суток 00 часов рс. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: об. 5, ок. 10.



Рисунок 2. Зародыш сирийского хомяка, 12 стадия развития, 8 суток 06 часов рс. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: об. 5, ок. 10.

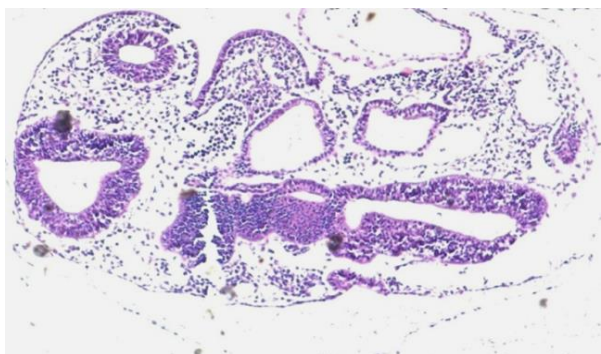


Рисунок 3. Зародыш сирийского хомяка, 12 стадия развития, 8 суток 12 часов рс. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: об. 5, ок. 10.

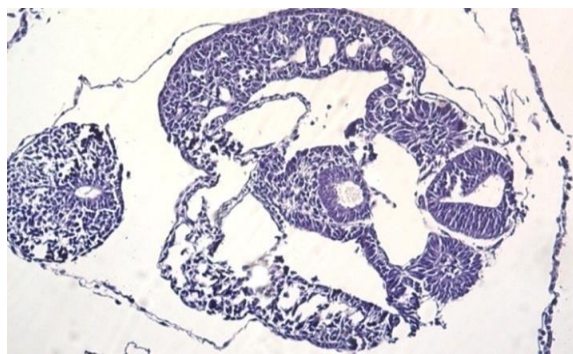


Рисунок 4. Зародыш сирийского хомяка, 13 стадия развития, 9 суток 00 часов рс. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: об. 5, ок. 10.

В последующем обнаруживаются располагающийся парахордально по задней стенке тела продольно ориентированный в кранио-каудальном направлении эпителиальный тяж, который мы идентифицируем как мезонефральный проток (*син.* – Вольфов проток, проток первичной почки). Проток образован клетками цилиндрической формы, окруженными базальной мембраной, в центральной части определяется просвет.

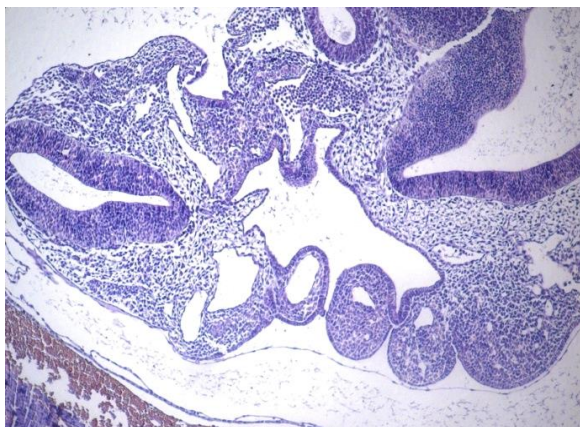


Рисунок 5. Зародыш сирийского хомяка, 13 стадия развития, 9 суток 00 часов рс. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: об. 5, ок. 10.

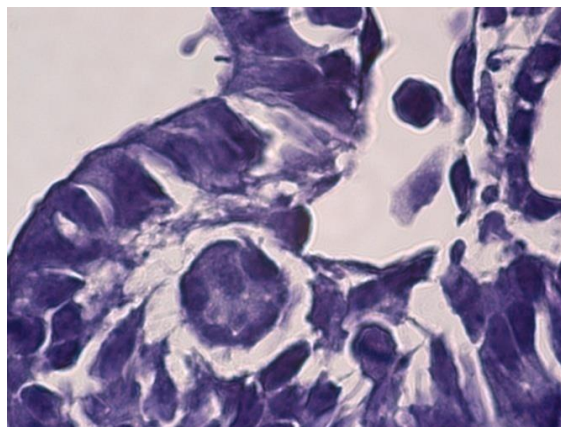


Рисунок 6. Зародыш сирийского хомяка, 13 стадия развития, 9 суток 00 часов рс. Пронефрос. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: об. 5, ок. 100.

Рядом с протоком перпендикулярно ему лежат относительно короткие эпителиальные тяжи и каналцы, окруженные кровеносными сосудами (рис. 7, 8, 12), которые идентифицируются нами как мезонефральные каналцы (*син.* - мезонефральные нефроны, мезонефроны). На основании структурных и топических признаков комплекс «мезонефральный проток, мезонефральные каналцы, кровеносные сосуды, мезенхима» идентифицируется как первичная почка, а комплекс «мезонефральный каналец, кровеносные капилляры, мезенхима» идентифицируется как нефрон первичной почки [19].

На основании анализа серийных срезов установлено, что каналцы образованы одним слоем эпителиальных клеток от кубических до цилиндрических, имеют разный диаметр по протяженности, слепо начинаются в мезенхиме, продолжают дорсо-латерально с разной степенью извитости к мезонефральному протоку. Начальные участки каналцев характеризуется большим, в сравнении с последующим сегментом, диаметром, взаимодействует с кровеносным капилляром, формируя васкуло-тубулярные контакты. Вместе контакта каналец плотно прилежит к капилляру, эпителиальный пласт разрыхлен, между клетками обнаруживаются межклеточные щели (рис. 11). В связи с тем, что данный участок мезонефрона располагается медиальнее в



сравнении с другими отделами, этот отдел мезонефрона идентифицируется как проксимальный мезонефральный каналец (*син.* – секреторный каналец). Проксимальный каналец продолжается в меньший по диаметру дистальный отдел - дистальный мезонефральный каналец (*син.* - собирательный каналец), который продолжается в Вольфов проток (рис. 9).

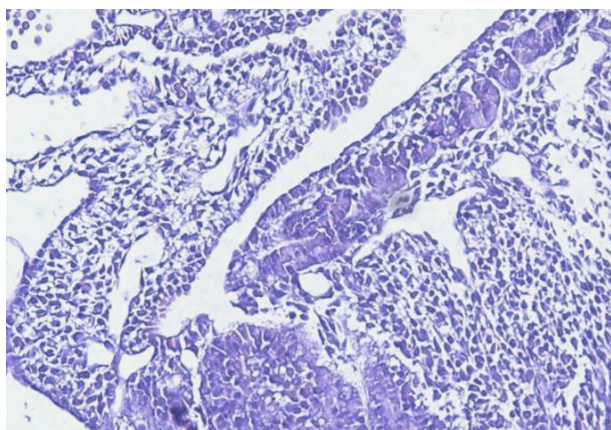


Рисунок 7. Зародыш сирийского хомяка, 13 стадия развития, 9 суток 6 часов рс. Мезонефрос. Окраска: гематоксилин. Ув.: ок. 5, об. 10.

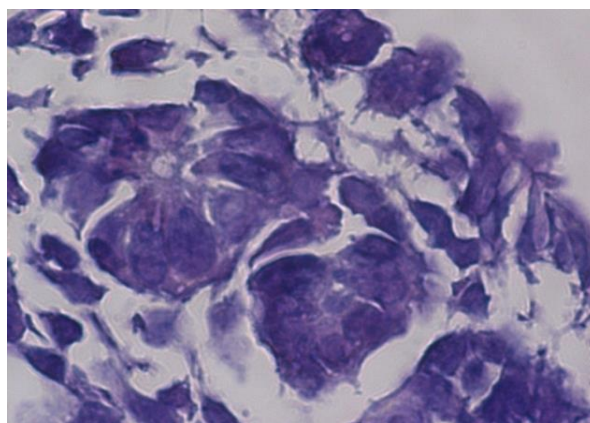


Рисунок 8. Зародыш сирийского хомяка, 13 стадия развития, 9 суток 6 часов рс. Мезонефрос. Окраска: гематоксилин. Ув.: ок. 5, об. 40.

Сосудистый компонент первичной почки представлен 2-мя типами сосудов: сравнительно крупные сосуды, располагающиеся метамерно в дорсальной части органа, и капилляры, взаимодействующие с проксимальными каналцами и участвующие в формировании васкуло-тубулярных контактов (рис. 10, 11).

#### **14 стадия развития (9 суток 12 часов – 9 суток 18 часов рс)**

В течение 14 стадии продолжается органотипическая дифференцировка структур первичной почки: рост мезонефрального протока в каудальном направлении, новообразование и дифференцировка новообразованных мезонефральных каналцев на проксимальный и дистальный каналцы, формирование васкуло – тубулярных контактов, оформлении сосудистого русла за счет ветвей дорсальной эмбриональной аорты (рис. 13, 14, 15). Эпителиальная стенка мезонефральных каналцев образована эпителиоцитами

призматической, пирамидальной формы с округлыми ядрами с преобладанием эухроматина.

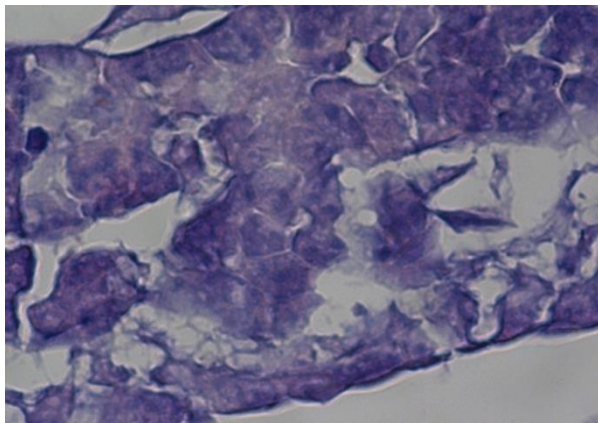


Рисунок 9. Зародыш сирийского хомяка, 13 стадия развития, 9 суток 6 часов рс. Мезонефрос. Окраска: гематоксилин. Ув.: ок. 5, об. 40.

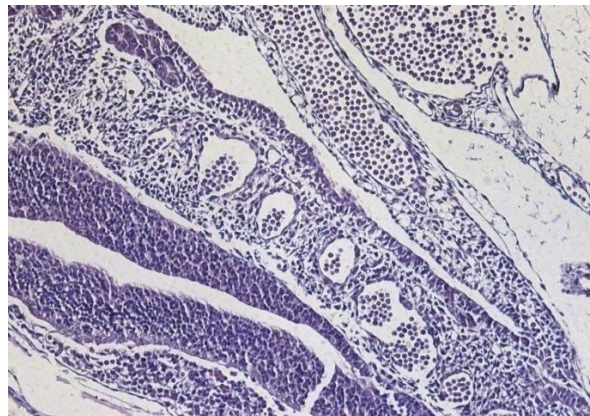


Рисунок 10. Зародыш сирийского хомяка, 13 стадия развития, 9 суток 6 часов рс. Мезонефрос. Окраска: гематоксилин. Ув.: ок. 5, об. 10.

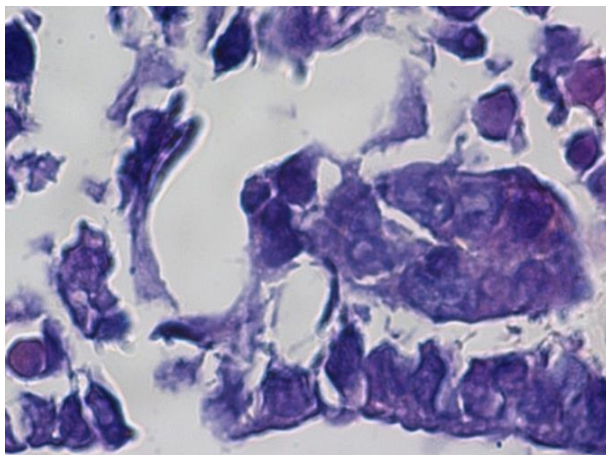


Рисунок 11. Зародыш сирийского хомяка, 13 стадия развития, 9 суток 6 часов рс. Мезонефрос. Окраска: гематоксилин и эозин Ув.: ок. 5, об. 100.

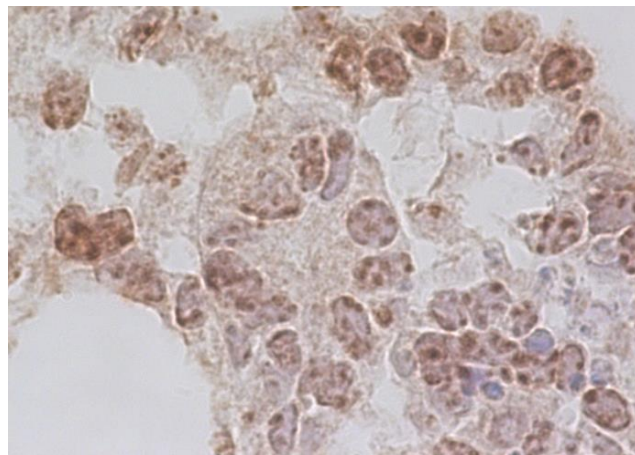


Рисунок 12. Зародыш сирийского хомяка, 13 стадия развития, 9 суток 6 часов рс. Мезонефрос. Экспрессия Ki-67: продукт иммуногистохимической реакции имеет коричневое окрашивание. Докраска гематоксилином. Ув.: ок. 5, об. 100.

Проксимальные каналцы (рис. 15) формируют васкуло-прокситубулярные контакты. В части каналцев начальный участок каналца, обращенный в мезенхиму, разрушен, эпителиоциты располагаются



«веерообразно», между клетками имеются межклеточные щели, в клетках наблюдаются признаки апоптоза и дезинтеграции стенки, просвет канальца имеет сообщение с межклеточным пространством мезенхимы (рис. 16), формируется мезенхо-прокситубулярный контакт в форме «нефростомы», через которые, вероятно, происходит взаимодействие просвета канальцев и межклеточных пространств мезенхимы.

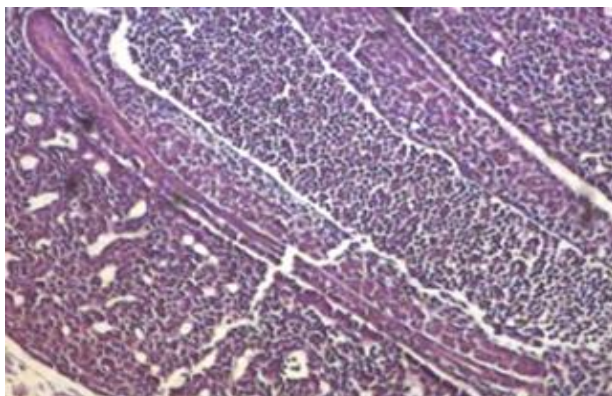


Рисунок 13. Зародыш сирийского хомяка, 14 стадия развития, 9 суток 12 часов рс. Мезонефральный проток. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 5, об. 5.

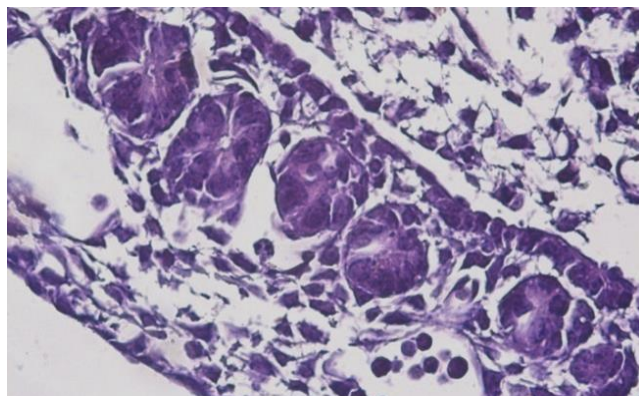


Рисунок 14. Зародыш сирийского хомяка, 14 стадия развития, 9 суток 12 часов рс. Мезонефрос. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 5, об. 40.

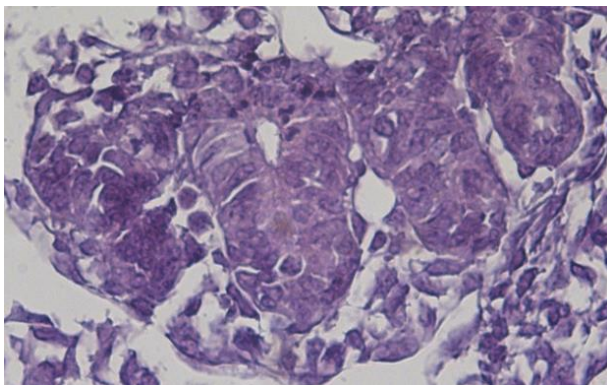


Рисунок 15. Зародыш сирийского хомяка, 14 стадия развития, 9 суток 12 часов рс. Мезонефрос. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 5, об. 40.

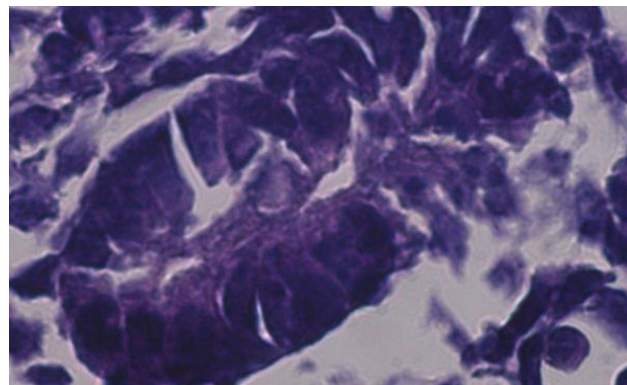


Рисунок 16. Зародыш сирийского хомяка, 14 стадия развития, 9 суток 18 часов рс. Мезонефрос. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 5, об. 100.

### **15 стадия развития (10 суток 00 - часов – 10 суток 06 часов рс)**

В течение последующих 6 часов продолжают процессы, описанные ранее, первичная почка демонстрирует признаки органного строения,

проявляющиеся в наличии специфических, дифференцированных на отделы мезонефральных канальцев, васкуло-прокситубулярных комплексов, Вольфова протока (рис. 17, 19, 20). Мезонефральный проток достигает каудальной части тела и соединяется с клоакой (рис. 18).

Обращает на себя внимание высокий уровень васкуляризации мезонефроса: в промежутках между Вольфовым протоком и мезонефральными канальцами располагаются сравнительно крупные сосудистые полости, которые «сопровождают» мезонефральные канальцы. Определяются васкуло- и мезенхо-прокситубулярные контакты.

### **16 стадия развития (10 суток 12 часов – 10 суток 18 часов рс)**

16 стадия развития характеризуется усложнением структуры первичной почки и инициацией 2-х важных морфогенезов – формирование половых желез и постоянной почки и, как следствие, формирование провизорных структурно-функциональных комплексов, в основе которых лежит Вольфово тело: аорто-гонадо-мезонефральный комплекс (АГМ-область, AGM-region) [198]; мезо-метанефрально-гонадный комплекс [77].

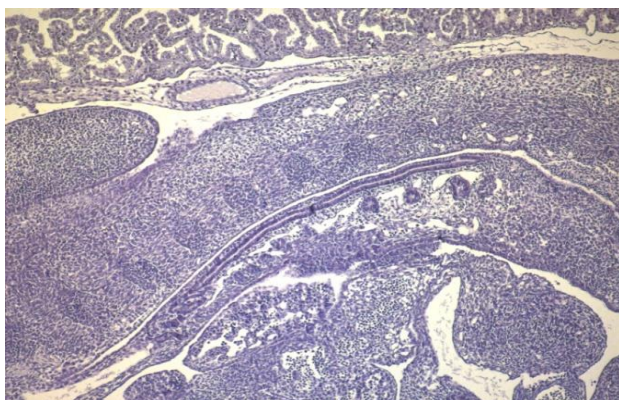


Рисунок 17. Зародыш сирийского хомяка, 15 стадия развития, 10 суток 6 часов рс. Мезонефрос. Окраска: гематоксилин. Ув.: ок. 5, об. 5.

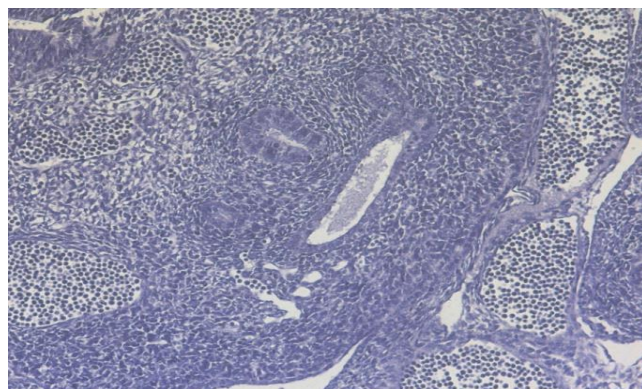


Рисунок 18. Зародыш сирийского хомяка, 15 стадия развития, 10 сут. 6 часов рс. Мезонефрос. Окраска: гематоксилин. Ув.: ок. 5, об. 20.



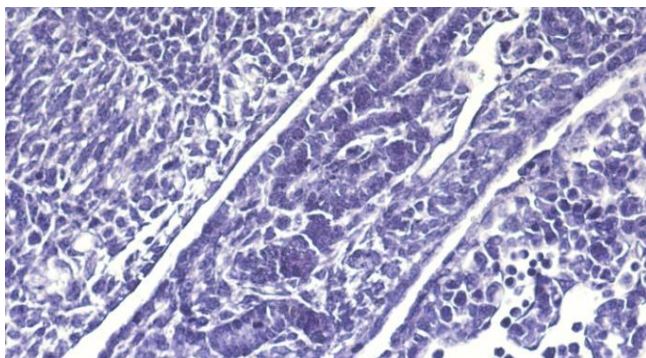


Рисунок 19. Зародыш сирийского хомяка, 15 стадия развития, 10 суток 6 часов рс. Мезонефрос. Окраска: гематоксилин. Ув.: ок. 5, об. 20.

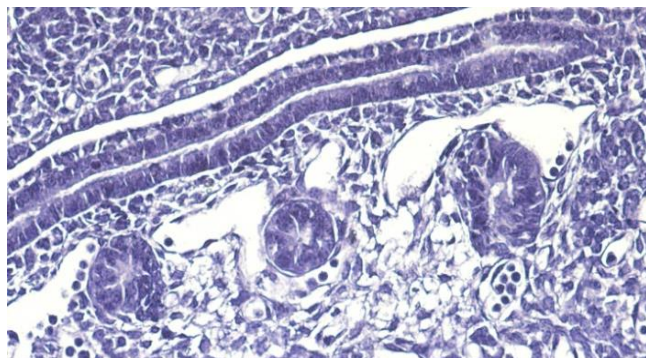


Рисунок 20. Зародыш сирийского хомяка, 15 стадия развития, 10 сут. 6 часов рс. Мезонефрос. Окраска: гематоксилин. Ув.: ок. 5, об. 20.

На вентро - медиальной поверхности Вольфова тела закладывается мезонефральная складка (*син.* – мезонефральный гребень), что проявляется образованием клетками целомического мезонефрального эпителия и мезонефральной мезенхимы полового валика (*син.* – половая складка) (рис. 21).

Первичная почка взаимодействует с вентральной эмбриональной аортой, формируется аорто-гонадо-мезонефральный комплекс. В каудальной части тела в области метанефрогенной бластемы закладывается метанефрос, что проявляется в формировании метанефрального дивертикула из мезонефрального протока и метанефритического пузырька (рис. 22).

Усложняется структура и усиливаются признаки органоспецифической дифференцировки мезонефронов: каналцы удлиняются, увеличивается извитость каналцев, выраженность проксимальных и дистальных отделов, васкуло- и мезенхо-прокситубулярных контактов. Мезонефральный эпителий демонстрирует признаки пролиферации и апоптоза. Часть мезонефронов дистальными отделами открываются в общий собирательный каналец, взаимодействующий с мезонефральным протоком (рис. 23 - 26). Часть каналцев каудальной части органа с Вольфовым протоком не взаимодействуют.

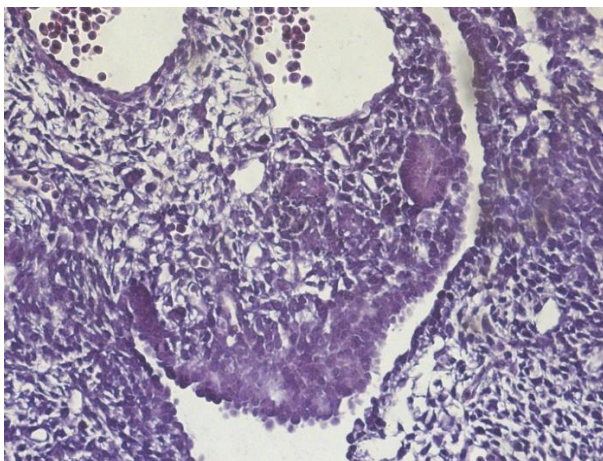


Рисунок 21. Зародыш сирийского хомяка, 16 стадия развития, 10 суток 18 часов рс. Мезонефрос. Закладка половой железы. Мезонефрально-гонадный комплекс. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 5, об. 20.

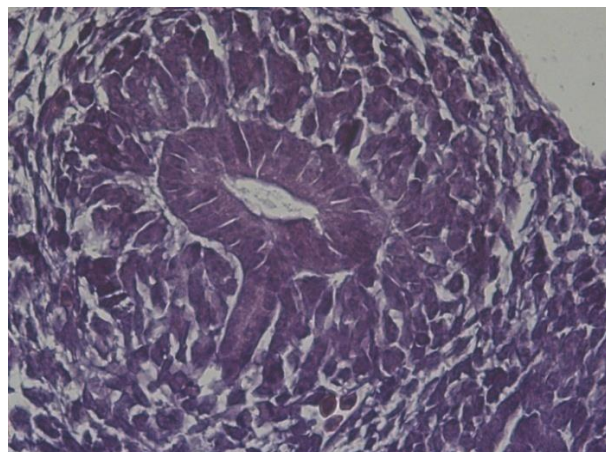


Рисунок 22. Зародыш сирийского хомяка, 16 стадия развития, 10 суток 18 часов рс. Закладка метанефроса: метанефритический дивертикул, метанефритический пузырёк. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 5, об. 40.

Канальцы каудальной части возникают в мезенхиме, апоптозом разрушаются и не выполняют определенной функциональной задачи. Канальцы краниальной части первичной почки в большей степени обнаруживают признаки секреции и взаимодействуют с Вольфовым протоком.

### **17 - 19 стадии развития (11 суток 00 часов– 12 суток 18 часов рс)**

В течение данного периода развития в первичной почке отчетливо выделяются 2 группы мезонефронов: краниальная и каудальная. Канальцы, занимающие в органе краниальное положение, взаимодействуют с Вольфовым протоком, канальцы, располагающиеся каудальнее, контактов с мезонефральным протоком не обнаруживают (рис. 27).

В целом, мезонефральные канальцы характеризуются максимальной извитостью, приобретая S-образную форму, протяженностью, мезонефральный эпителий - высоким уровнем пролиферативной активности. Максимальных проявлений достигает дифференцировка на проксимальные и дистальные отделы.



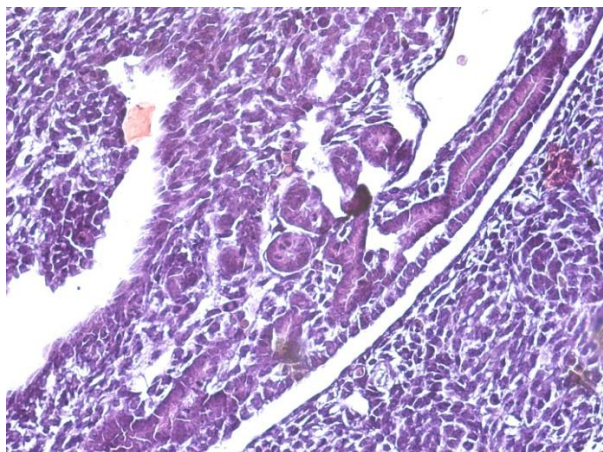


Рисунок 23. Зародыш сирийского хомяка, 16 стадия развития, 10 суток 18 часов рс. Мезонефрос. Мезонефральные каналы. Мезонефральный проток. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 5, об. 20.

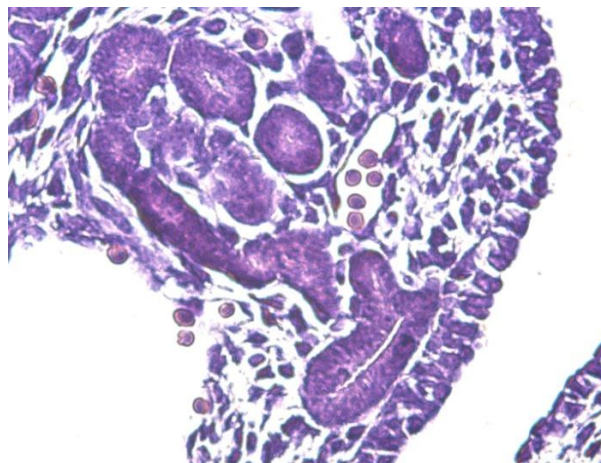


Рисунок 24. Зародыш сирийского хомяка, 16 стадия развития, 10 суток 18 часов рс. Мезонефрос. Мезонефрон. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 5, об. об. 40.

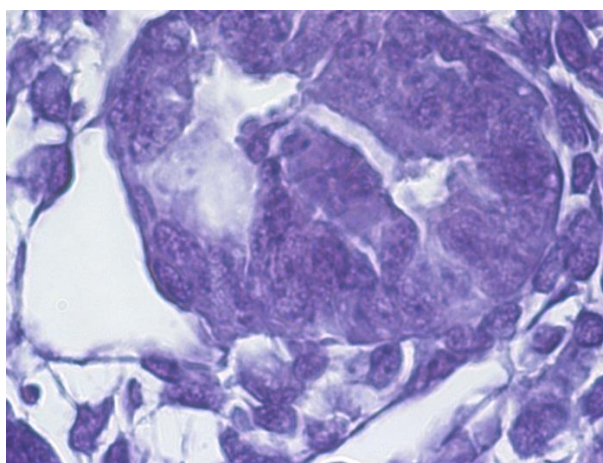


Рисунок 25. Зародыш сирийского хомяка, 16 стадия развития, 10 суток 18 часов рс. Мезонефрос. Васкуло-прокситубулярный контакт. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 5, об. 100.

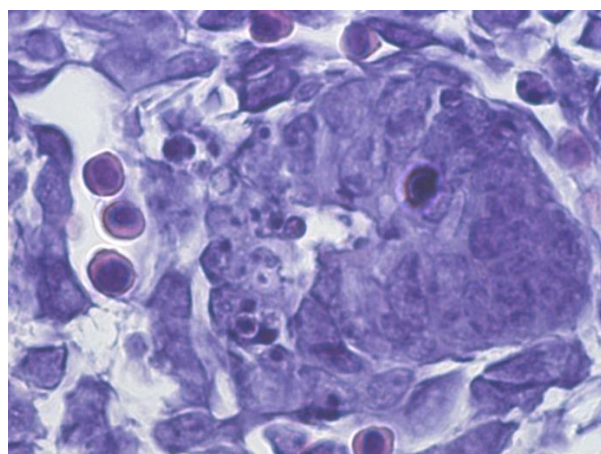


Рисунок 26. Зародыш сирийского хомяка, 16 стадия развития, 10 суток 18 часов рс. Мезонефрос. Васкуло-прокситубулярный контакт. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 5, об. 100.

Канальцы имеют четко выраженные просветы, в проксимальных отделах эпителий проявляет признаки секреции. Формируются структурно-функциональные комплексы, представленные мезонефральными канальцами, сосудами. Сосуды концентрируются в зонах расположения канальцев,

оплетают каналцы, формируя сосудистую перитубулярную сеть. Наблюдается дифференцировка окружающей эти комплексы мезенхимы: уплощенные мезенхимальные клетки располагаются концентрически, формируя подобие капсулы. В участках Вольфова тела, не содержащих каналцы, мезенхима не проявляет подобных структурных признаков (рис. 28 - 32). Васкуло-прокситубулярные контакты получают максимальное развитие (рис. 33, 35, 36). Мезонефральный проток имеет выраженные границы, стенка образована цилиндрическим эпителием с признаками митотической активности, просвет выражен, присутствуют признаки апокриновой секреции (рис. 34).

### **20 стадия развития (13 суток 00 часов – 13 суток 06 часов рс)**

В течение 20 стадии и позднее определяются признаки инволюции первичной почки, в наибольшей степени выраженные в каудальной части органа. Сохраняются мезонефральные каналцы краниальной группы, на основе которых в последующем будут формироваться выносящие каналцы, составляющие головку придатка семенника (рис. 37, 38).

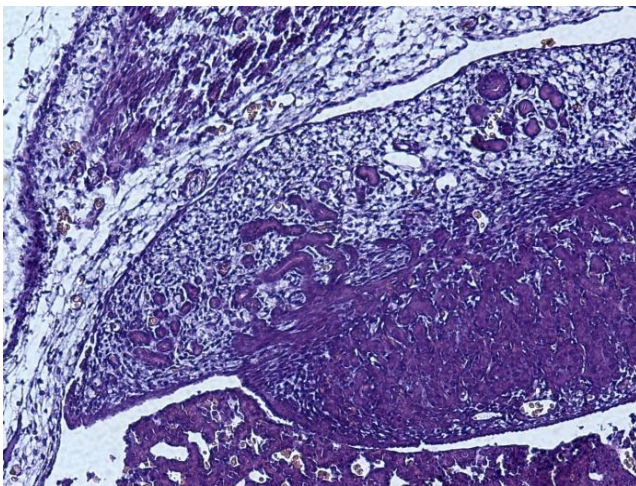


Рисунок 27. Зародыш сирийского хомяка, 19 стадия развития, 12 суток 12 часов рс. Мезонефрально-гонадный комплекс. Окраска: гематоксилин. Ув.: ок. 5, об. 20.

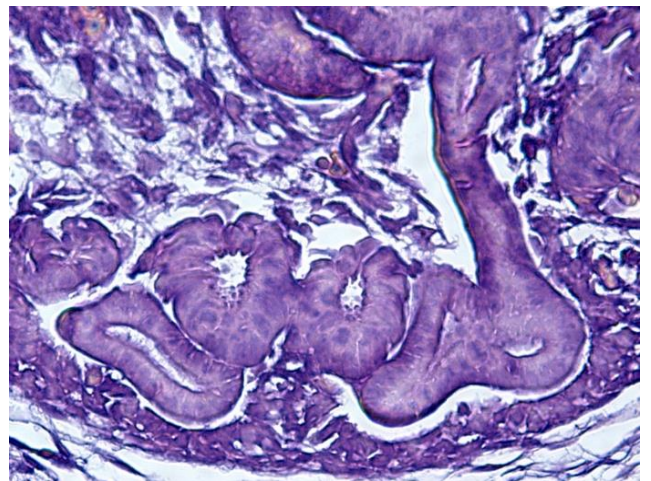


Рисунок 28. Зародыш сирийского хомяка, 19 стадия развития, 12 суток 18 часов рс. Мезонефрос. Мезонефральные каналцы. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 5, об. 40.



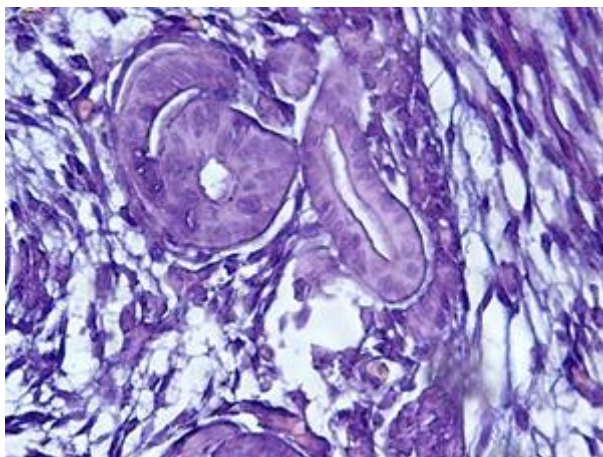


Рисунок 29. Зародыш сирийского хомяка, 19 стадия развития, 12 суток 18 часов рс. Мезонефрос. Мезонефральные каналы. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 5, об. 40.

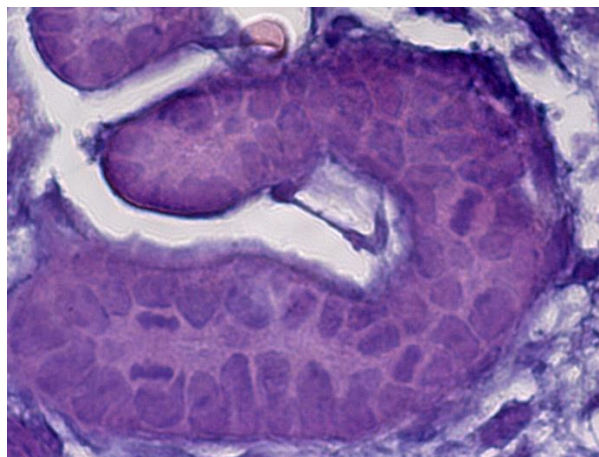


Рисунок 30. Зародыш сирийского хомяка, 19 стадия развития, 12 суток 18 часов рс. Мезонефрос. Мезонефральные каналы. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 5, об. 100.

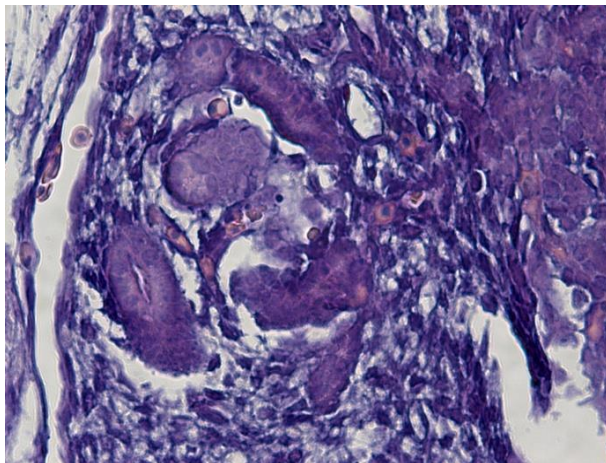


Рисунок 31. Зародыш сирийского хомяка, 19 стадия развития, 12 суток 18 часов рс. Мезонефрос. Мезонефральные каналы. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 5, об. 20.

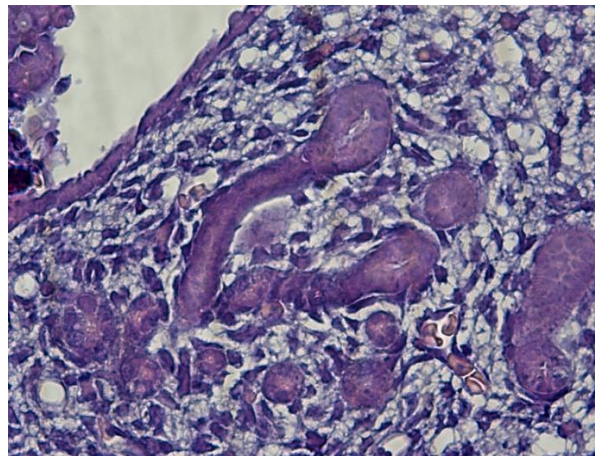


Рисунок 32. Зародыш сирийского хомяка, 19 стадия развития, 12 суток 18 часов рс. Мезонефрос. Мезонефральные каналы. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 5, об. 20.



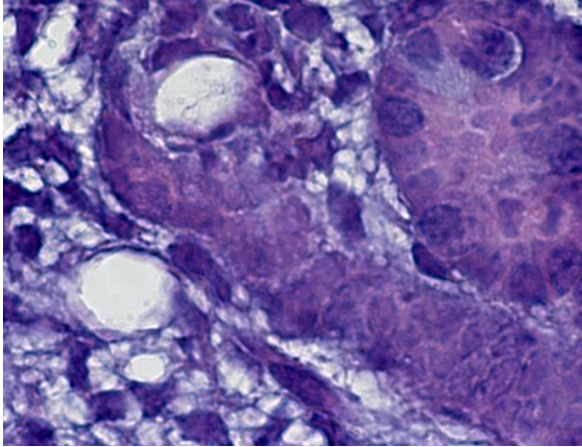


Рисунок 33. Зародыш сирийского хомяка, 19 стадия развития, 12 суток 18 часов рс. Мезонефрос. Васкуло-прокситубулярный контакт. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 5, об.40.

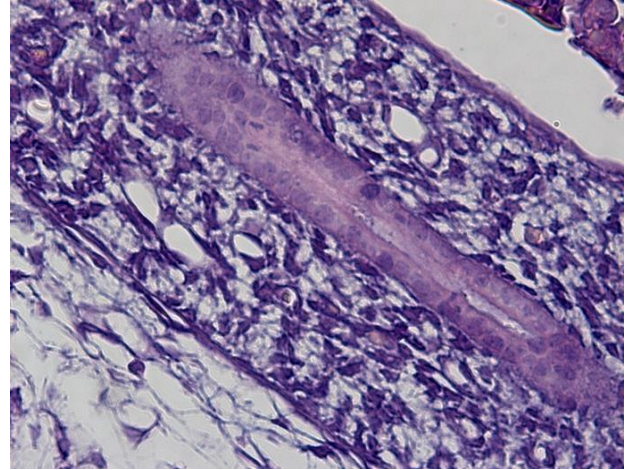


Рисунок 34. Зародыш сирийского хомяка, 19 стадия развития, 12 суток 18 часов рс. Мезонефральный проток. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 5, об.20.

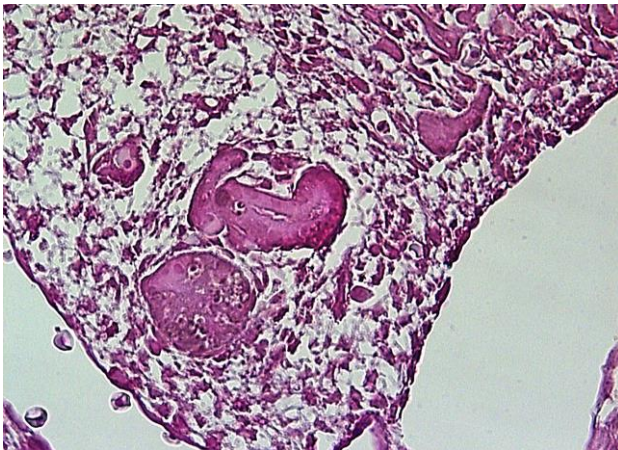


Рисунок 35. Зародыш сирийского хомяка, 19 стадия развития, 12 суток 18 часов рс. Мезонефрос. Васкуло-прокситубулярный контакт. Окраска: ШИК-реакция. Ув.: ок. 5, об. 10.

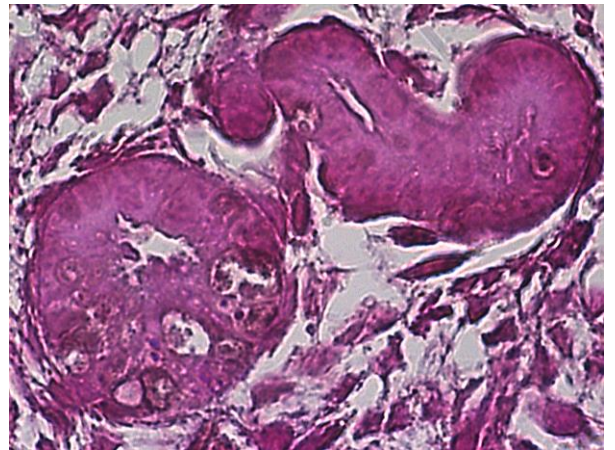


Рисунок 36. Зародыш сирийского хомяка, 19 стадия развития, 12 суток 18 часов рс. Васкуло-прокситубулярный контакт. Окраска: ШИК-реакция. Ув.: ок. 5, об. 40.

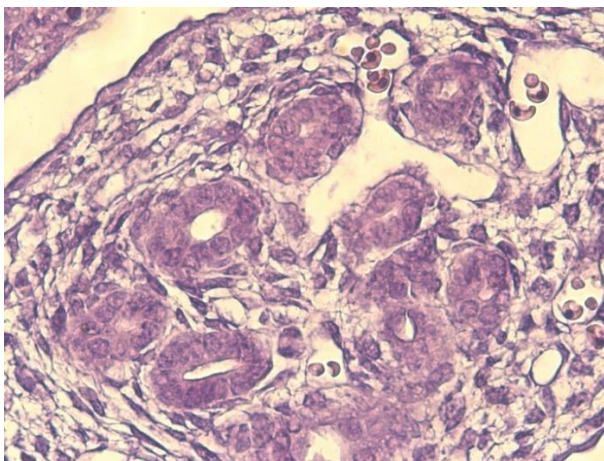


Рисунок 37. Зародыш сирийского хомяка, 20 стадия развития, 13 суток 12 часов рс. Краниальные мезонефральные каналцы. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 5, об. 40.

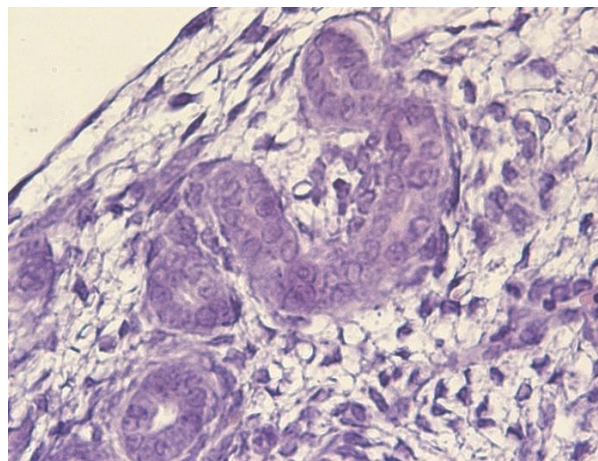


Рисунок 38. Зародыш сирийского хомяка, 20 стадия развития, 13 суток 18 часов рс. Краниальные мезонефральные каналцы. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: ок. 5, об. 40.

### 3.2. Морфометрическая характеристика первичной почки в эмбриогенезе у сирийского хомяка

В результате проведенных исследований получены морфометрические показатели, характеризующие мезонефроны первичной почки в динамике у сирийского хомяка. В качестве одного из критериев, позволяющих оптимизировать интерпретацию изменений морфометрических показателей мезонефронов в эмбриогенезе, использован показатель ОИ [32, 77]. Использование ОИ позволяет классифицировать структуры на нормоструктуры, показатели которых располагаются в пределах ОИ, микроструктуры, имеющие показатели меньше ОИ и макроструктуры, имеющие показатели больше ОИ. Анализ соотношения на каждом сроке эмбриогенеза и в динамике эмбриогенеза нормоструктур, микроструктур и макроструктур позволяет выявить динамику процессов дифференцировки, структурно – функциональной зрелости и инволюции.



### 3.2.1. Морфометрическая характеристика проксимальных канальцев

Определены средние параметры проксимальных мезонефральных канальцев мезонефронов первичной почки (*далее* - проксимальные канальцы) на сроках от 9 суток 06 часов до 13 суток 06 часов рс, что соответствует 13 – 20 стадиям развития (табл. 2, рис. 39).

Установлено, что средняя площадь проксимальных канальцев и показатели ОИ в течение всего срока наблюдения составляют  $223,31 \pm 3,41$  мкм<sup>2</sup>/ $152,21$ - $294,42$  мкм<sup>2</sup>; средняя площадь просвета -  $6,59 \pm 0,18$  мкм<sup>2</sup>/ $2,86$ - $10,31$  мкм<sup>2</sup>; средняя площадь эпителия -  $216,73 \pm 3,35$  мкм<sup>2</sup>/ $146,81$ - $286,64$  мкм<sup>2</sup>, определены средние показатели долей просвета и эпителия проксимальных канальцев.

#### 13 стадия развития (9 суток 00 часов – 9 суток 06 часов рс)

У эмбрионов 9 суток 06 часов рс проксимальные канальцы имеют среднюю площадь  $358,34 \pm 7,92$  мкм<sup>2</sup>, при этом минимальное значение  $205,57$  мкм<sup>2</sup>, максимальное значение –  $506,45$  мкм<sup>2</sup>. Площадь просвета канальцев в среднем -  $8,47 \pm 0,24$  мкм<sup>2</sup>, минимальное значение -  $4,15$  мкм<sup>2</sup>, максимальное -  $11,28$  мкм<sup>2</sup>. Площади эпителия в канальцах в среднем имеет величину  $349,88 \pm 7,73$  мкм<sup>2</sup>, располагаются в границах  $201,35$  -  $502,30$  мкм<sup>2</sup>.



Рисунок 39. Динамика показателей площадей проксимальных канальцев, эпителия, просвета.

Доли просвета и эпителия в канальцах 2,33% и 97,67%, соответственно. Площади просветов в границах ОИ имеют 75,27% канальцев (рис. 40). В пределах ОИ располагается 21,65% канальцев с площадями эпителия (рис. 41).

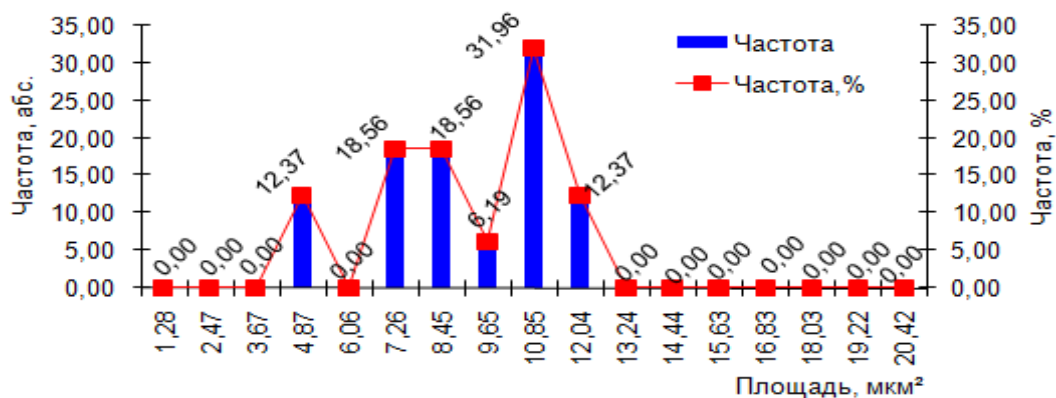


Рисунок 40. Распределение площадей просветов проксимальных канальцев эмбрионов 9 суток 06 часов рс.

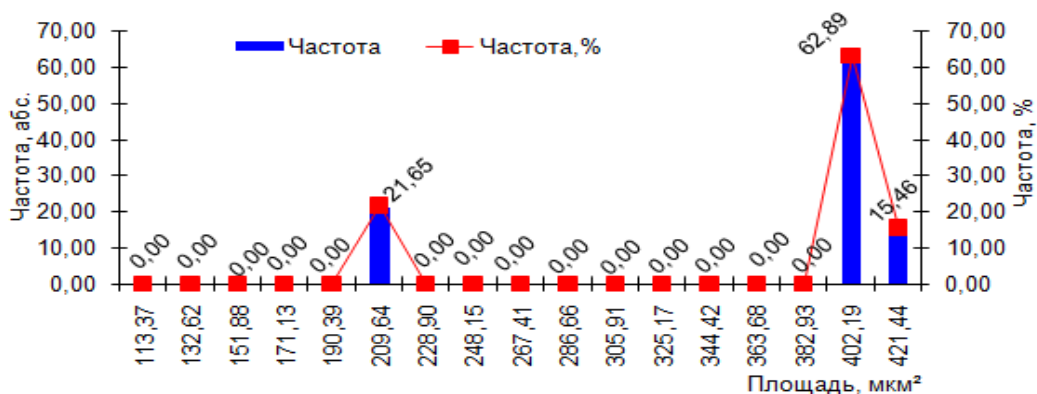


Рисунок 41. Распределение площадей эпителия проксимальных канальцев эмбрионов 9 суток 06 часов рс.

#### 14 стадия развития (9 суток 12 часов – 9 суток 18 часов рс)

К 9 суткам 12 часам рс у эмбрионов в нефроне первичной почки средняя площадь среза проксимальных канальцев ( $p \leq 0,002$ ) увеличивается в сравнении с канальцами эмбрионов 9 суток 6 часов на 4,44% и достигает  $374,26 \pm 11,97$  мкм<sup>2</sup>, при этом минимальное значение площади среза канальца составляет 205,51 мкм<sup>2</sup>, максимальное - 428,13 мкм<sup>2</sup>. Анализ морфометрических

показателей проксимальных канальцев свидетельствует о том, что увеличение их размеров произошло за счет роста эпителиального компонента.

Средняя площадь эпителия канальцев существенно выросла по сравнению с предыдущим сроком развития на 5,51% и имеет показатель  $369,17 \pm 11,87 \text{ мкм}^2$  ( $p \leq 0,001$ ), при минимальном значении -  $198,49 \text{ мкм}^2$  и максимальном значении -  $421,11 \text{ мкм}^2$ . Площадь просвета уменьшилась на 39,91% и составила  $5,09 \pm 0,23 \text{ мкм}^2$ , при минимальном значении -  $3,05 \text{ мкм}^2$  и максимальном -  $7,02 \text{ мкм}^2$ . В пределах ОИ располагается 23,68% канальцев (рис. 42). Площади просветов в пределах ОИ имеют 100% канальцев (рис. 43). Площадь эпителия в пределах ОИ - 22,50% канальцев (рис. 44).

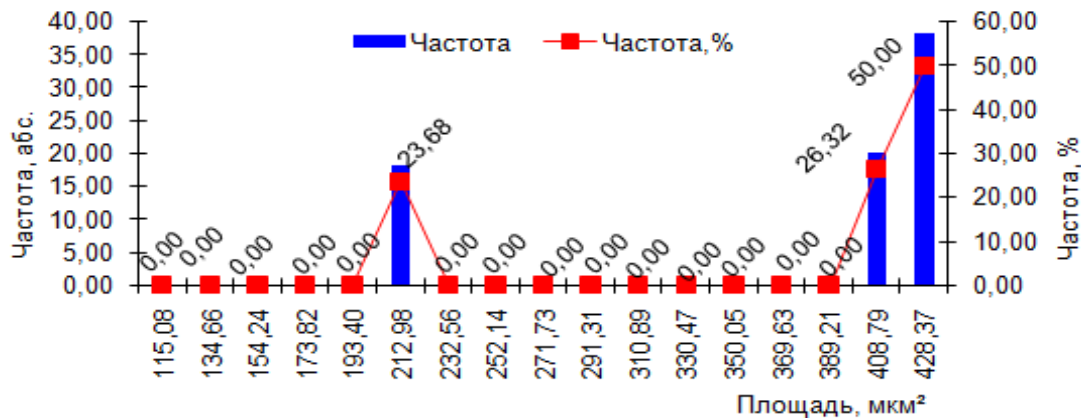


Рисунок 42. Распределение площадей срезов проксимальных канальцев эмбрионов 9 суток 12 часов рс.

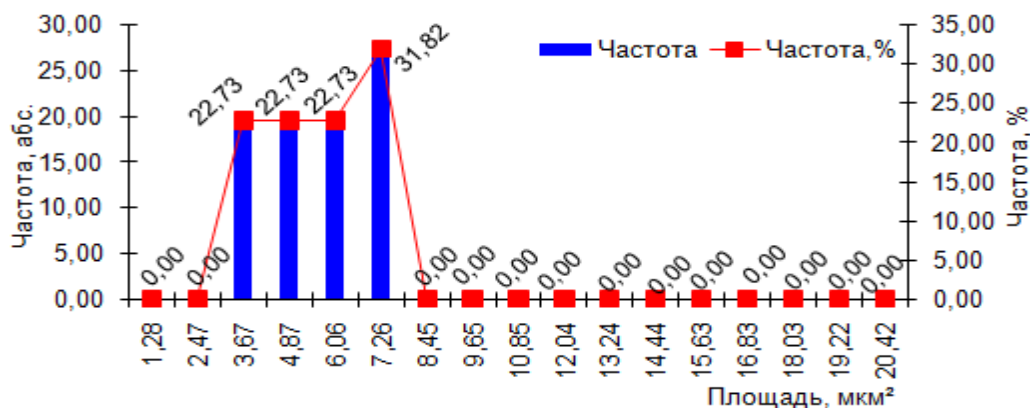


Рисунок 43. Распределение площадей просветов проксимальных канальцев эмбрионов 9 суток 12 часов рс.

Таблица 2.

### Результаты морфометрии проксимальных канальцев

Стадия развития	Возраст эмбриона, (сутки/часы)	Площадь канальца				Площадь просвета				Площадь эпителия			
		$X_{cp} \pm Sx$ (мкм <sup>2</sup> )	$\sigma$	P, степень значимости различий	% прироста	$X_{cp} \pm Sx$ (мкм <sup>2</sup> )	$\sigma$	P, степень значимости различий	% прироста	$X_{cp} \pm Sx$ (мкм <sup>2</sup> )	$\sigma$	P, степень значимости различий	% прироста
13	9/6	358,34±7,92	70,44			8,47±0,24	2,10			349,88±7,73	68,70		
14	9/12	374,26±11,97*	66,64	<0,001	4,44	5,09±0,23*	1,28	<0,001	-39,91	369,17±11,87	66,07	0,128	5,51
	9/18	393,59±9,82*	44,98	<0,001	5,16	5,10±0,39	1,78	0,517	0,20	388,49±9,54*	43,71	<0,001	5,23
15	10/0	366,58±11,90*	54,54	<0,001	-6,79	5,31±0,32	1,48	0,019	4,12	361,27±11,89*	54,47	<0,001	-7,01
	10/6	321,17±17,32*	94,87	<0,001	-12,46	6,77±0,36	1,95	0,002	27,50	314,40±17,47*	95,67	<0,001	-12,97
16	10/12	241,43±4,73*	46,31	<0,001	-24,83	9,75±0,32*	3,16	<0,001	44,02	231,69±4,54*	44,52	<0,001	-26,31
	10/18	187,60±3,27*	43,92	<0,001	-22,30	8,73±0,34	3,16	0,008	-10,46	178,87±2,97*	39,87	<0,001	-22,80
17	11/0	162,30±2,04*	27,31	<0,001	-13,49	8,60±0,27*	4,20	<0,001	-1,49	153,70±1,65*	23,87	<0,001	-14,70
	11/6	147,34±1,68*	21,46	<0,001	-9,22	7,37±0,28*	3,74	<0,001	-14,30	139,97±1,40*	17,93	<0,001	-8,93
	11/12	164,16±1,94*	24,85	<0,001	11,42	8,99±0,29*	3,81	<0,001	21,98	155,17±1,64*	21,06	<0,001	10,86
	11/18	160,23±1,91	24,43	0,069	-2,39	8,64±0,23	4,01	0,162	-3,89	151,59±1,52*	21,07	<0,001	-2,31
18	12/0	161,08±1,47	16,43	0,943	0,53	4,63±0,32*	2,89	<0,001	-46,41	156,45±1,22*	13,69	<0,001	3,21
	12/6	155,42±1,48	15,93	0,152	-3,51	4,57±0,26	3,03	0,870	-1,30	150,85±1,23	13,22	0,006	-3,58
19	12/12	158,44±1,65	15,97	0,152	1,94	5,47±0,30	2,76	0,005	19,69	152,97±1,58	15,33	0,297	1,41
	12/18	156,84±2,10	20,77	0,699	-1,01	4,86±0,25	2,89	0,179	-11,15	151,98±1,99	19,66	0,894	-0,65
20	13/0	146,41±1,98*	19,34	<0,001	-6,65	4,61±0,31	2,51	0,247	-5,14	141,80±1,87*	18,19	<0,001	-6,70
	13/6	141,14±1,81	23,23	0,271	-3,60	5,04±0,19*	2,44	<0,001	9,33	136,10±1,63	20,88	0,009	-4,02
<b>13-20</b>	<b>9/6-13/6</b>	<b>223,31±3,41</b>				<b>6,59±0,18</b>				<b>216,73±3,35</b>			

Примечание (с 2 по 12 таблицы)  $X_{cp}$ -среднее арифметическое значение;  $\sigma$  – стандартное отклонение; \* - изменения статистически значимы в сравнении с показателем предыдущего срока эмбриогенеза (для сравнения двух независимых выборок применяли U- критерий Манна-Уитни).

У эмбрионов к 9 суткам 18 часам рс к завершению 14 стадии развития средняя площадь среза существенно возрастает ( $p \leq 0,001$ ) на 5,16% и достигает максимальной за весь срок наблюдения величины  $393,59 \pm 9,82$  мкм<sup>2</sup>.

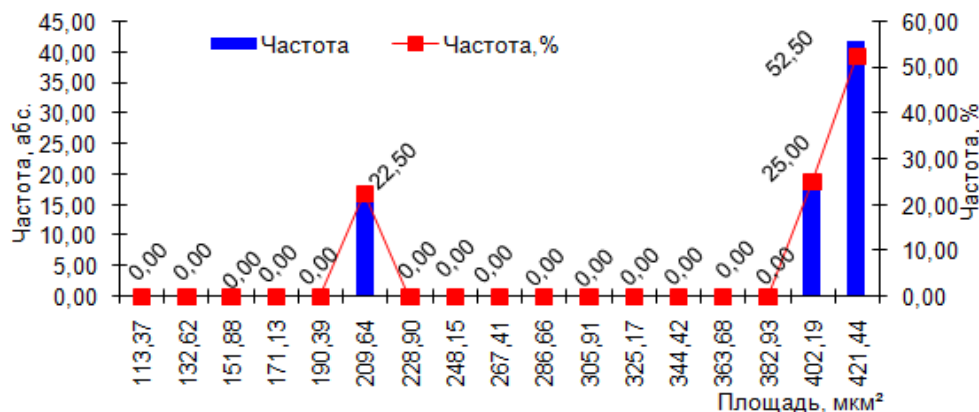


Рисунок 44. Распределение площадей эпителия проксимальных канальцев эмбрионов 9 суток 12 часов рс.

Средняя площадь эпителия канальцев увеличивается на 5,23% и достигает максимальной за все время наблюдения величины  $388,49 \pm 9,54$  мкм<sup>2</sup> ( $p \leq 0,001$ ). Минимальное значение площади -  $337,67$  мкм<sup>2</sup>, максимальное -  $545,58$  мкм<sup>2</sup>. Доля эпителия составляет 98,70%, средняя площадь просвета повысилась на 0,20% и имеет показатель  $5,10 \pm 0,39$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь -  $3,20$  мкм<sup>2</sup>, максимальная -  $8,45$  мкм<sup>2</sup>. Площади просветов, размеры которых соответствуют, границам ОИ, составляют 95,07% канальцев (рис. 45).

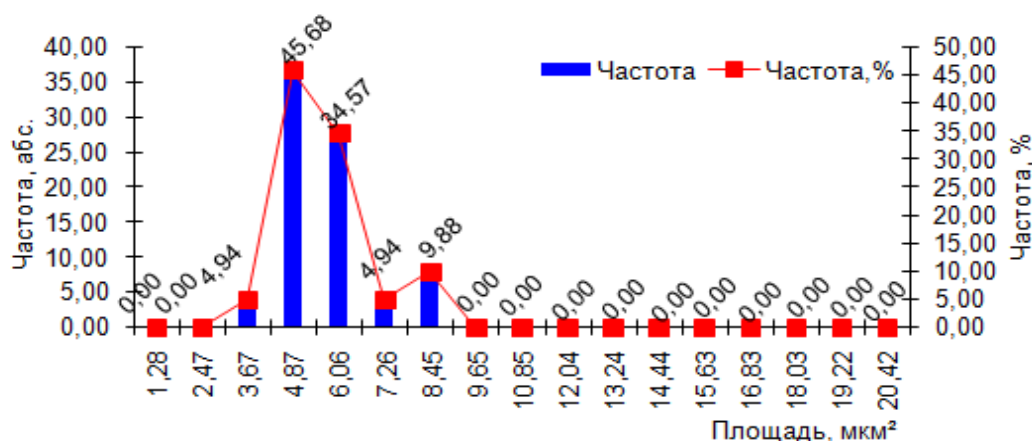


Рисунок 45. Распределение площадей просветов проксимальных канальцев эмбрионов 9 суток 18 часов рс.



### 15 стадия развития (10 суток 00 часов – 10 суток 06 часов рс)

На 15 стадии развития определяются значимые ( $p \leq 0,001$ ) изменения показателей площади среза, площади эпителия и площади просвета проксимальных канальцев. Площадь канальцев в среднем составила  $366,58 \pm 11,90$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 284,40 мкм<sup>2</sup> и максимальная 428,00 мкм<sup>2</sup>. Площадь эпителия в среднем  $361 \pm 11,89$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь 421,28 мкм<sup>2</sup> и максимальная 276,76 мкм<sup>2</sup>. Площадь просвета канальцев в среднем составила  $5,31 \pm 11,89$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 1,96 мкм<sup>2</sup> и максимальная - 7,64 мкм<sup>2</sup>. Площади просветов, размеры которых соответствуют границам ОИ, имеют 92,42% канальцев (рис. 46).

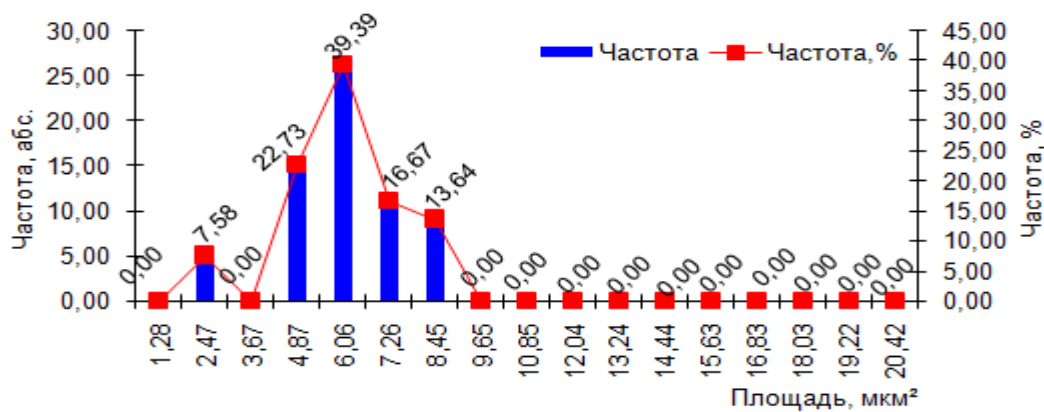


Рисунок 46. Распределение площадей просветов проксимальных канальцев эмбрионов 10 суток 00 часов рс.

### 16 стадия развития (10 суток 12 часов – 10 суток 18 часов рс)

В течение последующих шести часов развития площадь проксимальных канальцев имеет средний показатель  $321,17 \pm 17,32$ , минимальная площадь - 130,12 мкм<sup>2</sup> и максимальная - 433,13 мкм<sup>2</sup>. Наблюдается существенное ( $p \leq 0,001$ ) снижение параметров площадей канальцев по сравнению с предыдущим сроком развития на 12,46%. Площадь просветов имеют показатель в среднем  $6,77 \pm 0,36$  мкм<sup>2</sup>, при статистически значимом увеличении размера площадей просветов на 27,50% ( $p \leq 0,002$ ). Площади эпителия имеют среднее значение  $314,40 \pm 17,47$  мкм<sup>2</sup>, также отмечается существенное снижение

эпителия по сравнению с 10 сутками рс на 12,97% ( $p \leq 0,001$ ). Пределы минимального значения площади составляют 125,41 мкм<sup>2</sup> и максимального - 427,06 мкм<sup>2</sup>. Доля эпителия имеет показатель 97,04%, а каналцы, имеющие площадь, которая соответствует величинам ОИ, - 77,92% (рис.47). Площади эпителия в границах величин ОИ имеют 62,34% каналцев (рис. 48).

В последующем к 10 суткам 12 часам рс наблюдается значимое ( $p \leq 0,001$ ) изменение площадей срезов, просвета и эпителия проксимальных каналцев. Средняя площадь проксимальных каналцев составила  $241,43 \pm 4,73$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь 207,54 и максимальная 422,52 мкм<sup>2</sup>.

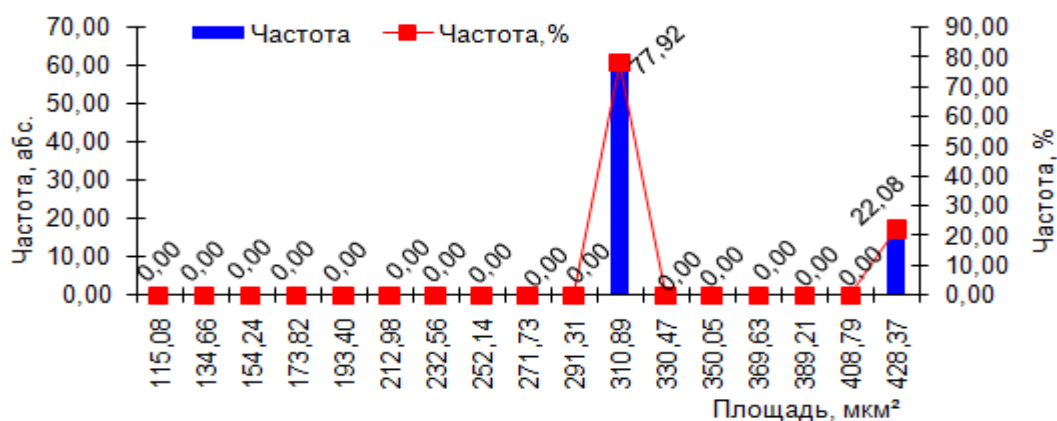


Рисунок 47. Распределение площадей срезов проксимальных каналцев эмбрионов 10 суток 06 часов рс.

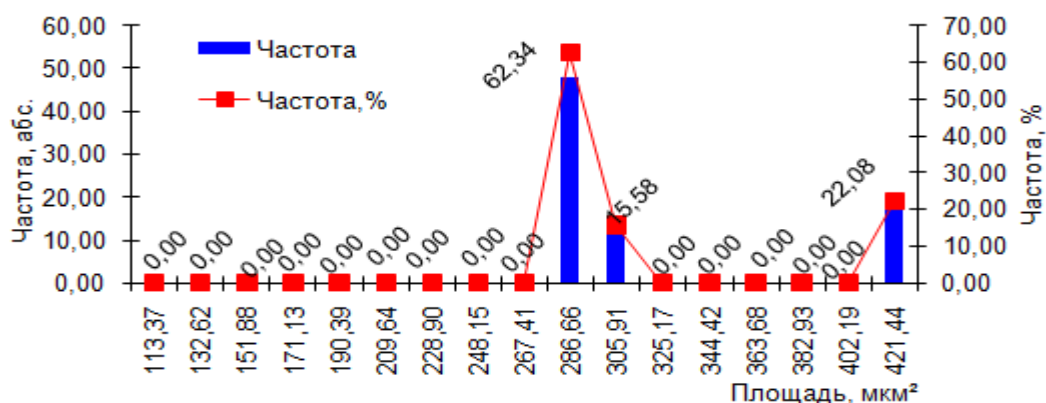


Рисунок 48. Распределение площадей эпителия проксимальных каналцев эмбрионов 10 суток 06 часов рс.

Площадь просвета каналцев, в среднем, -  $9,75 \pm 0,32$  мкм<sup>2</sup>, величины располагаются в пределах 4,01-18,85 мкм<sup>2</sup>. Доля эпителия в объеме

проксимальных канальцев занимает 95,96%. Таким образом, на сроке развития эмбриона 10 суток 12 часов pc отмечено уменьшение размеров площадей канальцев и площадей эпителия, за счет чего прослеживается возрастание величины площади просвета канальца.

К 10 суткам 18 часам pc в мезонефросе отмечено существенное уменьшение размеров ( $p \leq 0,001$ ) площадей проксимальных канальцев в сравнении с предыдущим сроком развития на 22,30%, средние значения их достигают величины  $187,60 \pm 3,27$  мкм<sup>2</sup>, при минимальной площади - 116,84 мкм<sup>2</sup> и максимальной - 279,52 мкм<sup>2</sup>. Величина просвета канальцев имеет средний показатель  $8,73 \pm 0,34$  мкм<sup>2</sup>, при этом наблюдается уменьшение этого показателя на 10,46%. Доля просвета в объеме проксимальных канальцев увеличилась и составила 4,65%. Средний показатель величины площади эпителия достигает  $178,87 \pm 2,97$  мкм<sup>2</sup> при существенном снижении на 22,80% ( $p \leq 0,001$ ). Минимальная площадь составляет 114,38 мкм<sup>2</sup>, максимальная - 259,90 мкм<sup>2</sup>.

В последующем в течение 17 – 19 стадий характер динамики морфометрических показателей мезонефронов меняется в сравнении с предыдущими стадиями.

### **17 стадия развития (11 суток 00 часов – 11 суток 18 часов pc)**

У эмбрионов к 11 суткам 00 часов pc величины проксимальных канальцев первичной почки существенно уменьшились в сравнении с предыдущим на 13,49%, достигли величины  $162,30 \pm 2,04$  мкм<sup>2</sup> ( $p \leq 0,001$ ), минимальное значение площади - 100,59 мкм<sup>2</sup> и максимальное - 216,31 мкм<sup>2</sup>, соответственно. Площадь просвета снижается на 1,49% и равна  $8,60 \pm 0,27$  мкм<sup>2</sup> ( $p \leq 0,001$ ), границы минимальной и максимальной площадей составляют 0,40 мкм<sup>2</sup> и 14,38 мкм<sup>2</sup>, соответственно. Средняя площадь эпителия проксимального отдела составляет  $153,70 \pm 1,65$  мкм<sup>2</sup>, при статистически значимом ( $p \leq 0,001$ ) снижении на 14,70%. Минимальное значение - 98,51 мкм<sup>2</sup>, максимальное - 202,40 мкм<sup>2</sup>. Выявлено снижение доли эпителия в сравнении с предыдущим сроком. Наибольшее число канальцев – 85,15% имеют площади, соответствующие величинам ОИ (рис. 49).

Канальцы с площадями просветов, которые соответствуют границам ОИ, составили 58,69% (рис. 50). Площади эпителия в пределах ОИ имеют 88,65% канальцев (рис. 51).

К 11 суткам 6 часам рс в мезонефросе происходит уменьшение размеров проксимальных канальцев: площади канальцев на 9,22% ( $p \leq 0,001$ ), площади просвета на 14,30% ( $p \leq 0,001$ ) и площади эпителия на 8,93% ( $p \leq 0,001$ ). Среднее показатели площадей канальцев, просветов, эпителия достигают значения:  $147,34 \pm 1,68$  мкм<sup>2</sup>,  $7,37 \pm 0,28$  мкм<sup>2</sup>,  $139,97 \pm 1,40$  мкм<sup>2</sup>, соответственно. Минимальное значение площади канальцев составили 101,66 мкм<sup>2</sup>, максимальное - 193,74 мкм<sup>2</sup>.

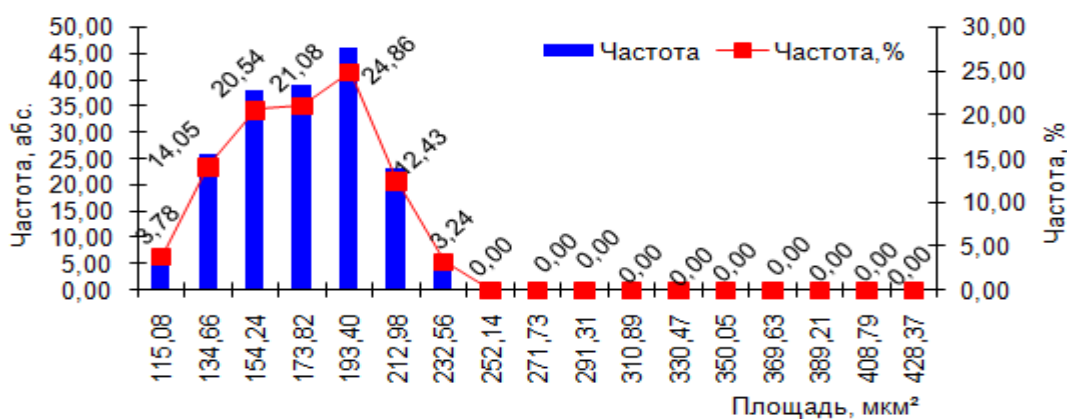


Рисунок 49. Распределение площадей срезов проксимальных канальцев эмбрионов 11 суток 00 часов рс.

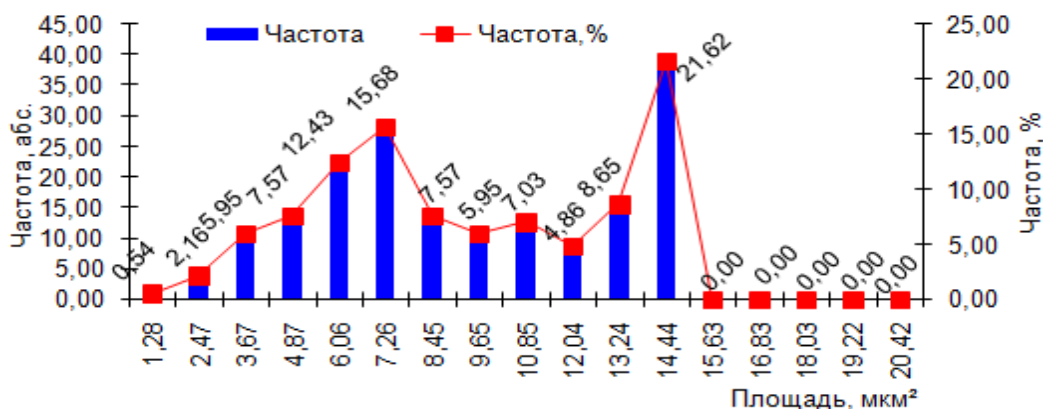


Рисунок 50. Распределение площадей просветов проксимальных канальцев эмбрионов 11 суток 00 часов рс.

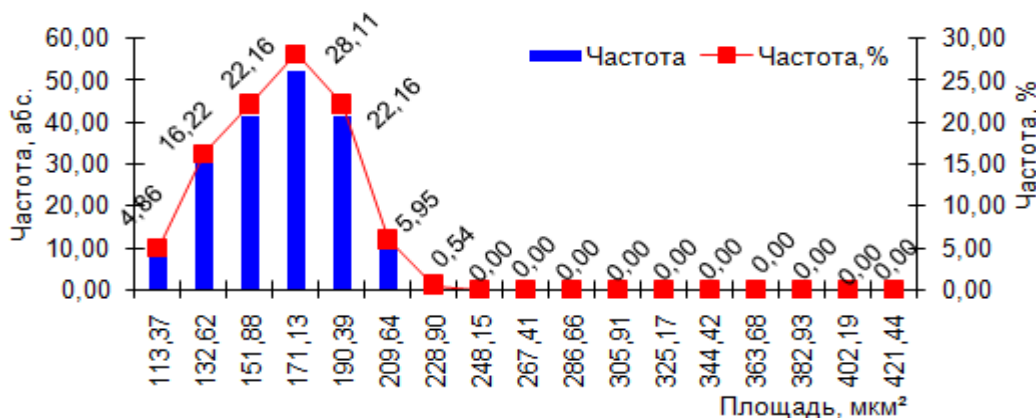


Рисунок 51. Распределение площадей эпителия проксимальных канальцев эмбрионов 11 суток 00 часов рс.

Минимальное значение площади просвета - 0,88 мкм<sup>2</sup>, максимальное - 17,56 мкм<sup>2</sup>. Минимальное и максимальное значения площади эпителия - 100,45 и 178,41 мкм<sup>2</sup>, соответственно. Наибольшее число канальцев – более 50%, имеют площади, соответствующие величинам ОИ (рис. 52). Площади просветов, размеры которых соответствуют границам ОИ, имеют 71,65% канальцев (рис. 53). Площади эпителия в пределах ОИ имеют 69,51% канальцев (рис.54).

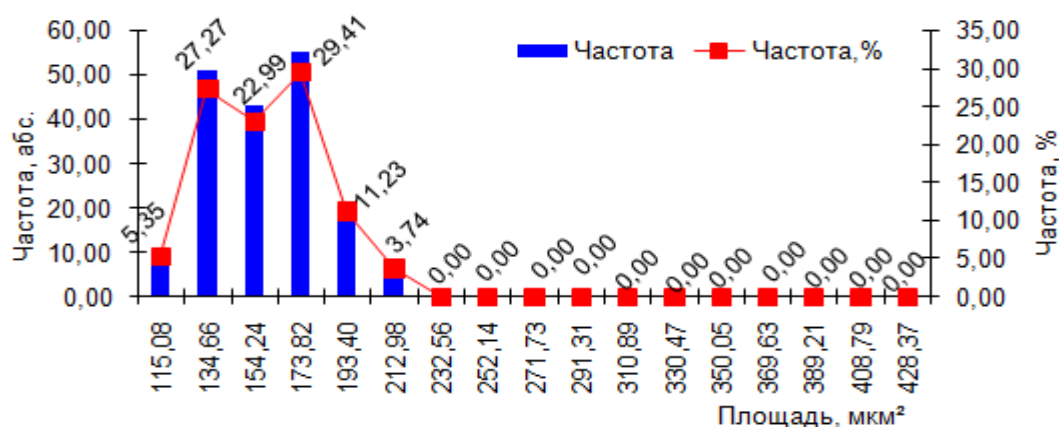


Рисунок 52. Распределение площадей срезов проксимальных канальцев эмбрионов 11 суток 06 часов рс.

У эмбрионов к 11 суткам 12 часам рс средний показатель площади проксимальных канальцев в первичной почке составил  $164,16 \pm 1,94$  мкм<sup>2</sup> при росте на 11,42%, минимальная площадь - 105,99 мкм<sup>2</sup>, максимальная - 207,54

мкм<sup>2</sup>, соответственно. Площадь просвета возросла на 21,98% и достигла 8,99±0,29 мкм<sup>2</sup>.

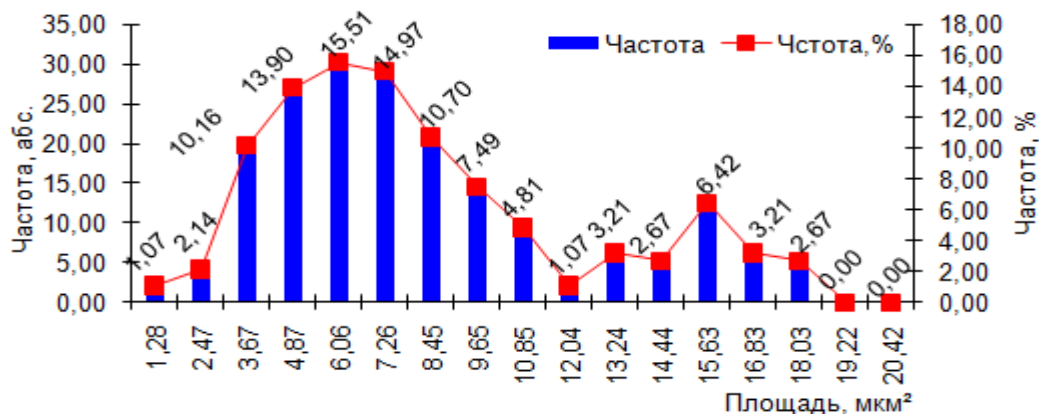


Рисунок 53. Распределение площадей просветов проксимальных канальцев эмбрионов 11 суток 06 часов рс.

Показатель минимального значения - 0,85 мкм<sup>2</sup>, максимального - 15,34 мкм<sup>2</sup>, соответственно. Величина эпителиального пласта увеличилась на 10,86% и достигла среднего показателя 155,17±1,64 ( $p \leq 0,001$ ). Границы его минимального значения составили 105,03 мкм<sup>2</sup> и максимального - 192,21 мкм<sup>2</sup>.

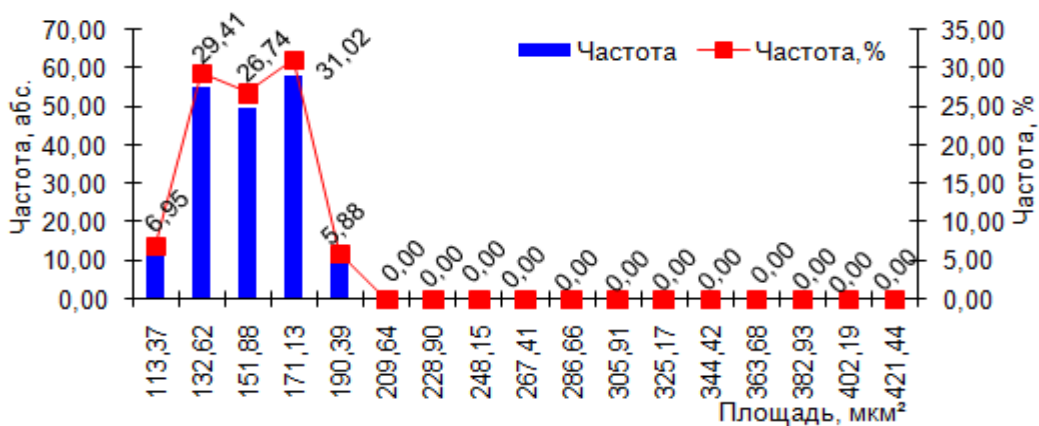


Рисунок 54. Распределение площадей эпителия проксимальных канальцев эмбрионов 11 суток 06 часов рс.

Большинство канальцев (84,23%) имеют площади в пределах ОИ (рис. 55). Канальцы с площадями просветов, которые соответствуют границам ОИ, составили 57,60% (рис. 56), а канальцы имеющие площади эпителия, соответствующие границам ОИ, - 86,95% (рис. 57).

В дальнейшем у эмбрионов 11 суток 18 часов рс в сравнении 11 сутками 12 часами происходит значимое снижение ( $p \leq 0,001$ ) площади эпителия канальцев нефрона - 2,31%. Отличия между средними площадями среза канальца и просветов канальца в 11 суток 12 часов рс и 11 суток 18 часов рс статистически незначимы. Наибольшее число канальцев – 80,76% имеют площади в пределах ОИ (рис. 58), а также 55,49% площади просветов канальцев (рис. 59). Более 50% канальцев имеют площади эпителия, которые лежат в пределах ОИ (рис. 60).

### 18 стадия развития (12 суток 00 часов – 12 суток 06 часов рс)

У эмбрионов через шестичасовой интервал на сроке 12 суток 00 часов рс наблюдается увеличение параметров площадей проксимальных канальцев первичной почки на 0,53%, которые достигли  $161,08 \pm 1,47$  мкм<sup>2</sup>, минимальное значение - 119,15 мкм<sup>2</sup> и максимальное - 196,22 мкм<sup>2</sup>.

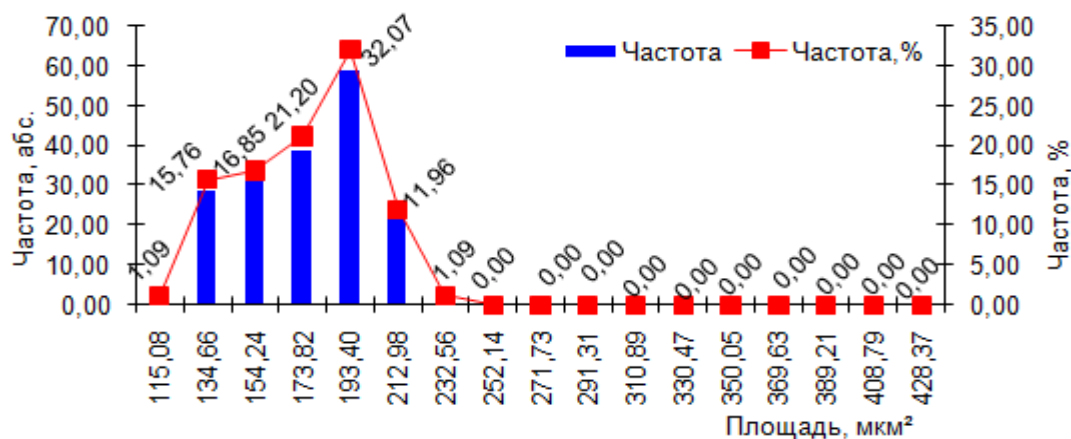


Рисунок 55. Распределение площадей срезов проксимальных канальцев эмбрионов 11 суток 12 часов рс.

Наблюдается снижение площади просвета на 46,41%. Границы минимального значения составили 0,83 мкм<sup>2</sup>, а максимального - 17,05 мкм<sup>2</sup>. Доля просвета в объеме проксимальных мезонефральных канальцев составила 2,87 %. Средняя площадь эпителия канальцев возросла на 3,21%, достигла значения  $156,45 \pm 1,22$  мкм<sup>2</sup>. Выявлены параметры минимального значения - 118,32 мкм<sup>2</sup>, максимального - 179,87 мкм<sup>2</sup>, соответственно.



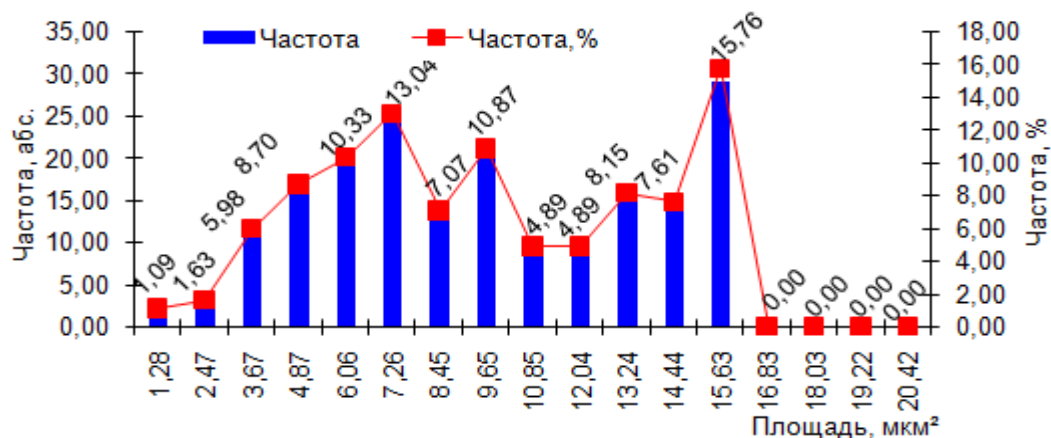


Рисунок 56. Распределение площадей просветов проксимальных канальцев эмбрионов 11 суток 12 часов рс.

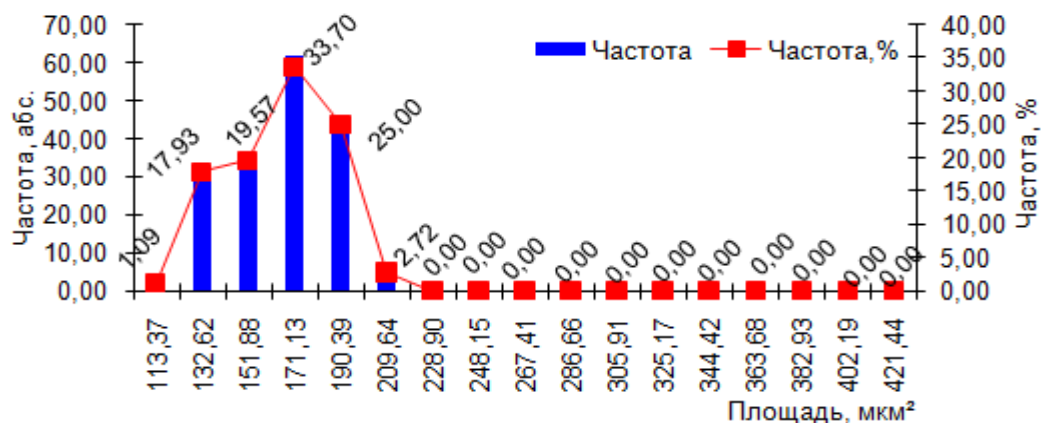


Рисунок 57. Распределение площадей эпителия проксимальных канальцев эмбрионов 11 суток 12 часов рс.

Наибольшее число канальцев (97,61%) имеют площади в пределах ОИ (рис. 61), а канальцы с площадями просветов - 66,66% (рис. 62). В пределах ОИ имеют площади сечения эпителия 98,41% канальцев (рис. 63).

Проксимальные канальцы мезонефронов у эмбрионов 12 суток 6 часов рс имеют среднюю площадь среза  $155,42 \pm 1,48$  мкм<sup>2</sup>, минимальное значение площади 132,87 мкм<sup>2</sup>, максимальное значение 199,21 мкм<sup>2</sup>. 97,43% канальцев имеют площадь в пределах ОИ, 2,57% канальцев имеют площади среза меньше, чем ОИ (рис. 64).



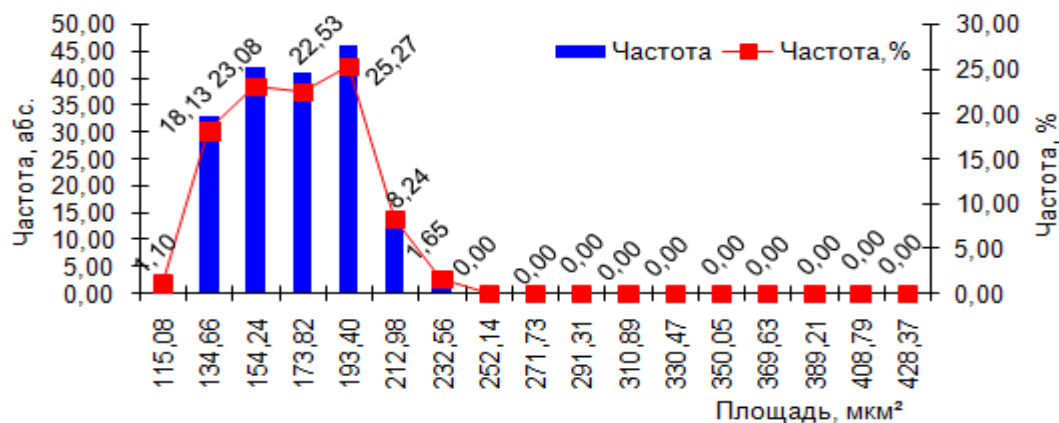


Рисунок 58. Распределение площадей срезов проксимальных канальцев эмбрионов 11 суток 18 часов рс.

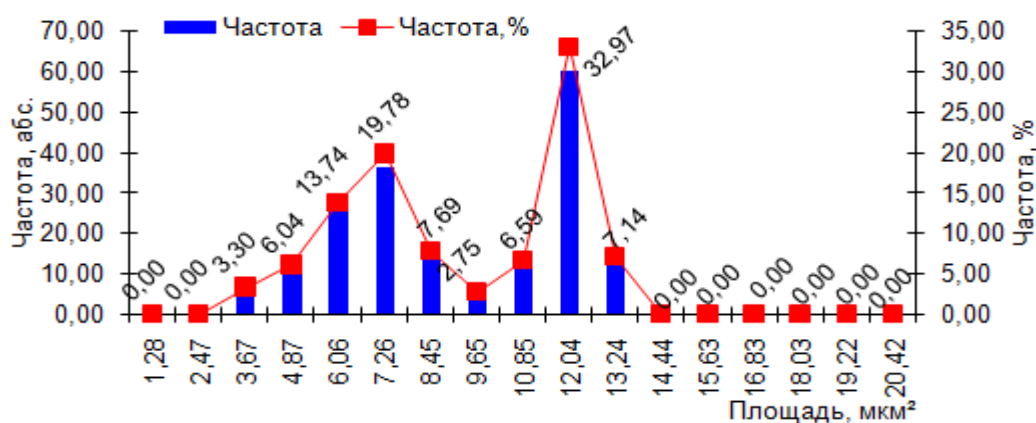


Рисунок 59. Распределение площадей просветов проксимальных канальцев эмбрионов 11 суток 18 часов рс.

Площадь просвета канальцев в среднем составляет  $4,57 \pm 0,26$  мкм<sup>2</sup>, величины располагаются в пределах 0,97 - 14,18 мкм<sup>2</sup>. В пределах ОИ имеют площади 64,95% просветов канальцев, 35,05% просветов имеют площади меньше ОИ (рис 65).

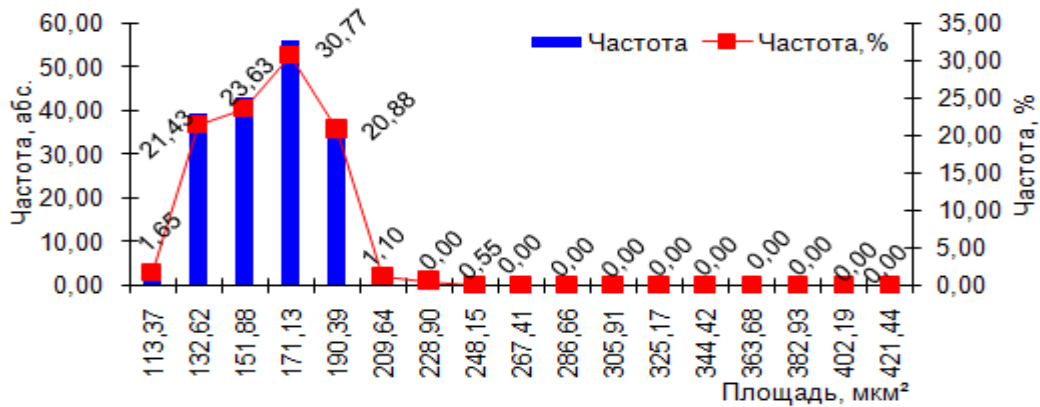


Рисунок 60. Распределение площадей эпителия проксимальных канальцев эмбрионов 11 суток 18 часов рс.

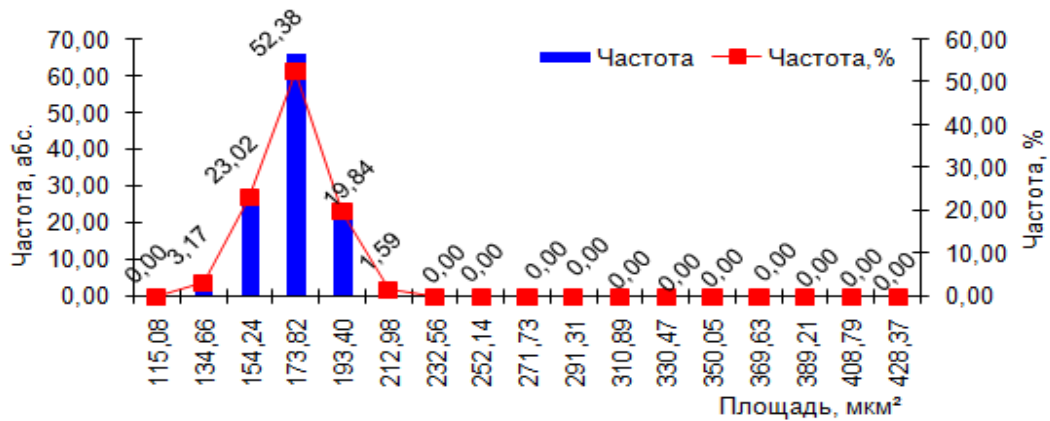


Рисунок 61. Распределение площадей срезов проксимальных канальцев эмбрионов 12 суток 00 часов рс.

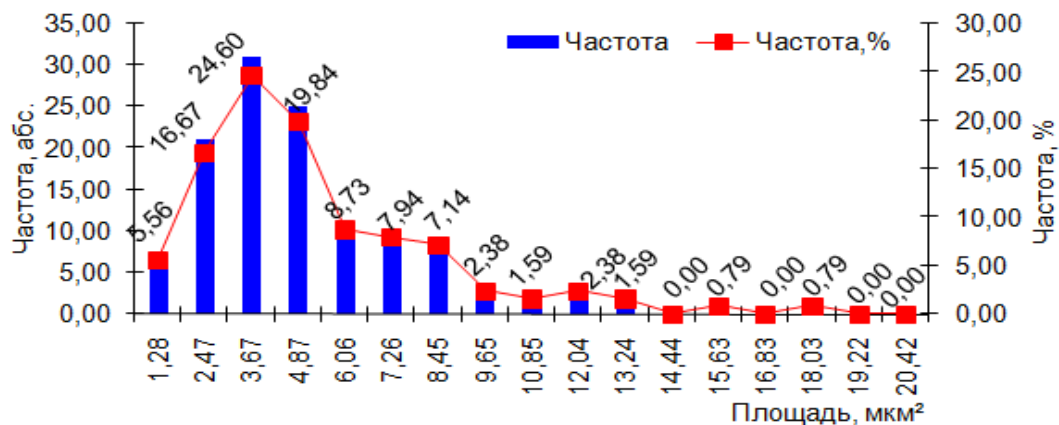


Рисунок 62. Распределение площадей просветов проксимальных канальцев эмбрионов 12 суток 00 часов рс.

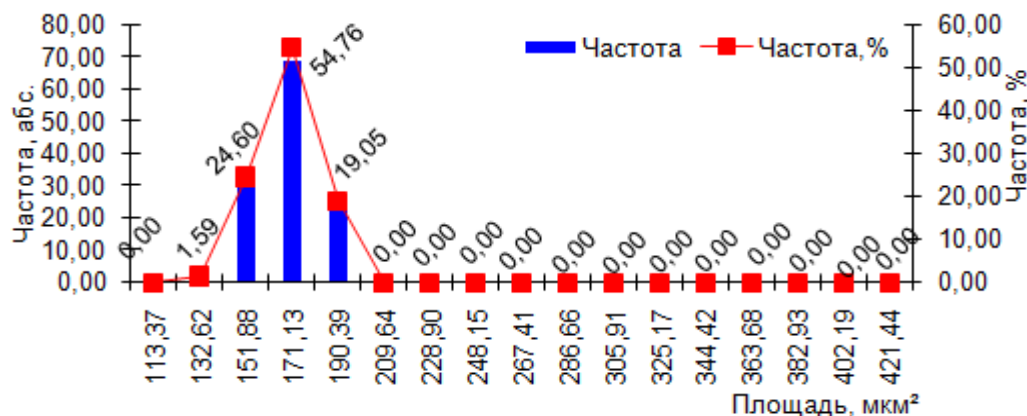


Рисунок 63. Распределение площадей эпителия проксимальных канальцев эмбрионов 12 суток 00 часов рс.

Площади эпителия канальцев, в среднем, -  $150,84 \pm 1,23$  мкм<sup>2</sup>, величины располагаются в границах 131,90 - 185,03 мкм<sup>2</sup>. Доли просвета и эпителия в составе проксимальных канальцев у эмбрионов 12 суток 6 часов рс составляют 2,94% и 97,06%, соответственно.

#### 19 стадия развития (12 суток 12 часов – 12 суток 18 часов рс)

Площади сечений проксимальных канальцев к 12 суткам 12 часам увеличиваются на 1,94 % по сравнению с канальцами в 12 суток 6 часов и в среднем составляет  $158,44 \pm 1,65$  мкм<sup>2</sup>. Прирост средней площади канальцев, обусловлен присутствием 98,94% крупных канальцев, площадь среза которых располагается в интервале 132,67 - 197,21 мкм<sup>2</sup>. В сравнении с предыдущим сроком увеличивается число канальцев, площадь которых лежит в пределах ОИ с 97,43% до 98,94%.

Отмечено статистически значимое ( $p \leq 0,005$ ) возрастание параметров площадей просветов на 19,69% и достижение величины  $5,47 \pm 0,30$  мкм<sup>2</sup>, при минимальном значении - 0,08 мкм<sup>2</sup>, максимальном - 20,02 мкм<sup>2</sup>. Число канальцев, площади просвета которых располагаются в пределах ОИ, увеличивается до 77,89% (рис. 66).

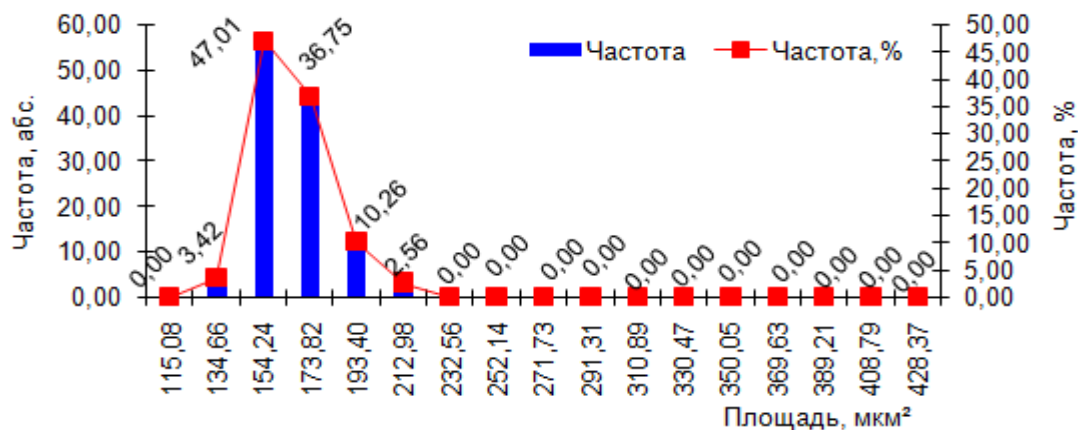


Рисунок 64. Распределение площадей срезов проксимальных канальцев эмбрионов 12 суток 06 часов рс.

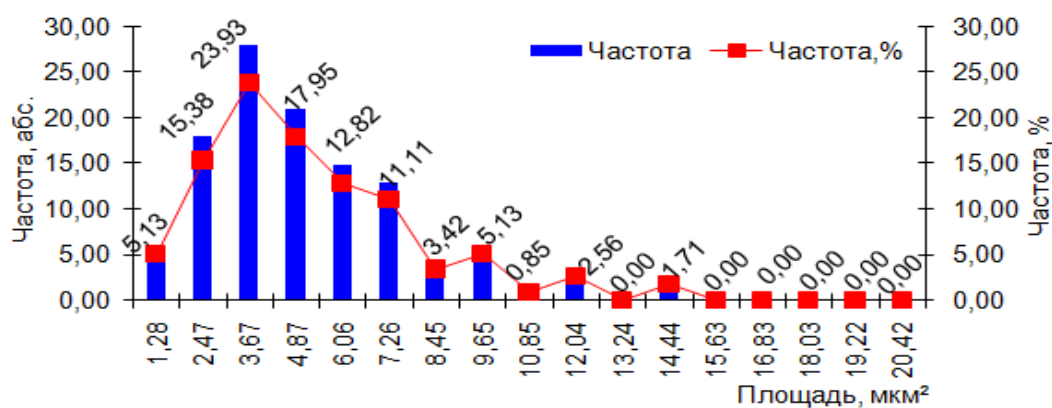


Рисунок 65. Распределение площадей просветов проксимальных канальцев эмбрионов 12 суток 06 часов рс.

Площадь эпителия проксимальных канальцев к 12 суткам 12 часам увеличивается в сравнении с площадью эпителия канальцев в 12 суток 6 часов рс на 1,41% и в среднем его показатель достиг  $152,97 \pm 1,58$  мкм<sup>2</sup>. Наблюдается снижение до 98,94% числа канальцев, имеющих площади эпителия в пределах ОИ, но при этом появляются канальцы, площади которых превышают ОИ, они составляют 1,06% (рис. 67). Доля просвета в объеме канальцев составляет 3,45%, доля эпителия - 96,55%. Отмечено статистически значимое ( $p \leq 0,005$ ) возрастание параметров площадей просветов на 19,69% и достижение величины  $5,47 \pm 0,30$  мкм<sup>2</sup>, при минимальном значении - 0,08 мкм<sup>2</sup>, максимальном - 20,02 мкм<sup>2</sup>.

У эмбрионов 12 суток 18 часов рс изменения площадей проксимальных канальцев статистически не достоверны.

Площадь сечения канальцев в среднем составляет  $156,84 \pm 2,10$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 115,12 мкм<sup>2</sup>, максимальная - 196,71 мкм<sup>2</sup>. Площадь просветов проксимальных канальцев в среднем составляет  $4,86 \pm 0,25$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 0,79 мкм<sup>2</sup>, максимальная - 11,70 мкм<sup>2</sup>. Площадь эпителия проксимальных канальцев в среднем составляет  $151,98 \pm 1,99$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 111,39 мкм<sup>2</sup>, максимальная - 189,56 мкм<sup>2</sup>. Канальцы 85,85% имеют площади сечения в пределах ОИ (рис. 68). Канальцы с площадями просветов, которые соответствуют границам ОИ, имеют 71,71% (рис. 69). Площади эпителия, параметры которых соответствуют границам ОИ, имеют 81,81% канальцев (рис. 70).

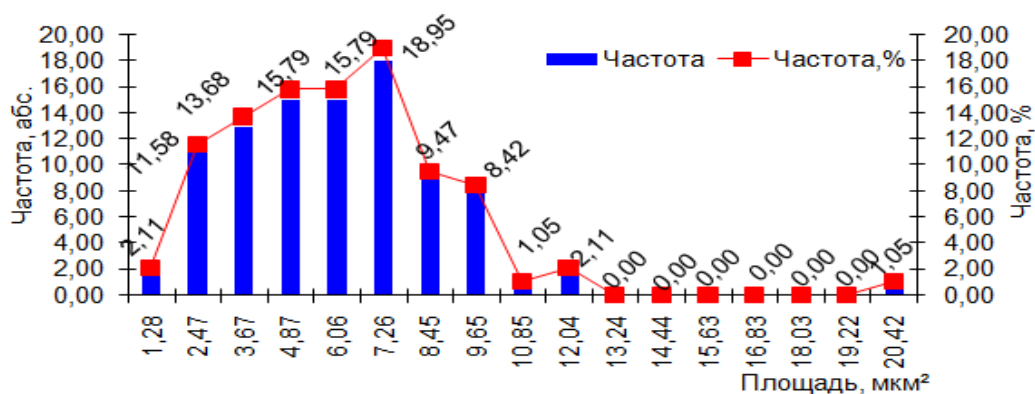


Рисунок 66. Распределение площадей просветов проксимальных канальцев эмбрионов 12 суток 12 часов рс.

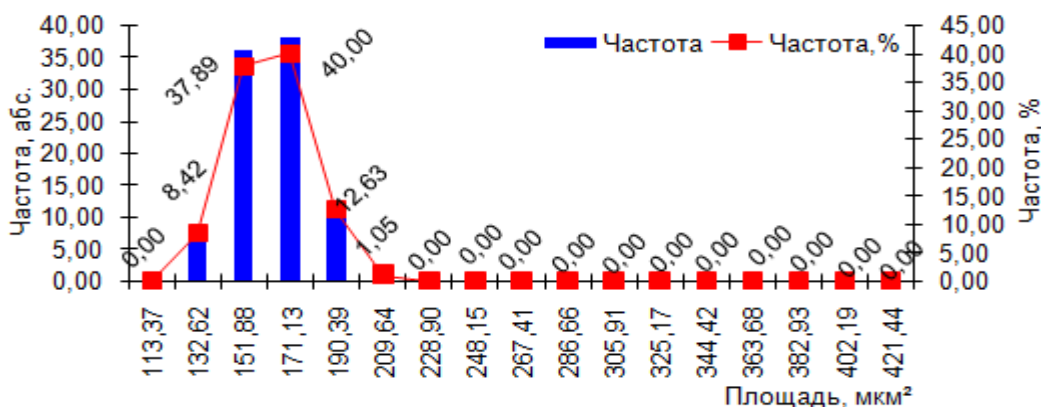


Рисунок 67. Распределение площадей эпителия проксимальных канальцев эмбрионов 12 суток 12 часов рс.

## 20 стадия развития (13 суток 00 часов – 13 суток 06 часов рс)

У эмбрионов 13 суток 00 часов рс статистически значимо изменяются площади сечения ( $p \leq 0,001$ ) и эпителия ( $p \leq 0,001$ ) проксимальных канальцев, изменение средних площадей просветов канальцев незначимы. Прироста средних площадей сечений, канальцев, просветов и эпителия не выявлено.

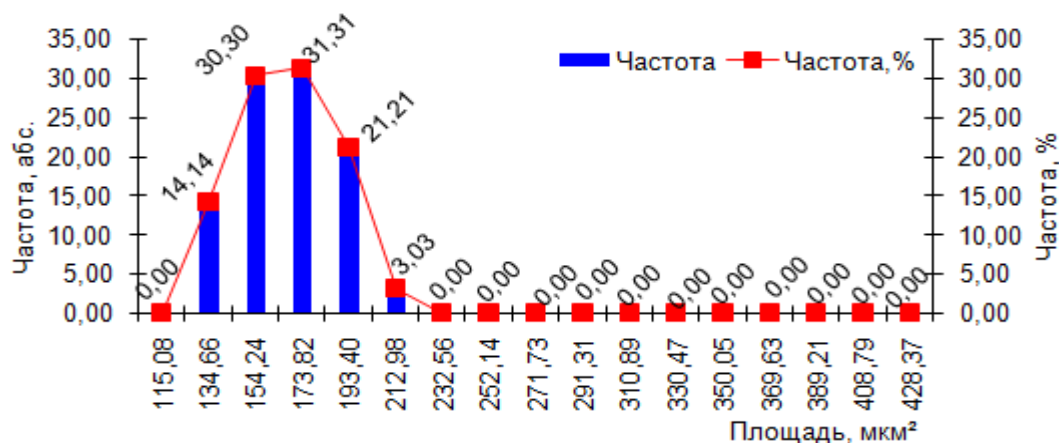


Рисунок 68. Распределение площадей срезов проксимальных канальцев эмбрионов 12 суток 18 часов рс.

Площадь сечения проксимальных канальцев в среднем составляет  $146,41 \pm 1,98$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь – 115,12 мкм<sup>2</sup>, максимальная – 197,96 мкм<sup>2</sup>. Площадь просвета канальцев в среднем имеет значение  $4,61 \pm 0,31$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь – 0,11 мкм<sup>2</sup>, максимальная – 11,70 мкм<sup>2</sup>. Средняя площадь эпителия проксимальных канальцев равна  $141,80 \pm 1,87$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 111,35 мкм<sup>2</sup>, максимальная - 187,78 мкм<sup>2</sup>.

По сравнению с эмбрионами 12 суток 18 часов рс число канальцев, площади сечения которых меньше ОИ, увеличилось с 13,14 % до 28,28%. Площади 58,33% просветов находятся в пределах ОИ, 41,67% просветов канальцев больше величин ОИ (рис. 71). В пределах ОИ имеют площади сечений более 72,92%, что меньше, чем у эмбрионов 12 суток 18 часов (89,89%) (рис. 72).

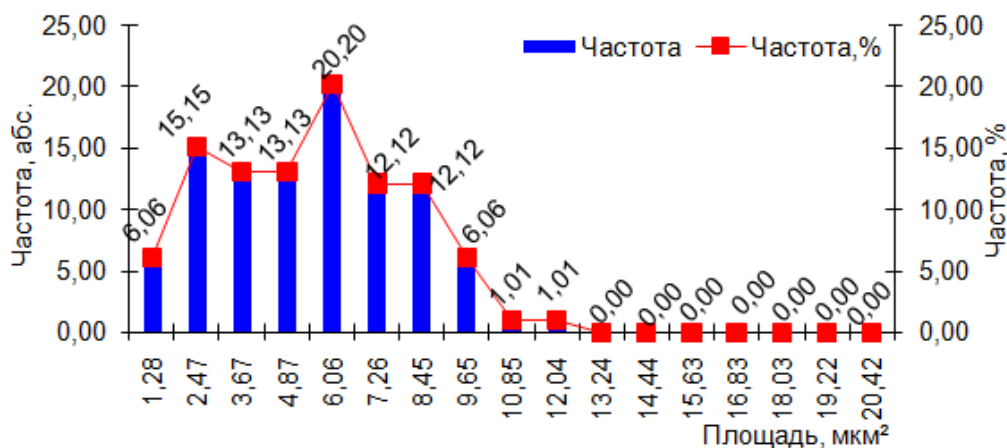


Рисунок 69. Распределение площадей просветов проксимальных канальцев эмбрионов 12 суток 18 часов рс.

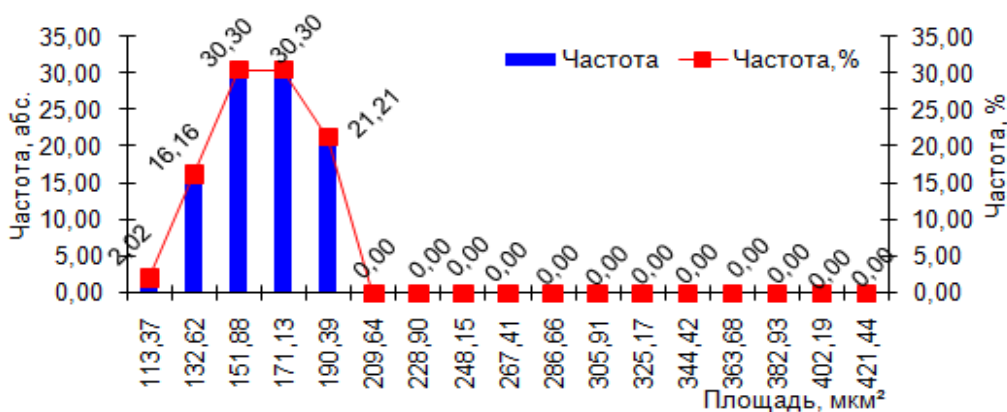


Рисунок 70. Распределение площадей эпителия проксимальных канальцев эмбрионов 12 суток 18 часов рс.

У эмбрионов 13 суток 06 часов рс по сравнению с эмбрионами 13 суток 00 часов изменяются площади сечения, просветов и эпителия проксимального отдела мезонефрона первичной почки. Средняя площадь сечения проксимального канальца составляет  $141,14 \pm 1,81$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь -  $95,50$  мкм<sup>2</sup>, и максимальная -  $196,96$  мкм<sup>2</sup>. Наибольшую долю составляют канальцы (67,93%), площади сечений которых меньше ОИ (рис. 73). Доля канальцев, имеющих площадь сечения в пределах ОИ, по сравнению с эмбрионами 13 суток 00 часов рс уменьшилась с 72,91% до 67,93%. Площадь просвета проксимального канальца в среднем составляет  $5,04 \pm 0,19$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь -  $1,39$  мкм<sup>2</sup>, максимальная -  $9,84$  мкм<sup>2</sup>. Площади 76,08%



просветов канальцев находятся в пределах ОИ, 23,92% просветов меньше величин ОИ (рис. 74).

Площадь эпителия проксимальных канальцев в среднем составляет  $136,09 \pm 1,63$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 94,12 мкм<sup>2</sup>, максимальная площадь - 187,01 мкм<sup>2</sup>. Наибольшую долю (70,65%) составляют канальцы, площади эпителия которых лежат левее ОИ (рис. 75). Доля просвета по сравнению с эмбрионами возраста 13 суток 00 часов (3,57%) увеличивается, а доля эпителия (95,43%) снизилась.

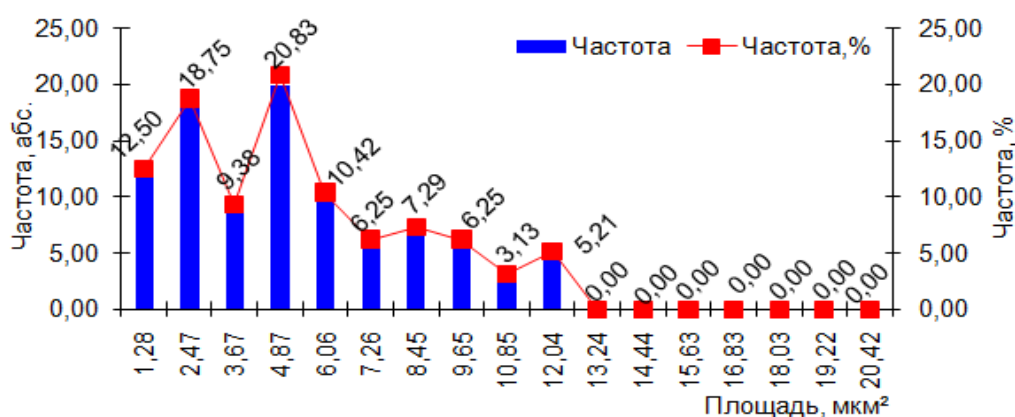


Рисунок 71. Распределение площадей просветов проксимальных канальцев эмбрионов 13 суток 00 часов рс.

У эмбрионов 13 суток 06 часов происходит уменьшение площадей сечений канальцев и эпителия, наиболее часто встречаются площади меньше ОИ.

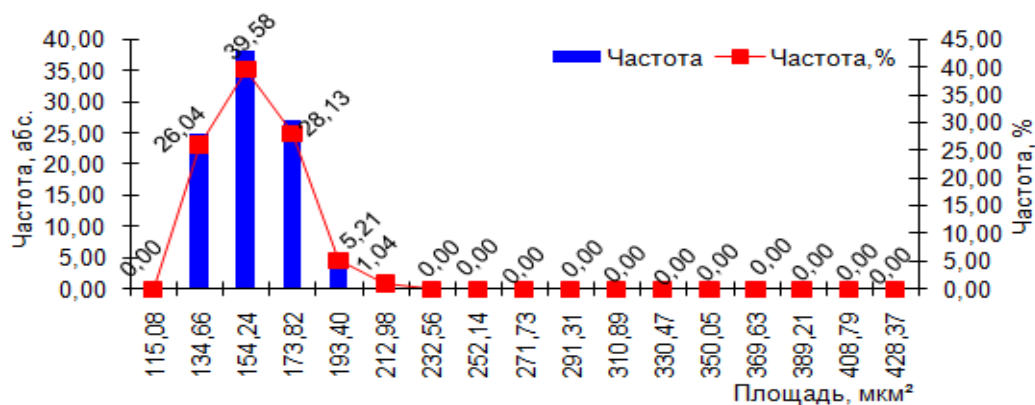


Рисунок 72. Распределение площадей срезов проксимальных канальцев эмбрионов 13 суток 00 часов рс.



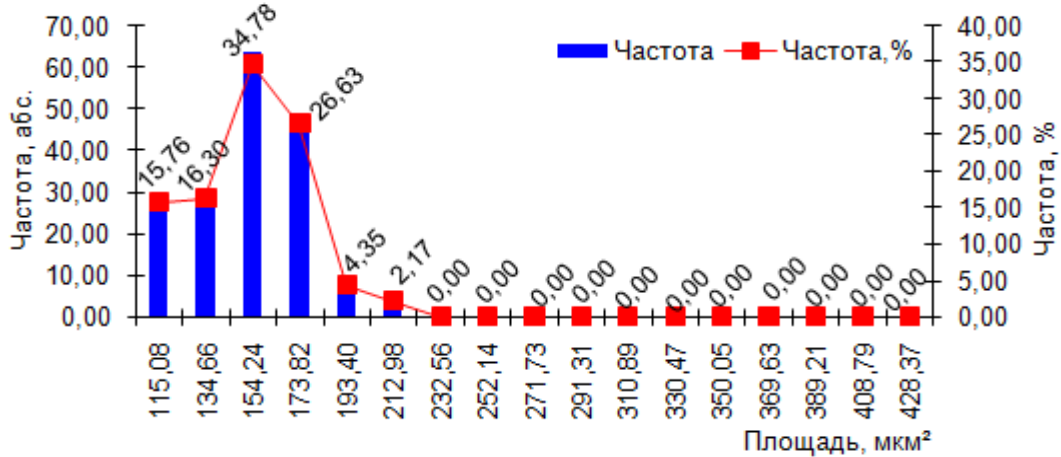


Рисунок 73. Распределение площадей срезов проксимальных канальцев эмбрионов 13 суток 06 часов рс.

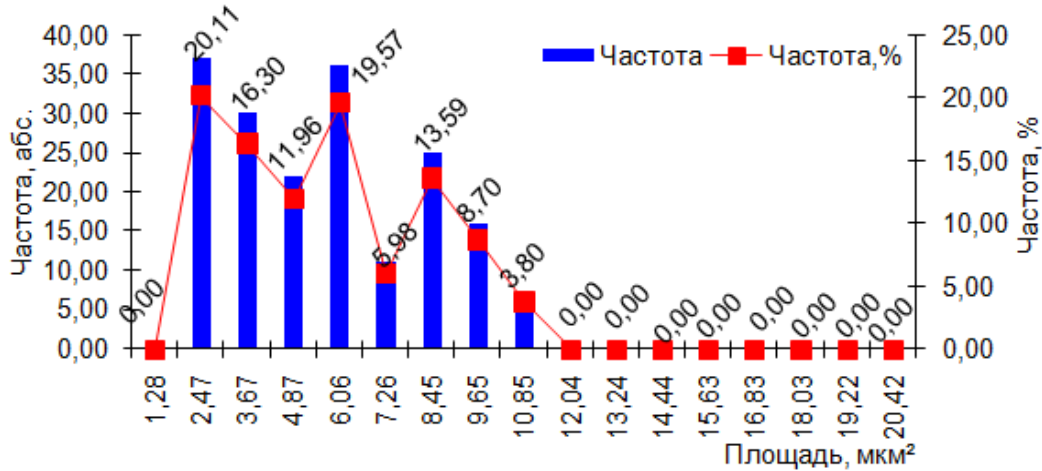


Рисунок 74. Распределение площадей просветов проксимальных канальцев эмбрионов 13 суток 06 часов рс.

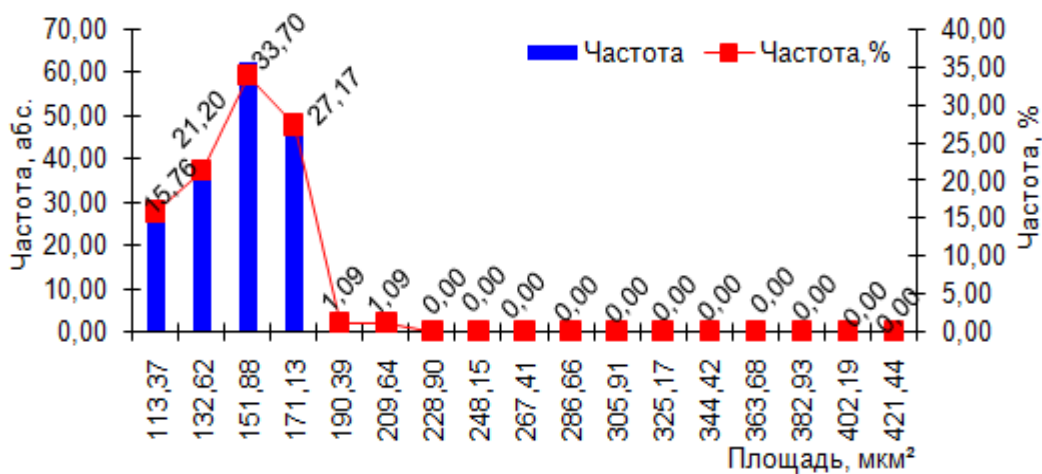


Рисунок 75. Распределение площадей эпителия проксимальных канальцев эмбрионов 13 суток 06 часов рс.

Таким образом, в результате морфометрии мезонефральных проксимальных канальцев выявлена закономерная этапность динамики величины этих структур: 1 этап (13 - 16 стадии), 2 этап (17 – 19 стадии) и 3 этап (20 стадия).

В течение I этапа при некоторой разнонаправленности колебаний показателей в целом происходит уменьшение размеров канальцев, что подтверждается уменьшением средней площади сечения проксимальных канальцев и средней площади эпителиев с  $358,34 \pm 7,92$  мкм<sup>2</sup> (9 суток 6 часов) до  $187,60 \pm 3,27$  мкм<sup>2</sup> (10 суток 18 часов) и  $349,88 \pm 7,73$  мкм<sup>2</sup> (9 суток 6 часов) до  $178,87 \pm 2,97$  мкм<sup>2</sup> (10 суток 18 часов), соответственно. Средняя площадь среза проксимальных канальцев на данном этапе -  $364,47 \pm 6,32$  мкм<sup>2</sup>, средняя площадь эпителия -  $357,66 \pm 6,22$  мкм<sup>2</sup>, средняя площадь просвета –  $6,81 \pm 0,18$  мкм<sup>2</sup>.

II этап характеризуется относительной стабильностью площади мезонефральных канальцев и некоторым уменьшением площади эпителия канальцев. Средняя площадь срезов канальцев на данном этапе составила  $162,30 \pm 2,04$  мкм<sup>2</sup>, средняя площадь эпителия –  $153,70 \pm 1,65$  мкм<sup>2</sup>. Особенностью морфометрических показателей II этапа является то, что величина просветов канальцев максимальна в сравнении с таковым показателем I и III этапов и составила  $8,60 \pm 0,27$  мкм<sup>2</sup>.

В течении III этапа происходит значимое снижение всех морфометрических показателей проксимальных канальцев: средняя площадь срезов канальцев, просветов, эпителия –  $134,42 \pm 1,69$  мкм<sup>2</sup>,  $3,81 \pm 0,19$  мкм<sup>2</sup>,  $130,61 \pm 1,58$  мкм<sup>2</sup>, соответственно.

Оценка структурных и морфометрических параметров мезонефральных канальцев позволяет прийти к заключению о наличии существенных различий между канальцами на сроках развития 9 суток 6 часов – 10 суток 6 часов и позднее 10 суток 12 часов рс. Проксимальные канальцы в период 9 суток 06 часов – 10 суток 06 часов характеризуются размерами значительно

превышающими таковые у канальцев на сроках 10 суток 12 часов и позднее. Морфогенез мезонефральных канальцев первичной почки осуществляется в кранио - каудальном направлении. На основании изложенного нами выделены две генерации мезонефральных канальцев: краниальная, существующая в период 9 суток 6 часов – 10 суток 06 часов и каудальная, существующих в период 10 суток 12 часов рс и позднее.

### **3.2.2. Морфометрическая характеристика дистальных канальцев**

Дистальные канальцы представляют собой отдел мезонефронов первичной почки, который является продолжением проксимальных отделов и либо открывается в мезонефральный канал, либо слепо заканчивается в мезенхиме. Первый вариант характерен для мезонефронов краниальной части органа, второй - для каудальной части. Дистальные канальцы характеризуются значительно меньшими размерами в сравнении с проксимальными.

В результате проведенных морфометрических исследований определены средние параметры дистальных мезонефральных канальцев мезонефронов первичной почки в динамике эмбриогенеза у сирийского хомяка на сроках от 9 суток 06 часов до 13 суток 06 часов рс, что соответствует 13 – 20 стадиям развития (табл. 3, рис. 76).

Установлено, что средняя площадь дистальных канальцев и показатели органотипического интервала в течение всего срока наблюдения составляют  $117,79 \pm 1,68$  мкм<sup>2</sup>/76,21-159,37 мкм<sup>2</sup>; средняя площадь просвета –  $1,69 \pm 0,06$  мкм<sup>2</sup>/0,21-3,16 мкм<sup>2</sup>; средняя площадь эпителия –  $116,10 \pm 1,64$  мкм<sup>2</sup>/75,47-156,74 мкм<sup>2</sup>, определены средние показатели долей просвета и эпителия дистальных канальцев.

#### **13 стадия развития (9суток 00 часов – 9 суток 06 часов рс)**

У эмбрионов возраста 9 суток 06 часов рс (13 стадия развития) дистальные канальцы имеют следующие средние показатели: площадь среза составила  $203,96 \pm 4,96$  мкм<sup>2</sup>, минимальное значение площади соответствует значению 117,41 мкм<sup>2</sup>, максимальное – 280,11 мкм<sup>2</sup>.

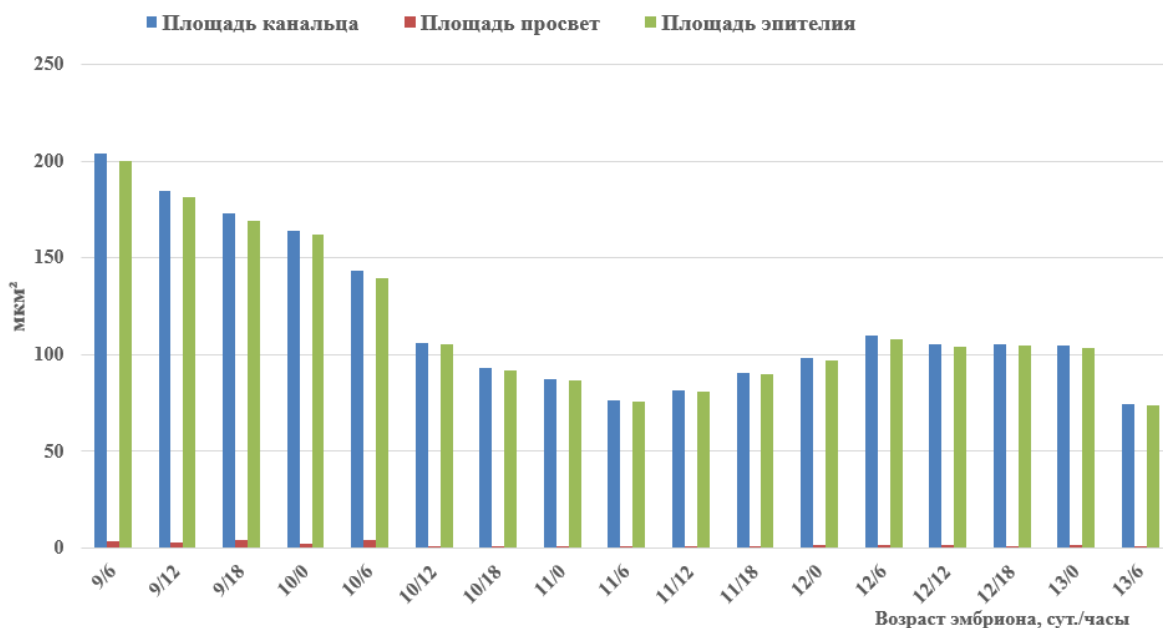


Рисунок 76. Динамика показателей площадей дистальных канальцев, просвета и эпителия.

Площади сечения в границах ОИ имеют 17% канальцев (рис. 77). Площадь просвета дистальных канальцев имеет средние показатели равные  $3,49 \pm 0,22$  мкм<sup>2</sup>. Минимальное значение составило 0,40 мкм<sup>2</sup>, максимальное – 9,34 мкм<sup>2</sup>. Площади просвета в границах ОИ имеют 53,33% канальцев (рис. 78). Средняя площадь среза эпителия дистальных канальцев достигла величины равной  $200,47 \pm 4,96$  мкм<sup>2</sup>. Параметры располагаются в пределах минимального значения - 113,15 мкм<sup>2</sup> и максимального – 274,61 мкм<sup>2</sup>. В пределах ОИ располагается 20% канальцев с площадями эпителия (рис. 79). Доля эпителия составляет 98,29%.

Таблица 3.

### Результаты морфометрии дистальных канальцев

Стадия развития	Возраст эмбриона, (сутки/часы)	Площадь канальца				Площадь просвета				Площадь эпителия			
		X±Sx (мкм)	σ	P, степень значимости различий	% прироста	X±Sx (мкм)	σ	P, степень значимости различий	% прироста	X±Sx (мкм <sup>2</sup> )	σ	P, степень значимости различий	% прироста
13	9/6	203,96±4,96	46,75			3,49±0,22	2,10			200,47±4,96	46,82		
14	9/12	184,59±3,18*	29,96	<0,001	-9,50	3,01±0,14	1,36	0,167	-13,75	181,58±3,10*	29,26	<0,001	-9,42
	9/18	172,99±3,67*	33,82	<0,001	-6,28	3,86±0,28	2,57	0,027	28,24	169,14±3,62*	33,39	<0,001	-6,85
15	10/0	164,22±2,76*	24,85	0,229	-5,07	2,25±0,22*	1,95	<0,001	-41,71	161,98±2,61	23,36	0,877	-4,23
	10/6	143,48±2,57*	24,94	<0,001	-12,63	3,94±0,22*	2,25	<0,001	75,11	139,54±2,53*	24,54	<0,001	-13,85
16	10/12	106,12±4,51*	45,07	<0,001	-26,04	0,65±0,04*	0,39	<0,001	-83,50	105,47±2,49*	44,73	<0,001	-24,12
	10/18	92,83±1,05	14,14	0,242	-12,52	1,11±0,05*	0,67	<0,001	70,77	91,72±1,01	13,49	0,144	13,04
17	11/0	87,40±1,01*	13,59	<0,001	-5,85	0,63±0,03*	0,39	<0,001	-43,24	86,77±0,98*	13,20	<0,001	-5,04
	11/6	76,20±0,78*	10,03	<0,001	-12,87	0,76±0,04*	0,48	<0,001	20,63	75,40±0,77*	9,57	<0,001	-13,06
	11/12	81,68±1,00*	12,78	<0,001	7,19	0,79±0,04	0,51	0,743	3,95	80,89±0,96*	12,32	<0,001	7,21
	11/18	90,64±1,36*	17,39	<0,001	10,97	0,72±0,04*	0,47	0,101	-8,86	89,84±1,35*	16,93	<0,001	11,18
18	12/0	98,47±1,11*	12,82	<0,001	8,64	1,41±0,08*	0,88	<0,001	95,83	97,06±1,10*	12,69	<0,001	7,93
	12/6	109,64±1,33*	12,95	<0,001	11,34	1,44±0,06	0,57	0,085	2,13	108,20±1,35*	12,91	<0,001	11,48
19	12/12	105,56±1,48*	13,79	<0,001	-3,72	1,38±0,05*	0,48	<0,001	-4,17	104,19±1,41*	13,77	<0,001	-3,71
	12/18	105,45±1,44	14,04	0,948	-0,10	0,92±0,09*	0,87	<0,001	-33,33	104,53±1,41	14,47	0,855	0,33
20	13/0	104,58±1,29	14,62	0,513	-0,83	1,41±0,05*	0,55	<0,001	53,26	103,18±1,28	9,67	0,219	-1,29
	13/6	74,58±0,76*	9,78	<0,001	-28,69	0,91±0,04*	0,51	<0,001	-35,46	73,67±0,76*	13,70	<0,001	-28,60
<b>13-20</b>	<b>9/6-13/6</b>	<b>117,79±1,68</b>				<b>1,69±0,06</b>				<b>116,10±1,64</b>			

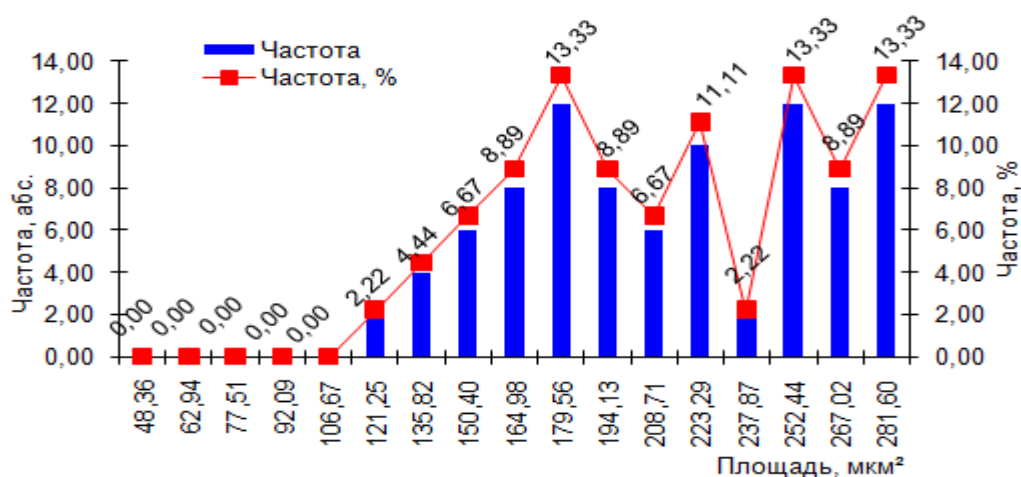


Рисунок 77. Распределение площадей срезов дистальных канальцев эмбрионов 9 суток 06 часов рс.

#### 14 стадия развития (9 суток 12 часов – 9 суток 18 часов рс)

У эмбрионов в возрасте 9 суток 12 часов рс площадь среза дистального канальца статистически значимо ( $p \leq 0,001$ ) уменьшилась в сравнении с предыдущим сроком на 9,50% и достигла  $184,59 \pm 3,18$  мкм<sup>2</sup>, при этом максимальное значение площади составило 238,76 мкм<sup>2</sup>, а минимальное – 117,22 мкм<sup>2</sup>.

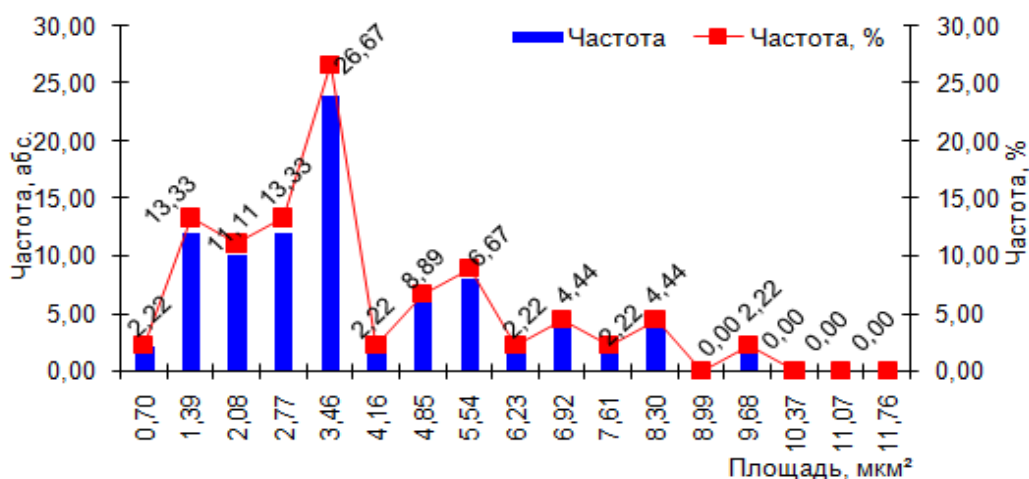


Рисунок 78. Распределение площадей просветов дистальных канальцев эмбрионов 9 суток 06 часов рс.



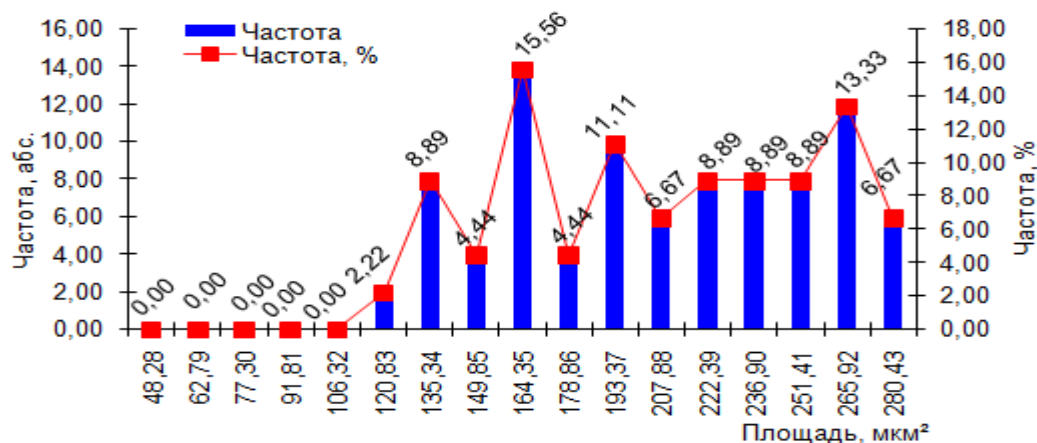


Рисунок 79. Распределение площадей эпителия дистальных канальцев эмбрионов 9 суток 06 часов рс.

Количество канальцев, имеющих площади, которые соответствуют величинам ОИ 20% (рис. 80). Изменения площадей просветов канальцев статистически незначимы.

Средний показатель площади просвета составляет  $3,01 \pm 0,14$  мкм<sup>2</sup>, минимальное значение - 1,06 мкм<sup>2</sup> и максимальное – 5,77 мкм<sup>2</sup>. Площади просветов в пределах ОИ имеют 55,55% канальцев (рис. 81).

Показатель площади сечения эпителия снизился на 9,42% и составил  $181,58 \pm 3,10$  мкм<sup>2</sup> ( $p \leq 0,001$ ). Величины располагаются в пределах минимального значения - 114,51 мкм<sup>2</sup> и максимального значения - 234,57 мкм<sup>2</sup>. Площадь эпителия в пределах ОИ имеют 13,33% канальцев (рис. 82).

К 9 суткам 18 часам рс у эмбрионов в первичной почке определяются значимые ( $p \leq 0,001$ ) изменения показателей площади среза и площади эпителия канальцев. Площадь канальцев в среднем составила  $172,99 \pm 3,67$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 119,34 мкм<sup>2</sup> и максимальная - 281,60 мкм<sup>2</sup>. Площадь эпителия в среднем составила  $169,14 \pm 3,62$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 113,83 мкм<sup>2</sup> и максимальная - 280,43 мкм<sup>2</sup>. Площадь просвета канальцев в среднем составила  $3,86 \pm 0,28$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 1,96 мкм<sup>2</sup> и максимальная - 5,64 мкм<sup>2</sup>.

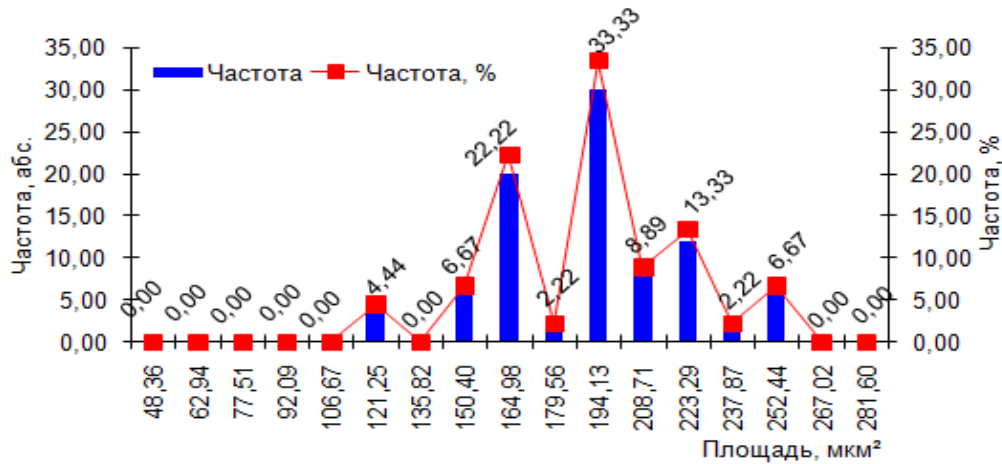


Рисунок 80. Распределение площадей срезов дистальных канальцев эмбрионов 9 суток 12 часов рс.

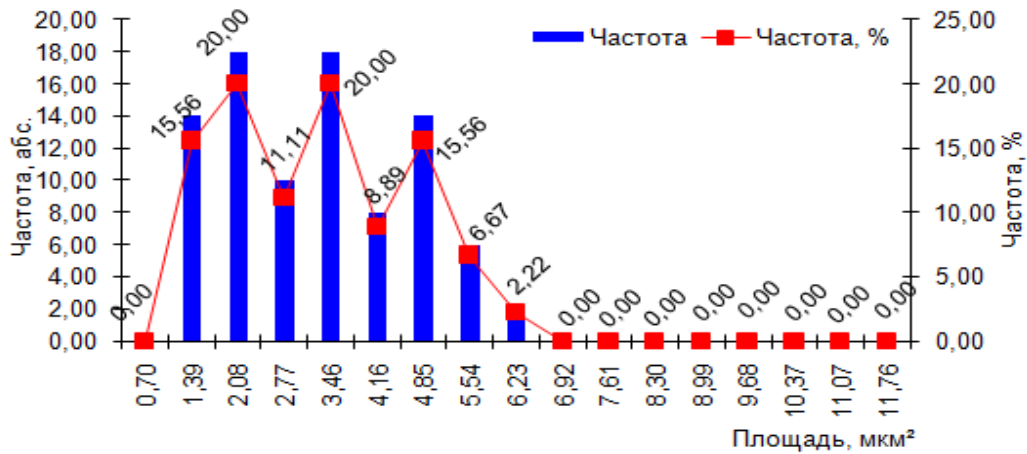


Рисунок 81. Распределение площадей просветов дистальных канальцев эмбрионов 9 суток 12 часов рс.

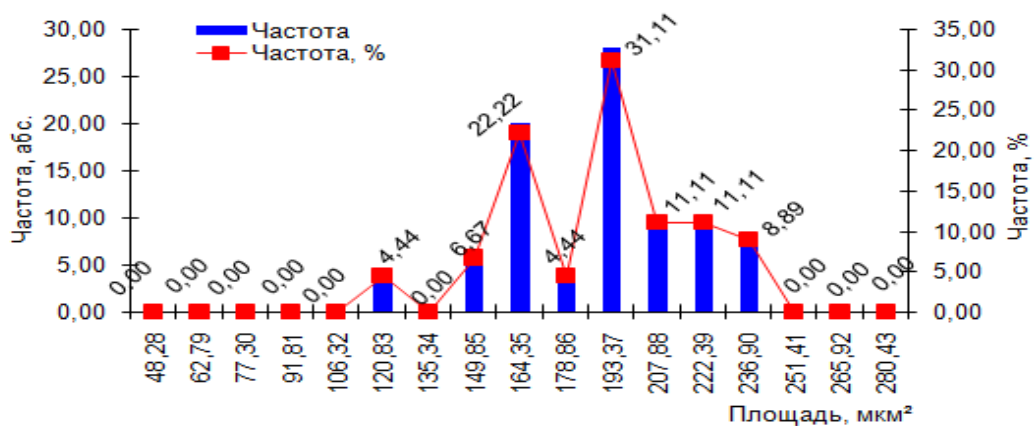


Рисунок 82. Распределение площадей эпителия дистальных канальцев эмбрионов 9 суток 12 часов рс.

Площади просветов, размеры которых соответствуют границам ОИ, имеют 92,42% канальцев (рис. 83). В границах ОИ имеют площади сечений 32,55% канальцев (рис. 84). В пределах ОИ имеют площади эпителия 36,58% канальцев (рис. 85).

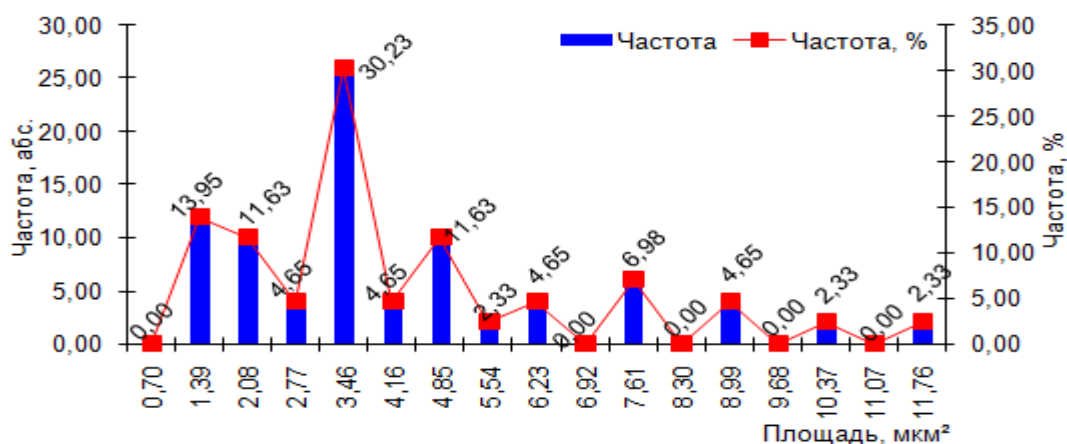


Рисунок 83. Распределение площадей просветов дистальных канальцев эмбрионов 9 суток 18 часов рс.

### 15 стадия развития (10 суток 00 часов – 10 суток 06 часов рс)

У эмбрионов на сроке развития 10 суток 00 часов рс в мезонефроне средняя площадь канальца составляет  $164,22 \pm 2,76$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 81,35 мкм<sup>2</sup>, максимальная – 198,21 мкм<sup>2</sup>. В пределах ОИ имеют площади 36,58% канальцев (рис. 86). Средняя площадь просвета составила  $2,25 \pm 0,22$  мкм<sup>2</sup> при существенном ( $p \leq 0,001$ ) снижении на 41,17%.

Величины располагаются в границах минимального значения 0,10 мкм<sup>2</sup> и максимального - 8,14 мкм<sup>2</sup>. Канальцы с площадью просвета, соответствующие границам ОИ, - 65,85% (рис. 87).

Наблюдается снижение площади эпителия на 4,23%, и достижение ею величины  $161,98 \pm 2,60$  мкм<sup>2</sup>. Минимальное значение составило 81,25 мкм<sup>2</sup>, максимальное – 194,88 мкм<sup>2</sup>. Площади эпителия в границах величин ОИ имеют 36,58% канальцев (рис. 88). Доля просвета и эпителия в среднем составляют 1,37% и 98,63%, соответственно.

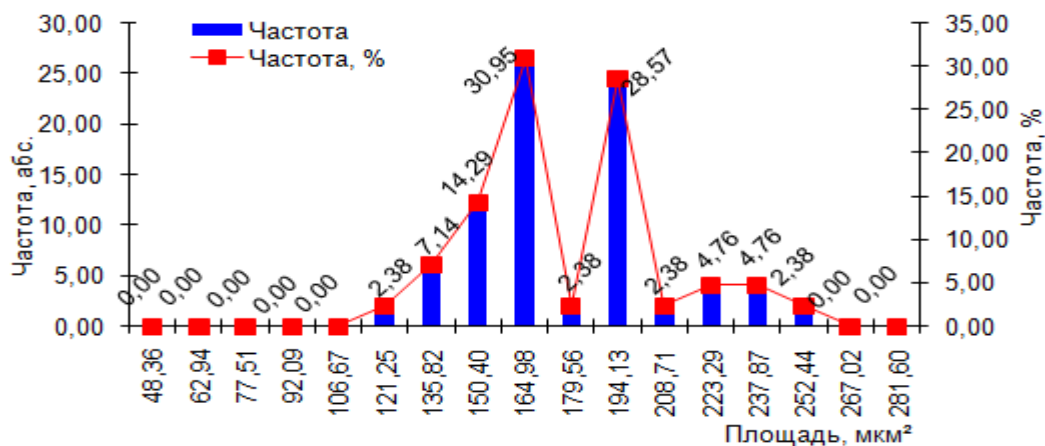


Рисунок 84. Распределение площадей срезов дистальных канальцев эмбрионов 9 суток 18 часов рс.

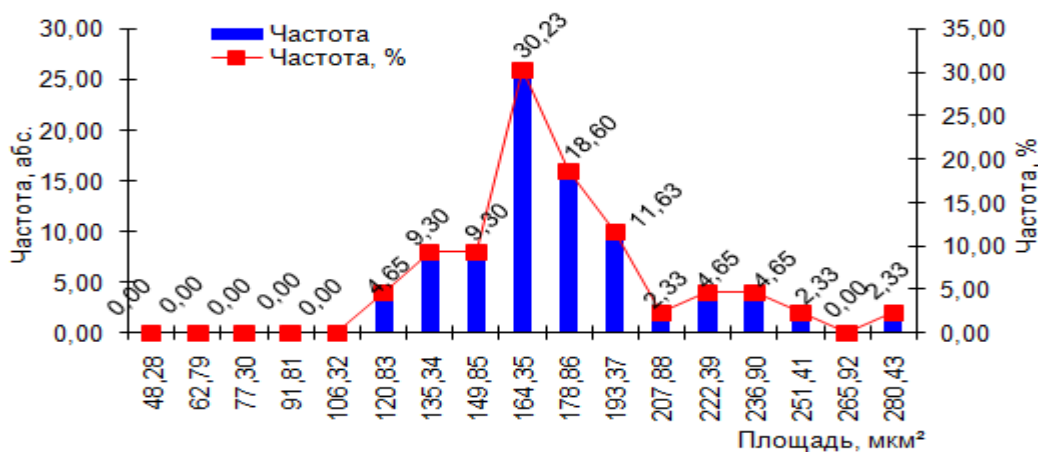


Рисунок 85. Распределение площадей эпителия дистальных канальцев эмбрионов 9 суток 18 часов рс.

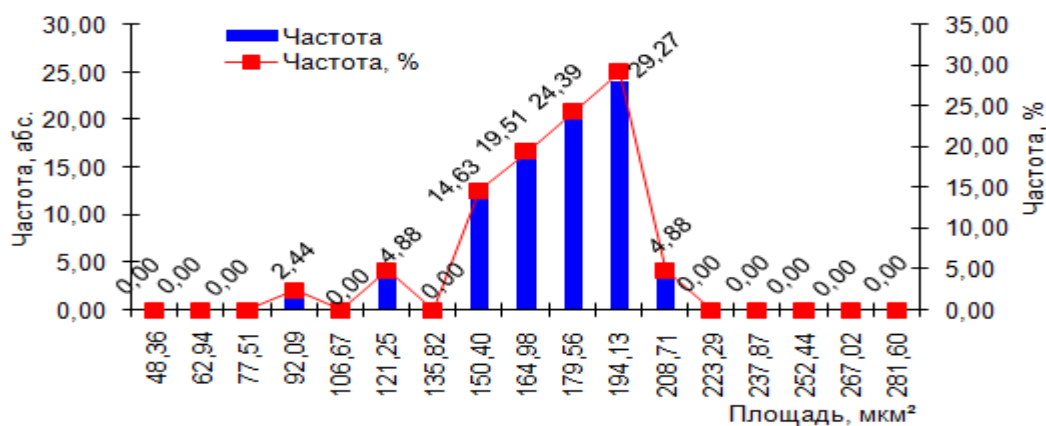


Рисунок 86. Распределение площадей срезов дистальных канальцев эмбрионов 10 суток 00 часов рс.

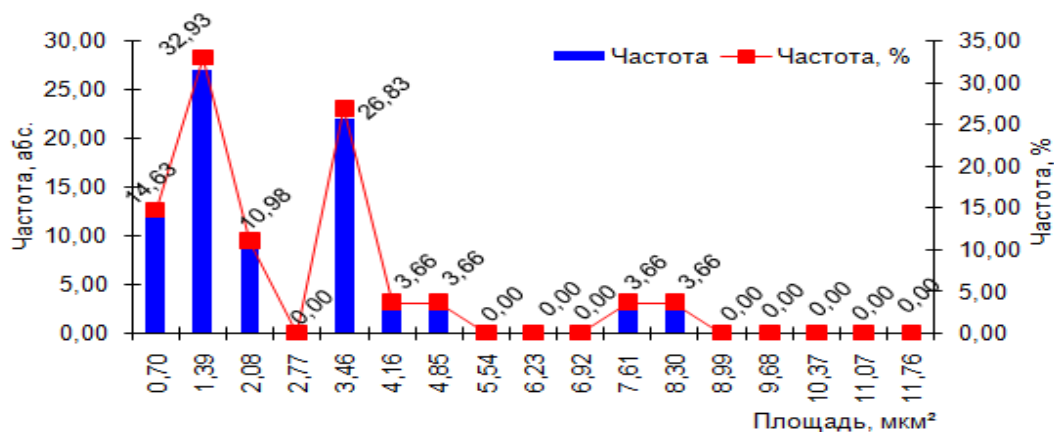


Рисунок 87. Распределение площадей просветов дистальных канальцев эмбрионов 10 суток 00 часов рс.

Площадь дистальных канальцев к 10 суткам 06 часам рс статистически значимо снижается по сравнению с канальцами в 10 суток 00 часов рс и в среднем составляет  $143,48 \pm 2,57$  мкм<sup>2</sup> ( $p \leq 0,001$ ). Прирост средней площади канальцев обусловлен увеличением числа канальцев с площадью сечения в пределах ОИ (65,26%) и появлением канальцев с площадью большей величин ОИ (34,74%) (рис. 89). Площадь просвета дистальных канальцев к 10 суткам 6 часам рс достоверно увеличивается по сравнению с предыдущим сроком на 75,11% и в среднем составляет  $3,94 \pm 0,22$  мкм<sup>2</sup> ( $p \leq 0,001$ ).

Площадь эпителия дистальных канальцев в среднем составляет  $139,54 \pm 2,53$  мкм<sup>2</sup>, минимальное значение - 90,04 мкм<sup>2</sup> максимальное 170,68 мкм<sup>2</sup>. Большинство площадей дистальных канальцев (67,36%) находятся в пределах ОИ, площадь эпителия больше величин ОИ имеют 32,64% канальцев, площадь эпителия меньше величин ОИ имеют 34,71% канальцев (рис. 90).

### **16 стадия развития (10 суток 12 часов – 10 суток 18 часов рс)**

Морфометрические параметры площади канальцев у эмбрионов хомяка возраста 10 суток 12 часов рс статистически значимо ( $p \leq 0,001$ ) снизились на 26,04% и в среднем составили  $106,12 \pm 4,51$  мкм<sup>2</sup>.

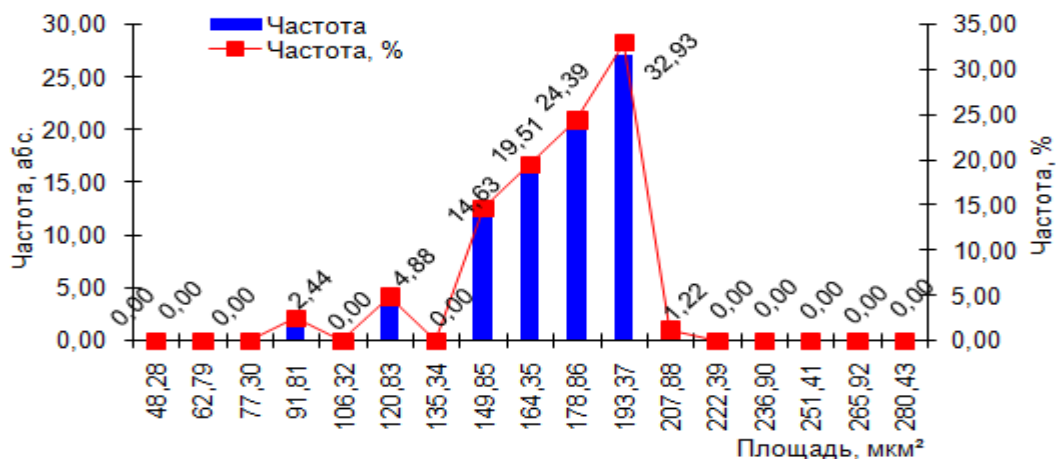


Рисунок 88. Распределение площадей эпителия дистальных канальцев эмбрионов 10 суток 00 часов рс.

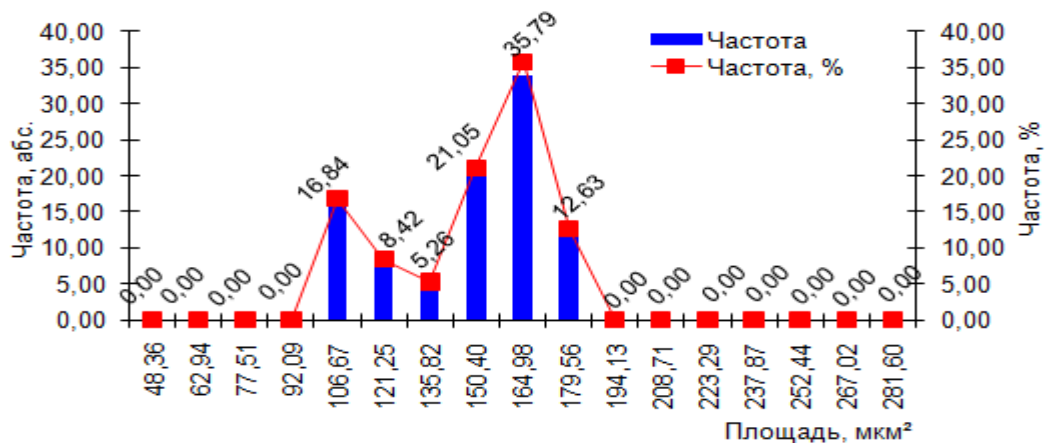


Рисунок 89. Распределение площадей срезов дистальных канальцев эмбрионов 10 суток 06 часов рс.

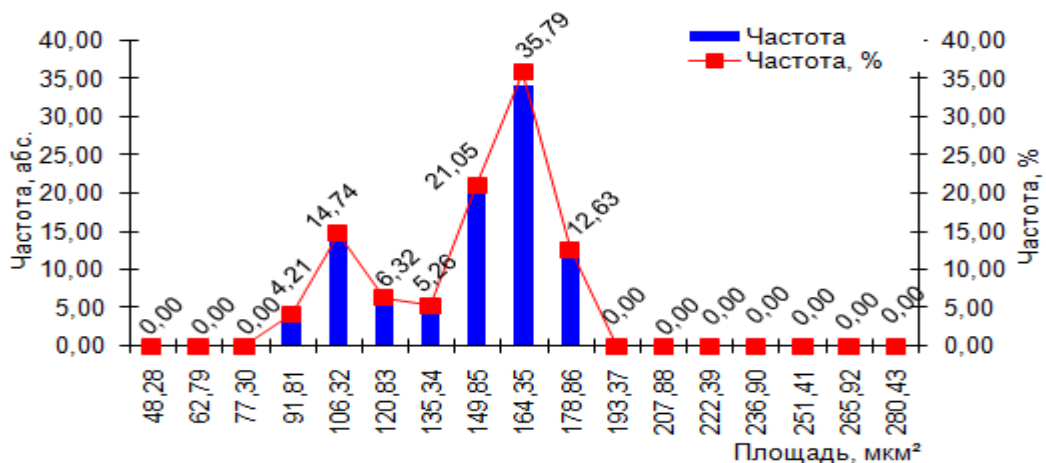


Рисунок 90. Распределение площадей эпителия дистальных канальцев эмбрионов 10 суток 06 часов рс.



Минимальное значение площади имеет показатель 33,99 мкм<sup>2</sup>, а также максимальное – 206,52 мкм<sup>2</sup>. 56,43% канальцев имеют площади сечения, соответствующие величинам ОИ (рис. 91). Далее наблюдается статистически значимое ( $p \leq 0,001$ ) снижение величины площади просвета на 83,50%. Канальцы с площадями просветов, которые соответствуют границам ОИ, составили 72,24% (рис. 92). Средняя площадь эпителия на этой стадии имеет величину  $105,47 \pm 2,49$  мкм<sup>2</sup>, при ее существенном снижении ( $p \leq 0,001$ ) на 24,42%. Минимальная площадь 33,89 мкм<sup>2</sup>, максимальная 205,24 мкм<sup>2</sup>. Площади эпителия в границах ОИ имеют 62,37% канальцев, 37,63% канальцев имеют площади эпителия больше, чем значения, входящие в ОИ, 24,74% канальцев с площадью меньше величин ОИ (рис. 93).

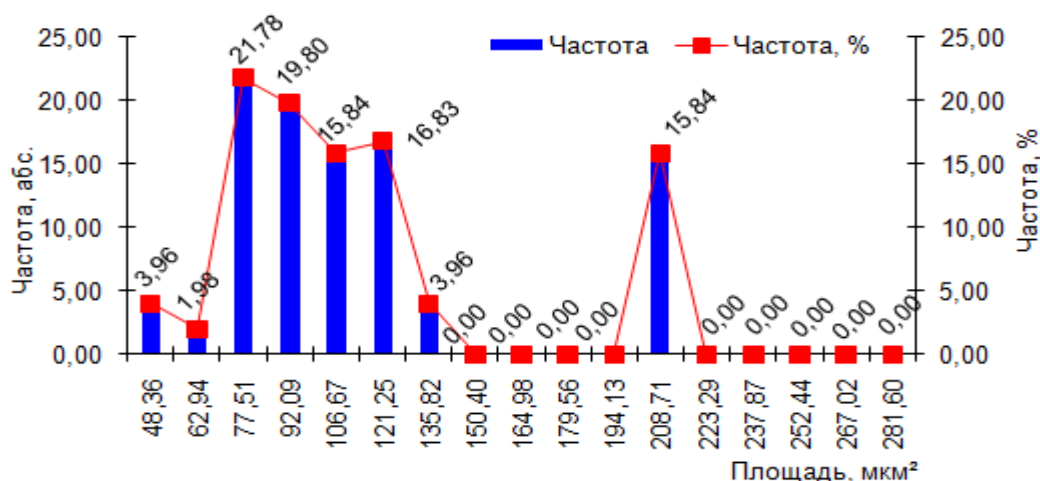


Рисунок 91. Распределение площадей срезов дистальных канальцев эмбрионов 10 суток 12 часов рс.

У эмбрионов возраста 10 суток 18 часов рс по сравнению с предыдущим сроком уменьшились площади сечения дистальных канальцев. Значимых изменений площадей эпителия не выявлено. Площадь сечения канальцев в среднем составляет  $92,83 \pm 1,05$  мкм<sup>2</sup>; минимальное значение площади 63,59 мкм<sup>2</sup>; максимальное значение 112,66 мкм<sup>2</sup>.

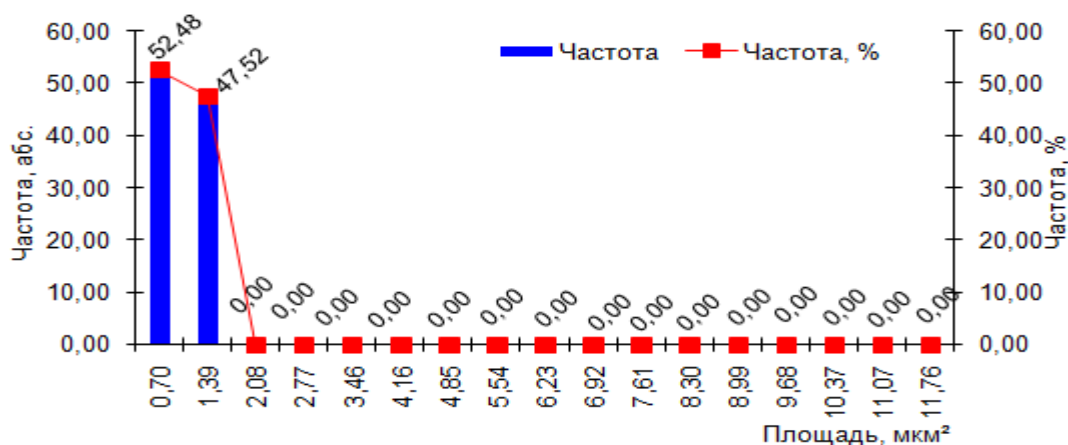


Рисунок 92. Распределение площадей просветов дистальных канальцев эмбрионов 10 суток 12 часов рс.

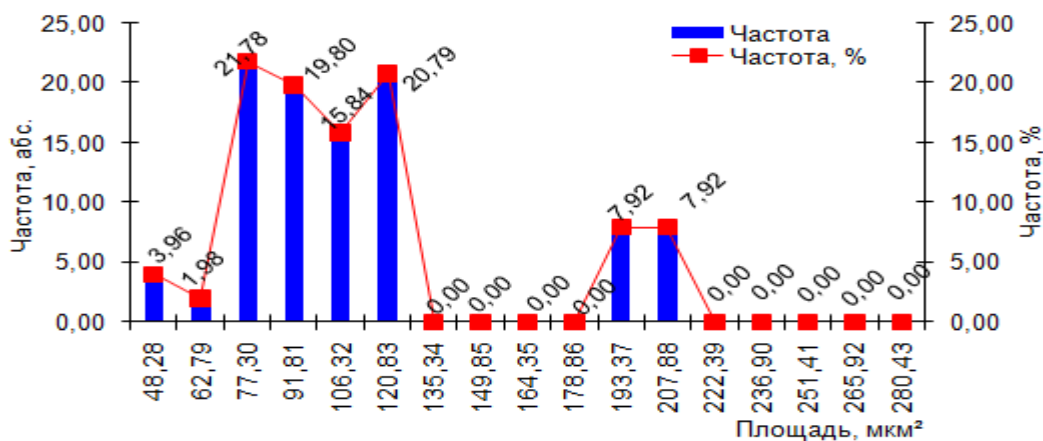


Рисунок 93. Распределение площадей эпителия дистальных канальцев эмбрионов 10 суток 12 часов рс.

Площади сечения в пределах ОИ имеют 85% канальцев, 15% канальцев имеют площади среза больше, чем ОИ (рис. 94). Средняя площадь просвета составляет  $1,11 \pm 0,05$  мкм<sup>2</sup>, при существенном приросте ( $p \leq 0,001$ ) на 70,77%. Величины располагаются в пределах минимального и максимального значений – 0,02 мкм<sup>2</sup> и 2,69 мкм<sup>2</sup>, соответственно. Площадь просвета в пределах ОИ имеют 88,23% канальцев, просвета больше ОИ имеют 11,77% (рис. 95)

Площадь эпителия канальцев в среднем составляет  $91,72 \pm 1,01$  мкм<sup>2</sup>, величины располагаются в границах 63,57 - 109,98 мкм<sup>2</sup>. Прирост площадей просветов и эпителия дистальных канальцев мезонефрона у эмбрионов

биологического возраста 10 суток 18 часов составляет 70,77% и 13,04%, соответственно.

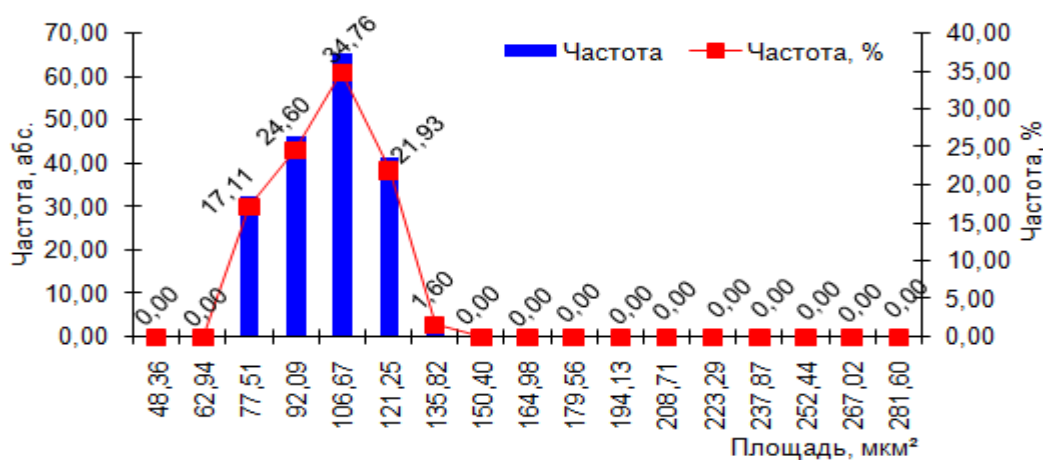


Рисунок 94. Распределение площадей срезов дистальных канальцев эмбрионов 10 суток 18 часов рс.

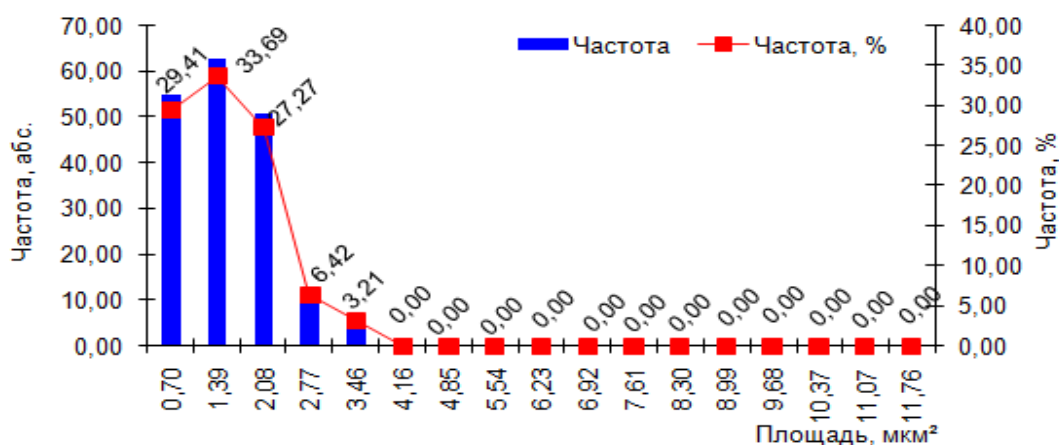


Рисунок 95. Распределение площадей просветов дистальных канальцев эмбрионов 10 суток 18 часов рс.

### 17 стадия развития (11 суток 00 часов – 11 суток 18 часов рс)

Через шестичасовой интервал наблюдается существенное ( $p \leq 0,001$ ) снижение всех параметров дистальных канальцев нефрона в первичной почке у эмбриона, ещё более значительное снижение характерно для площади просвета. Средняя площадь среза канальца составила  $87,40 \pm 1,01$  мкм<sup>2</sup>, границы минимального и максимального значения равны 63,59 и 109,67 мкм<sup>2</sup>, соответственно. Наибольшее число канальцев – более 50%, имеют площади,

соответствующие величинам ОИ (рис. 96). Средняя площадь просвета снизилась на 43,24% до  $0,63 \pm 0,03$  мкм<sup>2</sup>. Величины располагаются в пределах минимального и максимального значений – 0,02 мкм<sup>2</sup> и 1,45 мкм<sup>2</sup>, соответственно. Площади просветов, размеры которых соответствуют границам ОИ, имеют 81,02% канальцев (рис. 97). Средняя площадь эпителия составляет  $86,77 \pm 0,98$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь 63,10 мкм<sup>2</sup>, максимальная – 108,84 мкм<sup>2</sup>. Площади эпителия в пределах ОИ имеют 75,89% канальцев (рис. 98).

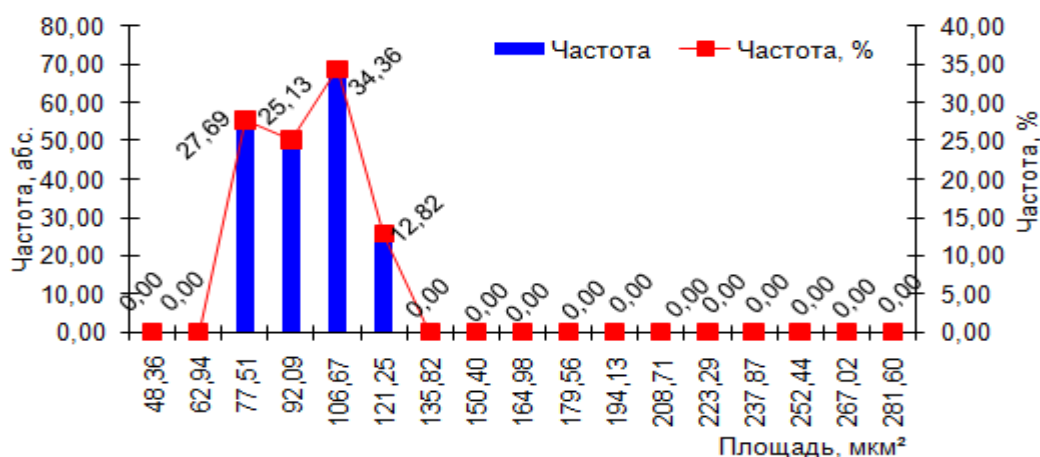


Рисунок 96. Распределение площадей срезов дистальных канальцев эмбрионов 11 суток 00 часов рс.

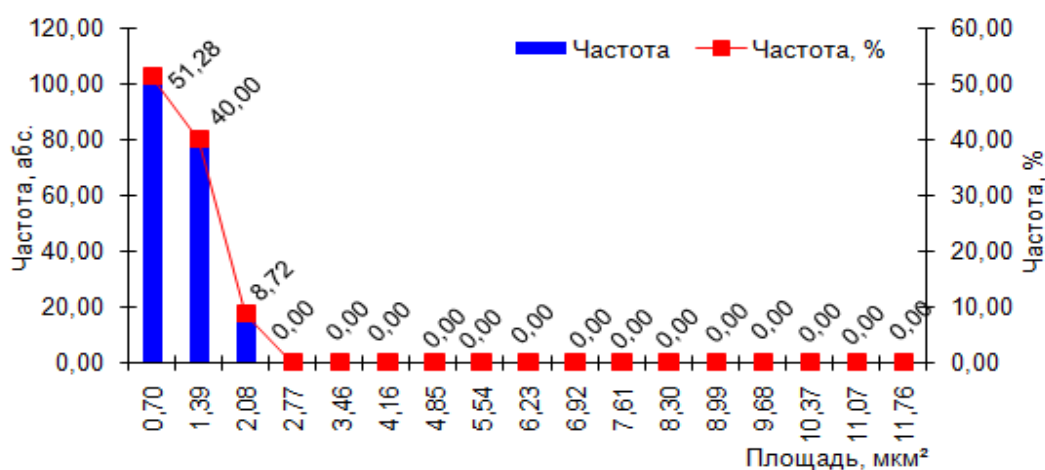


Рисунок 97. Распределение площадей просветов дистальных канальцев эмбрионов 11 суток 00 часов рс.

У эмбрионов к 11 суткам 6 часам рс в мезонефросе значимо ( $p \leq 0,001$ ) снижается величина площади канальца и площади эпителия, за счет чего, вероятно, увеличивается площадь просвета.

Площадь сечения дистального канальца мезонефрона в среднем составляет  $76,20 \pm 0,78$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 35,66 мкм<sup>2</sup>, максимальная – 94,81 мкм<sup>2</sup>. Площади сечений в пределах величин ОИ имеют 51,28% канальцев (рис. 99).

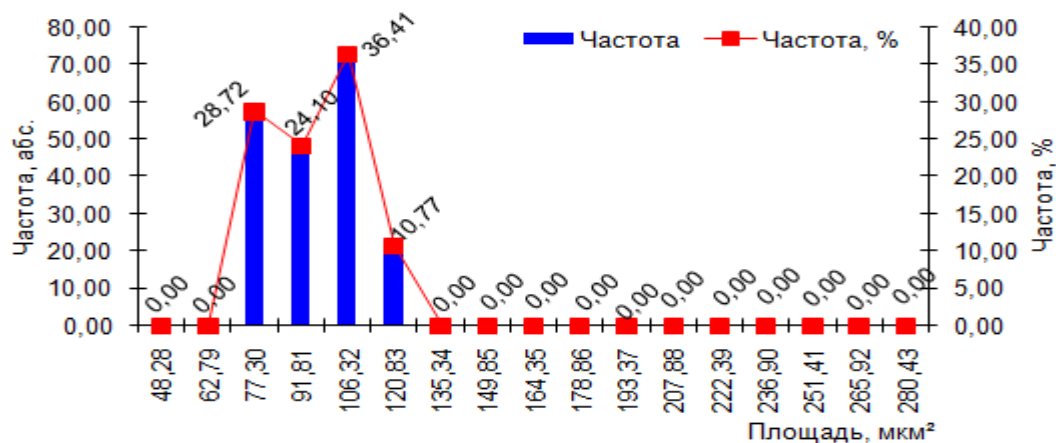


Рисунок 98. Распределение площадей эпителия дистальных канальцев эмбрионов 11 суток 00 часов рс.

Площадь просветов в среднем составляет  $0,76 \pm 0,04$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 35,64 мкм<sup>2</sup>, максимальная – 92,85 мкм<sup>2</sup>. Площадь просвета в пределах ОИ имеют 86,15% канальцев, 13,85% канальцев имеют площади просвета больше величин ОИ (рис. 100).

Площадь эпителия дистальных канальцев в среднем составляет  $75,40 \pm 0,77$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 35,64 мкм<sup>2</sup>, максимальная площадь - 92,85 мкм<sup>2</sup>. Площадь эпителия в пределах ОИ имеют 51,21% канальцев. Площадь эпителия меньше величин ОИ 48,79% (рис. 101).

У эмбрионов возраста 11 суток 12 часов рс статистически значимо ( $p \leq 0,001$ ) изменились площади сечения канальцев и эпителия дистальных канальцев.

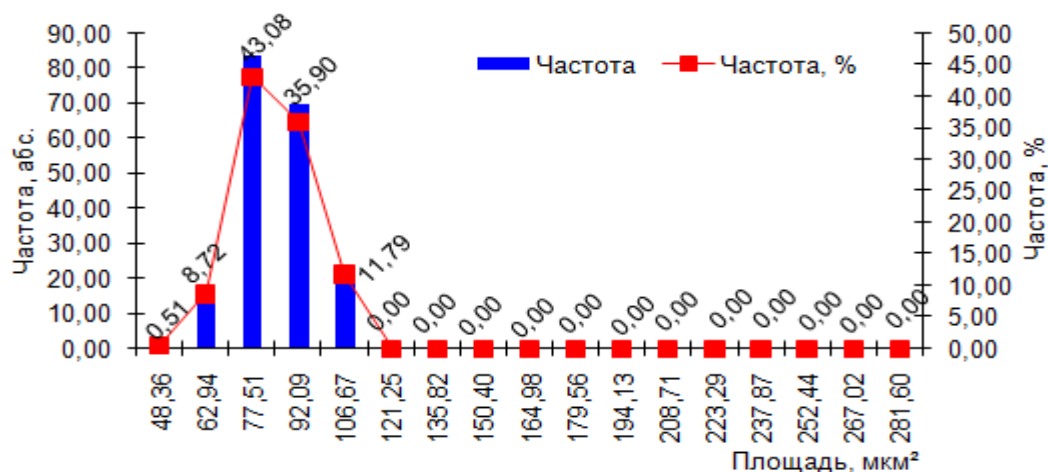


Рисунок 99. Распределение площадей срезов дистальных канальцев эмбрионов 11 суток 06 часов рс.

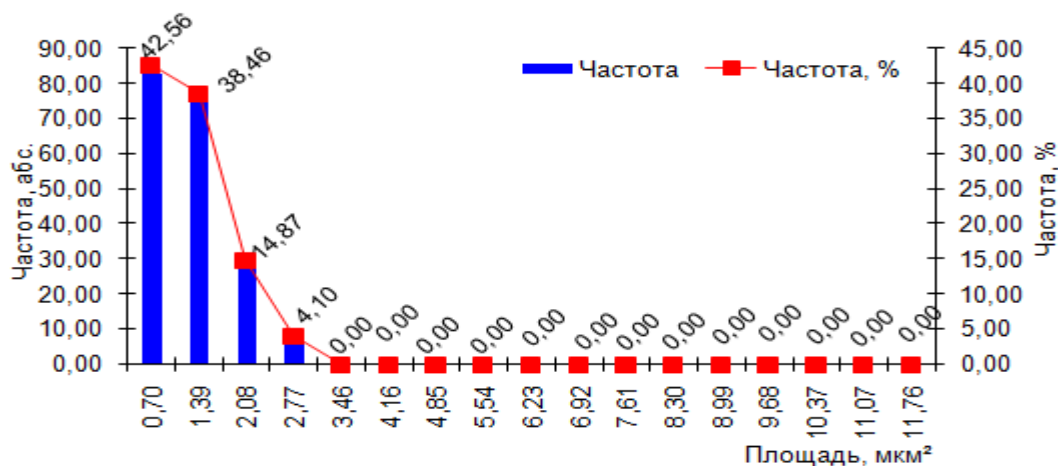


Рисунок 100. Распределение площадей просветов дистальных канальцев эмбрионов 11 суток 06 часов рс.

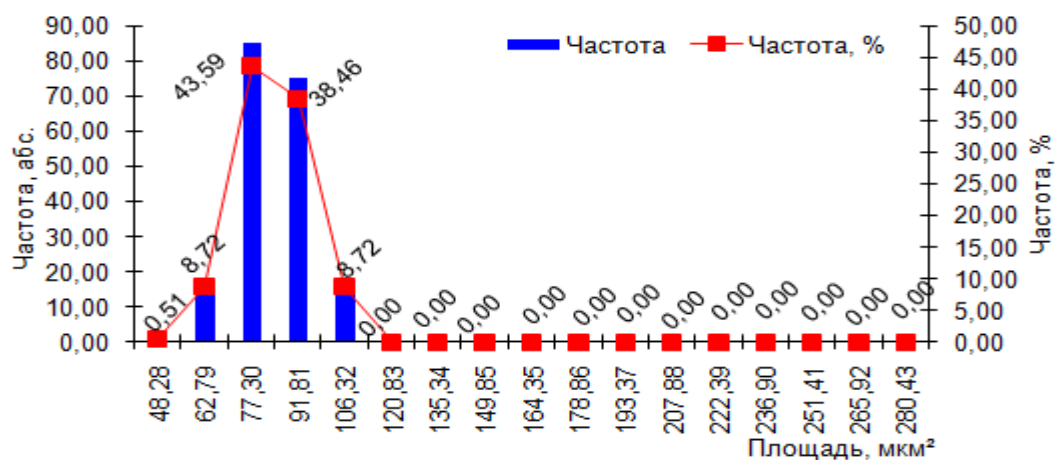


Рисунок 101. Распределение площадей эпителия дистальных канальцев эмбрионов 11 суток 06 часов рс.



Прирост средних площадей сечения и эпителия составляет 7,19% и 7,21%, соответственно, прирост средней площади просвета - 3,95%. Площадь сечения дистальных канальцев в среднем составила  $81,68 \pm 1,00$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 33,78 мкм<sup>2</sup>, максимальная - 98,12 мкм<sup>2</sup>. Доля канальцев, имеющих площадь в пределах ОИ, составляет 73,33% (рис. 102). Число канальцев, площадь сечения которых соответствует величинам ОИ, увеличилось на 22,05%.

Площадь просветов дистальных канальцев составляет  $0,79 \pm 0,04$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 0,01 мкм<sup>2</sup>, максимальная - 1,86 мкм<sup>2</sup>. Площади просветов 84,61% канальцев находятся в пределах ОИ, 15,39% канальцев имеют площади просветов больше величин ОИ (рис. 103).

Площадь эпителия дистальных канальцев в среднем имеет величину  $80,89 \pm 0,97$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 33,77 мкм<sup>2</sup>, максимальная площадь - 96,26 мкм<sup>2</sup>. Более 50% канальцев имеют площади эпителия, которые лежат в пределах ОИ (рис. 104). Доля эпителия составляет 99,03%, доля просвета - 0,97%. У эмбрионов возраста 11 суток 18 часов  $p$  статистически значимо ( $p \leq 0,001$ ) изменились площади сечения и эпителия дистальных канальцев. Прирост средних площадей сечения и эпителия составляет 10,97% и 11,18%, соответственно. Средняя площадь сечения дистальных отделов мезонефрона составляет  $90,64 \pm 1,36$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь 60,51 мкм<sup>2</sup>, максимальная - 119,15 мкм<sup>2</sup>. Наибольшее число канальцев - 73,33% имеют площади в пределах ОИ (рис. 105). Доля канальцев с площадью сечения меньше ОИ - 26,67%.

Площадь просвета канальцев в среднем имеет величину  $0,72 \pm 0,04$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 0,01 мкм<sup>2</sup>, максимальная - 1,65 мкм<sup>2</sup>. Канальцы с площадями просветов, которые соответствуют границам ОИ, составили 79,48% (рис. 106).

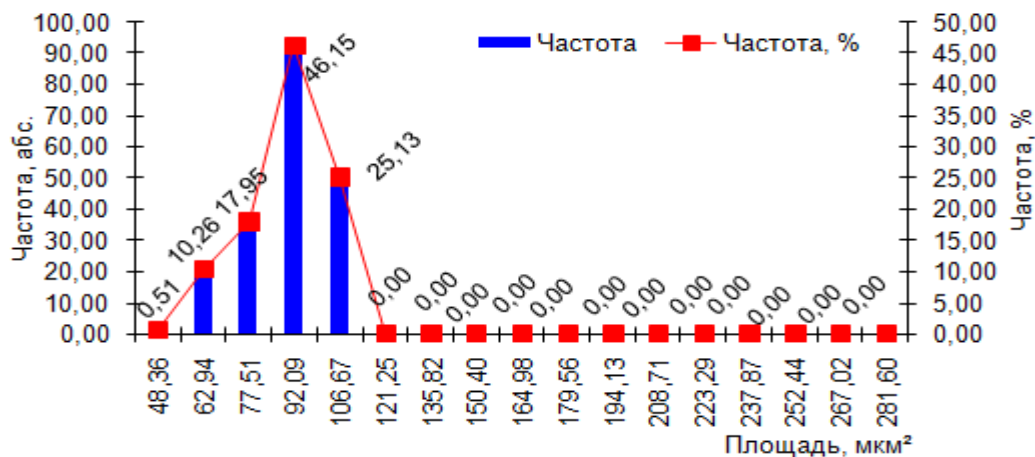


Рисунок 102. Распределение площадей срезов дистальных канальцев эмбрионов 11 суток 12 часов рс.

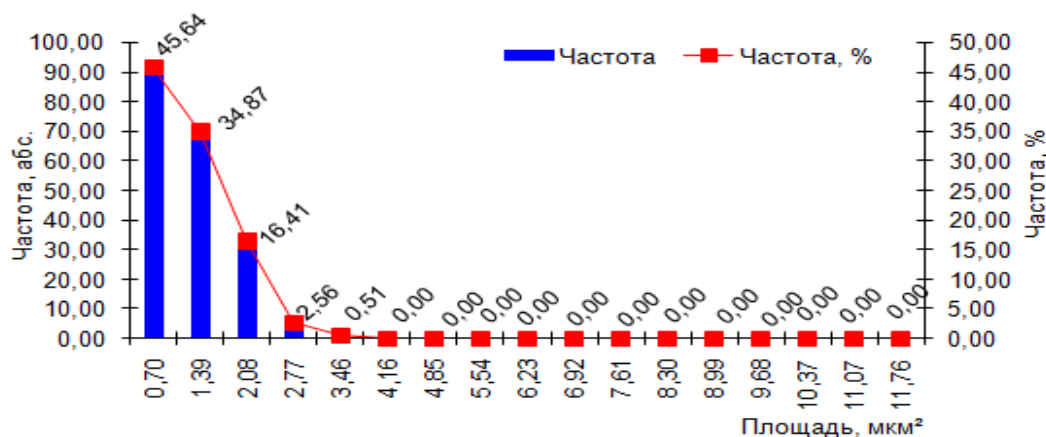


Рисунок 103. Распределение площадей просветов дистальных канальцев эмбрионов 11 суток 12 часов рс.

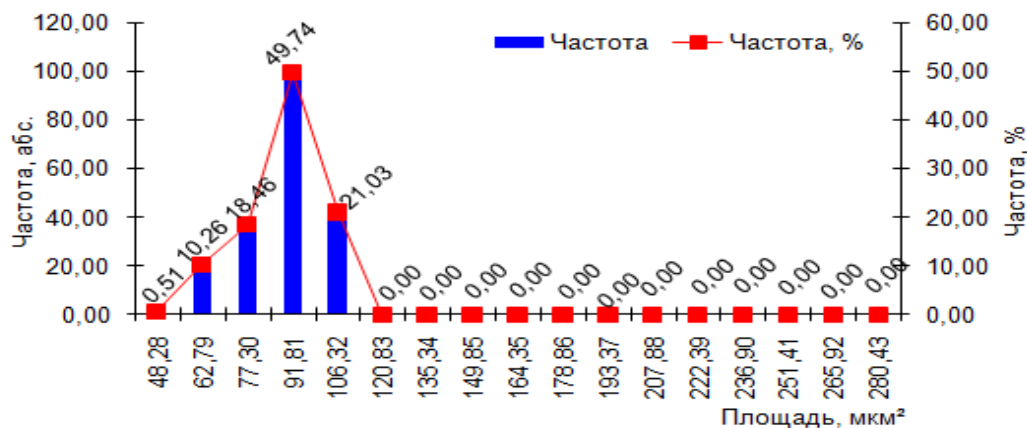


Рисунок 104. Распределение площадей эпителия дистальных канальцев эмбрионов 11 суток 12 часов рс.

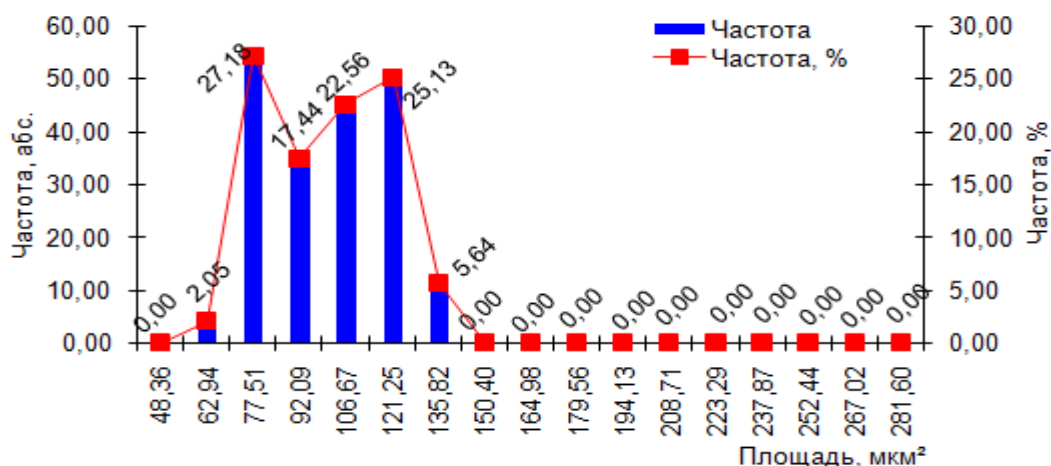


Рисунок 105. Распределение площадей срезов дистальных канальцев эмбрионов 11 суток 18 часов рс.

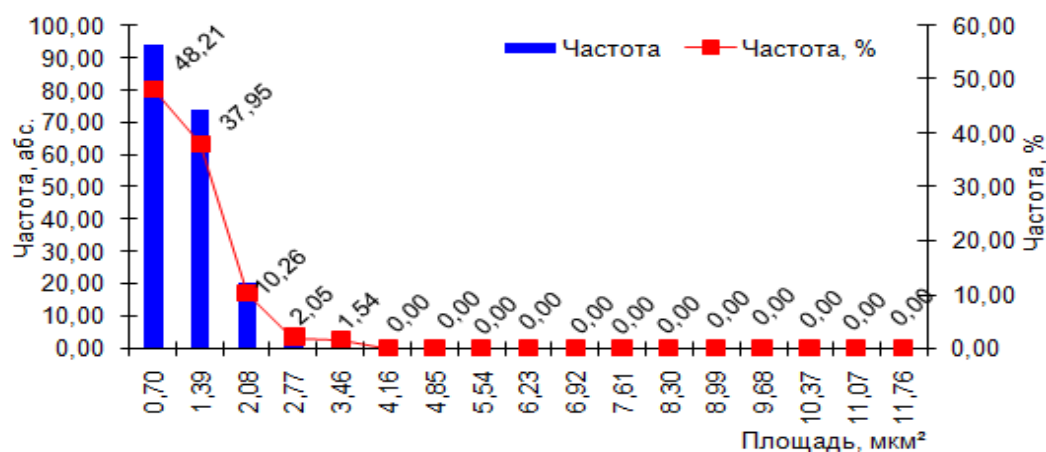


Рисунок 106. Распределение площадей просветов дистальных канальцев эмбрионов 11 суток 18 часов рс.

Площадь эпителия дистальных канальцев в среднем составляет  $89,84 \pm 1,35$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 60,01 мкм<sup>2</sup>, максимальная площадь - 117,98 мкм<sup>2</sup>. Канальцы с площадями эпителия, которые соответствуют границам ОИ, составили 73,33% (рис. 107). Доля просвета составляет 0,79%, доля эпителия - 99,21%.

### 18 стадия развития (12 суток 00 часов – 12 суток 06 часов рс)

У эмбрионов хомяка возраста 12 суток 00 часов рс средняя площадь канальца имеет значение  $98,47 \pm 1,11$  мкм<sup>2</sup> ( $p \leq 0,001$ ), прирост менее выражен –

8,64%. Значения минимальное и максимальное составили 70,85 мкм<sup>2</sup>, 132,46 мкм<sup>2</sup>, соответственно. Более 50% параметров площадей канальцев входят в пределы ОИ (рис. 108). Средняя площадь просвета составила  $1,41 \pm 0,08$  мкм<sup>2</sup> при интенсивном приросте ( $p \leq 0,001$ ), в сравнении с предыдущей стадией. Морфометрические параметры располагаются в пределах минимального значения - 0,01 мкм<sup>2</sup> и максимального - 3,90 мкм<sup>2</sup>. В пределах ОИ располагаются 79,48% площадей просветов канальцев, за его пределами располагаются 20,52% (рис. 109). Доля просвета в объеме канальца имеет 1,43%.

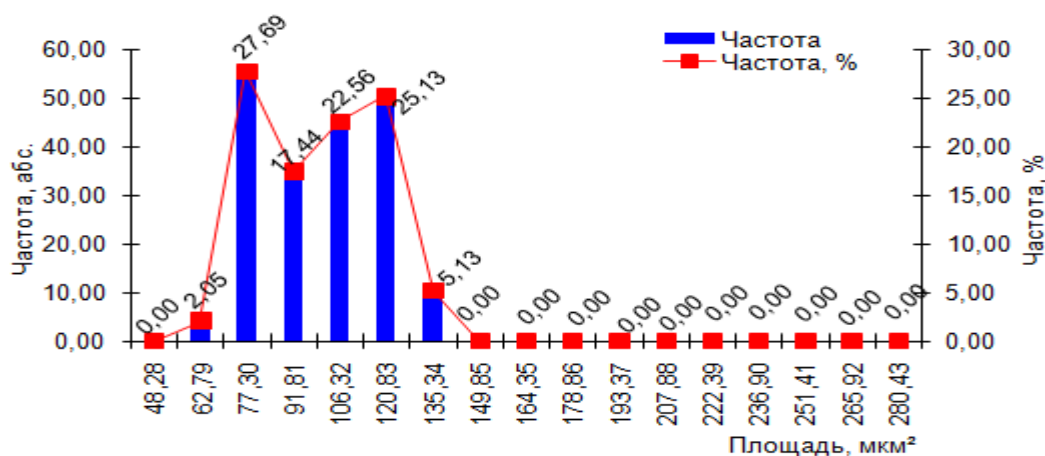


Рисунок 107. Распределение площадей эпителия дистальных канальцев эмбрионов 11 суток 18 часов рс.

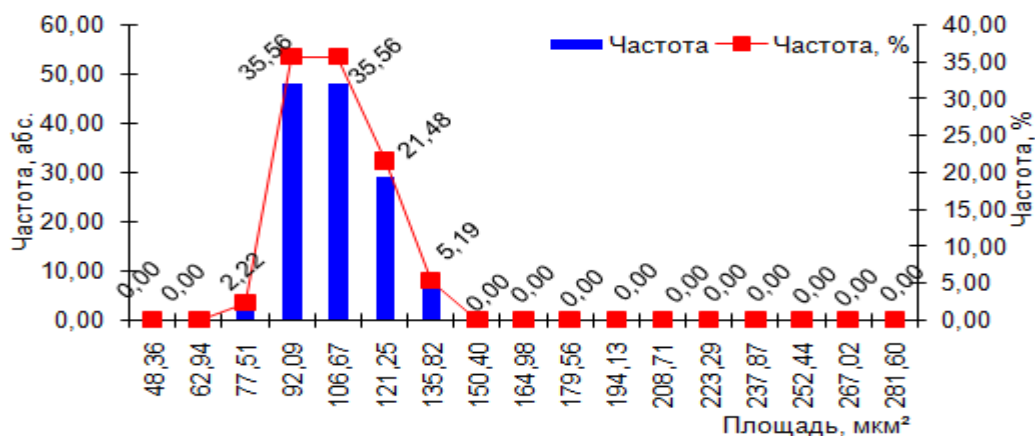


Рисунок 108. Распределение площадей срезов дистальных канальцев эмбрионов 12 суток 00 часов рс.

Средняя площадь эпителия составила  $97,06 \pm 1,10$  мкм<sup>2</sup> при существенном увеличении на 7,93% ( $p \leq 0,001$ ), а также минимальное значение – 68,97 мкм<sup>2</sup>, максимальное – 130,00 мкм<sup>2</sup>. 97,77% канальцев содержат площади эпителия, которые соответствуют границам ОИ (рис. 110).

К 12 суткам 06 часам рс у эмбрионов отмечается прирост всех параметров: площади сечения, просвета, эпителия дистальных канальцев. Средний показатель площади среза составил  $109,64 \pm 1,33$  мкм<sup>2</sup>, статистически значимо выше в сравнении с предыдущим сроком ( $p \leq 0,001$ ). Минимальное значение площади – 78,81 мкм<sup>2</sup>, максимальное – 131,44 мкм<sup>2</sup>. Все канальцы имеют площади в пределах ОИ (рис. 111). При приросте средней площади просвета на 2,13% значение составило  $1,44 \pm 0,06$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 0,08 мкм<sup>2</sup>, максимальная - 2,92 мкм<sup>2</sup>.

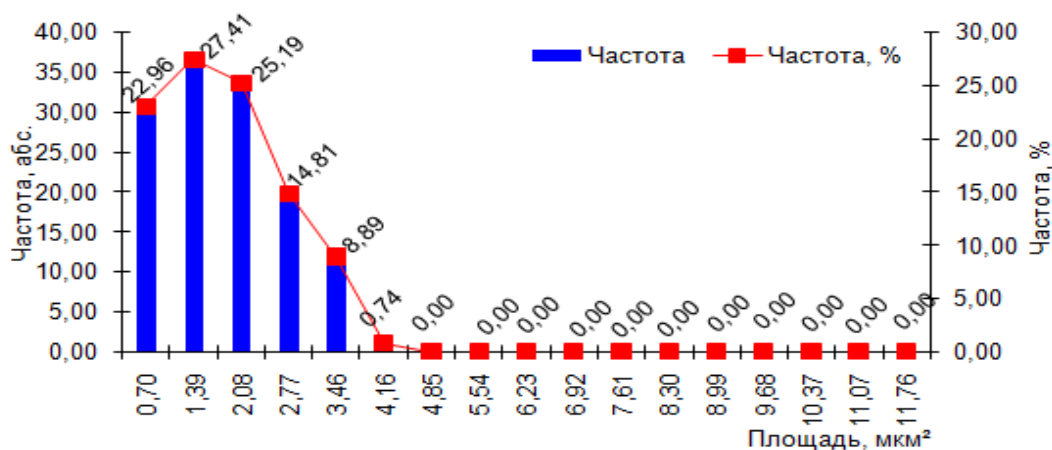


Рисунок 109. Распределение площадей просветов дистальных канальцев эмбрионов 12 суток 00 часов рс.

Канальцы с площадями просветов, которые соответствуют границам ОИ, составили 93,75%. Средняя площадь эпителия имеет значение  $108,20 \pm 1,32$  мкм<sup>2</sup> при увеличении на 11,48% ( $p \leq 0,001$ ), минимальная площадь - 77,21 мкм<sup>2</sup>, максимальная площадь - 131,08 мкм<sup>2</sup>. Все канальцы имеют площади эпителия, которые соответствуют границам ОИ (рис. 112).

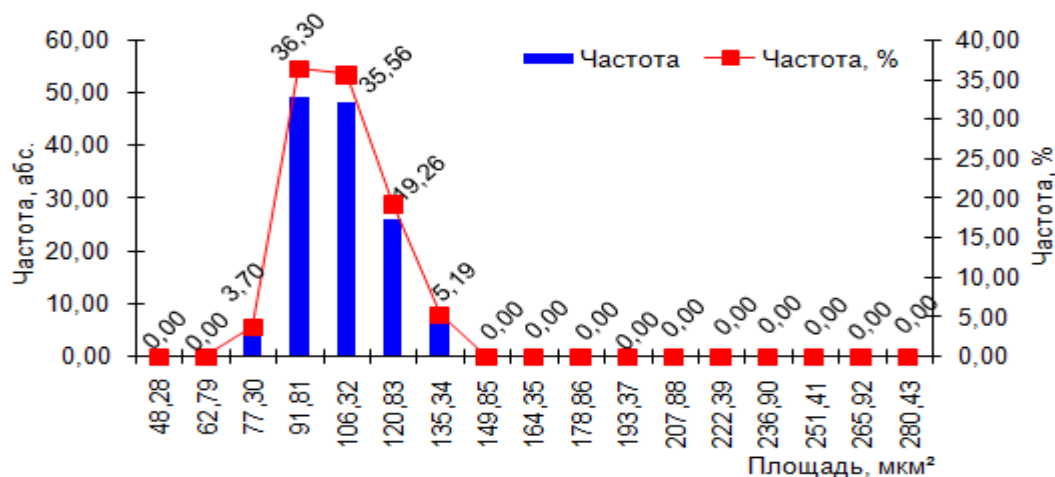


Рисунок 110. Распределение площадей эпителия дистальных канальцев эмбрионов 12 суток 00 часов рс.

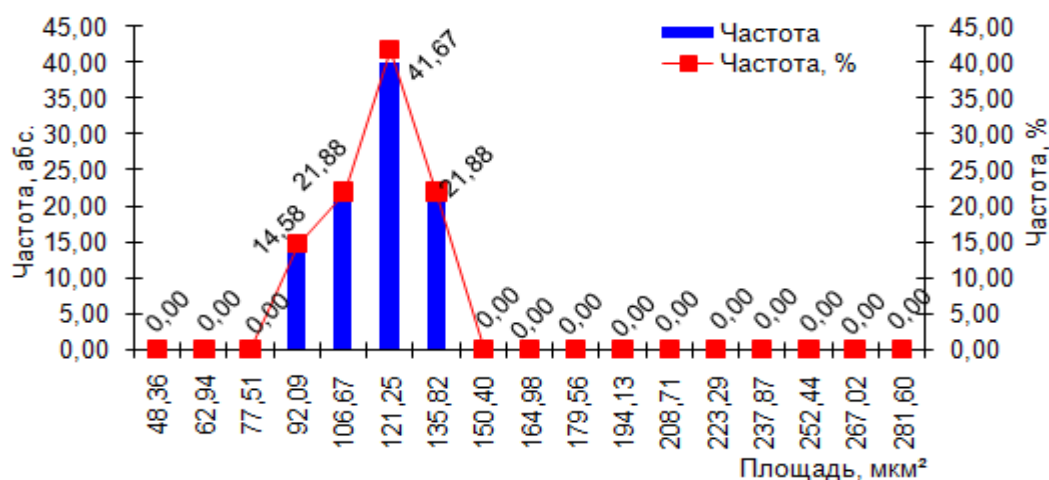


Рисунок 111. Распределение площадей срезов дистальных канальцев эмбрионов 12 суток 06 часов рс.

### 19 стадия развития (12 суток 12 часов – 12 суток 18 часов рс)

У эмбрионов через шестичасовой интервал на 12 сутки 12 часов рс наблюдается снижение всех параметров дистальных канальцев. Средняя площадь среза канальца составила  $105,56 \pm 1,48$  мкм<sup>2</sup> ( $p \leq 0,001$ ). Минимальная и максимальная площади – 80,40 мкм<sup>2</sup> и 130,83 мкм<sup>2</sup>, соответственно. Все канальцы имеют площади сечения в пределах ОИ (рис. 113). Наблюдается снижение площади канальцев по сравнению с предыдущим сроком на 3,72%. Средние морфометрические параметры площади просвета составляют



1,38±0,05 мкм<sup>2</sup>, при статистически значимом снижении по сравнению с 12 сутками 06 часами рс на 4,17% ( $p \leq 0,001$ ). Минимальное значение составило 0,18 мкм<sup>2</sup>, максимальное – 2,77 мкм<sup>2</sup>. Канальцы с площадями просветов, которые соответствуют границам ОИ, составили 97,91% (рис. 114). Средняя площадь эпителия имеет значение 104,19±1,41 мкм<sup>2</sup> при существенном снижении по сравнению с предыдущим сроком 12 суток 6 часами рс на 3,71% ( $p \leq 0,001$ ), минимальная площадь - 79,35 мкм<sup>2</sup>, максимальная площадь - 131,66 мкм<sup>2</sup>.

У эмбрионов возраста 12 суток 18 часов рс в мезонефроне первичной почки статистически значимо изменяются площади просветов дистальных канальцев ( $p \leq 0,001$ ), изменения средних площадей сечений и эпителия дистальных канальцев незначимы. Площадь сечения дистального канальца в среднем составляет 105,45±1,44 мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь - 79,44 мкм<sup>2</sup>, максимальная - 132,46 мкм<sup>2</sup>.

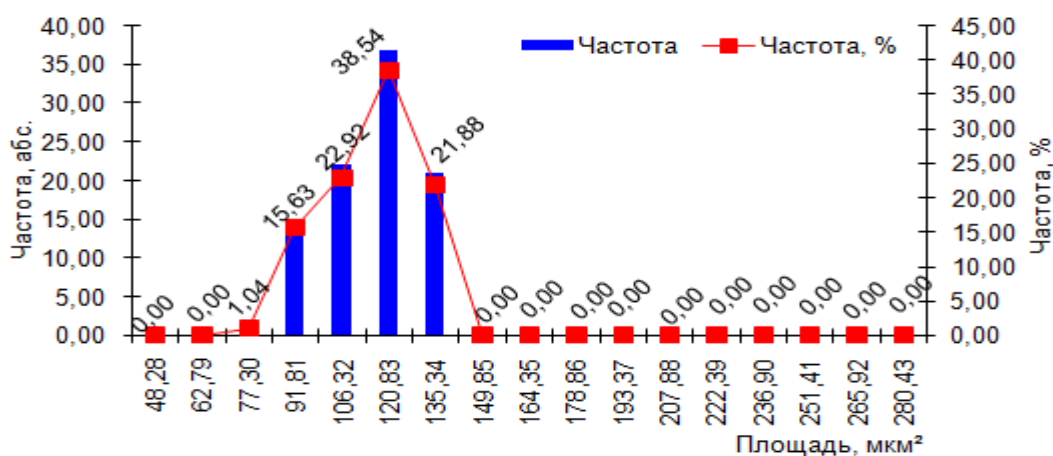


Рисунок 112. Распределение площадей эпителия дистальных канальцев эмбрионов 12 суток 06 часов рс.

Значительно уменьшилась площадь просвета на 33,33% в сравнении с предыдущим сроком и достигла 0,92±0,09 мкм<sup>2</sup> ( $p \leq 0,001$ ), минимальная площадь - 0,01 мкм<sup>2</sup>, максимальная - 4,95 мкм<sup>2</sup>. Все канальцы с площадями просветов соответствуют границам ОИ (рис. 115).

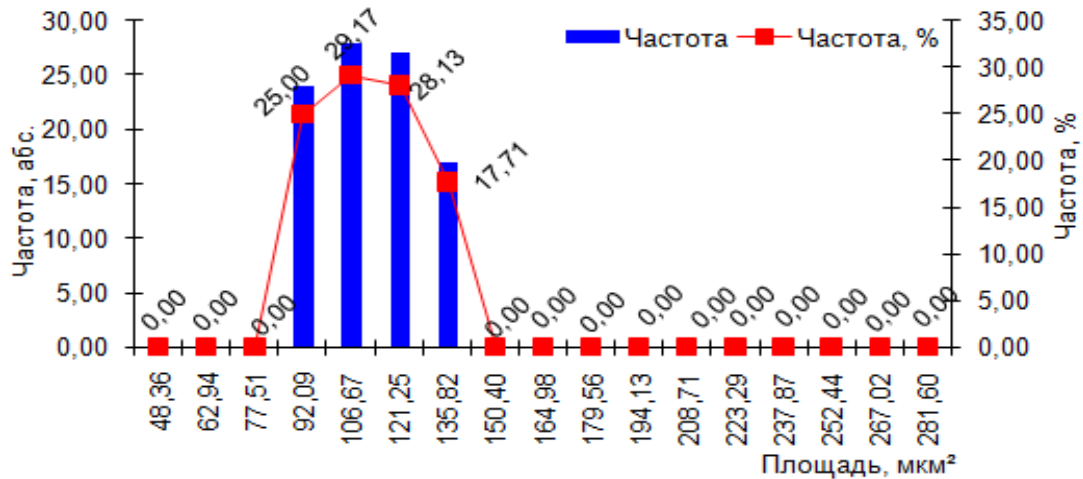


Рисунок 113. Распределение площадей срезов дистальных канальцев эмбрионов 12 суток 12 часов рс.

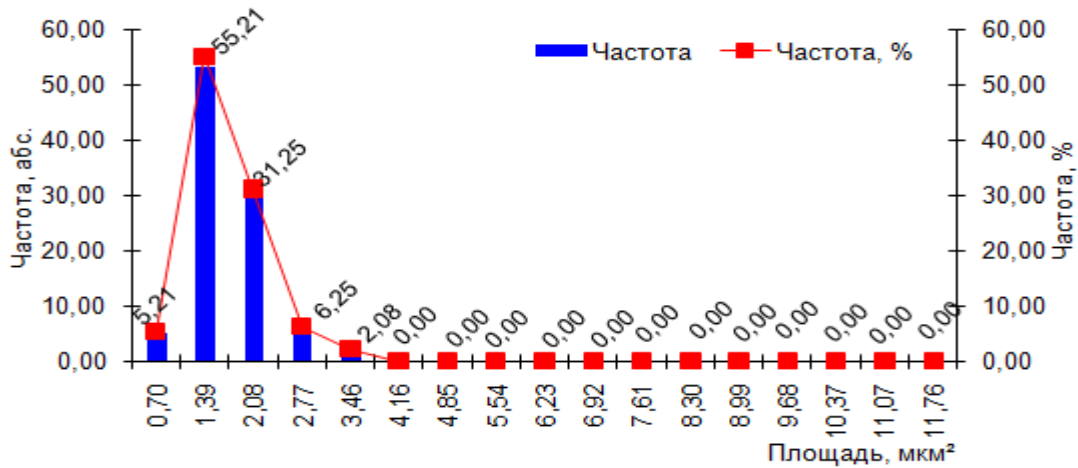


Рисунок 114. Распределение площадей просветов дистальных канальцев эмбрионов 12 суток 12 часов рс.

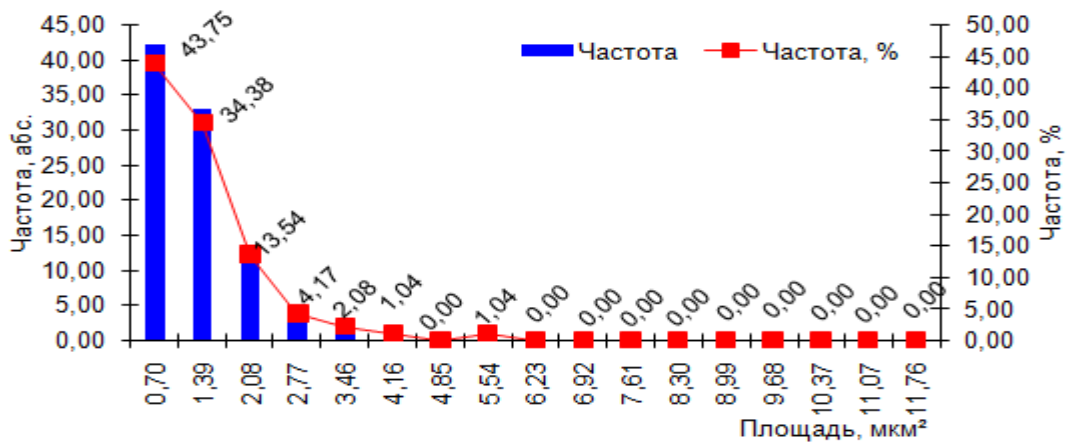


Рисунок 115. Распределение площадей просветов дистальных канальцев эмбрионов 12 суток 18 часов рс.

Площадь эпителия дистального канальца в среднем составляет  $104,53 \pm 1,41$  мкм<sup>2</sup>, минимальная площадь 79,35 мкм<sup>2</sup>, максимальная - 131,66 мкм<sup>2</sup>. В пределах ОИ имеют площади эпителия 72,91% канальцев (рис. 116). Доля просвета составляет 0,87%, доля эпителия - 99,13%.

### **20 стадия развития (13 суток 00 часов – 13 суток 06 часов рс)**

У эмбрионов возраста 13 суток 00 часов рс в мезонефроне первичной почки наблюдается увеличение параметров площади просветов. Дистальные канальцы имеют среднюю площадь среза, равную  $104,58 \pm 1,29$  мкм<sup>2</sup>, при снижении на 0,83%. Минимальное значение площади составило 71,74 мкм<sup>2</sup>, а максимальное – 131,24 мкм<sup>2</sup>. Наибольшее число канальцев – 99,22% имеют площади в пределах ОИ (рис. 117). Средняя площадь просвета при значимом увеличении по сравнению с показателем предыдущего срока на 53,26% достигла значения  $1,41 \pm 0,05$  мкм<sup>2</sup> ( $p \leq 0,001$ ). Величины располагаются в пределах минимального и максимального значений – 0,02 мкм<sup>2</sup> и 2,86 мкм<sup>2</sup>, соответственно. Канальцы с площадями просветов, которые соответствуют границам ОИ, составили 94,57% (рис. 118). Средняя площадь эпителия с учетом уменьшения параметров по сравнению с 12 сутками 18 часами рс на 1,29% достигла  $103,18 \pm 1,28$  мкм<sup>2</sup> ( $p \leq 0,001$ ). Морфометрические параметры располагаются в пределах минимального и максимального значений – 70,31 мкм<sup>2</sup> и 129,65 мкм<sup>2</sup>, соответственно. Канальцы имеют площади эпителия, которые соответствуют границам ОИ, - 99,22% (рис. 119). Доля просвета составляет 1,35%, доля эпителия - 98,65%.

На 13 сутках 06 часов рс средняя площадь среза канальца равна  $74,58 \pm 0,76$  мкм<sup>2</sup>. Прослеживаются следующие значения площади: минимальное – 60,10 мкм<sup>2</sup>, максимальное – 91,39 мкм<sup>2</sup>. Наибольшее число канальцев – 44,79% имеет площади в пределах ОИ (рис. 120). Отмечается статистически значимое снижение площади канальцев, в сравнении с предыдущим сроком, на 28,69% ( $p \leq 0,001$ ).

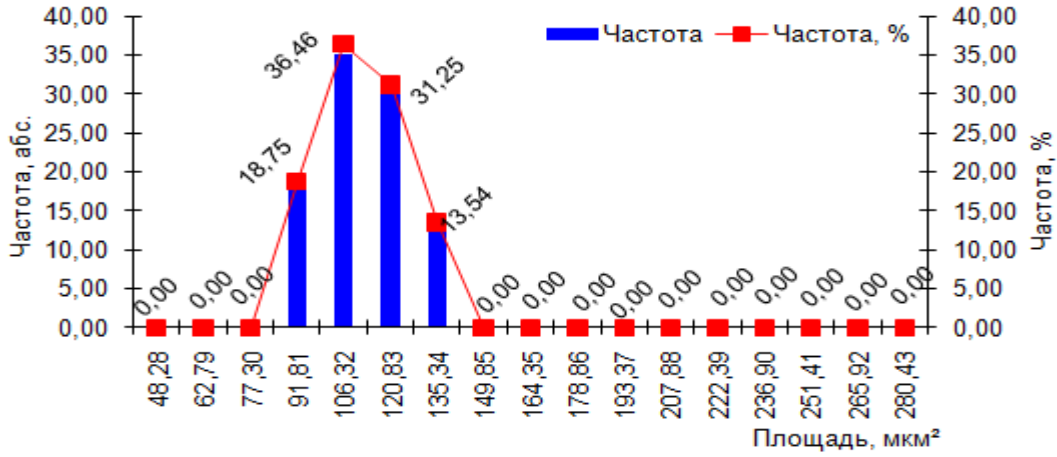


Рисунок 116. Распределение площадей эпителия дистальных канальцев эмбрионов 12 суток 18 часов рс.

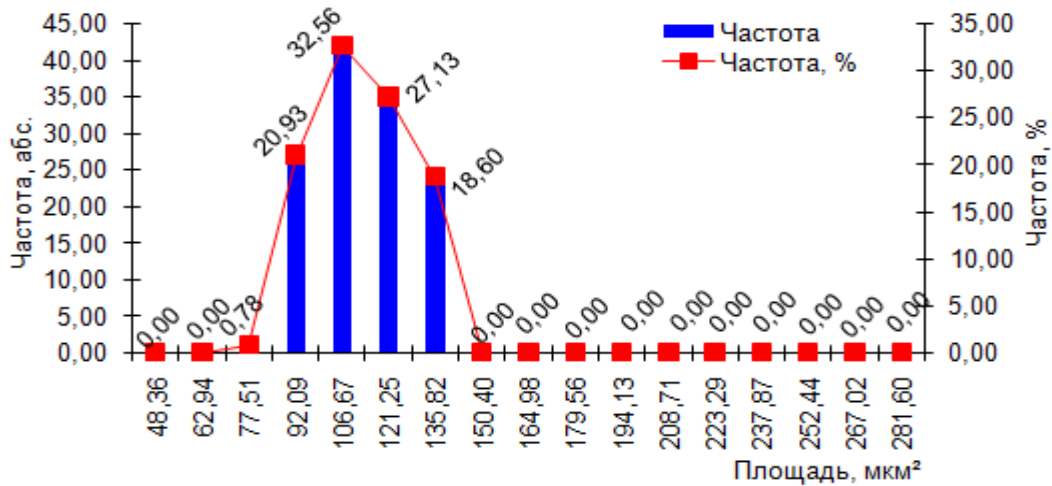


Рисунок 117. Распределение площадей срезов дистальных канальцев эмбрионов 13 суток 00 часов рс.

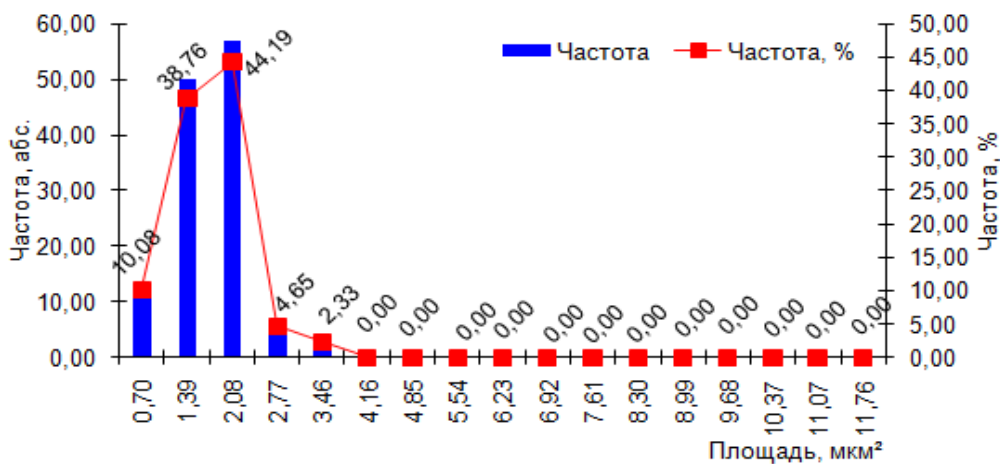


Рисунок 118. Распределение площадей просветов дистальных канальцев эмбрионов 13 суток 00 часов рс.

Площадь просвета дистальных каналцев в среднем составляет  $0,91 \pm 0,04$   $\mu\text{м}^2$ , минимальная площадь -  $0,01 \mu\text{м}^2$ , максимальная -  $1,77 \mu\text{м}^2$ .

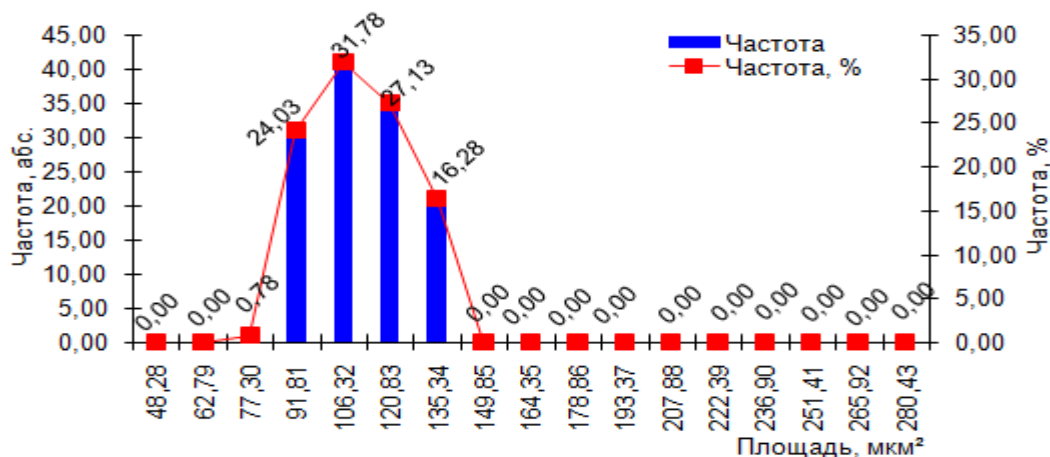


Рисунок 119. Распределение площадей эпителия дистальных каналцев эмбрионов 13 суток 00 часов рс.

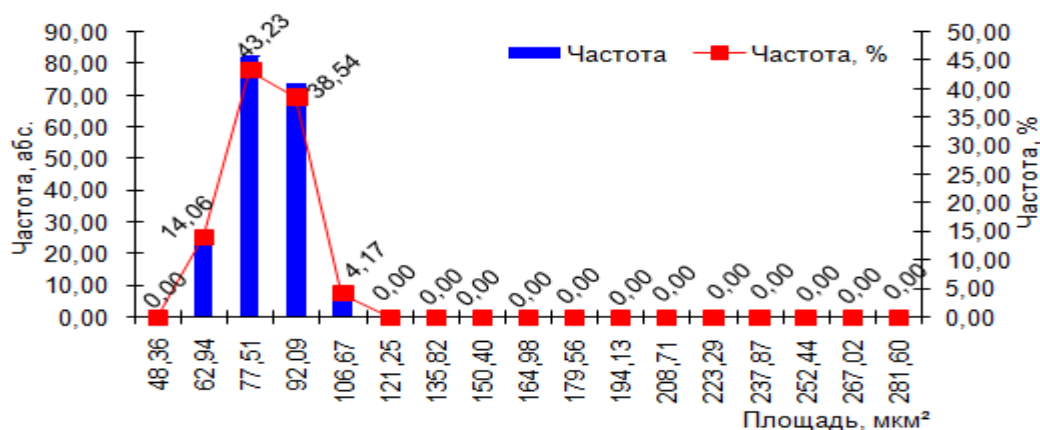


Рисунок 120. Распределение площадей срезов дистальных каналцев эмбрионов 13 суток 06 часов рс.

Площадь просветов 85,86% каналцев находятся в пределах ОИ, 14,14% каналцев имеют площади просветов меньше величин ОИ (рис. 121).

Площадь эпителия дистальных каналцев в среднем составляет  $73,67 \pm 0,76 \mu\text{м}^2$ , минимальная площадь -  $59,50 \mu\text{м}^2$ , максимальная -  $90,73 \mu\text{м}^2$ . Площади эпителия в границах ОИ имеют 45,65% каналцев (рис. 122). Доля просвета составляет 1,22%, доля эпителия - 98,78%.

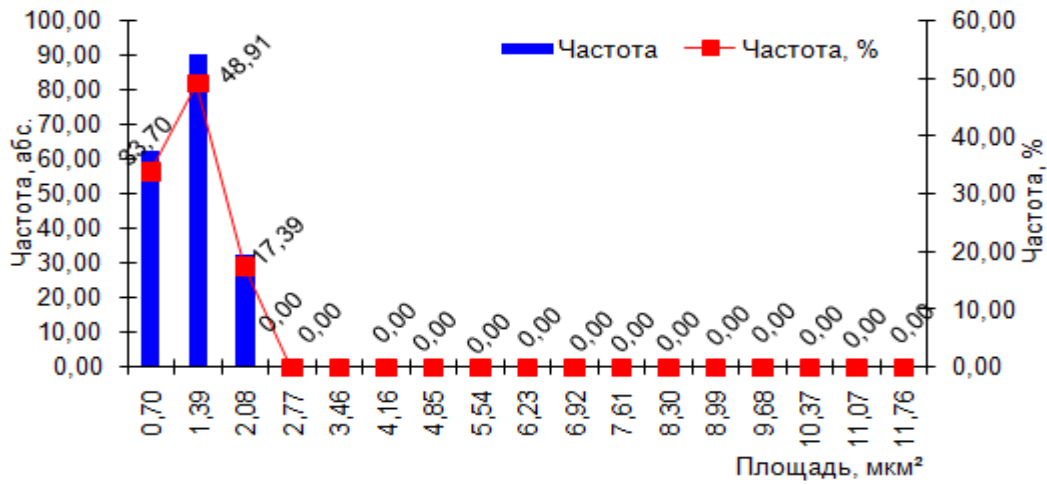


Рисунок 121. Распределение площадей просветов дистальных канальцев эмбрионов 13 суток 06 часов рс.

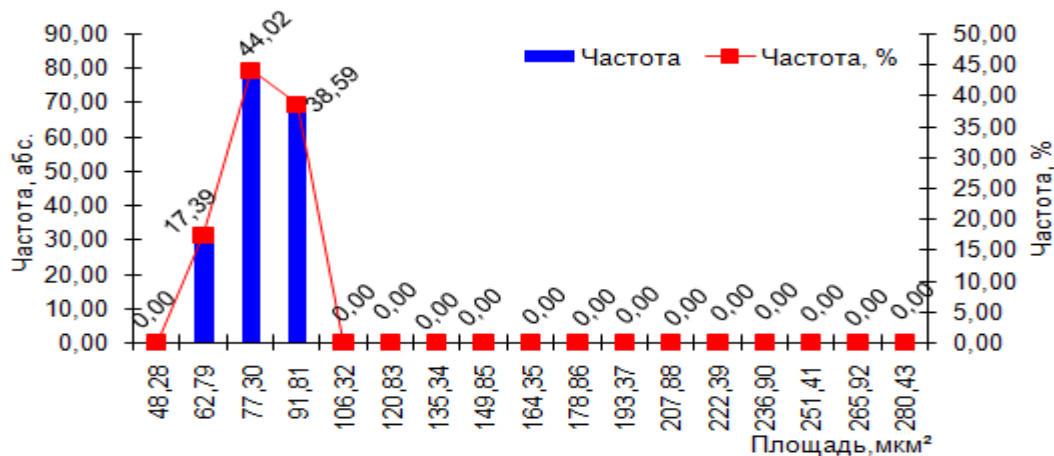


Рисунок 122. Распределение площадей эпителия дистальных канальцев эмбрионов 13 суток 06 часов рс.

Установлено, что в результате морфометрии мезонефральных дистальных канальцев наблюдается этапность динамики величины этих структур: 1 этап (13 - 16 стадии), 2 этап (17 – 19 стадии) и 3 этап (20 стадия).

В течение I этапа происходит уменьшение размеров канальцев, что подтверждается уменьшением средней площади сечения канальцев и средней площади эпителиев с  $203,96 \pm 4,96$  мкм<sup>2</sup> (9 суток 6 часов) до  $92,83 \pm 1,05$  мкм<sup>2</sup> (10 суток 18 часов) и  $200,47 \pm 4,96$  мкм<sup>2</sup> (9 суток 6 часов) до  $91,72 \pm 1,01$  мкм<sup>2</sup> (10 суток 18 часов), соответственно. Средняя площадь среза дистальных канальцев



на данном этапе –  $162,56 \pm 2,96$  мкм<sup>2</sup>, средняя площадь эпителия -  $149,99 \pm 2,59$  мкм<sup>2</sup>, средняя площадь просвета –  $2,87 \pm 0,14$  мкм<sup>2</sup>. Особенностью морфометрических показателей I этапа является то, что величина просветов канальцев максимальна в сравнении с таковым показателем II и III этапов.

II этап: средняя площадь срезов канальцев на данном этапе составила  $94,38 \pm 1,14$  мкм<sup>2</sup>, средняя площадь эпителия –  $93,38 \pm 1,11$  мкм<sup>2</sup>, средняя площадь просвета –  $1,01 \pm 0,04$  мкм<sup>2</sup>.

В течение III этапа происходит значимое снижение всех морфометрических показателей дистальных канальцев: средняя площадь срезов канальцев, просветов, эпителия –  $92,63 \pm 1,76$  мкм<sup>2</sup>,  $1,07 \pm 0,06$  мкм<sup>2</sup>,  $91,40 \pm 1,76$  мкм<sup>2</sup>, соответственно.

На основании изложенного нами выделены две генерация мезонефральных канальцев: краниальная, существующая в период 9 суток 6 часов – 10 суток 6 часов и каудальная, существующих в период 10 суток 12 часов рс и позднее.

### **3.2.3. Цито-, кариометрическая характеристика проксимальных канальцев**

Результаты цито-, кариометрии эпителиоцитов проксимальных мезонефральных канальцев, динамика этих параметров представлены в таблицах 4,5 и на рисунках 123, 124.

Средние цито-, кариометрические показатели и границы ОИ для всего срока наблюдения составили: объем клеток/ОИ -  $60,68 \pm 1,18$  мкм<sup>3</sup>/30,67-90,69 мкм<sup>2</sup>; объем ядер/ ОИ -  $19,53 \pm 0,66$  мкм<sup>3</sup>/2,59-36,48 мкм<sup>2</sup>; коэффициент элонгации -  $1,62 \pm 0,02$ . Средний показатель ЯЦО эпителиоцитов - 0,32. Максимальные показатели объема клеток и ядер отмечены у эмбрионов возраста 9 суток 06 часов рс (13 стадия развития), индекса элонгации - сроке развития 10 суток 12 часов рс (16 стадия развития), показатели ЯЦО эпителиоцитов - 9 суток 12 часов рс (14 стадия развития). Минимальные величины объемов клеток и ядер выявлены на сроках 13 суток 00 часов рс (20

стадия развития) и 12 суток 00 часов рс (18 стадия развития), коэффициента ЯЦО эпителиоцитов - 11 суток 18 часов рс (17 стадия развития), элонгации на 13 сутках 06 часов рс (20 стадия развития).

### **13 стадия развития (9 суток 00 часов – 9 суток 06 часов рс)**

У эмбрионов возраста 9 суток 06 часов рс объем эпителиоцитов проксимальных мезонефральных канальцев составил  $123,69 \pm 3,02$  мкм<sup>3</sup>, при этом минимальный объем клеток -  $97,24$  мкм<sup>3</sup>, максимальный -  $191,72$  мкм<sup>3</sup>. Клеток с объемом ядер в пределах ОИ - 15%. Средний показатель объема ядер -  $56,50 \pm 2,28$  мкм<sup>3</sup>, минимальное и максимальное значения -  $15,82$  мкм<sup>3</sup> и  $106,32$  мкм<sup>3</sup>, соответственно. ЯЦО эпителиоцитов проксимальных канальцев - 0,45, элонгация -  $1,54 \pm 0,06$  мкм<sup>3</sup>.

### **14 стадия развития (9 суток 12 часов – 9 суток 18 часов рс)**

К 9 суткам 12 часам рс у эмбрионов в мезонефральных канальцах значимо ( $p \leq 0,001$ ) уменьшаются объемы клеток и ядер эпителия на 21,59% и 19,10%, соответственно. Объем эпителиоцитов достигает  $96,99 \pm 1,59$  мкм<sup>3</sup>, при минимальном значении -  $77,88$  мкм<sup>3</sup> и максимальном -  $133,84$  мкм<sup>3</sup>. Объем ядер клеток составляет  $45,71 \pm 2,37$  мкм<sup>3</sup>, при минимальном значении -  $9,76$  мкм<sup>3</sup> и максимальном -  $109,83$  мкм<sup>3</sup> ( $p \leq 0,001$ ).

Уменьшение размеров клеток и ядер сопровождается изменением формы ядер в сторону элонгации, что подтверждается существенным ( $p \leq 0,001$ ) увеличением показателя на 22,73 % и достижением значения  $1,89 \pm 0,05$  мкм<sup>3</sup> в сравнении с предыдущим сроком наблюдения. В пределах ОИ располагается 46,87% клеток. Клетки, имеющие объем ядер, соответствующий ОИ, - 34,77%.

В течение последующих шести часов эмбриогенеза в мезонефроне у эмбрионов значимых изменений размеров клеток, ядер, показателя элонгации не выявлено. Наблюдается снижение показателя ЯЦО на 12,77%. В пределах ОИ располагается 30,10% клеток и 45,16% клеток имеют объем ядер, соответствующий ОИ.

### 15 стадия развития (10 суток 00 часов – 10 суток 06 часов рс)

В течение 15 стадии у эмбрионов в нефроне сохраняется и приобретает более выраженный характер динамика изменений объема эпителиоцитов и ядер.

Таблица 4.

### Результаты цито-, кариометрии эпителиоцитов проксимальных мезонефральных канальцев

Стадия развития	Возраст эмбриона, (сутки/часы)	Объем клеток				Объем ядра			
		X±Sx (мкм <sup>3</sup> )	σ	P, степень значимости различий	% прироста	X±Sx (мкм <sup>3</sup> )	σ	P, степень значимости различий	% прироста
13	9/6	123,69±3,27	28,92			56,50±2,28	21,85		
14	9/12	96,99±1,59*	15,45	<0,001	-21,59	45,71±2,37*	23,10	<0,001	-19,10
	9/18	98,40±1,4*	14,13	<0,001	-1,45	41,29±1,32	12,17	0,362	-9,67
15	10/0	91,11±4,03	39,28	0,012	-7,41	31,13±1,18*	25,18	<0,001	-24,16
	10/6	65,89±3,51*	35,12	<0,001	-27,68	24,14±1,94*	19,37	<0,001	-22,65
16	10/12	55,28±2,23*	22,46	<0,002	-16,10	13,30±0,94*	9,46	<0,001	-44,90
	10/18	49,19±1,07	14,19	0,346	-11,02	11,95±0,42	5,55	0,533	-10,15
17	11/0	60,76±1,08*	14,40	<0,001	23,52	16,78±0,83*	11,10	<0,001	40,42
	11/6	54,66±1,73*	22,18	<0,001	-10,04	10,79±0,48*	6,13	<0,001	-35,70
	11/12	54,85±1,78	22,74	0,812	0,35	11,08±0,48	6,13	0,277	2,69
	11/18	48,74±1,36	17,35	0,020	-11,14	8,97±0,37*	4,79	<0,001	-19,04
18	12/0	34,30±1,44*	14,15	<0,001	-29,63	7,52±0,36*	3,56	<0,001	-16,16
	12,6	41,42±1,36*	16,48	<0,001	20,76	9,13±0,37*	4,52	<0,001	21,14
19	12/12	39,40±1,18*	14,15	<0,001	-4,88	9,09±0,36	4,38	0,980	-0,44
	12/18	50,63±1,20*	15,37	<0,001	28,50	15,99±0,62*	7,40	<0,001	17,19
20	13/0	32,64±0,83*	10,67	<0,001	-35,53	8,91±0,30*	3,78	<0,001	-44,28
	13/6	33,54±1,07	10,90	0,225	2,76	9,78±0,39*	4,00	<0,001	9,76
<b>13-20</b>	<b>9/6-13/6</b>	<b>60,68±1,18</b>				<b>19,53±0,66</b>			

К 10 суткам 00 часов pc существенно на 7,41% уменьшается объем клеток, ядер – 24,61% ( $p \leq 0,001$ ) и ЯЦО – 17,07% ( $p \leq 0,001$ ), при увеличении элонгации ядер на 1,02%. Среднее значение объема клеток -  $91,11 \pm 4,03$  мкм<sup>3</sup>, минимальное значение - 41,04 мкм<sup>3</sup>, максимальное - 183,08 мкм<sup>3</sup>, соответственно. Средний объем ядер составил  $31,13 \pm 2,58$  мкм<sup>3</sup>, минимальный объем ядра - 13,87 мкм<sup>3</sup>, максимальный - 91,92 мкм<sup>3</sup>.

Таблица 5.

**Результаты цито, - кариометрии эпителиоцитов проксимальных мезонефральных канальцев**

Стадия развития	Возраст эмбриона, (сутки/часы)	Элонгация ядра				ЯЦО			
		X±Sx (мкм <sup>3</sup> )	σ	P, степень значимости различий	% прироста	X±Sx (мкм <sup>3</sup> )	σ	P, степень значимости различий	% прироста
13	9/6	1,54±0,06	0,10			0,45±0,01	0,58		
14	9/12	1,89±0,05*	0,16	<0,001	22,73	0,47±0,01*	0,48	<0,002	4,44
	9/18	1,97±0,04	0,08	0,023	4,23	0,41±0,01	0,42	0,145	-12,77
15	10/0	1,99±0,07	0,11	0,405	1,02	0,34±0,02*	0,68	<0,001	-17,07
	10/6	1,81±0,07*	0,19	<0,001	-9,05	0,36±0,01	0,61	0,062	9,58
16	10/12	2,40±0,06*	0,10	<0,001	32,60	0,24±0,01	0,63	0,123	-33,33
	10/18	1,35±0,02*	0,10	<0,001	-43,75	0,24±0,01*	0,33	<0,001	0,00
17	11/0	1,51±0,07*	0,15	<0,001	11,85	0,27±0,01*	0,91	<0,001	12,05
	11/6	1,60±0,04*	0,11	<0,001	5,96	0,19±0,01*	0,47	<0,001	-29,63
	11/12	1,60±0,03	0,10	0,718	0,00	0,20±0,01	0,42	0,358	5,26
	11/18	1,53±0,03	0,08	0,044	-4,38	0,18±0,01	0,36	0,006	-10,00
18	12/0	1,52±0,04	0,02	0,426	-0,65	0,21±0,02*	0,44	<0,001	16,67
	12,6	1,52±0,03	0,08	0,576	0,00	0,22±0,01	0,35	0,027	4,76
19	12/12	1,46±0,03	0,03	0,010	-3,95	0,23±0,01*	0,39	<0,001	4,55
	12/18	1,38±0,03*	0,17	<0,001	-5,45	0,31±0,01*	0,35	<0,001	34,78
20	13/0	1,32±0,02	0,03	0,033	-4,35	0,27±0,02*	0,30	<0,001	-12,90
	13/6	1,26±0,03	0,14	0,006	-4,55	0,29±0,02	0,28	0,030	7,41
<b>13-20</b>	<b>9/6-13/6</b>	<b>1,62±0,02</b>				<b>0,32±0,01</b>			

Элонгация ядер имеет значение  $1,99 \pm 0,07$  мкм<sup>3</sup>. Объем в пределах ОИ имеют 42,08% эпителиоцитов. Объем ядер эпителиоцитов соответствует величинам ОИ и составляет 47,08%.

У эмбрионов к 10 суткам 06 часам рс в мезонефроне происходит существенное ( $p \leq 0,001$ ) снижение объемов клеток проксимального канальца на 27,68% до  $65,89 \pm 3,51$  мкм<sup>3</sup>.

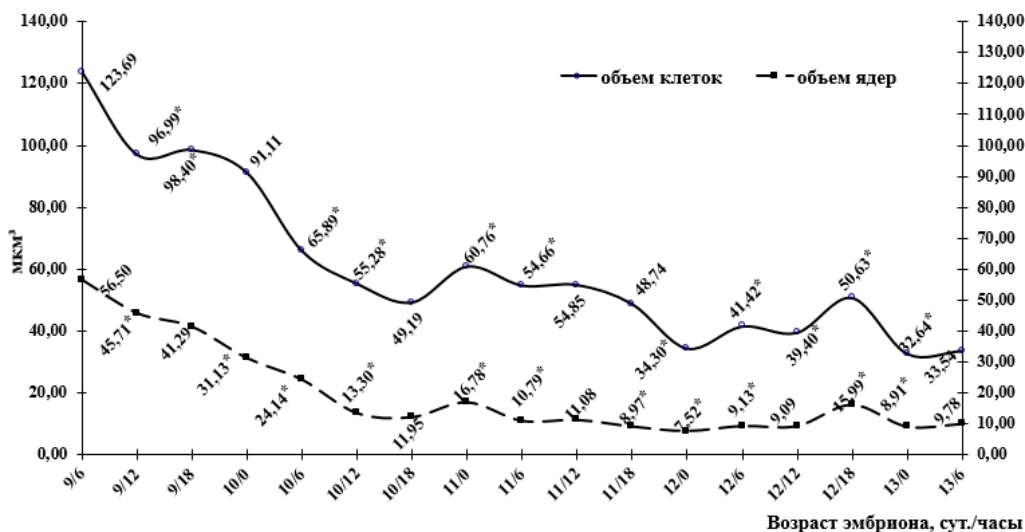


Рисунок 123. Динамика показателей цито-, кариометрии эпителиоцитов проксимальных канальцев.

Минимальное значение объема клетки -  $41,04$  мкм<sup>3</sup>, максимальное -  $144,50$  мкм<sup>3</sup>. Объем эпителиоцитов соответствует границам ОИ и составляет 56,23%.

В среднем объем ядер имеет значение  $24,14 \pm 1,94$  мкм<sup>3</sup>, при его значимом снижении ( $p \leq 0,001$ ), минимальный объем ядра -  $7,41$  мкм<sup>3</sup>, максимальный -  $55,57$  мкм<sup>3</sup>.

### 16 стадия развития (10 суток 12 часов – 10 суток 18 часов рс)

У эмбрионов возраста 10 суток 12 часов рс происходит статистически значимое ( $p \leq 0,002$ ) уменьшение объемов клеток проксимального канальца на 16,10% до  $55,28 \pm 2,23$  мкм<sup>3</sup>, минимальное значение объема клетки -  $17,94$  мкм<sup>3</sup>, максимальное -  $87,74$  мкм<sup>3</sup>.

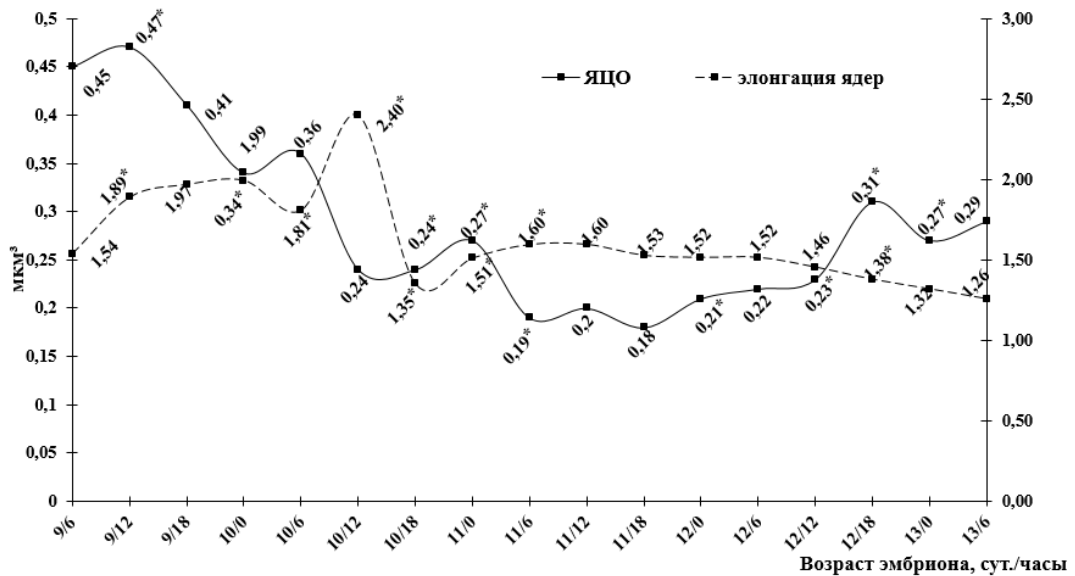


Рисунок 124. Динамика показателей ядерно-цитоплазматических отношений и элонгации ядер эпителиоцитов проксимальных каналцев.

Эпителиоциты, объем которых соответствует величинам ОИ, имеют 72,15%. Объем ядер эпителиоцитов значительно уменьшается на 44,90% и составляет в среднем  $13,30 \pm 0,94$  мкм<sup>3</sup>, минимальный объем ядра - 3,43 мкм<sup>3</sup>, максимальный - 44,43 мкм<sup>3</sup>. Морфометрические измерения объема ядер клеток соответствуют величинам ОИ и составляют 73,13% эпителиоцитов. Элонгация ядер эпителиоцитов достоверно ( $p \leq 0,001$ ) возрастает и составляет  $2,40 \pm 0,06$  мкм<sup>3</sup>.

На 10 сутках 18 часах рс у эмбрионов снижаются показатели: объем клеток – 11,02%, объем ядер – 10,15%, элонгация ядра – 43,75%. Средняя величина объема клеток составила  $49,19 \pm 1,07$  мкм<sup>3</sup>, минимальное значение - 27,72 мкм<sup>3</sup>, максимальное - 111,93 мкм<sup>3</sup>, соответственно. Объем ядер в среднем имеет показатель  $11,95 \pm 0,42$  мкм<sup>3</sup>, минимальное значение - 2,96 мкм<sup>3</sup>, максимальное - 32,09 мкм<sup>3</sup>, соответственно. Элонгация ядер равна  $1,35 \pm 0,02$  мкм<sup>3</sup> ( $p \leq 0,001$ ). Эпителиоциты, объем которых соответствует величинам ОИ, имеют 94,88%. Объем всех клеточных ядер соответствует величинам ОИ.



### 17 стадия развития (11 суток 00 часов – 11 суток 18 часов рс)

У эмбрионов в начале 17 стадии эмбриогенеза и в последующем на 18 и 19 стадиях общая направленность динамики размеров эпителиоцитов и ядер меняется в сравнении с предыдущими стадиями. Наблюдается разнонаправленная динамика, но в целом можно говорить об определенной стабилизации данных параметров.

К 11 суткам 00 часов рс существенно ( $p \leq 0,001$ ) увеличиваются объем клеток – 23,52%, объем ядер – 40,42% ( $p \leq 0,001$ ), элонгации ядер – 11,85%, ЯЦО увеличивается на 12,05% и достигает 0,27 ( $p \leq 0,001$ ). В пределах ОИ по показателю объема клетки, объема ядер располагается 97,22% и 97,77% эпителиоцитов, соответственно.

У эмбрионов 11 суток 06 часов рс наблюдается значимое ( $p \leq 0,001$ ) снижение объемов клеток эпителия проксимальных канальцев и их ядер. Объем эпителиоцитов в среднем составил  $54,66 \pm 1,73$  мкм<sup>3</sup>, минимальный объем клетки 22,23 мкм<sup>3</sup>, максимальный 143,13 мкм<sup>3</sup>. Объем в пределах ОИ имеют 81,81% клеток, 18,19% клеток обладают объемом большим, чем величины ОИ. Объем ядер составляет  $10,79 \pm 0,48$  мкм<sup>3</sup>, минимальный объем ядра - 2,52 мкм<sup>3</sup>, максимальный - 36,71 мкм<sup>3</sup>. Ядрами с объемом в границах ОИ обладают 98,78% клеток, 1,22% клеток имеют ядра большего объема.

Таким образом, происходит увеличение числа клеток и ядер, объем которых соответствует величинам ОИ.

У эмбрионов возраста 11 суток 12 часов рс статистически значимых изменений объемов клеток и ядер эпителия проксимальных канальцев не выявлено. Объем эпителиоцитов в среднем составил  $54,85 \pm 1,78$  мкм<sup>3</sup>, минимальный объем клетки - 11,96 мкм<sup>3</sup>, максимальный - 168,48 мкм<sup>3</sup>. Объем в пределах ОИ имеют 84,09% клеток, 15,91% клеток обладают объемом, большим, чем величины ОИ. Объем ядер в среднем составляет  $11,08 \pm 0,48$  мкм<sup>3</sup>, минимальный объем ядра - 2,32 мкм<sup>3</sup>, максимальный - 28,05 мкм<sup>3</sup>. Ядрами с объемом в границах ОИ обладают 98,29% клеток, 8,33% клеток имеют ядра большего объема.

### **18 стадия развития (12 суток 00 часов – 12 суток 06 часов pc)**

У эмбрионов возраста 12 суток 00 часов pc происходит значимое ( $p \leq 0,001$ ) уменьшение объемов эпителиоцитов проксимального канальца на 29,63% до  $34,30 \pm 1,44$  мкм<sup>3</sup>. Минимальное значение объема клетки - 11,96 мкм<sup>3</sup>, максимальное - 79,44 мкм<sup>3</sup>. Большую часть - 55,10% составили клетки, объем которых находится в границах ОИ, а меньшую - 49,9%, располагающихся за его пределами. Объем ядер эпителиоцитов в среднем составил  $7,52 \pm 0,36$  мкм<sup>3</sup>, минимальное и максимальное значения равны 1,46 мкм<sup>3</sup> и 18,30 мкм<sup>3</sup>, соответственно. Отмечается сокращение ядерного объема на 16,16%. Объем ядер располагается в границах ОИ и составляет 95,91% нефроцитов. ЯЦО существенно ( $p \leq 0,001$ ) увеличивается на 16,67%.

У эмбрионов 12 суток 06 часов pc происходит статистически значимый ( $p \leq 0,001$ ) прирост объемов клеток проксимального канальца на 20,76% до  $41,42 \pm 1,36$  мкм<sup>3</sup>. Эпителиоциты, объем которых находится в границах ОИ, имеют показатель 67,34%. Объем ядер эпителиоцитов существенно ( $p \leq 0,001$ ) увеличивается на 21,41% и составляет  $9,13 \pm 0,37$  мкм<sup>3</sup>, минимальный объем ядра 2,31 мкм<sup>3</sup>, максимальный 22,63 мкм<sup>3</sup>. Объемы 99,31% ядер клеток соответствуют величинам ОИ.

### **19 стадия развития (12 суток 12 часов – 12 суток 18 часов pc)**

У эмбрионов возраста 12 суток 12 часов pc наблюдается существенное ( $p \leq 0,001$ ) уменьшение объемов клеток эпителия проксимальных канальцев на 4,88%. Изменение объема ядер не достоверно. Объем эпителиоцитов в среднем составил  $39,40 \pm 1,18$  мкм<sup>3</sup>, минимальный объем клетки - 10,30 мкм<sup>3</sup>, максимальный - 85,64 мкм<sup>3</sup>. Объем в пределах ОИ имеют 69,65% клеток, 35,35 клеток обладают объемом, меньшим, чем величины ОИ. Объем ядер в среднем составляет  $9,09 \pm 0,36$  мкм<sup>3</sup>, минимальный объем ядра 1,56 мкм<sup>3</sup>, максимальный 30,55 мкм<sup>3</sup>. Ядрами с объемом в границах ОИ обладают 99,31% эпителиоцитов. Наблюдается существенное снижение элонгации ядер на 5,45% до  $1,38 \pm 0,03$  мкм<sup>3</sup> ( $p \leq 0,001$ ). ЯЦО составляет 0,31, при существенном ( $p \leq 0,001$ ) увеличении на 34,78%.

## **20 стадия развития (13 суток 00 часов – 13 суток 06 часов рс)**

У эмбрионов возраста 13 суток 00 часов рс происходит ( $p \leq 0,001$ ) сокращение объемов клеток и ядер на 35,53% и 44,28%, соответственно.

Объем эпителиоцитов в среднем составил  $32,64 \pm 0,83$  мкм<sup>3</sup>, минимальный объем клетки - 12,03 мкм<sup>3</sup>, максимальный - 63,32 мкм<sup>3</sup>. Объем в пределах ОИ имеют 52,84% клеток. Объем ядер в среднем составляет  $8,91 \pm 0,30$  мкм<sup>3</sup>, минимальный объем ядра - 3,31 мкм<sup>3</sup>, максимальный - 24,25 мкм<sup>3</sup>. Ядра с объемом в границах ОИ обладают 97% клеток. Элонгация ядер снижается на 4,35% и составляет  $1,32 \pm 0,02$  мкм<sup>3</sup>. ЯЦО составило 0,27 ( $p \leq 0,001$ ), при снижении на 12,90%.

У эмбрионов возраста 13 суток 06 часов рс наблюдается прирост объема клеток эпителия проксимальных канальцев на 2,76%. Объем клеток в среднем составил  $33,54 \pm 1,07$  мкм<sup>3</sup>, минимальный объем клетки - 13,53 мкм<sup>3</sup>, максимальный - 61,47 мкм<sup>3</sup>. Объем в пределах ОИ имеют 55,76% клеток. Объем ядер в среднем  $9,78 \pm 0,39$  мкм<sup>3</sup>, минимальное объем ядра - 3,03 мкм<sup>3</sup>, максимальный - 26,12 мкм<sup>3</sup>. Отмечается значимое ( $p \leq 0,001$ ) увеличение ядерного объема на 9,76%. Показатель ЯЦО увеличивается на 7,41%, элонгация снижается на 4,55%. Ядрами с объемом в границах ОИ обладают 97% клеток.

Таким образом, в результате цито - и кариометрии эпителиоцитов проксимальных канальцев выявлены определенная закономерность и этапность изменений величины клеток, величины и формы ядер клеток, ЯЦО эпителиоцитов. В динамике цито-и кариометрических показателей можно выявить 3 этапа: I этап – 13 – 16 стадии (9 суток 06 часов – 10 суток 18 часов), II этап – 17 – 19 стадии (11 суток 00 часов – 12 суток 18 часов) и III этап – 20 стадия (13 суток 00 часов и далее).

I этап характеризуется значительным, более чем в 2 раза уменьшением размеров эпителиоцитов (9 суток 06 часов  $123,69 \pm 3,27$  мкм<sup>3</sup> → 10 суток 18 часов  $49,19 \pm 1,07$  мкм<sup>3</sup>), более чем в 4 раза уменьшением величины ядер эпителиоцитов (9 суток 06 часов  $56,50 \pm 2,28$  мкм<sup>3</sup> → 10 суток 18 часов  $11,95 \pm 0,42$  мкм<sup>3</sup>) и почти 2-х кратным уменьшением индекса ЯЦО

эпителиоцитов (9 суток 06 часов  $0,45 \pm 0,01 \rightarrow$  10 суток 18 часов  $0,24 \pm 0,01$ ). Средний показатель величины эпителиоцитов составил  $78,81 \pm 1,30$  мкм<sup>3</sup>, величина ядра –  $42,73 \pm 1,40$  мкм<sup>3</sup>, ЯЦО –  $0,43 \pm 0,01$ . Что касается коэффициента элонгации, отражающего форму клетки, то динамика этого параметра в течение всего этапа характеризуется разнонаправленностью и средний показатель  $1,80 \pm 0,02$ . Это свидетельствует о том, что большая часть эпителиоцитов на этом этапе имеет ядра овоидной формы.

В течение II этапа не происходит существенных изменений величины эпителиоцитов и величины ядер эпителиоцитов. Незначительно увеличиваются показатели ЯЦО и уменьшается коэффициент элонгации. Так объем клеток в начале 17 стадии объем эпителиоцитов составил  $60,76 \pm 1,08$  мкм<sup>3</sup>, в конце 19 стадии объем эпителиоцитов –  $50,63 \pm 1,20$  мкм<sup>3</sup>. Объем ядер в начале 17 стадии –  $16,78 \pm 0,83$  мкм<sup>3</sup>, а в конце 19 стадии объем ядер –  $15,99 \pm 0,62$  мкм<sup>3</sup>. ЯЦО увеличились в течение этой стадии с  $0,27 \pm 0,01$  до  $0,31 \pm 0,01$ . Форма ядер клеток в течение этапа приблизилась к шаровидной и коэффициент элонгации к концу этапа достиг значения  $1,38 \pm 0,03$  мкм<sup>3</sup>. Средние показатели изучаемых параметров для II этапа составили: объем клеток –  $49,30 \pm 0,54$  мкм<sup>3</sup>, объем ядер –  $16,70 \pm 0,83$  мкм<sup>3</sup>, элонгация ядер –  $1,51 \pm 0,01$  мкм<sup>3</sup>, ЯЦО эпителиоцитов –  $0,33 \pm 0,01$ .

III этап характеризуется существенными снижениями всех показателей. Средние показатели для этого этапа: объем клеток –  $32,97 \pm 0,84$  мкм<sup>3</sup>, объем ядер –  $8,79 \pm 0,30$  мкм<sup>3</sup>, элонгация ядер –  $1,30 \pm 0,02$  мкм<sup>3</sup>, ЯЦО эпителиоцитов –  $0,26 \pm 0,01$ .

### **3.2.4. Цито-, кариометрическая характеристика дистальных канальцев**

Средние цито-, кариометрические показатели и границы органотипических интервалов для всего срока наблюдения составили: объем клеток/ОИ –  $44,27 \pm 1,09$  мкм<sup>3</sup>/ $16,16-74,38$  мкм<sup>3</sup>; объем ядер/ОИ –  $13,08 \pm 0,38$  мкм<sup>3</sup>/ $2,84-23,32$  мкм<sup>3</sup>; коэффициент элонгации –  $1,44 \pm 0,02$ , средний показатель

ЯЦО эпителиоцитов – 0,29. Максимальные показатели объема клеток и ядер отмечены у эмбрионов возраста 9 суток 06 часов рс (13 стадия развития), индекс элонгации – на сроке развития 9 суток 18 часов рс (14 стадия развития), показатели ЯЦО эпителиоцитов – 9 суток 06 часов рс. Минимальные величины объемов клеток и ядер выявлены на сроках 13 суток 06 часов рс (20 стадия развития) и 12 суток 00 часов рс (18 стадия развития), коэффициента ЯЦО эпителиоцитов – 11 суток 06 часов рс (17 стадия развития) (таблицы 6, 7, рисунки 125, 126).

### **13 стадия развития (9 суток 00 часов – 9 суток 06 часов рс)**

На 13 стадии развития эмбриона (9 суток 06 часов рс) объем клеток составил  $95,88 \pm 2,68$  мкм<sup>3</sup>. Минимальный объем равен 49,13 мкм<sup>3</sup>, максимальный – 152,17 мкм<sup>3</sup>. Объем клеток в границах ОИ составляет 27,02%. Объем ядер в среднем равен  $35,79 \pm 1,85$  мкм<sup>3</sup>. Границы минимального и максимального значений – 10,32 мкм<sup>3</sup> и 97,76 мкм<sup>3</sup>, соответственно. Объем ядер клеток соответствует величинам ОИ и составляет 18,01%. Элонгация ядер имеет значение равное  $1,31 \pm 0,02$  мкм<sup>3</sup>.

### **14 стадия развития (9 суток 12 часов-9 суток 18 часов рс)**

У эмбрионов в начале 14 стадии развития объем клеток эпителия дистальных канальцев мезонефроса при снижении на 9,01% составил  $87,24 \pm 3,00$  мкм<sup>3</sup> ( $p \leq 0,001$ ).

Минимальное значение объема клеток - 34,42 мкм<sup>3</sup> и максимальное - 151,39 мкм<sup>3</sup>, соответственно. Клетки, объем которых соответствует величинам ОИ, составили 34,95%. Объем ядер в среднем имеет значение  $24,69 \pm 1,10$  мкм<sup>3</sup>, его минимальное значение - 8,99 мкм<sup>3</sup>, максимальное – 46,16 мкм<sup>3</sup>. Объем ядер в пределах ОИ составил 46,60% клеток. Отмечается понижение ядерного объема на 31,62%, ЯЦО эпителиоцитов - 0,28. Элонгация ядер имеет значение равное  $1,73 \pm 0,03$  мкм<sup>3</sup>, при ее значимом ( $p \leq 0,001$ ) приросте на 4,58%.

**Результаты цито-, кариометрии эпителиоцитов дистальных мезонефральных канальцев**

Стадия развития	Возраст эмбриона, (сутки/часы)	Объем клеток				Объем ядра			
		X±Sx (мкм <sup>3</sup> )	σ	P, степень значимости различий	% прироста	X±Sx (мкм <sup>3</sup> )	σ	P, степень значимости различий	% прироста
13	9/6	95,88±2,68	28,13			35,79±1,85	19,40		
14	9/12	87,24±3,00*	30,26	<0,001	-9,01	24,69±1,10*	11,06	<0,001	-31,01
	9/18	78,13±2,48*	26,14	<0,001	-10,44	22,51±0,61	6,48	0,263	8,83
15	10/0	65,94±3,99*	41,68	<0,001	-15,60	17,39±0,73*	7,66	<0,001	-22,75
	10/6	67,69±3,25	33,14	0,132	2,65	19,68±1,02	10,40	0,033	13,17
16	10/12	50,63±2,73*	27,70	<0,001	-25,20	14,95±0,71*	7,18	<0,001	-24,03
	10/18	37,73±0,98*	12,92	<0,001	-25,48	10,40±0,35*	4,66	<0,001	-30,43
17	11/0	38,83±0,82	11,07	0,018	2,92	10,82±0,32	4,24	0,083	4,04
	11/6	37,43±1,14	14,56	0,031	-3,86	8,22±0,37*	4,69	<0,001	24,03
	11/12	33,10±1,15*	14,73	<0,001	-11,33	7,22±0,30	3,78	0,011	-12,17
	11/18	31,78±1,03	13,25	0,356	-3,99	6,61±0,29	3,74	0,014	-8,45
18	12/0	21,00±0,75*	7,42	<0,001	-33,92	5,31±0,29*	2,83	<0,001	-18,46
	12,6	25,81±0,78*	8,93	<0,001	22,90	7,42±0,39*	4,02	<0,001	37,66
19	12/12	24,90±0,68	7,82	0,430	-3,22	6,56±0,24*	2,73	<0,002	-11,59
	12/18	32,59±0,83	10,52	<0,001	30,46	11,68±0,48*	6,14	<0,001	-78,05
20	13/0	21,46±0,53*	6,78	<0,001	-34,15	6,77±0,24*	3,09	<0,001	-42,04
	13/6	19,76±0,64*	6,30	<0,001	-7,92	6,22±0,25	2,43	0,110	-8,12
<b>13-20</b>	<b>9/6-13/6</b>	<b>44,27±1,09</b>				<b>13,08±0,38</b>			

Объем клеток к завершению 14 стадии развития (9 суток 18 часов рс) составляет 78,13±2,48 мкм<sup>3</sup>, при существенном уменьшении на 10,44% (p≤0,001). Минимальное значение объема клеток - 49,56 мкм<sup>3</sup>, максимальное – 134,00 мкм<sup>3</sup>.



**Результаты цито-, кариометрии эпителиоцитов дистальных мезонефральных канальцев**

Стадия развития	Возраст эмбриона, (сутки/часы)	Элонгация ядра				ЯЦО			
		$X \pm Sx$ (мкм <sup>3</sup> )	$\sigma$	P, степень значимости различий	% прироста	$X \pm Sx$ (мкм <sup>3</sup> )	$\sigma$	P, степень значимости различий	% прироста
13	9/6	1,31±0,02	0,25			0,37±0,01	0,10		
14	9/12	1,37±0,03*	0,30	<0,001	4,58	0,28±0,01*	0,04	<0,001	-24,32
	9/18	1,96±0,05*	0,52	<0,001	43,07	0,28±0,01*	0,12	<0,001	0,00
15	10/0	1,61±0,06*	0,58	<0,001	-17,86	0,26±0,02*	0,16	<0,001	-7,14
	10/6	1,41±0,03	0,25	0,023	-12,42	0,29±0,01*	0,10	<0,001	11,54
16	10/12	1,75±0,04*	0,41	<0,001	24,11	0,29±0,01	0,13	0,072	0,00
	10/18	1,33±0,02*	0,31	<0,001	-24,00	0,27±0,01*	0,13	<0,001	-6,90
17	11/0	1,37±0,03	0,40	0,593	3,01	0,27±0,01	0,14	0,791	0,00
	11/6	1,45±0,03*	0,35	<0,001	5,84	0,21±0,01*	0,11	<0,001	-22,22
	11/12	1,45±0,03	0,38	0,788	0,00	0,21±0,01	0,10	0,657	0,00
	11/18	1,47±0,03	0,40	0,576	5,84	0,20±0,01	0,12	0,097	-4,76
18	12/0	1,33±0,03*	0,33	<0,001	-9,52	0,25±0,02*	0,13	<0,001	25
	12,6	1,36±0,04	0,36	0,209	2,26	0,28±0,01	0,14	0,045	12
19	12/12	1,34±0,03	0,33	0,421	-1,47	0,26±0,01*	0,13	<0,001	-7,14
	12/18	1,25±0,03*	0,33	<0,001	-6,72	0,35±0,01*	0,16	<0,001	34,62
20	13/0	1,23±0,02	0,32	0,779	-1,60	0,31±0,02*	0,20	<0,001	-11,43
	13/6	1,17±0,03*	0,31	<0,001	-4,88	0,31±0,02	0,16	0,349	0,00
<b>13-20</b>	<b>9/6-13/6</b>	<b>1,44±0,02</b>				<b>0,27±0,01</b>			

Объем в пределах ОИ обладают 57,14% клеток, а 42,86% клеток объем имеют меньше, чем величины ОИ. Объем ядер в среднем составляет 22,51±0,61 мкм<sup>3</sup>, при уменьшении на 8,83%. Отмечено минимальное и максимальное значения – 13,03 мкм<sup>3</sup> и 35,75 мкм<sup>3</sup> соответственно. Ядрами с объем в границах ОИ располагают 57,14% нефроцитов.

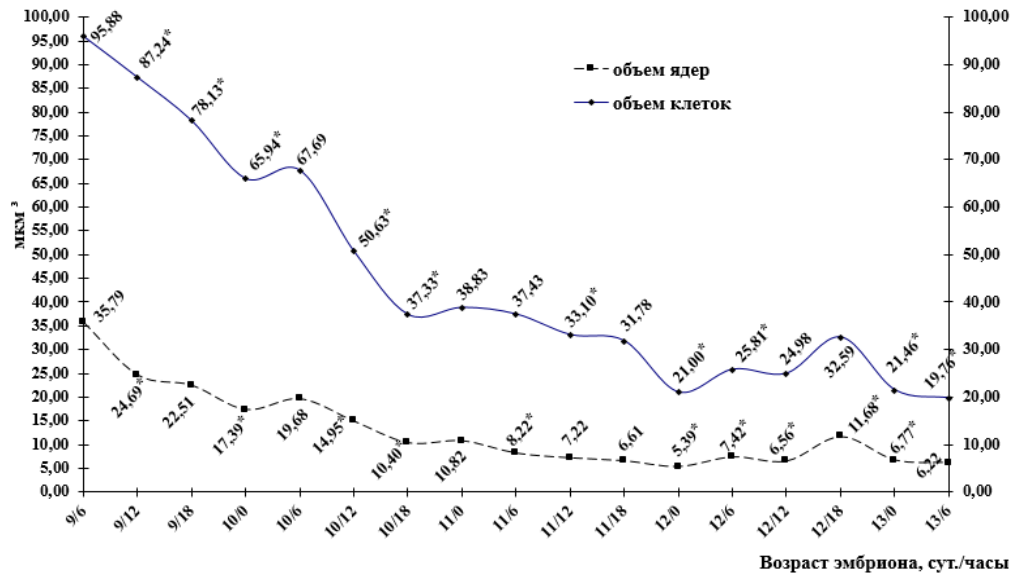


Рисунок 125. Динамика показателей объемов клеток и ядер дистальных канальцев мезонефронов.

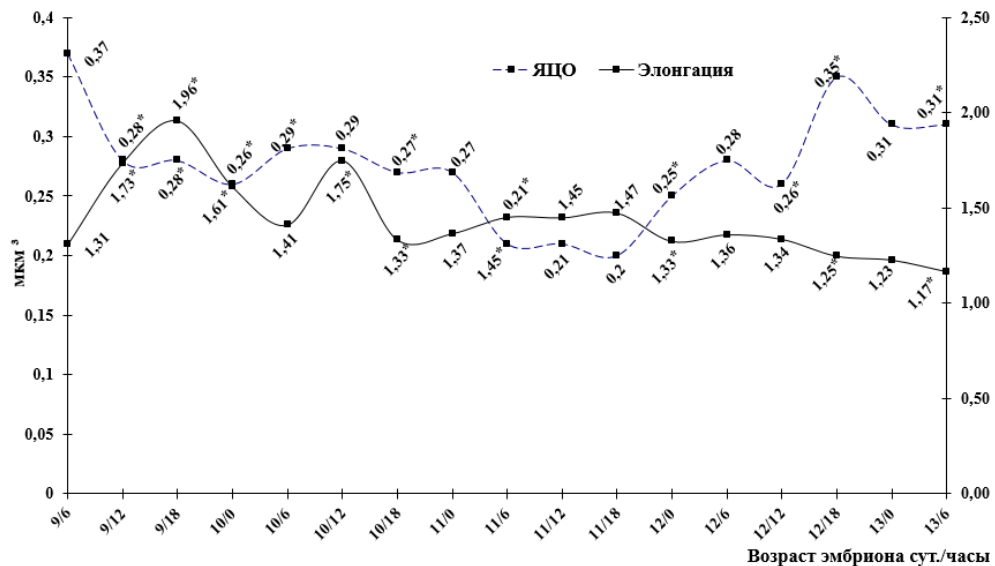


Рисунок 126. Динамика показателей ядерно-цитоплазматических отношений и элонгации ядер нефроцитов дистальных канальцев.

ЯЦО эпителиоцитов составляет 0,28, при снижении на 24,32%. Элонгация ядер равна  $1,96 \pm 0,05$  мкм<sup>3</sup>, при ее существенном ( $p \leq 0,001$ ) приросте на 43,07 %.

### 15 стадия развития (10 суток 00 часов – 10 суток 06 часов рс)

На сроке развития 10 суток 00 часов рс у эмбрионов в первичной почке отмечается снижение всех параметров мезонефронов. Существенно ( $p \leq 0,001$ )

снижается объем клеток на 15,60 % до  $65,94 \pm 3,99$  мкм<sup>3</sup>. Величины минимального объема клеток составили 24,20 мкм<sup>3</sup>, максимального – 152,80 мкм<sup>3</sup>. Объем ядер 71,81% в пределах ОИ имеют клетки. Статистически значимо ( $p \leq 0,001$ ) снижается объем ядер на 22,75 % и, в среднем, достигает величины, равной  $17,39 \pm 0,73$  мкм<sup>3</sup>. Границы минимального значения - 6,44 мкм<sup>3</sup>, максимального – 30,94 мкм<sup>3</sup>. Ядрами с объемом в границах ОИ располагаются 79,09 % клеток. ЯЦО нефроцитов составляет 0,26, при снижении на 7,14%. Существенно ( $p \leq 0,001$ ) снижается элонгация ядер на 17,86%, чем достигает значения равного  $1,61 \pm 0,06$  мкм<sup>3</sup>.

Объем клеток эпителия в дистальных канальцах к концу 15 стадии развития у эмбрионов в среднем составил  $67,69 \pm 3,25$  мкм<sup>3</sup>, при увеличении на 2,65%. Эпителиоциты, объем которых находится в границах ОИ, составляют 51,42%. Ядрами с объемом в границах ОИ составляют 67,61% клеток. Показатель ЯЦО нефроцитов составил 0,29, при значимом ( $p \leq 0,001$ ) приросте на 11,54%.

#### **16 стадия развития (10 суток 12 часов – 10 суток 18 часов)**

У эмбрионов в возрасте 10 суток 12 часов рс наблюдается статистически значимое ( $p \leq 0,001$ ) снижение объема клеток, объема ядер и элонгации ядер. Объем эпителиоцитов в среднем составил  $50,63 \pm 2,73$  мкм<sup>3</sup>, минимальный объем клетки 20,32 мкм<sup>3</sup>, максимальный 109,32 мкм<sup>3</sup>. Объем в пределах ОИ имеют 76,92% клеток. Объем ядер в среднем составляет  $14,95 \pm 0,71$  мкм<sup>3</sup>, минимальный объем ядра 6,61 мкм<sup>3</sup>, максимальный 31,21 мкм<sup>3</sup>. Клетки с объемом ядер, которые располагается в границах ОИ, составили 84,61%. Прирост элонгации ядер равен 24,11 %, что составило  $1,75 \pm 0,04$  ( $p \leq 0,001$ ).

Через шестичасовой интервал к концу 16 стадии развития у эмбрионов в первичной почке в нефроне происходит существенное ( $p \leq 0,001$ ) снижение всех параметров. Объем клеток в среднем составил  $37,73 \pm 0,98$  мкм<sup>3</sup>, минимальный объем клеток - 11,59 мкм<sup>3</sup>, максимальный - 69,90 мкм<sup>3</sup>. Клетки, объем которых соответствует границам ОИ, составили 97,72%. Объем ядер в среднем имеет показатель  $10,40 \pm 0,35$  мкм<sup>3</sup>, границы минимального значения – 2,41 мкм<sup>3</sup> и

максимального – 23,29 мкм<sup>3</sup>. Клетки с объемом ядер, которые соответствуют величинам ОИ, - 97,72%.

### **17 стадия развития (11 суток 00 часов – 11 суток 18 часов рс)**

В начале 17 стадии развития эмбрионов в эпителии дистальных канальцев первичной почки статистически значимых изменений объема клеток, ядер, элонгации ядер не выявлено. Объем эпителиоцитов в среднем составил 38,83±0,82 мкм<sup>3</sup>, минимальный объем - 13,31 мкм<sup>3</sup>, максимальный - 65,43 мкм<sup>3</sup>. Объем в пределах ОИ имеют 99,45% нефроцитов. Объем ядер, в среднем, составил 10,82±0,32 мкм<sup>3</sup>, минимальный объем ядра - 3,24 мкм<sup>3</sup>, максимальный - 3,34 мкм<sup>3</sup>. Объем находящихся в пределах ОИ ядер имеют 98,36% клеток.

У эмбрионов в возрасте 11 суток 06 часов рс объем клеток, в среднем, имеет показатель 37,43±1,14 мкм<sup>3</sup>, минимальный объем клеток - 6,66 мкм<sup>3</sup>, максимальный - 80,56 мкм<sup>3</sup>. Клетки, объем которых соответствует границам ОИ, составили 96%. Объем ядер в среднем имеет значение 8,22±0,37 мкм<sup>3</sup>, при существенном снижении на 24,03 %. Клетки с объемом ядер, которые соответствуют величинам ОИ составляют, 94,85%. Элонгация ядер равна 1,45±0,03 мкм<sup>3</sup>, при ее статистически значимом увеличении на 5,84 %, ( $p \leq 0,001$ ). ЯЦО эпителиоцитов имеет показатель 0,21, при существенном снижении на 22,22% ( $p \leq 0,001$ ).

У эмбрионов к середине 17 стадии развития (11 суток 12 часов рс) в среднем объем эпителиоцитов достигает 33,10±1,15 мкм<sup>3</sup> при существенном снижении на 11,33 % ( $p \leq 0,001$ ). Минимальное значение составило 9,14 мкм<sup>3</sup>, максимальное – 109,19 мкм<sup>3</sup>. Эпителиальные клетки, объем которых соответствует величинам ОИ, имеют показатель 88,63%. Объем ядер в среднем равен 7,22±0,30 мкм<sup>3</sup>, минимальный объем ядер - 1,59 мкм<sup>3</sup>, максимальный – 22,89 мкм<sup>3</sup>. Нефроциты с объемом ядер, которые соответствуют величинам ОИ, составили 93,75%.

Средний объем эпителиальных клеток дистального канальца в мезонефросе у эмбрионов к завершению 17 стадии развития (11 суток 18 часов рс) достиг показателя 31,78±1,03 мкм<sup>3</sup>, границы минимального и

максимального значений составляют  $8,58 \text{ мкм}^3$  и  $81,37 \text{ мкм}^3$ , соответственно. Объем нефроцитов, соответствующих величинам ОИ - 90,34%. Среднее значение объема ядер эпителиоцитов -  $6,61 \pm 0,29 \text{ мкм}^3$ , минимальный объем -  $1,33 \text{ мкм}^3$ , максимальный -  $19,31 \text{ мкм}^3$ . Количество клеток с объемами ядер, соответствующие границам ОИ, составляют 88,06%.

### **18 стадия (12 суток 00 часов – 12 суток 06 часов рс)**

У эмбрионов на 18 стадии развития снижаются цитометрические показатели: объемы клеток, ядер, а также элонгации ядер. Элонгация ядер составила  $1,33 \pm 0,03 \text{ мкм}^3$ , при ее существенном снижении на 9,52 %. ЯЦО нефроцитов - 0,25, при приросте на 25%. При статистически значимом ( $p \leq 0,001$ ) снижении объема клеток на 33,92 %, в среднем, величина составила  $21,00 \pm 0,75 \text{ мкм}^3$ . Определяются минимальное и максимальное значения –  $5,48 \text{ мкм}^3$  и  $43,28 \text{ мкм}^3$ , соответственно. При интенсивном сокращении объема ядер на 18,46% его величина в среднем составила  $5,39 \pm 0,29 \text{ мкм}^3$ . Минимальное значение достигает величины равной  $1,28 \text{ мкм}^3$ , максимальное –  $15,59 \text{ мкм}^3$ . Эпителиоциты, объем которых располагается в границах ОИ, имеют 71,71 %.

К окончанию 18 стадии развития (12 суток 06 часов рс) у эмбрионов значимо ( $p \leq 0,001$ ) увеличивается объем эпителиоцитов и ядер дистального отдела мезонефрона первичной почки. Объем клеток составил  $25,81 \pm 0,87 \text{ мкм}^3$ , минимальный объем -  $9,58 \text{ мкм}^3$ , максимальный -  $57,58 \text{ мкм}^3$ . Объем ядер в среднем составляет  $7,42 \pm 0,99 \text{ мкм}^3$ , минимальный объем -  $1,32 \text{ мкм}^3$ , максимальный -  $25,88 \text{ мкм}^3$ . Клетки, объем которых располагается в границах ОИ составляют 88,78%. Нефроциты с объемом ядер, которые соответствуют величинам ОИ - 94,39%.

### **19 стадия развития (12 суток 12 часов – 12 суток 18 часов рс)**

У эмбрионов на сроке развития 12 суток 12 часов рс существенно снижается показатель объема клеток на 3,22 % и составляет  $24,90 \pm 0,68 \text{ мкм}^3$  ( $p \leq 0,001$ ). Минимальное значение объема клеток составило  $11,24 \text{ мкм}^3$ , максимальное –  $53,35 \text{ мкм}^3$ . Эпителиальные клетки, объем которых

соответствует величинам ОИ, имеет 89,62 %. Клетки с объемом ядер, которые находятся в пределах ОИ, - 96,29 %.

Через шестичасовой интервал (12 суток 18 часов рс) у эмбрионов наблюдаются статистически значимые ( $p \leq 0,001$ ) изменения объема клеток, ядер, элонгации ядер, ЯЦО эпителия дистальных канальцев. Объем клеток в среднем составляет  $32,59 \pm 0,83$  мкм<sup>3</sup>, минимальный объем - 11,62 мкм<sup>3</sup>, максимальный - 62,58 мкм<sup>3</sup>. Нефроциты, объем которых соответствует величинам ОИ, составил 96,25%. Объем ядер в среднем равен  $11,68 \pm 0,48$  мкм<sup>3</sup>, минимальный объем ядер - 1,92 мкм<sup>3</sup>, максимальный - 35,78 мкм<sup>3</sup>. Ядра с объемом в пределах ОИ составляют 92,59% нефроцитов. Клетки с объемом в границах ОИ составили 77,04%.

### **20 стадия развития (13 суток 00 часов – 13 суток 06 часов рс)**

У эмбрионов в возрасте 13 суток 00 часов рс существенно ( $p < 0,001$ ) изменяются объем клеток, ядер, ЯЦО. Объем эпителиоцитов в среднем составил  $21,46 \pm 0,53$  мкм<sup>3</sup>. Клетки с объемом ядер, которые соответствуют величинам ОИ, составляют 95,62%. Объем ядер в среднем достиг показателя  $6,77 \pm 0,24$  мкм<sup>3</sup>, минимальный объем - 1,63 мкм<sup>3</sup>, максимальный – 19,63 мкм<sup>3</sup>.

Средний показатель объема клеток эпителия дистального канальца составил  $19,76 \pm 0,64$  мкм<sup>3</sup> у эмбрионов в возрасте 13 суток 06 часов рс. Эпителиоциты, объем которых соответствует величинам ОИ, имеет показатель 71,42%. Объем ядер в среднем составляет  $6,22 \pm 0,25$  мкм<sup>3</sup>, минимальный объем - 1,35 мкм<sup>3</sup>, максимальный - 15,09 мкм<sup>3</sup>. Нефроциты с объемом ядер, которые располагаются в пределах ОИ, достигли 95,91%. При снижении элонгации ядер на 4,88 % ее средний показатель составил  $1,17 \pm 0,03$  мкм<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, в результате цито- и кариометрии эпителиоцитов дистальных канальцев выявлены определенная закономерность и этапность изменений величины клеток, величины и формы ядер клеток, ЯЦО. В динамике цито- и кариометрических показателей можно выявить 3 этапа: I этап – 13 – 16



стадии (9 суток 06 часов – 10 суток 18 часов), II этап – 17 – 19 стадии (11 суток 0 часов – 12 суток 18 часов) и III этап – 20 стадия (13 суток 00 часов и далее).

I этап характеризуется значительным уменьшением размеров эпителиоцитов (9 суток 06 часов  $95,88 \pm 2,68$  мкм<sup>3</sup> → 10 суток 18 часов  $37,33 \pm 0,98$  мкм<sup>3</sup>), уменьшением величины ядер эпителиоцитов (9 суток 06 часов  $35,79 \pm 1,85$  мкм<sup>3</sup> → 10 суток 18 часов  $10,40 \pm 0,35$  мкм<sup>3</sup>). Уменьшением индекса ЯЦО (9 суток 06 часов  $0,37 \pm 0,01$  → 10 суток 18 часов  $0,27 \pm 0,01$ ). Средний показатель величины эпителиоцитов составил  $68,98 \pm 1,59$  мкм<sup>3</sup>, величина ядра –  $20,77 \pm 0,59$  мкм<sup>3</sup>, ЯЦО –  $0,30 \pm 0,01$ . Коэффициент элонгации, отражающего форму клетки, в течение всего этапа имеет средний показатель  $1,59 \pm 0,02$ . Это свидетельствует о том, что большая часть эпителиоцитов на этом этапе имеет ядра овоидной формы.

В течение II этапа увеличиваются и снижаются показатели ЯЦО и коэффициент элонгации. Объем клеток в начале 17 стадии составил  $38,83 \pm 0,82$  мкм<sup>3</sup>, в конце 19 стадии –  $32,59 \pm 0,83$  мкм<sup>3</sup>. Объем ядер в начале 17 стадии –  $10,82 \pm 0,32$  мкм<sup>3</sup>, в конце 19 стадии объем ядер –  $11,68 \pm 0,48$  мкм<sup>3</sup>. Форма ядер клеток в течение этапа приблизилась к шаровидной и коэффициент элонгации к концу этапа достиг значения  $1,25 \pm 0,03$  мкм<sup>3</sup>. Средние показатели изучаемых параметров для II этапа составили: объем клеток –  $30,69 \pm 0,85$  мкм<sup>3</sup>, объем ядер –  $7,99 \pm 0,31$  мкм<sup>3</sup>, элонгация ядер –  $1,38 \pm 0,02$  мкм<sup>3</sup>, ЯЦО –  $0,27 \pm 0,01$ .

III этап характеризуется существенными снижениями всех показателей. Средние показатели для этого этапа: объем клеток –  $21,46 \pm 0,53$  мкм<sup>3</sup>, объем ядер –  $6,77 \pm 0,24$  мкм<sup>3</sup>, элонгация ядер –  $1,23 \pm 0,02$  мкм<sup>3</sup>, ЯЦО эпителиоцитов –  $0,34 \pm 0,02$ .

### **3.3. Митотическая и апоптозная активность эпителия канальцев**

Расчитаны IM и IA для эпителия проксимальных и дистальных канальцев мезонефрона первичной почки у хомяка. Средние значения IA и IM для проксимального отдела мезонефрона первичной почки составили: IA - 77,13%; IM - 64,07% (табл.8). Максимального значения IM достигает к концу 18 стадии

(12 суток 6 часов рс), минимального значения - на 14 стадии эмбриогенеза (9 суток 18 часов рс) рисунок 127.

Высокий IA наблюдается на 17 стадии развития (11 суток 00 часов до 11 суток 18 часов рс), а минимальное его значение - на 13 стадии (9 суток 6 часов рс) рисунок 128.

В начале 15 стадии развития (10 суток 00 часов рс) у эмбрионов в первичной почке статистически значимо ( $p < 0,002$ ) увеличивается IM в эпителии проксимального отдела мезонефрона.

Таблица 8.

### Значения IM и IA проксимального канальца мезонефрона

Стадии развития	Возраст эмбриона, сутки/часы	IM	P, степень значимости различий	IA	P, степень значимости различий
13	9/6	61,68±10,66		46,18±10,28	
14	9/12	30,81±6,27	0,214	50,58±5,91	0,328
	9/18	16,05±3,24	0,569	50,38±6,90	0,614
15	10/0	61,22±8,78*	<0,002	58,90±6,67	0,378
	10/6	65,22±8,22	0,849	58,03±8,68	0,620
16	10/12	86,73±14,15*	<0,001	82,81±10,35*	<0,001
	10/18	47,09±5,04*	<0,003	31,43±4,77*	<0,001
17	11/0	32,73±5,70	0,168	66,58±7,92	0,006
	11/6	44,08±9,01	0,011	27,56±6,94*	<0,001
	11/12	50,56±7,85	0,584	161,37±19,01	0,016
	11/18	79,72±8,79*	<0,001	59,47±9,43	0,078
18	12/0	78,79±7,34	0,137	118,27±14,38*	<0,001
	12/6	108,79±8,66	0,917	70,15±10,35	0,789
19	12/12	100,21±8,08	0,796	68,39±7,46	0,929
	12/18	96,10±11,64*	<0,001	118,12±20,57	0,008
20	13/0	70,47±7,27*	<0,002	70,42±9,07*	<0,001
	13/6	58,54±10,82	0,440	172,54±17,14*	<0,002
<b>13-20</b>	<b>9/6-13/6</b>	<b>64,07</b>		<b>77,13</b>	

У эмбрионов в возрасте 10 суток 12 часов и 10 суток 18 часов рс наблюдается существенный ( $p < 0,002$ ) прирост IA и IM.

На протяжении 17 стадии развития (11 суток 6 часов рс; 11 суток 18 часов рс) наблюдаются статистически значимые ( $p < 0,001$ ) изменения IA и IM эпителия проксимальных канальцев нефронов мезонефроса.

У эмбрионов в конце 19 - 20 стадиях развития (12 суток 18 часов рс; 13 суток 00 часов рс) существенно снижается индекс ИМ, а ИА увеличивается в эпителии мезонефральных проксимальных канальцах первичной почки.

Средние значения индекса апоптоза ИА и митоза ИМ для дистального отдела мезонефрона составляют 81,57‰; 59,30‰, соответственно (табл. 9).

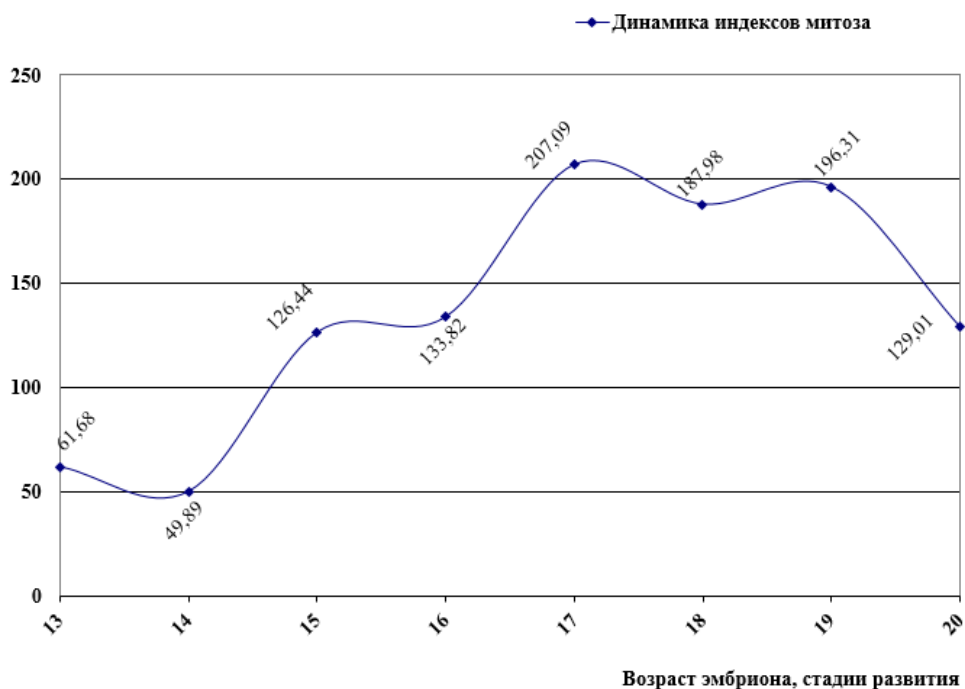


Рисунок 127. Динамика ИМ проксимального отдела мезонефрона.

Максимального значения ИМ достигает на 17 стадии (11 суток 00 часов до 11 суток 18 часов рс). Минимальное значение ИМ в середине 13 стадии (9 суток 6 часов рс). Максимальное значение ИА наблюдается на 19 стадии развития (12 суток 12 часов рс), а его минимальное значение отмечается на 13 стадии развития (9 суток 6 часов рс).

С 13 стадии до 16 стадии развития (9 суток 06 часов - 10 суток 12 часов рс) наблюдается нестабильная динамика, характеризующаяся спадом и подъемом показателей митотически активных клеток. На 16 стадии (10 суток 12 часов рс) отмечается рост показателя ИМ в сравнении с предыдущим сроком. К завершению 16 стадии (10 суток 18 часов рс) до середины 17 стадии (11 суток 6 часов рс) индекс митоза снижается.

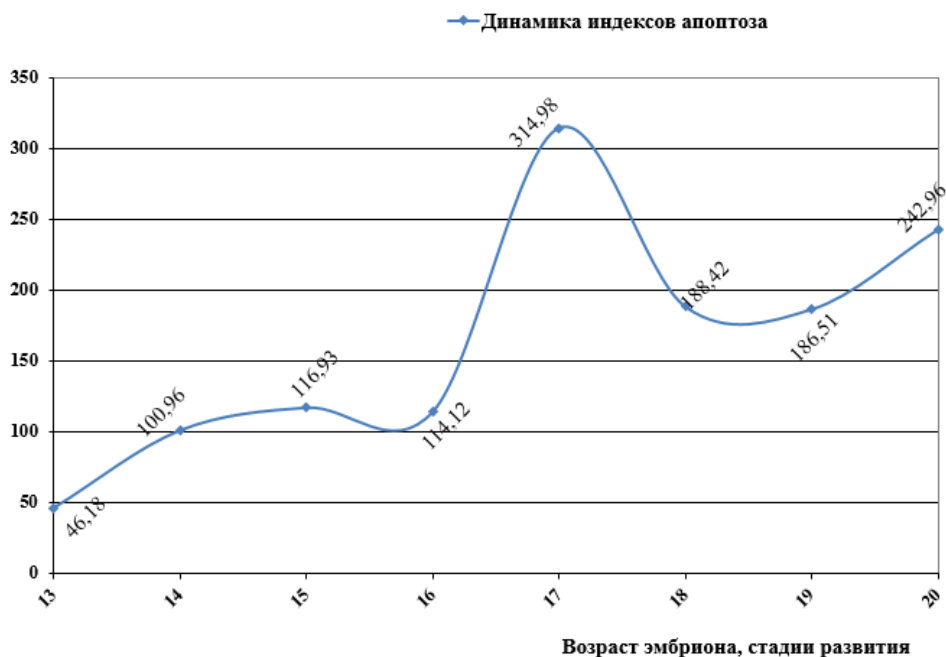


Рисунок 128. Динамика IA проксимального отдела мезонефрона.

На 17 стадии (11 суток 12 часов рс) наблюдается рост и снижение через шестичасовой интервал показателей ( $p < 0,001$ ) ИМ. На 19 стадии увеличивается ИМ, а с 20 стадии наблюдается снижение показателей ИМ (рис. 129).

Число клеток в состоянии апоптоза на разных стадиях развития варьирует. Отмечены высокие и низкие колебания показателей с 14 стадии (9 суток 12 часов рс) до 18 стадии (12 суток 00 часов – 12 суток 06 часов рс). Наблюдается существенное ( $p < 0,001$ ) увеличение интенсивности апоптоза на 15 стадии (10 суток 00 часов рс) и 19 стадии развития (12 суток 12 часов рс) (рис. 130).

Таким образом, динамика индексов митоза, апоптоза отделов мезонефрона первичной почки проявляют свойства, характеризующие дифференцировку мезонефрона на отделы. Динамика апоптического индекса на стадиях эмбрионального развития непостоянна, имеет волнообразный характер, со сменой пиков подъема и спада.

Таблица 9.

## Значения ИМ и ИА дистального канальца мезонефрона

Стадии развития	Возраст эмбриона, сутки/часы	ИМ	Р, степень значимости различий	ИА	Р, степень значимости различий
13	9/6	50,34±7,72		37,26±7,80	
14	9/12	62,41±10,54	0,903	64,95±9,65	0,275
	9/18	41,34±7,37	0,527	54,85±7,17	0,747
15	10/0	54,57±9,35	0,704	88,92±10,05	0,175
	10/6	34,56±7,30	0,456	86,22±9,62	0,902
16	10/12	77,24±8,64*	<0,002	94,19±13,05*	<0,001
	10/18	51,82±6,83	0,013	47,45±7,24*	<0,001
17	11/0	42,93±7,07	0,796	52,62±7,46*	<0,001
	11/6	34,46±6,15	0,609	23,92±6,33	0,008
	11/12	60,16±11,76*	<0,001	97,90±13,39	0,988
	11/18	45,73±7,17*	<0,001	36,60±9,91*	<0,002
18	12/0	73,40±9,21	0,248	109,99±15,03	0,029
	12/6	66,27±8,25	0,956	26,47±9,20*	<0,003
19	12/12	100,41±15,63*	<0,004	79,30±11,03	0,026
	12/18	79,56±9,26	0,028	224,07±36,00*	<0,003
20	13/0	65,97±8,26*	<0,001	35,92±8,04*	<0,001
	13/6	66,93±9,70*	<0,001	226,15±23,16*	<0,001
<b>13-20</b>	<b>9/6-13/6</b>	<b>59,30</b>		<b>81,57</b>	

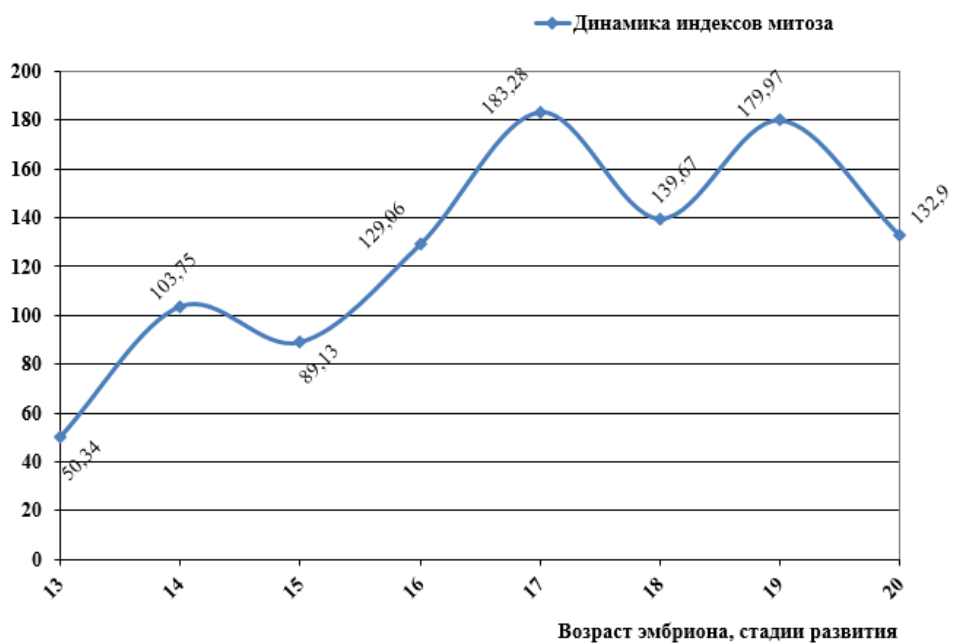


Рисунок 129. Динамика ИМ дистального отдела мезонефрона.

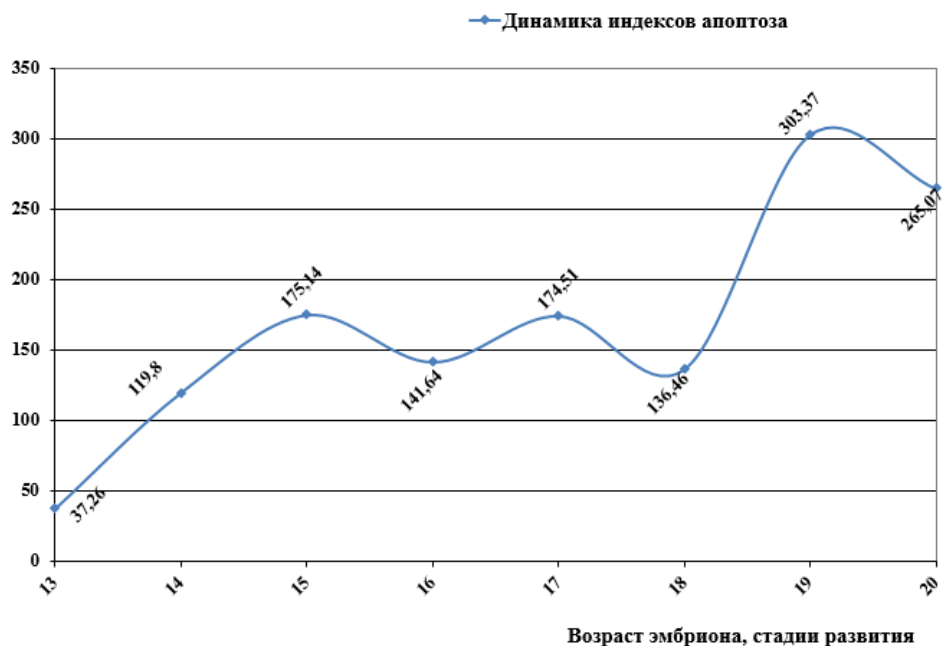


Рисунок 130. Динамика IA дистального отдела мезонефрона.

### 3.4. Информационная характеристика первичной почки

Информационная характеристика тканевых биосистем может быть использована для оценки регенераторного, адаптационного потенциалов и морфофункциональной целостности органов в онтогенезе. Полученные сведения об информационных параметрах органов в онтогенезе позволяют рассчитывать периоды онтогенеза, отражающие уровень адаптационных ресурсов как для организма в целом, так и для отдельных органов млекопитающих [2, 4, 32].

Первичная почка, как биологическая система, состоит из структурных элементов: сосудов, эпителия, эпителиальных полостей, мезенхимы. В процессе морфогенеза происходит изменения соотношения данных компонентов в первичной почке, что отражает функциональное состояние системы органа.

Измерения объемных долей эпителиального пласта, полостей в эпителиальных структурах, сосудистого компонента, мезенхимы легли в основу определения информационного состояния системы.

Объемная доля среза эпителиального пласта в течение всего срока наблюдения составила -  $14,43 \pm 1,22\%$ ; доля среза полостей в эпителиальных

структурах –  $0,38 \pm 0,04\%$ ; сосудистого компонента –  $5,62 \pm 0,66\%$ ; мезенхимы –  $79,56 \pm 1,43\%$ . На всех изученных сроках эмбрионального развития преобладающим элементом первичной почки является мезенхима (таблица 10, рис. 131).

В мезонефрозе у эмбрионов на сроке 9 суток 12 часов эмбриогенеза статистически значимо снижаются объёмные доли эпителия на  $3,3\%$  до  $9,36 \pm 0,55\%$  ( $p < 0,001$ ), полостей в эпителиальных структурах на  $0,15\%$  до  $0,14 \pm 0,02\%$  ( $p < 0,001$ ). Объём мезенхимы статистически значимо возрастает на  $5,96\%$  до  $83,53 \pm 0,67\%$  ( $p < 0,001$ ). Доля сосудистого компонента снижается на  $2,39\%$  и составляет  $6,97 \pm 0,47\%$ .

У эмбрионов возрастом 9 суток 18 часов рс в мезонефрозе статистически значимо увеличиваются объёмные доли эпителия до  $15,86 \pm 0,67\%$  ( $p < 0,001$ ), полостей в эпителии до  $0,49 \pm 0,03\%$  ( $p < 0,001$ ). Объём мезенхимы снижается до  $74,72 \pm 1,10\%$  ( $p < 0,001$ ). Снижение объёма мезенхимы происходит в основном за счёт увеличения долей эпителия на  $6,50\%$  и сосудов на  $1,96\%$ .

На сроке 10 суток 00 часов эмбриогенеза наблюдается статистически значимое изменение всех компонентов первичной почки. Определяются объёмные доли следующих компонентов: эпителия  $15,65 \pm 1,92\%$ , полостей в эпителии  $0,35 \pm 0,02\%$ , сосудистого компонента  $3,10 \pm 0,23\%$ , мезенхимы  $80,9 \pm 2,03\%$ . Снижение объёма эпителия составил  $0,21\%$  ( $p < 0,001$ ), полостей в эпителии  $0,14\%$  ( $p < 0,001$ ), сосудистого компонента  $5,83\%$  ( $p < 0,001$ ). Прирост объёма мезенхимы на  $6,18\%$  ( $p < 0,001$ ).

У эмбрионов на сроке 10 суток 06 часов рс происходит статистически значимое увеличение объёма полостей в эпителиальных структурах первичной почки ( $p < 0,001$ ), эпителия, а также уменьшение объёмной доли мезенхимы ( $p < 0,001$ ). Статистически значимых изменений сосудистого компонента не выявлено. Объёмные доли компонентов мезонефроза изменяются и составляют: эпителия  $23,78 \pm 1,75\%$ , полостей в эпителии  $0,51 \pm 0,05\%$ , сосудистого компонента  $3,40 \pm 0,57\%$ , мезенхимы  $72,31 \pm 2,11\%$ . Прирост



объёмов эпителия составил 8,12%, полостей в эпителии - 0,16%, сосудистого компонента 0,30%, а доля мезенхимы на 8,58% снизилась.

В первичной почке у эмбрионов в возрасте 10 суток 12 часов рс наблюдается статистически значимые изменения объемов эпителия, полостей в эпителии, сосудистого компонента и составляют: эпителия  $18,01 \pm 1,44\%$ , полостей в эпителии  $0,41 \pm 0,03\%$ , сосудистого компонента  $9,00 \pm 0,69\%$ , мезенхимы  $72,58 \pm 1,67\%$ . Объём эпителия снизился до 5,7% ( $p < 0,001$ ), а прирост объемов полостей в эпителии составил 0,10% ( $p < 0,001$ ), сосудистого компонента - 5,59%, мезенхимы - 0,27%.

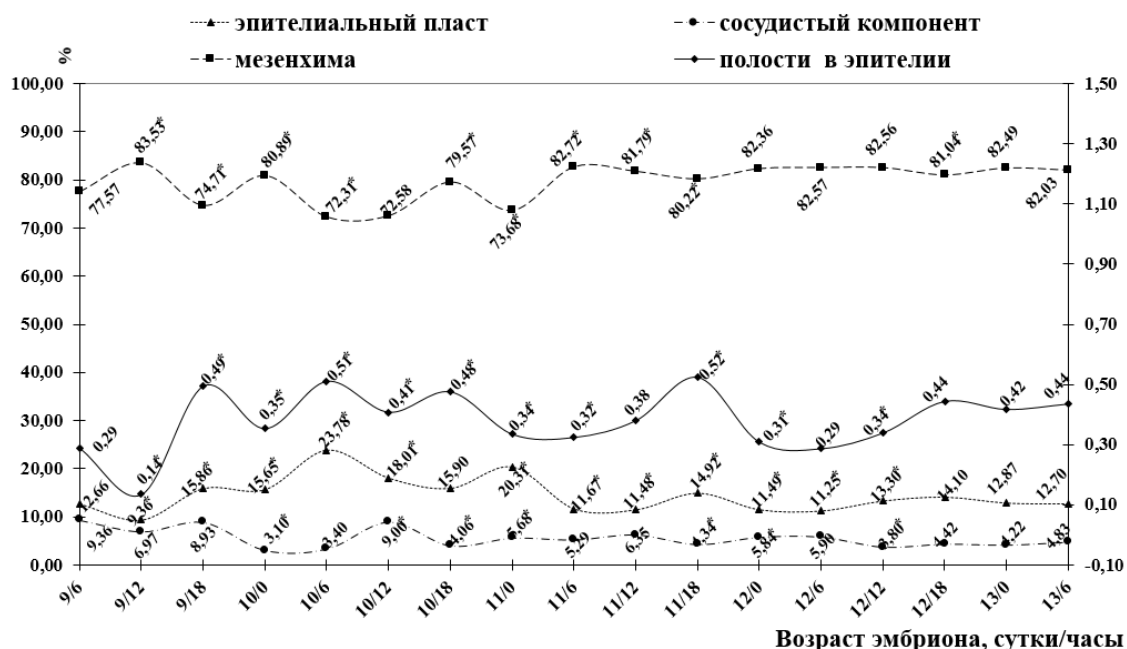


Рисунок 131. Показатели объемных долей структурных элементов первичной почки.

В мезонефрозе у эмбрионов на сроке 10 суток 18 часов развития наблюдается статистически значимое увеличение объемной доли полостей в эпителиальных структурах ( $p < 0,001$ ). Объемные доли эпителия составляют  $15,90 \pm 0,64\%$ , полостей в эпителии -  $0,48 \pm 0,03\%$ , сосудистого компонента -  $4,06 \pm 1,27\%$ , мезенхимы -  $79,56 \pm 0,76\%$ .

Объемные доли мезенхимы и полостей в эпителиальных структурах увеличились на 6,99% ( $p < 0,001$ ) и 0,07% ( $p < 0,001$ ), соответственно.

У эмбрионов на сроке 11 суток 00 часов рс наблюдается статистически значимое увеличение объёмных долей эпителия и составляет  $20,31 \pm 1,62\%$ , ( $p < 0,001$ ), сосудистого компонента  $5,68 \pm 0,55\%$ , ( $p < 0,001$ ), а также уменьшение объёмных долей полостей в эпителиальных структурах  $0,34 \pm 0,02\%$ , ( $p < 0,001$ ) и мезенхимы  $73,68 \pm 1,61\%$  ( $p < 0,001$ ) первичной почки.

Таким образом, объём эпителия увеличился на 4,42%, сосудистого компонент - на 1,62%, а сокращение объёмов полостей в эпителии на 0,14%, мезенхимы - на 5,89%.

В мезонефросе у эмбрионов 11 суток 06 часов рс происходит статистически значимое увеличение объёмной доли мезенхимы до  $82,72 \pm 0,86\%$  ( $p < 0,001$ ), уменьшение объёмных долей эпителия до  $11,67 \pm 0,73\%$ , ( $p < 0,001$ ), полостей в эпителиальных структурах до  $0,32 \pm 0,02\%$ . Изменение объёма сосудов не достоверны. Объёмные доли сосудистого компонента составляют  $5,29 \pm 0,34\%$ . Происходит увеличение объёма мезенхимы на 9,04%, что связано с уменьшением объёмов эпителия на 8,65%, полостей в эпителии на 0,01%, сосудистого компонента на 0,39%.

Начиная с 11 суток 12 часов рс эмбрионального развития у эмбрионов в мезонефросе статистически значимо снижаются объёмные доли эпителия ( $p < 0,001$ ), мезенхимы ( $p < 0,001$ ). Достоверных изменений объёмов сосудистого компонента и полостей в эпителиальных структурах по сравнению с показателем предыдущей группы не выявлено.

Объёмные доли эпителия составляют  $11,48 \pm 1,43\%$ , полостей в эпителии -  $0,38 \pm 0,04\%$ , сосудистого компонента -  $6,35 \pm 0,64\%$ , мезенхимы -  $81,79 \pm 1,56\%$ . Таким образом, прирост полостей в эпителии составил 0,06%, сосудистого компонента - 1,06%. Прироста эпителия и мезенхимы мезонефроса не отмечено.

В мезонефросе эмбрионов на сроке 11 суток 18 часов рс статистически значимо уменьшаются доли сосудистого компонента и мезенхимы. Наблюдается значимый прирост объёмных долей полостей в эпителиальных структурах и эпителия.

Таблица 10.

## Количественные показатели объемных долей структурных элементов первичной почки

Стадия развития	Возраст эмбриона (сутки/часы)	Площадь сечения среза %	Эпителиальный пласт X±Sx, %	P, степени значимости различий	% прироста	Полости в эпителиальных структурах X±Sx, %	P, степень значимости различий	% прироста	Сосудистый компонент X±Sx, %	P, степень значимости различий	% прироста	Мезенхима X±Sx, %	P, степень значимости различий	% прироста
13	9/6	100	12,66±0,89			0,29±0,02			9,36±1,24			77,69±1,88		
14	9/12	100	9,36±0,55*	<0,001	-3,30	0,14±0,02*	<0,001	-0,15	6,97±0,47	0,076	-2,39	83,53±0,67*	<0,001	5,96
	9/18	100	15,86±0,67*	<0,001	6,50	0,49±0,03*	<0,001	0,36	8,93±0,73	0,038	1,96	74,71±1,10*	<0,001	-8,82
15	10/0	100	15,65±1,92*	<0,001	-0,21	0,35±0,02*	<0,001	-0,14	3,10±0,23*	<0,001	-5,83	80,89±2,03*	<0,001	6,18
	10/6	100	23,78±1,75*	<0,001	8,12	0,51±0,05*	<0,001	0,16	3,40±0,57	0,057	0,30	72,31±2,11*	<0,001	-8,58
16	10/12	100	18,01±1,44*	<0,001	-5,70	0,41±0,03*	<0,001	0,10	9,00±0,69*	<0,001	5,59	72,58±1,67	0,256	0,27
	10/18	100	15,90±0,64	0,072	-2,11	0,48±0,03*	<0,001	0,07	4,06±1,27*	<0,001	-4,94	79,56±0,76*	<0,001	6,99
17	11/0	100	20,31±1,62*	<0,001	4,42	0,34±0,02*	<0,002	-0,14	5,68±0,55*	<0,001	1,62	73,68±1,61*	<0,001	-5,89
	11/6	100	11,67±0,73*	<0,001	-8,65	0,32±0,02*	<0,001	-0,01	5,29±0,34	0,760	-0,39	82,72±0,86*	<0,001	9,04
	11/12	100	11,48±1,43*	<0,001	-0,19	0,38±0,04	0,349	0,06	6,35±0,64	0,265	1,06	81,79±1,56*	<0,001	-0,93
	11/18	100	14,92±0,55*	<0,001	3,43	0,52±0,03*	<0,001	0,14	4,34±0,23*	<0,003	-2,01	80,22±0,74*	<0,001	-1,57
18	12/0	100	11,49±0,56*	<0,001	-3,42	0,31±0,02*	<0,001	-0,22	5,84±0,33*	<0,001	1,50	82,36±0,70	0,101	2,14
	12/6	100	11,25±0,58	0,023	-0,25	0,29±0,02	0,240	-0,02	5,90±0,42	0,228	0,06	82,57±0,67	0,130	0,21
19	12/12	100	13,30±0,57*	<0,001	2,05	0,34±0,03*	<0,001	0,05	3,80±0,27*	<0,001	-2,10	82,56±0,68	0,707	-0,01
	12/18	100	14,10±0,69	0,031	0,80	0,44±0,06	0,514	-0,10	4,42±0,38	0,018	0,62	81,04±0,77*	<0,001	-1,52
20	13/0	100	12,87±0,57	0,065	-1,22	0,42±0,03	0,244	-0,03	4,22±0,41	0,483	-0,20	82,49±0,68	0,011	1,45
	13/6	100	12,70±0,89	0,018	-0,17	0,44±0,08	0,786	0,02	4,83±0,82	0,963	0,61	82,03±1,39	0,058	-0,46
<b>13-20</b>	<b>9/6-13/6</b>		<b>14,43±1,22</b>			<b>0,38±0,04</b>			<b>5,62±0,66</b>			<b>79,56±1,43</b>		

Так, объёмные доли составляют: эпителий  $14,92 \pm 0,55\%$ , полостей в эпителии  $0,52 \pm 0,03\%$ , сосудистый компонент  $4,34 \pm 0,23\%$ , мезенхимы  $80,22 \pm 0,74\%$ . Прирост объёмных долей полостей в эпителиальных структурах составил  $0,14\%$ , эпителия  $3,43\%$ . Объёмные доли мезенхимы и сосудистого компонента снизились на  $1,57\%$  и  $2,01\%$ , соответственно.

В первичной почке эмбрионов в возрасте 12 суток 00 часов эмбрионального развития наблюдается статистически значимое увеличение объёмной доли сосудистого компонента - до  $5,84 \pm 0,33\%$  ( $p < 0,001$ ) и уменьшение объёмных долей полостей в эпителиальных структурах до  $0,31 \pm 0,02\%$  ( $p < 0,001$ ), эпителия первичной почки до  $11,49 \pm 0,56\%$ . Прирост объёмов сосудистого компонента составил  $1,50\%$ , мезенхимы -  $2,14\%$ . Произошло сокращение объёмов полостей в эпителии на  $0,22\%$ , эпителия на  $3,42\%$ .

В мезонефросе эмбрионов на сроке 12 суток 06 часов не выявлено статистически значимых различий относительных объёмов мезенхимы и сосудов, эпителия, полостей в эпителиальных структурах по сравнению с предыдущим сроком. Отмечается прирост сосудистого компонента и мезенхимы на  $0,06\%$  и  $0,21\%$ , соответственно. Объёмы эпителиального пласта и полостей в эпителиальных структурах снизились на  $0,25\%$  и  $0,02\%$  и составляет  $11,25 \pm 0,58\%$  и  $0,29 \pm 0,02\%$ , соответственно.

У эмбрионов 12 суток 12 часов происходит статистически значимое увеличение объёмных долей эпителия на  $2,05\%$  до  $13,30 \pm 0,57\%$  ( $p < 0,001$ ), полостей в эпителиальных структурах на  $0,05\%$  до  $0,34 \pm 0,03\%$  ( $p < 0,001$ ). Статистически значимых изменений объёмов мезенхимы не выявлено. Объёмная доля сосудов составляет  $3,80 \pm 0,27\%$ , мезенхимы -  $82,56 \pm 0,68\%$ . Начиная с 12 суток 18 часов эмбриогенеза в мезонефросе происходит статистически значимое снижение объёма мезенхимы ( $p < 0,001$ ). Достоверных изменений объёмов эпителия, полостей в эпителиальных структурах и сосудистого компонента не выявлено. Объёмные доли эпителия составляют  $14,10 \pm 0,69\%$ , полостей в эпителии -  $0,14 \pm 0,06\%$ , сосудистого

компонента -  $4,42 \pm 0,38\%$ , мезенхимы -  $81,04 \pm 0,77\%$ . Происходит прирост объёма эпителия и сосудистого компонента на  $0,80\%$  и  $0,62\%$ , соответственно.

В первичной почке эмбрионов на сроке 13 суток 00 часов эмбрионального развития объёмные доли компонентов составляют: эпителия  $12,87 \pm 0,57\%$ , полостей в эпителии  $0,42 \pm 0,03\%$ , сосудистого компонента  $4,22 \pm 0,41\%$ , мезенхимы  $82,49 \pm 0,68\%$ . Изменение объёмов эпителия, полостей в эпителиальных структурах, мезенхимы, сосудистого компонента не достоверны. Прирост объёма мезенхимы составил  $1,45\%$ . Произошло сокращение объёмов эпителия - на  $1,22\%$ , полостей в эпителии - на  $0,03\%$ , сосудистого компонента - на  $0,20\%$ .

В мезонефросе эмбрионов в возрасте 13 суток 06 часов объёмные доли компонентов составляют: эпителия  $12,70 \pm 0,89\%$ , полостей в эпителии  $0,44 \pm 0,08\%$ , сосудистого компонента  $4,83 \pm 0,82\%$ , мезенхимы  $82,03 \pm 1,39\%$ . Изменение объёмов эпителия, полостей в эпителиальных структурах, мезенхимы, сосудистого компонента не достоверны. Прирост объёмов полостей в эпителии составил  $0,02\%$ , сосудистого компонента -  $0,61\%$ . Объёмные доли эпителия и мезенхимы снизились на  $0,17\%$  и  $0,46\%$ , соответственно.

С помощью анализа информационных показателей для оценки системы «первичная почка» произведено вычисление информационной энтропии, максимальной энтропии, коэффициент относительной организации (избыточности) системы (табл. 11).

Динамика показателей максимальной информационной энтропии ( $H_{\max}$ ), информационной энтропии ( $H$ ), относительной энтропии ( $h$ ), коэффициента относительной организации (избыточности) системы ( $R$ ), организации системы ( $S$ ) «первичная почка» первичной почки на сроках эмбриогенеза представлены в таблицах 11, 12, на рисунках 132, 133, 134, 135.

Наибольшее значение информационной энтропии первичной почки соответствует возрасту эмбриона 10 суток 12 часов  $pc$  ( $1,07 \pm 0,04$  бит). У эмбрионов возраста 12 суток 12 часов  $pc$  происходит снижение энтропии до  $0,80 \pm 0,02$  бит. У эмбрионов на сроке 13 суток 06 часов  $pc$  энтропия составляет

$0,87 \pm 0,04$  бит. Максимальная энтропия ( $H_{\max}$ ) для системы, состоящей из четырёх компонентов, составляет 2 бит (рис. 156). Этому значения информационная энтропия ( $H$ ) не достигает за весь период наблюдений. Коэффициент избыточности имеет обратную зависимость от показателя относительной энтропии. Наибольшая избыточность системы «первичная почка» выявлена у эмбрионов на сроке 10 суток 00 часов рс (60,93%). У эмбрионов в возрасте 10 суток 12 часов рс энтропия мезонефроса достоверно ( $p < 0,001$ ) повышается, а избыточность снижается. Наименьшее значение коэффициент избыточности имеет у эмбрионов возраста 10 суток 12 часов рс (46,80%).

Таким образом, исследование объёмных долей компонентов первичной почки позволило выявить, что преобладает доля мезенхимного компонента. Объёмная доля мезенхимы, в среднем, составляет 83,53% за весь период наблюдений и достоверно снижается с 9 суток 18 часов рс до 11 суток 00 часов рс, а с 11 суток 06 часов рс происходит её незначительное увеличение.

Объёмная доля эпителиального пласта, в среднем, за весь период наблюдений составляет 14,43%, минимальное значение отмечается у эмбрионов в начале 14 стадии (9 суток 12 часов рс) - 9,36%, максимальное у эмбрионов к началу 17 стадии (11 суток 0 часов рс) - 20,31%.

Объёмная доля полостей в эпителиальных структурах мезонефроса в среднем составляет 0,38%, минимальное значение приходится на 14 стадию (9 суток 12 часов рс) - 0,14%, максимальное к окончанию 17 стадии (11 суток 18 часов рс) - 0,52%.

Статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение объёмной доли полостей происходит к началу 18 стадии (12 суток 0 часов рс), затем к началу 19 стадии (12 суток 12 часов рс) статистически значимо ( $p < 0,001$ ) возрастает на 0,05%. К окончанию 19 стадии (12 суток 18 часов рс) и до 20 стадии (13 суток 0 часов 13 суток 06 часов) эмбриогенеза хомяка относительный объём полостей в эпителиальных структурах мезонефроса незначительно повышается.

Объёмная доля сосудистого компонента мезонефроса в среднем составляет 5,62%, минимальное значение приходится на 15 стадию (10 суток 0 часов рс) - 3,10%, максимальное на 13 стадию (9 суток 6 часов) - 9,36%. Достоверное снижение объёмной доли сосудистого компонента выявлено у эмбрионов с начала 15 стадии (10 суток 0 часов). Незначительное снижение и увеличение доли сосудистого компонента выявляется во всех группах, начиная с окончания 16 стадии (10 суток 18 часов рс).

Энтропия системы нарастает у эмбрионов к окончанию 16 стадии (10 суток 12 часов рс) до 1,07 бит, на 19 стадии происходит её снижение до 0,80 бит, что связано с возрастанием доли мезенхимы и преобладанием её над другими структурными компонентами. Коэффициент избыточности возрастает на 15 стадии, затем снижается к началу 17 стадии (11 суток 00 часов). С середины 17 стадии (11 суток 6 часов) до 20 стадии коэффициент избыточности вновь возрастает, что связано с увеличением устойчивости системы. На 14 стадии (9 суток 18 часов рс) относительная энтропия повышается на 52,54%, а с 15 до 20 стадии происходит ее снижение.

Таким образом, за весь период существования первичной почки максимальная энтропия ( $H_{max}$ ) не достигает 2 бит. Структурная энтропия ( $H$ ), характеризующая состояние системы «первичная почка», увеличивается в начале 16 стадии (10 суток 12 часов – 10 суток 18 часов рс), это значит, что система в этот период перешла из упорядоченного состояния в хаотическое, то есть находится в неуравновешенном состоянии.



## Показатели информационной характеристики первичной почки

Стадия развития	Возраст эмбриона, (сутки/часы)	Информационная энтропия (H), бит $X \pm Sx$	Прирост, бит	P, степень значимости различий	Относительная энтропия (h), %	Прирост, %	Коэффициент относительной организации (избыточности) (R), %	Прирост, %	Организация системы (S), бит
13	9/6	0,95±0,05			46,72		53,28		1,05
14	9/12	0,81±0,02 *	-0,13	<0,001	39,97	-6,75	60,03	6,75	1,19
	9/18	1,06±0,03 *	0,25	<0,001	52,54	12,57	47,46	-12,57	0,94
15	10/0	0,79±0,04 *	-0,29	<0,001	39,07	-13,47	60,93	13,47	1,21
	10/6	0,97±0,04 *	0,2	<0,001	48,09	9,02	51,91	-9,02	1,03
16	10/12	1,07±0,04 *	0,1	<0,001	53,20	5,11	46,80	-5,11	0,93
	10/18	0,89±0,02 *	-0,17	<0,001	44,49	-8,71	55,51	8,71	1,11
17	11/0	0,97±0,03 *	0,08	<0,001	48,65	4,16	51,35	-4,16	1,03
	11/6	0,81±0,03 *	0,16	<0,001	40,60	8,05	59,40	8,05	1,19
	11/12	0,81±0,03 *	0,00	<0,001	40,47	-0,13	59,53	0,13	1,19
	11/18	0,88±0,02 *	0,07	<0,001	43,98	3,51	56,02	-3,51	1,12
18	12/0	0,82±0,02	-0,06	0,263	41,23	-2,75	58,77	2,75	1,18
	12/6	0,82±0,02	0,00	0,062	40,76	-0,47	59,24	0,47	1,18
19	12/12	0,80±0,02	0,02	0,662	39,79	0,97	60,21	0,97	1,20
	12/18	0,85±0,02 *	-0,05	<0,001	42,49	2,7	57,51	-2,7	1,15
20	13/0	0,81±0,02 *	-0,04	<0,001	40,53	-1,96	59,47	1,96	1,19
	13/6	0,80±0,03	-0,01	0,168	39,93	-0,6	60,07	0,6	1,20
<b>13-20</b>	<b>9/6-13-6</b>	<b>0,87±0,04</b>			<b>43,67</b>		<b>56,32</b>		<b>1,12</b>



Рисунок 132. Динамика показателей информационной энтропии (H), максимальной (H<sub>max</sub>) первичной почки.

Таблица 12.

## Динамика информационных показателей первичной почки

Стадия развития	Возраст эмбриона, (сутки/часы)	Информационная энтропия (H), бит $X \pm Sx$	P, степень значимости различий	Относительная энтропия (h), %	Коэффициент относительной организации (избыточности) (R), %	Организация системы (S), бит
13	9/6	0,93±0,02		46,5	52,69	1,37
14	9/12-9/18	0,94±0,02	0,486	47,00	53,00	1,06
15	10-10/6	0,88±0,03	0,092	44,00	56,00	1,12
16	10/12-10/18	0,97±0,02*	<0,001	48,50	51,50	1,03
17	11-11/18	0,87±0,02	0,572	43,50	56,50	1,13
18	12-12/6	0,82±0,02*	<0,001	41,00	59,00	1,18
19	12/12-12/18	0,82±0,02	0,964	41,00	59,00	1,18
20	13-13/6	0,80±0,02	0,129	40,00	60,00	1,2



Рисунок 133. Динамика показателей относительной энтропии (h), коэффициента относительной организации (R), организации системы (S) первичной почки.

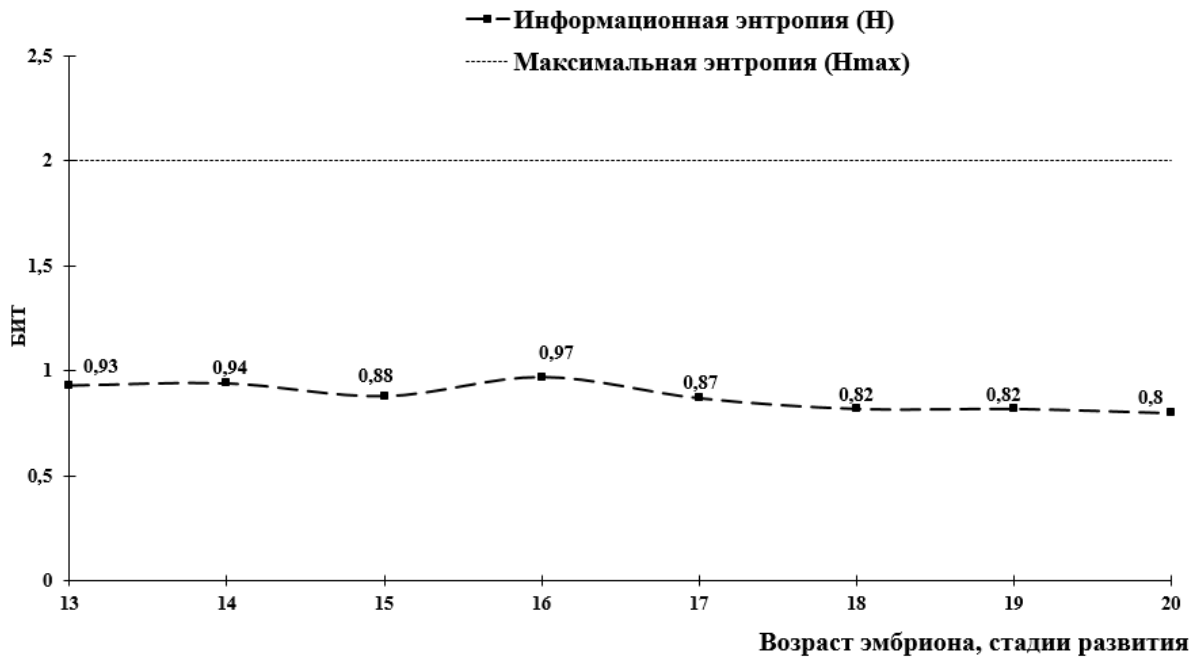


Рисунок 134. Динамика показателей информационной (H) энтропии и максимальной (Hmax) первичной почки.

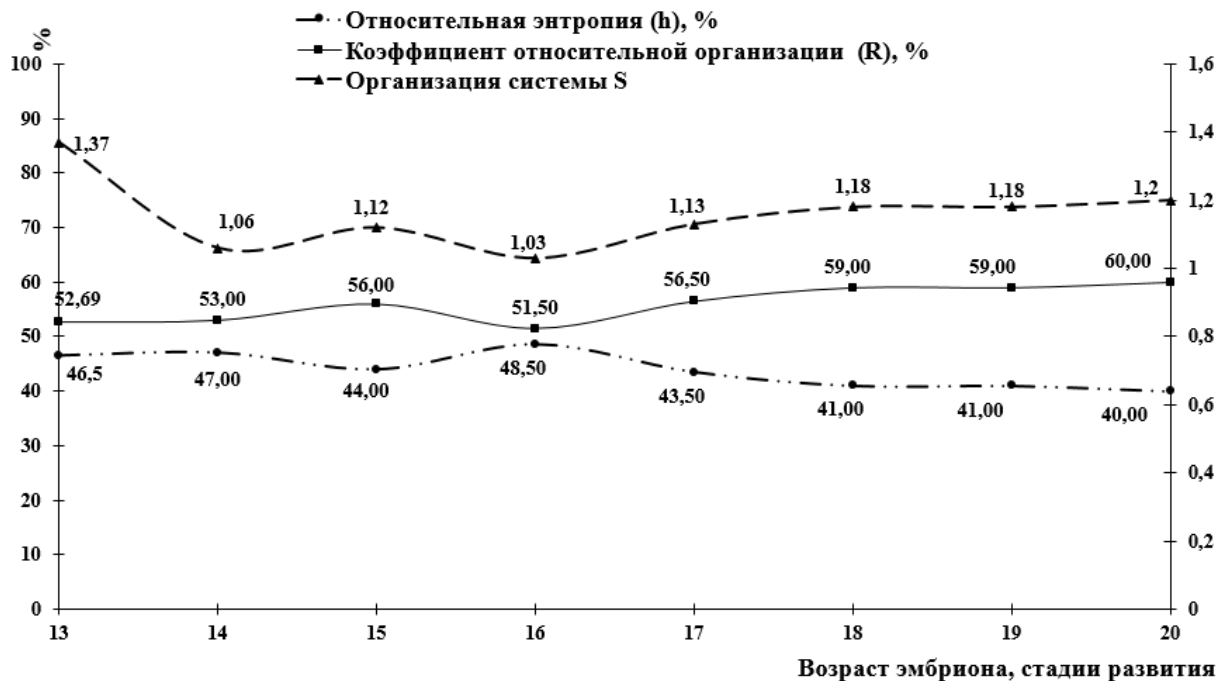


Рисунок 135. Динамика показателей информационной (H) энтропии, коэффициента относительной организации (R) и организации системы (S) первичной почки.

#### ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты наших исследований мы рассматриваем, прежде всего, с точки зрения исследования механизмов эволюции мочевой системы у млекопитающих животных.

У беспозвоночных органы выделения представлены нефридиями, содержащими нефридиальные каналы, выполняющие функции осморегуляции, удаления продуктов. У позвоночных в своём эволюционном развитии мочевая система проходит этапы головной почки, первичной почки, постоянной почки и это отражается в эмбриогенезе. Структурно-функциональной единицей почки является нефрон. В наиболее примитивном виде - это каналец, открывающийся в целом и впадающий в общий выводной проток. Предпочка у личинок рыб и земноводных состоит из каналцев, открывающихся в целом и впадающих в пронефрический канал и клоаку. Продукты диссимиляции фильтруются в целом из сосудистых гломерул. У взрослых рыб и земноводных нефроны первичной почки формируют двустенные капсулы сосудистых клубочков, благодаря чему продукты обмена фильтруются из крови в нефрон. Некоторые нефроны первичной почки сохраняют связь с целомом, другие - утрачивают ее. У рептилий и млекопитающих нефрон окончательных почек утрачивает связь с целомом, удлиняется, формирует почечное тельце, дифференцируется на проксимальный, дистальный, тонкий отделы.

В настоящее время на основании работ по эмбриогенезу мочевой системы у человека установлено, что ключевую роль в фило- и онтогенезе мочевой системы играет мезонефрос. Морфогенез и структура первичной почки моделируют основные этапы развития и структуры постоянной почки, в том числе принципы строения нефронов постоянной почки. Структура нефрона, имеющего в своем составе почечное тельце и дифференцированный на отделы каналец, определяется на уровне мезонефроса и в последующем закрепляется на уровне окончательной почки [38, 61, 77].

Вместе с тем показано, что у некоторых видов млекопитающих [32] первичная почка имеет особенности строения. Здесь нет нефронов, в составе которых присутствуют почечные тельца, менее выражена дифференцировка канальцев на отделы. В это связи возникает вопрос, следует ли рассматривать первичную почку как модель - предшественник окончательной почки и как это оценивать с позиций эволюционирования мочевой системы? Как соотносить практически полную схожесть структуры постоянной почки и нефронов, в частности, у разных видов млекопитающих и вариабельность структуры первичной почки и её нефронов у этих же животных?

Возникает необходимость исследования первичной почки у разных видов, прежде всего в сравнительном аспекте с целью понимания мезо-метанефральных отношений как основы формирования мочевой системы у млекопитающих. Существует очевидная необходимость понимания эволюции нефроногенеза на уровне первичной почки. Необходимость подобных исследований также продиктована тем, нарушение про- и мезонефрогенезов, во многом, обуславливает формирование аномалий развития мочевой, половой систем.

Существует необходимость исследования механизмов морфогенезов с учётом концепции принципа провизорности. В 2004 году профессором Соловьевым Г.С. и его учениками сформулирована концепция принципа провизорности [50], в 2022 году доказано существование провизорной стадии развития морфологического субстрата на абстрактном уровне и её облигатность у тканей и органов на пути к дефинитивному состоянию как в пренатальном онтогенезе у человека и животных, так и в постнатальном периоде в условиях эксперимента [75]. Известно, что провизорность – это детерминированная способность эмбрионального зачатка и (или) его производных формировать на пути к дефинитивному состоянию временные структуры (ткани или органы), обеспечивающие выполнение жизненно важных функций в развивающемся организме и моделирующие механизмы развития и построения структурно-

функциональных единиц или целого организма на уровне дефинитивного морфологического субстрата [61].

Необходимость исследований морфогенезов с учётом принципа провизорности означает необходимость исследований морфогенезов на уровне провизорных морфологических субстратов. Очевидно, что формообразовательные процессы в провизорных субстратах имеют особенности. Не случайно в монографии «Принцип провизорности в морфогенезах» [50] задаётся вопрос: «Есть ли основания рассматривать провизорность как один из механизмов эволюционирования формообразовательных процессов, обеспечивающих динамику морфогенезов на тканевом и органном уровнях?».

Результаты наших исследований позволяют ответить на этот вопрос. На уровне таких провизорных органов как первичная почка у разных видов млекопитающих мы наблюдаем динамику и вариабельность органных эмбриоморфогенезов, что проявляется в усложнении строения первичной почки при сравнении этих органов у человека и грызунов.

Первичная почка представляет собой провизорный орган при формировании мочевой системы у млекопитающих. Первичная почка рассматривается как модель-предшественник, определяющий основные структурные принципы организации метанефроса – окончательной почки, в том числе структуру нефрона, наличие генераций нефронов. В 2006 году профессором Пантелеевым С.М. и соавторами в монографии «Метанефрос (нефроногенез)» [39] сделано заключение о тесной взаимосвязи развития нефронов всех элементов системы мочеобразования в эмбриогенезе человека и важной провизорной роли мезонефронов в определении закономерностей формирования нефронов окончательной почки в фило- и онтогенезе.

У человека и некоторых других видов нефрон Вольфова тела по основным признакам схож с нефроном окончательной почки. У других видов и нами это показано на примере золотистого хомяка нефрон первичной почки существенно отличается от нефрона окончательной почки. Мы расцениваем это

как свидетельство того, что у млекопитающих на уровне провизорных органов формирование структурных единиц вариабельно и это говорит о том, что именно здесь происходит эволюционирование формообразовательных процессов.

В результате наших исследований мы пришли к заключению, что у сирийского хомяка в первичной почке формируется особый нефридиальный, эволюционно более «молодой» тип нефрона, представленный эпителиальными канальцами, в которых можно выделить 2 отдела: проксимальный и дистальный. Проксимальные отделы канальцев слепо начинаются в мезенхиме и для этих отделов характерны особые отношения с окружающей мезенхимой и капиллярами. В этих участках наблюдается либо «разрыхление» эпителиального пласта апоптозом, либо тесное взаимоотношение капилляра и канальца. Эти участки мы назвали «мезенхимо-прокситубулярными» и «васкуло-прокситубулярными» контактами. Мы полагаем, что в этих местах осуществляется фильтрационный процесс с вектором «межклеточные мезенхимные пространства – просвет канальца», «капилляр – просвет канальца». Эти участки представляют собой гомологи почечных телец - эволюционный этап формирования полноценного фильтрационного аппарата нефрона в форме почечного тельца. Мы расцениваем это как признак формирования своеобразной системы удаления метаболитов из организма зародыша. На этом этапе развития зародыша мезенхима представляет собой общую систему взаимосвязи со всеми структурами зародыша. Вероятно, продукты метаболитов выводятся в мезенхиму и из мезенхимы в первичную почку через начальный участок проксимального канальца, через своеобразный «нефропор», через гомологи почечных телец - мезенхимо-прокситубулярные и васкуло-прокситубулярные контакты. Мезенхимо-прокситубулярные и васкуло-прокситубулярные контакты представляют собой филогенетический этап формирования почечных телец первичной и постоянной почек. Поскольку мезонефроны сирийского хомяка имеют вид эпителиальных канальцев мы обозначили их как нефроны нефридиального типа. Эти нефроны имеют контакт



с мезенхимой, что является аналогом контакта нефридиальных канальцев с целомом. Эти контакты можно рассматривать либо как рекапитуляцию нефридии – подобных структур, либо как способ становления фильтрационного аппарата мочеобразующих органов. Это область облегченного доступа в тубулярную систему органа мочеобразования. Первичная почка имеет вытянутую форму, располагается паравертебрально по задней стенке брюшной полости, мезонефральные канальцы располагаются метамерно, и большая часть из них своими проксимальными отделами открываются в мезенхиму. Это можно рассматривать как систему сбора метаболитов в теле зародыша из межклеточных пространств мезенхимы.

Мы полагаем, что на уровне первичной почки у разных видов млекопитающие реализуется процесс эволюции нефрона «по горизонтали». Полученные нами результаты на сирийских хомяках, результаты [32] на крысах показывают существование в первичной почке нефронов, отличных от нефронов первичной почки у человека и других видов млекопитающих (кролик, свинья и др.). На основании этого мы убеждены в необходимости классификации:

- а). Нефронов первичной почки у млекопитающих;
- б). Филогенетической классификации мезонефральных нефронов с позиций структуры мезонефральных телец;
- в). Филогенетической классификации первичной почки позвоночных с позиций структуры мезонефронов.

В результате проведенных исследований установлено, что формирование мочевой системы у сирийского хомяка начинается на 13 стадии развития (9 суток 00 часов – 9 суток 06 часов рс) образованием в промежуточной мезенхиме в цервикальной части тела парных эпителиальных тубулярных структур головной почки. В последующем паракордально по задней стенке тела формируются продольно ориентированные в кранио-каудальном направлении парные эпителиальные тяжи – протоки пронефроса, продолжающиеся в мезонефральные протоки.

Протоки первичной почки представляет собой тубулярные структуры, образованные столбчатыми клетками, расположенными на базальной мембране. Перпендикулярно протокам располагаются эпителиальные тяжи и мезонефральные каналы, окруженные кровеносными капиллярами. Комплекс «мезонефральный проток, мезонефральные каналы, кровеносные сосуды, мезенхима» идентифицирован как первичная почка [19]. Комплекс «мезонефральный канал, кровеносные капилляры, мезенхима» идентифицирован как нефрон первичной почки (*син.* - мезонефральный нефрон, мезонефрон) либо как его гомолог.

Мезонефральные каналы образованы эпителиальными клетками от кубических до столбчатых, имеют разный диаметр по протяженности, слепо начинаются в мезенхиме, продолжают дорсо-латерально с разной степенью извитости к мезонефральному протоку.

Начальные участки каналов характеризуются большим, в сравнении с последующим сегментом, диаметром, взаимодействует с кровеносными капиллярами, формируя васкуло-тубулярные или сосудисто-канальцевые контакты, где канал плотно прилежит к капилляру, эпителиальный пласт разрыхлен, между клетками обнаруживаются межклеточные щели. В связи с тем, что данный участок мезонефрона располагается медиальнее в сравнении с другими отделами, этот отдел идентифицирован как проксимальный отдел или проксимальный мезонефральный канал. Проксимальный канал продолжается в меньший по диаметру дистальный отдел мезонефрального канала [19], продолжающийся в мезонефральный проток.

Сосудистый компонент первичной почки представлен 2-мя типами кровеносных сосудов: сравнительно крупные сосуды, располагающиеся метамерно в дорсальной части органа, и капилляры, взаимодействующие с проксимальными каналами и участвующие в формировании васкуло-тубулярных контактов.

На 14 стадия развития продолжается органотипическая дифференцировка структур первичной почки: рост мезонефрального протока каудально,

новообразование мезонефральных канальцев и дифференцировка канальцев на проксимальный и дистальный отделы, формировании тубуло-васкулярных контактов, оформлении сосудистого русла за счет ветвей дорзальной эмбриональной аорты. Канальцы образованы столбчатыми эпителиоцитами с округлыми ядрами с преобладанием эухроматина. В части канальцев начальный участок, обращенный в мезенхиму, разрыхлен, эпителиоциты располагаются «веерообразно», между клетками имеются межклеточные щели, в клетках наблюдаются признаки апоптоза и дезинтеграции стенки, просвет канальца имеет сообщение с межклеточным пространством мезенхимы, формируется мезенхимо-прокситубулярный контакт в форме «нефростомы», через которые, вероятно, происходит взаимодействие просвета канальцев и межклеточных пространств мезенхимы.

На 16 стадии структура первичной почки усложняется, инициируются эмбриональные морфогенезы половых желез, постоянной почки, надпочечника и, как следствие, формируются провизорные полиорганные комплексы, в основе которых лежит Вольфово тело, взаимодействующее с аортой, зачатками гонад, метанефроса, адреналовых желёз. На вентро-медиальной поверхности Вольфова тела клетками целомического эпителия и мезонефральной мезенхимы формируется половой валик (*син.* – половая складка). Первичная почка взаимодействует с эмбриональной аортой, формируется аорто-гонадо-мезонефральный комплекс. В каудальной части тела в области несегментированной промежуточной мезодермы - метанефрогенной бластемы с участием метанефрального дивертикула мезонефрального протока закладывается метанефрос.

Усложняется структура, усиливаются признаки органоспецифической дифференцировки мезонефронов: канальцы удлиняются, нарастает их извитость, выраженность проксимальных и дистальных отделов, васкуло- и мезенхимо-прокситубулярных контактов. Мезонефральный эпителий демонстрирует признаки пролиферации и апоптоза. Часть мезонефронов дистальными отделами открываются в общий собирательный каналец,

взаимодействующий с мезонефральным протоком. Часть канальцев каудальной части органа с вольфовым протоком не взаимодействуют. Канальцы каудальной части возникают в мезенхиме, апоптозом разрушаются и не выполняют определенной функциональной задачи. Канальцы краниальной части первичной почки в большей степени обнаруживают признаки секреции и взаимодействуют с Вольфовым протоком. В литературе у некоторых видов животных в первичной почке описаны краниальные и каудальные генерации мезонефральных канальцев, характеризующиеся особенностями структурно – функциональной дифференцировки [32]. У сирийского хомяка нами выделено 2 группы мезонефронов: краниальная и каудальная. Канальцы, занимающие в органе краниальное положение и не взаимодействующие с Вольфовым протоком, и мезонефроны, располагающиеся каудальнее и с Вольфовым протоком взаимодействующие.

В целом, мезонефроны характеризуются максимальной извитостью, приобретая S-образную форму, протяженностью, мезонефральный эпителий - высоким уровнем пролиферативной активности. Максимальных проявлений достигает дифференцировка на проксимальные и дистальные отделы. Канальцы имеют четко выраженные просветы, в проксимальных отделах эпителий проявляет признаки секреции. Сосуды концентрируются в зонах расположения канальцев, формируя перитубулярную сеть. Наблюдается дифференцировка перитубулярной мезенхимы: уплощенные мезенхимальные клетки располагаются концентрически, формируя подобие «капсулы». В участках Вольфова тела, не содержащих канальцы, мезенхима не проявляет подобных признаков. Васкуло- и мезенхимо-прокситубулярные контакты получают максимальное развитие. Мезонефральный проток имеет выраженные границы, стенка образована цилиндрическим эпителием с признаками митотической активности, просвет выражен, присутствуют признаки апокриновой секреции.

В течение 20 стадии и позднее определяются признаки инволюции первичной почки, в наибольшей степени выраженные в каудальной части органа. Сохраняются мезонефральные каналы краниальной группы, на основе которых в последующем будут формироваться, в случае образования тестикулярной системы, выносящие каналы, составляющие основу головки придатка семенника.

В результате морфометрии мезонефральных проксимальных канальцев выявлена закономерная этапность динамики величины этих структур: 1 этап 13 - 16 стадии, 2 этап 17 – 19 стадии и 3 этап 20 стадия.

В течении I этапа при некоторой разнонаправленности колебаний показателей в целом происходит уменьшение размеров канальцев, что подтверждается уменьшением средней площади сечения канальцев и средней площади эпителиев с  $358,34 \pm 8,32$  мкм<sup>2</sup> (9 суток 6 часов) до  $187,60 \pm 3,27$  мкм<sup>2</sup> (10 суток 18 часов) и  $349,98 \pm 8,15$  мкм<sup>2</sup> (9 суток 6 часов) до  $178,87 \pm 2,97$  мкм<sup>2</sup> (10 суток 18 часов), соответственно. Средняя площадь среза проксимальных канальцев на данном этапе -  $364,47 \pm 6,32$  мкм<sup>2</sup>, средняя площадь эпителия -  $357,66 \pm 6,22$  мкм<sup>2</sup>, средняя площадь просвета –  $6,81 \pm 0,18$  мкм<sup>2</sup>.

II этап характеризуется в сравнении с I этапом относительной стабильностью площади канальцев и некоторым уменьшением площади эпителия канальцев. Средняя площадь срезов канальцев на данном этапе составила  $162,30 \pm 2,04$  мкм<sup>2</sup>, средняя площадь эпителия –  $153,70 \pm 1,77$  мкм<sup>2</sup>. Особенностью морфометрических показателей II этапа является то, что величина просветов канальцев максимальна в сравнении с таковым показателем I и III этапов и составила  $8,60 \pm 0,28$  мкм<sup>2</sup>.

В течении III этапа происходит значимое снижение всех морфометрических показателей проксимальных канальцев: средняя площадь срезов канальцев, просветов, эпителия –  $134,42 \pm 1,69$  мкм<sup>2</sup>,  $3,81 \pm 0,19$  мкм<sup>2</sup>,  $130,61 \pm 1,58$  мкм<sup>2</sup>, соответственно.

Используя один из критериев - ОИ, который представляет собой величину морфометрического параметра, определяемого по формуле

$M-\delta \leq X \leq M+\delta$ , установлено, что на каждом сроке развития мезонефральные структуры имеют морфометрические показатели в пределах ОИ.

Оценка структурных и морфометрических параметров мезонефральных канальцев позволяет прийти к заключению о существенных различиях между канальцами на сроках развития 9 суток 6 часов – 10 суток 6 часов и позднее 10 суток 12 часов рс. Канальцы в период 9 суток 6 часов – 10 суток 6 часов характеризуются размерами значительно превышающими таковые у канальцев на сроках 10 суток 12 часов и позднее. Морфогенез мезонефральных канальцев первичной почки осуществляется в кранио - каудальном направлении. Нами выделены две генерация мезонефральных канальцев: краниальная, существующая в период 9 суток 6 часов – 10 суток 6 часов и каудальная, существующих в период 10 суток 12 часов рс и позднее.

Анализ взаимосвязи показателей информационной энтропии первичной почки, пролиферативной и апоптозной активности эпителия мезонефронов выявил следующую динамику на стадиях эмбрионального развития.

На 13 стадии информационная энтропия (H) составила  $0,93 \pm 0,02$  бит, относительная энтропия (h) - 46,52%, коэффициент относительной организации (R) - 52,69%, организация системы (S) - 1,37 бит. На 14 стадии нарастают информационная (H), относительная энтропии (h), коэффициент избыточности (R) -  $0,94 \pm 0,02$  бит, 47%, 53%, соответственно. Показатель организации системы (S) уменьшается (1,37 бит), в то время как IA ( $52,11 \pm 4,07\%$ ) нарастает, а IM ( $29,52 \pm 3,36\%$ ) снижается. Доля эпителиального пласта увеличивается на 14,87%. Рост информационной энтропии (нарушение упорядоченности системы) обусловлен нарастанием эпителиального пласта (то есть увеличением одного из компонентов первичной почки), в сравнении с предыдущей стадией. Организация системы (S) указывает на снижение устойчивости связей между компонентами (эпителиальный пласт, сосудистый компонент, мезенхима, полости в эпителиальных структурах) первичной почки, этот показатель характеризует адаптационные возможности системы при каких-либо измененных внешних факторов. Поскольку нами установлено, что

в течение 14 стадии продолжается органотипическая дифференцировка структур первичной почки (каудальный рост мезонефрального протока, новообразование и дифференцировка мезонефральных канальцев на проксимальный и дистальный отделы, формирование васкуло-тубулярных контактов, оформлении сосудистого русла за счет ветвей дорзальной эмбриональной аорты), мы полагаем, что за счет этих морфологических процессов в органе происходит нарушение упорядоченности. На 15 стадии снижается показатель информационной энтропии (H). Показатель относительной (h) энтропии, характеризующий «загруженность» системы снижается до 44%, коэффициент избыточности (R) возрастает до 56%. Величина (S) повышается до 1,12 бит. Нарастание показателей R и S указывает на то, что система стремится к стабильному состоянию, IM - (49,89%) IA - (73,24), а доля эпителиального пласта (16,42%) увеличиваются.

16 стадия характеризуется усложнением структуры первичной почки и инициацией морфогенезов половых желез и, как следствие, формирование провизорных структурно-функциональных полиорганных комплексов, в основе которых лежит Вольфово тело. Показатели относительной (h) и информационной (H) энтропии увеличиваются, при этом коэффициент относительной организации (R) и показатель организации системы (S) снижаются. IA (36,67) снижается, IM остается на прежнем уровне. Уменьшается доля эпителиального пласта до 14,02%. На основании снижения показатели R и S система переходит в неустойчивом состоянии, поскольку коэффициент S отображает степень адаптационных возможностей, а R определяет стабильность системы. В целом этот период согласуется с морфометрическими параметрами и внутриорганными перестройками.

На 17 стадии снижаются показатели информационной (H) энтропии 0,87 бит и относительной (h) 43,50%, избыточность системы (R) нарастает до 56,56% и увеличивается показатель организации системы (S) 1,13 бит. IM (42,33) и IA (26,70) снижаются. Наблюдается прирост доли эпителиального пласта на 50,86%. Происходит снижение информационной энтропии (H) и

повышение показателей избыточности (R) и организации системы (S). Так как повышение показателей R и S указывает на стремление системы к стабильному состоянию, можно предположить, что на этой стадии наблюдаются процессы, характеризующие упорядоченность структур в биологической системе «первичная почка» или переход системы в новое устойчивое состояние. На 18 стадии снижаются показатели информационной (H) 0,82 бит энтропии и относительной (h) 41%, избыточность системы (R) нарастает на 59% и увеличивается показатель организации системы (S) до 1,18 бит. IM (85,06) и IA (47,79) увеличиваются, в сравнении с предыдущей стадией. Доля эпителиального пласта снижается (13,08%). 19 стадия характеризуется интенсивным нарастанием IA (47,79) и IM (85,06).

В течение 17 - 19 стадий мезонефральные каналы характеризуются максимальной извитостью, протяженностью, эпителий - высоким уровнем пролиферативной активности. На 17 стадии (11 суток 00 часов – 11 суток 18 часов рс) происходит прирост эпителиального пласта. На 18 стадии (12 суток 00 часов – 12 суток 06 часов рс) доля эпителиального пласта снижается, индексы митоза и апоптоза увеличиваются в сравнении с предыдущей стадией. На 19 стадии (12 суток 12 часов – 12 суток 18 часов рс) происходит интенсивное нарастание показателей индексов митоза и апоптоза. Каналы имеют четко выраженные просветы, в проксимальных отделах эпителий проявляет признаки секреции. Васкуло-прокситубулярные контакты получают максимальное развитие. Мезонефральный проток имеет выраженные границы, стенка образована цилиндрическим эпителием с признаками митотической активности, просвет выражен, присутствуют признаки апокриновой секреции.

На 20 стадии отмечается уменьшение показателей информационной (H) энтропии 0,80 бит и относительной (h) до 40%, избыточность системы (R) 60% нарастает и увеличивается показатель организации системы (S) до 1,2 бит. IM (64,55) снижается, а IA (206,15) увеличивается. Доля эпителиального пласта снижается (12,76%).



Анализируя показатели информационной ( $H$ ), относительной энтропии ( $h$ ), коэффициента избыточности ( $R$ ), организации системы ( $S$ ) на стадиях эмбрионального развития, можно сделать вывод о том, что биологическая система «первичная почка» чаще всего находится в стабильном состоянии. Особое внимание можно уделить 16 стадии развития, так как именно на этой стадии зафиксирован наибольший показатель информационной энтропии ( $H$ ). Структурная энтропия является мерой неопределенности, всякое ее возрастание свидетельствует о дезорганизации механизмов регуляции структурно-функциональной целостности, что дает возможность оценивать организацию биологического объекта в целом [2,4]. 16 стадия развития характеризуется усложнением структуры первичной почки и инициацией 2-х важных морфогенезов – формирование половых желез и постоянной почки и, как следствие, формирование провизорных полиорганных структурно-функциональных комплексов, в основе которых лежит Вольфово тело: аорто-гонадо-мезонефральный комплекс.

## ВЫВОДЫ

1. В результате проведённых исследований установлено, что в пренатальном онтогенезе у сирийского хомяка формируется провизорный орган – первичная почка. Период существования органа ограничен сроком 9 суток 06 часов – 13 суток 06 часов рс, что соответствует 13 – 20 стадиям развития и состоит из трех этапов:

I этап (9 суток 06 часов - 10 суток 12 часов рс, 13-16 стадии) - закладка;

II этап (10 суток 12 часов - 13 суток рс, 17-19 стадии) - структурно-функциональная стабильность;

III этап (13 суток 06 часов рс, 20 стадия) – инволюция органа.

2. Морфогенез мезонефронов первичной почки осуществляется в кранио-каудальном направлении.

3. Нефроны первичной почки характеризуется нефридиальным типом строения, что проявляется в наличии эпителиального канальца, дифференцированного на проксимальный и дистальный отделы и гомологов почечных (мезонефральных) телец – васкуло-прокситубулярных, мезенхимо-прокситубулярных контактов.

4. Выявлено две генерации нефронов первичной почки: краниальная, существующая в период 9 суток 6 часов – 10 суток 6 часов и каудальная, существующая в период 10 суток 12 часов рс и позднее.

5. В течение периода существования первичной почки выявлена динамика информационной энтропии, наиболее значимыми являются 14 и 16 стадии развития.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдурахманов, Г.М. Развитие жизненно важных органов осетровых в раннем онтогенезе / Г.М. Абдурахманов, В.Ф. Зайцев, О.В. Ложниченко [и др.] // Наука / под ред. Г.М. Абдурахманова. – Москва.: Прикаспийский институт биологических ресурсов ДНЦ РАН. 2006. – 220 с.
2. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. - 384 с.
3. Алов, И.А. Цитофизиология и патология митоза. – М.: Медицина, 1972. – 264 с.
4. Арешидзе, Д.А. Анализ комплекса информационных параметров, характеризующих состояние печени собак репродуктивного возраста или патологиях / Д.А. Арешидзе, Л.Д. Тимченко // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. 2013. №.7. - С.44-50.
5. Алексеева, Ю.В. Структурная характеристика первичной почки в эмбриогенезе у млекопитающих на примере сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*) / Ю.В. Алексеева // Научный медицинский вестник Югры. 2015. № 1-2 (7-8). С. 286-291.
6. Алексеева, Ю.В. Морфометрическая характеристика мезонефральных проксимальных канальцев в эмбриогенезе у сирийских хомяков (*Mesocricetus auratus*) / Ю.В. Алексеева // Вестник Омского государственного аграрного университета. 2016. Т. 23. № 3. С. 210-215.
7. Алексеева, Ю.В. Структура первичной почки у сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*) / Ю.В. Алексеева // Медицинская наука и образования Урала. 2022. Т. 23. № 1(109). С 13-18.
8. Боброва, О.В. Морфологические особенности мезонефроса осетровых в предличиночный, личиночный и мальковый периоды развития: автореф. дисс. канд. биол. наук: 03.03.04 / О.В. Боброва. – Астрахань, 2006. – 148 с.
9. Бойко, Т.А., Шаповалова Е.Ю. Новый подход к идентификации коллагенов I и III типов при формировании волокнистого каркаса первичной и

окончательной почек у эмбрионов человека / Т.А. Бойко, Е.Ю. Шаповалова // Морфология (Киев). 2009. – Т. III. – № 3. – С. 42-45.

10. Барреси, М.Дж.Ф. Биология развития / М.Дж.Ф. Барреси, С.Ф. Гилберт; пер. с англ. под ред. д-ра биол. наук. А.В. Васильева. - М.: Лаборатория знаний. 2022. – 800 с.

11. Вихарева, Л.В., Оценка формирования генераций нефронов окончательной почки человека с позиции принципа провизорности / Л.В. Вихарева, С.М. Пантелеев, Г.С. Соловьев // Морфологические ведомости. 2006. - №1-2. - С. 9-14.

12. Вотинцев, А.А. Мезонефрально-гонадный комплекс при развитии яичника человека / А.А. Вотинцев, В.Л. Янин, Г.С. Соловьев, Ю.В. Алексеева, Д.Н. Гузенков, Д.В. Гузенкова, Д.А. Мухамедьяров // Морфология, 2018. – Т.153, № 3. – С. 66.

13. Галкина, Ю.М. с соавт. Развитие и строение органов человека и млекопитающих животных в онтогенезе / Ю.М. Галкина [и др.] // Российские морфологические ведомости. - М., 1999. - № 1-2.- 49 с.

14. Гамбарян, С.П. Развитие различных популяций нефронов почек птиц в онтогенезе / С.П. Гамбарян, З. Земанова // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1991. – Т. 100. – С. 62-67.

15. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика / А.Н. Герасимов. - М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 480 с.

16. Гельман, В.Я. Медицинская информатика / В.Я. Гельман. – Питер.: СПб., 2001. –486 с.

17. Гилевич, С.А. Сравнительное исследование развития первичной почки малого полосатика, *Balaë № opteraacutorostrata*, и моржа, *Odobes Neusrosmarus* / С.А. Гилевич, О.В. Нечаева // Вестник зоологии. – Киев, 2004. – Т. 38. № 2. – С.45-52.

18. Грин Н., Стаут У., Тейлор Д. Биология В 3-х т. Т. 3. / Н. Грин, У. Стаут, Д. Тейлор. Под ред. Р. Сопера. – М.: Мир, 2004. – 451 с.

19. Гистологическая терминология. Международные термины по эмбриологии человека с официальным списком русских эквивалентов / под ред. Л.Л. Колесникова, Н.Н. Шевлюка, Л.М. Ерофеевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 422с.
20. Гистологическая техника: учеб. пособие / В.В. Семченко [и др.]– 3-е изд., доп. и перераб. – Омск-Орёл: Омская обл. типография, 2006. – 290 с.
21. Детлаф, Т.А. Объекты биологии развития / Т.А. Детлаф. - М.: Наука, 1975. – 571 с.52.
22. Дыбан, А.П. Теоретические и прикладные аспекты эпигенетического репрограммирования в развитии млекопитающих / П.А.Дыбан // *Genetica*, 2006. –Т.42. №12. – С.1615-20.
23. Иванова, Е.В. Органогенез первичной почки и феномен конвергенции / Е.В. Иванова, Д.Н. Гузенков, Н.А. Сазонова, Ю.С. Спирина, А.В. Шидин, Ю.В. Алексеева, О.А. Анищенко // *Морфология*, 2019. Т. 155. № 2. С. 126-127.
24. Кнорре, А.Г. Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки) / А.Г. Кнорре. – Издательство «Медицина» Ленинградское отделение, 1971. – 431 с.
25. Константинов, В.М. Зоология позвоночных: [учеб. пособие для студ. биол. фак. пед. вузов.] / В.М. Константинов, С.П.Наумов, С.П. Шаталова. – М.: Издательский центр «Академия», 2004. – 464 с.
26. Константинов, В.М. Сравнительная анатомия позвоночных животных: [учеб. пособие для студ. высш. пед. учеб. заведений] / В.М. Константинов, С.П.Шаталова – М.: Издательский центр «Академия», 2005. – 304 с.
27. Круцяк, В.Н. Преобразование структурной организации нефрона в пренатальном периоде онтогенеза кролика / В.Н. Круцяк, В.И. Проняев, Ф.Д. Марчук, И.П. Вербинец // *Тр. Крымского мед. института*, 1989. – 125. – С. 196-198.

28. Круцяк, В.Н. Формообразующая функция мезенхимы в развитии нефрона и его сосудов/ В.Н. Круцяк, В.И. Проняев, Г.И. Кокошук и соавт. // Морфология (Киев), 1990. №12. – С. 94 – 98.

29. Кэрролл Р. Палеонтология и эволюция позвоночных /Р. Кэрролл // В трёх томах. Т. 2 Под ред. Л.П. Татаринова. - М.: Мир, 1992. – 280 с.

30. Ложниченко, О.В. Формирование мезонефроса как кроветворного органа у осетровых / Н.Н. Фёдорова // Тез. докл. междунар. конф. «Осетровые на рубеже 21 века». – Астрахань, 2000. – С. 190 – 193.

31. Мамаев, А.Н. Статистические методы в медицине / А.Н. Мамаев, Д.А. Кудлай. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с.

32. Молокова, С.А. Характеристика провизорного морфогенеза промежуточной мезодермы млекопитающих на примере развития первичной почки крысы: автореф. Дис. канд. биол. наук: 03.03.04 / Молокова Светлана Александровна. – Томск, 2010.173 с.

33. Маргарян, А.В. Провизорные органогенезы при развитии первичной почки человека / А.В. Маргарян, В.А. Шидин, Д.А. Мухамедьяров, Г.С. Соловьев, Д.В. Янина, Ю.В. Алексеева // Морфологические ведомости, 2013. - № 4. – С.6-14.

34. Молчанова, В.В. Дифференцировка эпителиев канальцев первичной и вторичной почки у кролика / В.В. Молчанова // Арх. анат., гистол. и эмбриол. 1972. – Т. 63. № 8. – С. 106 – 116.

35. Молчанова, В.В. Соотношения дифференцировки эпителиев провизорной и дефинитивной почек у позвоночных / В.В. Молчанова // Арх. анат., гистол. и эмбриол. 1975. – Т. 68. № 6. – С. 97-101.

36. Морозова, Е.В. Эмбриональные органокомплексы при развитии человека / Е.В. Морозова, В.В. Матвиенко, О.М. Бондаренко, Д.Н. Гузенков, И.В. Иванов, Е.В. Иванова, М.О. Виколюв, Я.С. Виколюва // Морфология, 2019. – Т. 155, № 2. – С. 203.

37. Мухамедьяров, Д.А. Параллелизм органогенезов на этапах витального цикла мезонефроса зародышей яйцекладущих и живородящих амниотов /

Д.А. Мухамедьяров, Д.Б. Никитюк, Г.С. Соловьев, О.Г. Соловьева, В.А. Шидин, Д.Н. Гузенков, И.В. Иванов, В.Л. Янин, Н.А. Сазонова // Медицинская наука и образование Урала, 2019. – Т.20, № 3. – С. 58-64.

38. Пантелеев, С.М. О провизорном характере тканевого уровня организации живых систем / С.М. Пантелеев, Г.С. Соловьев, В.Л. Янин // Морфология, 2008 Т. 133. № 3. – С. 84 – 85.

39. Пантелеев, С.М. Метанефрос (нефроногенез) / С.М. Пантелеев, Л.В. Вихарева, Г.С. Соловьёв; под ред. С.М. Пантелеева. – Тюмень: издательство «Феликс», 2006. – 163 с.

40. Петренко, В.М. Механика Дегенерации первичных почек в эмбриогенезе / В.М. Петренко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2017. – № 1-1. – С. 66-70.

41. Петренко, Е.В. Эволюционные основы морфогенеза / Е.В. Петренко // Бюллетень науки и практики, 2019 – Т. 5. № 3 - С.40-57.

42. Парсонс Т., Ромер А. Анатомия позвоночных. В 2-х томах. Т.2. / Под ред. Держинского Ф.Я. – М.: Мир, 1992. – 406 с.

43. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / издание 2-е, дополненное и переработанное / Под редакцией С.В. Петрова и Н.Т. Райхлина – Казань, 2000. – 288 с.

44. Смышляева, Р.К. Структурная и морфометрическая характеристика нефроногенеза провизорного органа – первичной почки птицы (на примере домашней курицы *Gallus domesticus* L.): автореф. дисс. соиск. уч. степ. канд. биол. наук: 03.03.04 / Р.К.Смышляева – Тюмень, 2006. – 155 с.

45. Смышляева, Р.К. Развитие и преобразование нефронов первичной почки птицы на этапах инкубации выводковой камеры / Р.К. Смышляева, Н.А. Агафонова, Н.П. Носова, С.А. Молокова // Медицинская наука и образование Урала, 2007 –Т. 50 № 6. - С. 18 – 20.

46. Смышляева, Р.К. Механизмы морфогенеза почечных телец мезонефроса куриного эмбриона / Р.К. Смышляева, А.В. Контарева,

В.Г. Соловьев, С.А. Молокова [и др.] // Морфология, 2008 – Т. 133. №3. – С. 102.

47. Светашова, Д.Р. Развитие и функциональная организация центральных органов гемопоэза личинок леща обыкновенного (*Abramis brama* (L)) / Д.Р. Светашова, М.П. Грушко, Т.Х.В. Нгуен // Вестник АГТУ. - 2019. № 3. – С. 125-131.

48. Соловьев, Г.С. Принцип провизорности в гисто- и органогенезах у высших млекопитающих животных и человека: автореф. дисс. на стиск. д-ра мед. наук: 03.00.25 / Г.С. Соловьев. – Новосибирск, 2002. – 44 с.

49. Соловьев, Г.С. Феномен провизорности в эмбриогенезах и при репаративной регенерации в постнатальном онтогенезе / Г.С. Соловьев, К.О. Шилин, Р.А. Идрисов // Материалы I Международной конференции «Морфоклинические аспекты безопасности жизнедеятельности», г. Воронеж, 2012 – С.94-96.

50. Соловьев, Г.С. Принцип провизорности в морфогенезах / Г.С. Соловьев, В.Л. Янин, В.Д. Новиков, С.М. Пантелеев. – Тюмень, 2004. – 128 с.

51. Соловьев, Г.С. Принцип провизорности – универсальный механизм морфогенеза у человека и млекопитающих животных / Г.С. Соловьев, В.Л. Янин, С.М. Пантелеев, В.А. Агарков, С.В. Баранов, А.В. Богданов, О.Ф.Истомина, А.В. Контарев, С.А. Молокова, Р.К. Смышляева, О.В. Струихина // Научный вестник ТюмМА, 2003 –Т. 27, 28. № 5-6. – С. 97 – 98.

52. Соловьев, Г.С. Роль принципа провизорности в реализации филэмбриогенезов / Г.С. Соловьев, В.Л. Янин, В.Д. Новиков, С.М. Пантелеев, Л.В. Вихарева, А.В. Контарев, С.А. Молокова // Морфология, 2005. – № 4. – С. 14 – 19.

53. Соловьев, Г.С. Феномен неогенеза при развитии производных промежуточной мезодермы у человека и млекопитающих животных /



Г.С. Соловьев, В.А. Агарков, М.Т. Ахметов [и др.] // Медицинская наука & образование Урала, 2005. - № 2. – С. 89.

54. Соловьев, Г.С. Промежуточная мезодерма как морфологическая основа эволюционирования гисто- и органогенезов / Г.С. Соловьев, А.В. Контарев, Р.К. Смышляева [и др.] // Медицинская наука и образование Урала, 2005. - №2. – С. 113 – 115.

55. Соловьев, Г.С. Принцип провизорности как один из механизмов эволюционирования гисто-, органо- и системогенезов / Г.С. Соловьев С.М. Пантелеев, В.А. Агарков // Научный вестник Ханты-Мансийского государственного медицинского института, – 2006. – №2. – С. 5 – 9.

56. Соловьев, Г.С. Принцип провизорности в эволюции морфогенезов / Г.С. Соловьев, С.М. Пантелеев, А.В. Богданов [и др.]. // Морфология, 2006. – Т. 129. № 4. – С. 117.

57. Соловьев, Г.С. Принцип провизорности как универсальный механизм эволюционирования гисто- и органогенезов / Г.С. Соловьев, С.М. Пантелеев, Л.В. Вихарева [и др.]. // Фундаментальные исследования, 2005. – № 9. – С. 32 – 34.

58. Соловьев, Г.С. Принцип провизорности в мезо-, метанефральных отношениях / Г.С. Соловьев, С.М. Пантелеев, Л.В. Вихарева [и др.]. // Морфологические ведомости, 2006. – №1 – 2. – С. 51 – 58.

59. Соловьев, Г.С. Морфогенез мезонефрона / Г.С. Соловьев, В.Л. Янин, С.А. Молокова [и др.]. // Морфология, 2008 - Т. 133. №2. – С. 84 – 85.

60. Соловьев, Г.С. Реализация принципа провизорности в механизмах органогенеза / Г.С. Соловьев, В.Л. Янин, С.М. Пантелеев [и др.]. // Морфология. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – Санкт-Петербург: Эскулап, 2009. – Т. 136. № 4. – С. 128 – 129.

61. Соловьев, Г.С. Сравнительная характеристика строения провизорных и дефинитивных органов мочеобразования у низших позвоночных и человека / Г.С. Соловьев, В.Б. Зайцев, А.В. Контарев [и др.]. // Закономерности эмбрио-

фетальных морфогенезов у человека и позвоночных животных: Мат. междунар. эмбриологического симп. – Ханты-Мансийск, 2004. – С. 94 – 98.

62. Соловьев, Г.С. Феномен провизорности в системе магистральных механизмов эволюционирования биологического субстрата / Г.С. Соловьев, В.Л. Янин, С.М. Пантелеев [и др.]. // Морфология, 2008 - Т. 133. №2. – С. 84 – 85.

63. Соловьев, Г.С. Сравнительная характеристика сосудистого компонента мезонефронов живородящих и яйцекладущих амниотов / Г.С. Соловьев, В.Л. Янин, Ю.В. Алексеева, И.А. Голубева, Д.В. Гузенкова, Д.А. Мухамедьяров // Морфология, 2016. – Т.149. № 3. – С. 196-197.

64. Соловьев, Г.С. Дивергентная теория эволюционирования тканей академика Н.Г. Хлопина и дивергенция органогенеза при формировании провизорных структур / Г.С. Соловьев, В.Л. Янин, С.М. Пантелеев, Д.В. Баженов, Л.В. Вихрева, В.А. Шидин, О.А. Молокова, О.Г. Соловьева, А.В. Маргарян, И.В. Иванов, Е.В. Иванова, О.Ф. Истомина, Е.В. Морозова, К.К. Мкртычева, Д.А. Мухамедьяров, И.В. Гарчук, А.А. Вотинцев, Е.Д. Хадиева, Ю.В. Алексеева, Н.А. Сазонова [и др.] // В сборнике: Вопросы морфологии XXI века. Сборник трудов. Под редакцией И.А. Одинцовой, С.В. Костюкевича. Санкт-Петербург, 2018. С. 53-64.

65. Соловьев, Г.С. Проблемы, морфогенеза, презумция провизорности / Г.С., В.Л. Янин, С.М. Пантелеев, Л.В. Вихарева, Д.В. Баженов, В.А. Шидин, О.Ф. Истомина, В.В. Матвиенко, О.Г. Соловьева, В.Г. Соловьев, А.В. Ахматов, Е.В. Морозова, И.В. Иванов, Д.Н. Гузенков, Ю.С. Спирина, Д.А. Мухамедьяров, К.К. МКРтычева, А.В. Вотинцев, И.А. Бродер, А.В. Маргарян, С.П. Черкасова // В сб.: Вопросы морфологии XXI века. Сборник трудов, (Санкт-Петербург), 2021. – С. 62-74.

66. Статистические методы в медицине и здравоохранении: учеб. Пособие / Н.Х. Шарафутдинова [и др.]. - УФА: ФГБЦУ ВО БГМУ Минздрава России, 2018. - 131 с.

67. Ташкэ, К. Введение в количественную цито-гистологическую морфологию / К. Ташкэ. – Будапешт: Изд-во Академии соц. респ. Румынии, 1980. – 192 с.

68. Татаринов, Л.П. Молекулярная генетика и эпигенетика в механизмах морфогенеза / Л.П. Татаринов // Русский орнитологический журнал, 2019. - Т. 28, Экспресс-выпуск 1755: 1626-1633 с.

69. Флерова, Е.А. Особенности строения кровеносных сосудов мезонефроса *Polypterussenegalus* / Е.А. Флерова, Е.Г. Евдокимов // Труды ИБВВ РАН, 2019. V. 87. № 90. С. 76-84.

70. Флерова, Е.А. Особенности ультраструктуры мезонефроса покатной молоди Балтийского лосося *Salmo Salar* и кумжи *Salmo Trutta* / Е.А. Флерова, Д.С. Сендек, В.В. Юрченко // Биология внутренних вод, 2020. № 4. С. 393-403.

71. Хонин, Г.А. Морфология мезонефроса у крупного рогатого скота в зародышевый период эмбриогенеза / Г.А. Хонин, С.Ф. Мелешков, В.В. Семченко, Ю.М. Гичев // Вестник Омского государственного аграрного университета, 2017. -Т.4. № 28. С.

72. Шишкин, М.А. Индивидуальное развитие и уроки эволюционизма / М.А. Шишкин // Онтогенез, - 2006. -Т. 37. №3. – С. 179-198.

73. Шидин, В.А. Первичная почка как дефинитивный и провизорный орган на этапах эволюционирования животных типа хордовых / В.А. Шидин, А.В. Елифанов, Д.А. Мухамедьяров, В.О. Карцева, А.А. Степанов, Ю.В. Алексеева, О.А. Анищенко // Морфология, 2019. - Т. 155. № 2. С. 327-328.

74. Шидин, В.А. Органотипическая дифференцировка промежуточной мезенхимы и дивергенция нефрогенеза на стадиях витального цикла первичной почки / В.А. Шидин, В.Л. Янин, Ю.С. Спирина, Е.В. Морозова, И.М. Нефедов, Д.Н. Гузенков, Г.С. Соловьев, О.Г. Соловьева // Вестник новых медицинских технологий, 2018. -Т. 25. № 4. С. 181-187.

75. Шидин, В.А. Феномен провизорности как универсальный механизм морфогенеза тканей и органов человека и позвоночных животных

(экспериментально-морфологическое исследование: автореферат дисс. д-ра. мед. наук: 1.5.22; 3.3.1. / В.А. Шидин. – Тюмень, 2022. – 229с.

76. Шидин, В.А. Формирование и значение аортально-мезонефрально-гонадного комплекса (АМГК) эмбриона человека / В.А. Шидин, А.В. Маргарян, А.А. Вотинцев, Г.С. Соловьев, В.Л. Янин, С.М. Пантелеев, Л.В. Вихарева, О.Г. Соловьева, Н.В. Пуртов, Д.Н. Гузенков, Н.А. Максимова // Медицинская наука и образование Урала, 2018. – Т.19, № 1. – С. 85-88.

77. Янин, В.Л. Структурная характеристика мезонефроса и мезо-метанефральные параллели в пренатальном онтогенезе у человека: автореферат дисс. д-ра. мед. наук: 03.00.25 / В.Л. Янин. – Тюмень, 2000. – 330 с.

78. Янин, В.Л. Мезонефрос / В.Л. Янин, П.В. Дунаев, Г.С. Соловьев, С.М. Пантелеев, С.И. Матаев // Екатеринбург: УрО РАН, 2000. - 131 с.

79. Янин, В.Л. Принцип провизорности в системе реализации основных путей эволюции / В.Л. Янин, Г.С. Соловьев, С.М. Пантелеев // Морфология, 2008 – Т. 133. №3. – С. 84 – 85.

80. Янин, В.Л. Эволюционная динамика и преемственность эмбриональных морфогенезов органов мочеобразования у высших позвоночных / Г.С. Соловьев, Р.К. Смышляева [и др.] // Ретиноиды. Альманах. Вып. 29. «Бабухинские чтения в Орле. 4-5 июня 2009 г.» Материалы Всероссийской научной конференции. – М.: ЗАО Ретиноиды, 2009. – С. 183 – 186.

81. Янин, В.Л. Структурно-функциональные параллели мезонефроса в эмбриогенезе у грызунов / В.Л. Янин, С.А. Гольцман, Ю.В. Алексеева, Я.А. Карпова, О.М. Бондаренко, Н.А. Сазонова // Морфология, 2014. -Т. 145. № 3. С. 232.

82. Янин, В.Л. Выраженность структурных изменений во внутренних органах у хомячков-самцов в зависимости от интенсивности интраорганной паразитарной инвазии при экспериментальном описторхозе / В.Л. Янин, О.А. Анищенко, Е.В. Сосновская, Я.А. Карпова, Ю.В. Алексеева, Г.С. Соловьев // Морфология, 2019. - Т. 155. № 2. С. 332-333.

83. Янин, В.Л. Структурные особенности нефронов первичной почки грызунов / В.Л. Янин, С.А. Гольцман, Ю.В. Алексеева, Я.А. Карпова, О.М. Бондаренко, Н.А. Сазонова // Морфология, 2014. – Т.145. № 3. – С. 233.

84. Янин В.Л. Сравнительная характеристика канальцевой части нефронов мезонефроса человека и птицы / В.Л. Янин, Д.В. Гузенкова, Ю.В. Алексеева, О.Ф. Истомина, Я.А. Карпова, Д.А. Мухамедьяров, О.М. Бондаренко, Н.А. Сазонова // Морфология, 2016. – Т.149. № 3. – С. 247-248.

85. Янин, В.Л. Хроновектор органогенеза яичника в эмбриональном периоде человека / В.Л. Янин, О.М. Бондаренко, Д.Н. Гузенков, Д.В. Гузенкова, И.В. Иванов, О.Ф. Истомина, Н.А. Сазонова, М.О. Виколюв, Я.С. Виколюва // Морфология, 2019. – Т. 155, № 2. – С. 333.

86. Янченко, Н.В. Закономерности формирования производных мочеточникового дивертикула в эмбриогенезе человека / Н.В. Янченко // Тр. молодых учёных. – Минск, 2004. – С. 158 – 161.

87. Янченко, Н.В. Теория единого выделительного органа в применении к развитию нефрогенного зачатка человека: 1. Организменный уровень (расположение в теле эмбриона) / Н.В. Янченко // Белорусский медицинский журнал: ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал / Белорусский государственный университет, 2005. – 2. – С. 96 – 98.

88. Янченко Н.В., Леонтьук А.С. Теория единого выделительного органа в применении к развитию нефрогенного зачатка человека / Н.В. Янченко, А.С. Леонтьук // Морфология, 2006. – № 4. – С. 147.

89. Aly, K.H. Development of the mesonephros in camel (*Camelus dromedarius*) / K.H. Aly // Anat. Histol. Embryol, 2007. – V.1. № 36. – P. 58 – 61.

90. Ahmadzai, A.A. Classification of agents using Syrian hamster embryo / J. Trevisan, W.Pang, M.J. Riding, R.J. Strong, V. Llabjani, K. Pant, P.L. Carmichael, A.D. Scott, F.L. Martin // (SHE) cell transformation assay (CTA) with ATR-FTIR spectroscopy and multivariate analysis, 2015. – V.5. № 30. – P. 603-12.

91. Bard, J.B. The development of the mouse kidney-embryogenesis writ small / J.B. Bard // *Curr. Opin. Genet. Dev*, 1992. – V. 2. № 4. – P. 95.
92. Barnes, J.D. Embryonic expression of Lim-1, the mouse homolog of *Xenopus* XLim-1, suggests a role in lateral mesoderm differentiation and neurogenesis / J.D. Barnes, J.L. Crosby, C.M. Jones, C.V. Wright & B.L. Hogan // *Dev. Biol.* 1994. – V. 1. № 161. – P. 168 – 178.
93. Basson, M.A. Branching morphogenesis of the ureteric epithelium during kidney development is coordinated by the opposing functions of GDNF and *Sprouty1* / M.A. Basson, J. Watson-Johnson, R. Shakya, S. Akbulut, D. Hyink, F.D. Costantini, P.D. Wilson, I.J. Mason, J.D. Licht // *Dev. Biol.* 2006. – V. 2. № 299. – P. 77.
94. Boualia, S.K. A core transcriptional network composed of Pax2/8, Gata3 and Lim1 regulates key players of pro/mesonephros morphogenesis. / S.K. Boualia, Y. Gaitan, M. Tremblay, R. Sharma, J. Cardin, A. Kania, M. Bouchard. // *Dev Biol.* 2013. – V. 2. № 382. – P. 555-66.
95. Beltcheva, O. Sp1 specifically binds to an evolutionarily conserved DNA segment within a region necessary for podocyte-specific expression of nephrin / O. Beltcheva, E.E. Hjorleifsdottir, S. Kontusaari [et al.] // *Nephron Exp. Nephrol.* 2010. - V. 114. № 1. – P. 15 – 22.
96. Bott, R.C. Vascular endothelial growth factor and kinase domain region receptor are involved in both seminiferous cord formation and vascular development during testis morphogenesis in the rat / R.C. Bott, R.M. Mc Fee, D.T. Clopton [et al.] // *Biol. Reprod.* 2006. – V. 75. № 1. – P. 56 – 67.
97. Benigni, R. The Syrian hamster embryo cells transformation assay identifies efficiently nongenotoxic carcinogens, and can contribute to alternative, integrated testing strategies / R. Benigni, C. Bossa, O. Tcheremenskaia, CL. Battistelli, A. Giuliani // *Mutagenesis. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2015. - № 779. – P. 35-8.

98. Bouchard, M. Nephric lineage specification by Pax2 and Pax8 / M. Bouchard, A. Souabni, M. Mandler, A. Neubuser, M. Busslinger // *Genes. Dev.* 2002. – № 16. P. 2958 – 2970.
99. Beaton, H. Wnt6 regulates epithelial cell differentiation and is dysregulated in renal fibrosis / H. Beaton, D. Andrews, M. Parsons, M. Murphy, A. Gaffney, D. Kavanagh, Mc Kay GJ, AP. Maxwell, CT. Taylor, EP. Cummins, C. Godson, DF. Higgins, P. Murphy, J. Crean // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016. V.1. № 311. – F35-45.
100. Bracken, C.M. Patterning the embryonic kidney: BMP signaling mediates the differentiation of the pronephric tubules and duct in *Xenopus laevis* / C.M. Bracken, K. Mizeracka, K.A. Mc Laughlin // *Dev Dyn.* 2008. - № 237. – P. 132–144.
101. Bouchard, M. Functional equivalence of the transcription factors Pax2 and Pax5 in mouse development / M. Bouchard, P. Pfeffer, M. Busslinger // *Development.* 2000. - №127. – P. 3703–3713.
102. Bolten, J.S. Zebrafish (*Danio rerio*) larva as an in vivo vertebrate model to study renal function / J.S. Bolten, A. Pratsinis, C.L. Alter, G. Fricker, J. Huwyler // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2022. V.322. № 3. F280-F294.
103. Carroll, T.J. Wnt9b plays a central role in the regulation of mesenchymal to epithelial transitions underlying organogenesis of the mammalian urogenital system / T.J. Carroll, J.S. Park, S. Hayashi, A. Majumdar, A.P. McMahon // *Dev. Cell.* 2009. – № 9. – P. 283 – 292.
104. Chimenti, C. Morphology and ultrastructure of the pronephros of *Testudo hermanni* Gmelin, 1789 (chelonian reptiles) / C. Chimenti, F. Accordi // *Anat Histol Embryol.* 2011. – V.2. № 40. – P. 142-8.
105. Cebrian, C. Morphometric index of the developing murine kidney / C. Cebrián, K. Borodo, N. Charles, D.A. Herzlinger // *Dev. Dyn.* 2004. – V.3. № 31. – P. 601 – 608.
106. Camarata, T. Postembryonic Nephrogenesis and Persistence of Six2-Expressing Nephron Progenitor Cells in the Reptilian Kidney / T. Camarata, A.

Howard, R.M. Elsey, S. Raza, A. O'Connor, B. Beatty, J. Conrad, N. Solounias, P. Chow, S. Mukta, A. Vasilyev // *PLoS One*. 2016. - V.5. № 11: e0153422.

107. Chan, T. Growing kidney in the frog / T. Chan, M. Asashima // *Nephron Exp. Nephrol.* 2006. – V. 3. № 103. P. 81-5.

108. Chateauvieux S. Molecular profile of mouse stromal mesenchymal stem cells / S. Chateauvieux, J.L. Ichanté, B. Delorme [et. al.] // *Physiological Genomic.* 2007. – № 29. – P. 28 – 138.

109. Chambers, B.E. Kctd15 regulates nephron segment development by repressing Tfap2a activity / B.E. Chambers, E.G. Clark, A.E. Gatz, R.A. Wingert // *Development.* 2020. V. 147 № 23: dev191973.

110. Davidson, A.J. Mouse kidney development / A.J. Davidson // *Published January.* 2009. – № 15. – P. 229 – 240.

111. De Bakker, B.S. A complex process dependent on inductive interaction. The Pronephros; a fresh perspective / B.S. De Bakker, M.J.B. Van Den Hoff, P.D. Vize, R.J. Oostra, K.K. Upadhyay, D.M. Silverstein // *Renal. Development. Curr Pediatr Rev.* 2014. – V.2. № 10. – P. 107-14.

112. De Bakker, B.S. The Pronephros; a fresh perspective / B.S. De Bakker, M.J.B. Van Den Hoff, P.D. Vize, R.J. Oostra // *Integr Comp Biol.* – 2019. Jan 15.

113. De Silva, A.M. The hamster (*Mesocricetus auratus*) as an experimental model of toxocariasis: histopathological, immunohistochemical, and immunoelectron microscopic findings / A.M. De Silva, P.P. Chieffi, W.L. da Silva, E.H. Kanashiro, G. Rubinsky-Elefant, E. Cunha-Neto, E.C. Mairena, De T. Brito // *Parasitol Res.* 2015. – V.3. - № 114. – P. 809-21.

114. Diep, C.Q. Development of the zebrafish mesonephros / C.Q. Diep, Z. Peng, T.K. Ukah, P.M. Kelly, R.V. Daigle, A.J. Davidson // *Genesis.* 2015. – V.3-4. - № 53. – P. 257-69.

115. Denison, F.C. Differential concentrations of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 within the fluid compartments present during the first trimester of pregnancy / F.C. Denison, S.C. Riley, N.C. Wathen, T. Chard, A.A. Calder, R.W. Kelly // *Hum. Reprod.* 1998. – 13. № 8. – P. 2292 – 2295.

116. Davidson, A.J. Turning mesoderm into kidney / A.J. Davidson, P. Lewis, A. Przepiorski, V. Sander // *Semin Cell Dev Biol.* 2019. № 91. – P. 86-93.



117. Dressler, G.R. The cellular basis of kidney development / G.R. Dressler // *Annu Rev Cell Dev. Biol.* 2006. – № 22. – P. 509 – 529. 210.
118. Echaubard, P. Experimental and modelling investigations of *Opisthorchis viverrini* miracidia transmission over time and across temperatures: implications for control / P. Echaubard, T. León, K. Suwanatrai, J. Chaiyos, C.S. Kim, F.F. Mallory, S. Kaewkes, R.C. Spear, B. Sripa // *Int J Parasitol.* 2017. -V.5. № 47. – P. 257-270.
119. Flamme, I. Mitogenic activity of chicken chorioallantoic fluid is temporally correlated to vascular growth in the chorioallantoic membrane and related to fibroblast growth factors / I. Flamme, K. Schulze-Osthoff, H. J. Jacob // *Development.* 1991. – V. 111. № 3. – P. 683 – 690.
120. Fenton, R.A. Mouse models and the urinary concentrating mechanism in the new millennium / R.A. Fenton, M.A. Knepper // *Physiol. Rev.* 2007. – V. 4. № 87. P. 083 – 112.
121. Fernández, M.C. The Bicuspid Condition of the Aortic Valve Does Not Alter the Incidence of Accessory Coronary Artery Ostia in Syrian Hamsters (*Mesocricetus auratus*) / M.C. Fernández, M.T. Soto-Navarrete, A.C. Durán, V. Sans-Coma, B.J. Fernández // *Comp Pathol.* 2019. - № 166. – P. 9-16.
122. Fujii, T. Expression patterns of the murine LIM class homeobox gene *lim1* in the developing brain and excretory system / T. Fujii, J.G. Pichel, M. Taira, R. Toyama, I.B. Dawid, H. Westphal // *Dev. Dyn.* 1994. – № 199. – P. 73 – 83.
123. Gao, X. The hematopoietic stem cell niche: from embryo to adult / X. Gao, C. Xu, N. Asada, P.S. Frenette // *Development.* 2018. – V.2. № 145. pii: dev139691.
124. Gerlach, GF. Kidney organogenesis in the zebrafish: insights into vertebrate nephrogenesis and regeneration / G.F. Gerlach, R.A. Wingert // *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. Epub.* 2012. – V.5. № 2. - P. 559-85.
125. Gill, T.S. Sulfate conjugates of catecholamines in the allantoic fluid of the chicken embryo / T.S. Gill, S. Portaa, B. Nibbio, A. Epple // *Gen. Comp. Endocrinol.* 1994. – Nov. – V.96. №.2. – P. 255 – 258.

126. Gordon-Keylock, S.A. Induction of haematopoietic differentiation of mouse embryonic stem cell by an AGM-derived stromal cell line is not further enhanced by over-expression of HOXB4 / S.A. Gordon-Keylock, M. Jackson, C. Huang [et al.] // *Leuk Res.* 2008. – V. 32. № 5. – P. 781 – 789.

127. Gray, P. The Development of the Mesonephros of *Rana Temporaria* / P. Gray // *Quarterly Journal of Microscopical Science*, 2005. – V. s2. №73. – P. 507 – 545.

128. Gary, F Gerlach, Kidney organogenesis in the zebrafish: insights into vertebrate nephrogenesis and regeneration /F. Gary Gerlach, A. Rebecca Wingert // *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2013. – V. 5. №2. – P. 559-85.

129. Grinstein, M.Generation of the podocyte and tubular components of an amniote kidney: timing of specification and a role for Wnt signaling. / M. Grinstein, R. Yelin, D. Herzlinger, T.M. Schultheiss // *Development.* 2013. – V.22. № 140. – P. 4565-73.

130. Grote, D. Pax 2/8-regulated Gata 3 expression is necessary for morphogenesis and guidance of the nephric duct in the developing kidney / D. Grote, A. Souabni, M. Busslinger, M. Bouchard // *Development.* 2006. – № 133. – P. 53–61.

131. Gerlach,G. F. Zebrafish pronephros tubulogenesis and epithelial identity maintenance are reliant on the polarity proteins Prkc iota and zeta / G. F. Gerlach, R.A. Wingert // *Dev Biol.* 2014. - V.2. № 396. – P. 183-200.

132. Gerlach, G.F. Kidney organogenesis in the zebrafish: insights into vertebrate nephrogenesis and regeneration / G.F. Gerlach, R.A. Wingert // *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2013. – V.5. № 2. – P. 559-85.

133. Gulbis, B. Biochemical investigation of renal maturation in early pregnancy / B. Gulbis, E. Jauniaux, D. Jurkovic, C. Gervy, H.A. Ooms // *Pediatr. Res.* 1996. – 39. – № 4. – Pt. 1. – P. 731 – 735.

134. Guiraldelli, M.F. Rat embryonic mast cells originate in the AGM / M.F. Guiraldelli, C.N. França, de Souza D.A. Jr, E.Z. da Silva, V.D. Toso, C.C. Carvalho, M.C. Jamur, C. Oliver // *journal. pone.* 2013. V.3. № 8. e57862.

135. Gassié, L. Hspa9 is required for pronephros specification and formation in *Xenopus laevis* / L. Gassié, A. Lombard, T. Moraldi, A. Bibonne, C. Leclerc, M. Moreau, A. Marlier, T. Gilbert. // *Dev Dyn*. 2015. – V.12. № 244. – P. 1538-49.
136. Gilbert, S. F. *Development biology*. 11 st Edition / S. F. Gilbert, M.J.F. Barresi. – Sunderland, USA: Sinauer Associates. 2016. – 940 p.
137. Guiraldelli, M.F. Rat embryonic mast cells originate in the AGM / M.F. Guiraldelli, C.N. França, de Souza D.A. Jr, E.Z. da Silva, V.D. Toso, C.C. Carvalho, M.C. Jamur, C. Oliver // *PLoS One*. 2013. – V.3. № 8: e57862.
138. Hagemann, A. Renin and prorenin in reproductive tissues during gestation in pigs and cattle / A. Hagemann, V. Dantzer, AH. Nielsen, K. Poulsen // *Clin.Exp. Pharmacol. Physiol*. 1993. – 20. № 1. – P. 41 – 50.
139. Haugan, B.M. Functional characterization of the vertebrate primary ureter: structure and ion transport mechanisms of the pronephric duct in axolotl larvae (Amphibia) / B.M. Haugan, K.A. Halberg, A. Jespersen [et al.] // *BMC Dev. Biol*. 2010. № 10. – P. 56.
140. He, W.Y. Interleukin-3 promotes hemangioblast development in mouse aorta-gonad-mesonephros region / W.Y. He, Y. Lan, H.Y. Yao [et al.] // *Haematologica*. 2010. – V. 95. № 6. P. 875 – 83.
141. Hiruma, T. Origin and development of the pronephros in the chick embryo / T. Hiruma, H. Nakamura // *J. Anat*. 2003. Dec. – V. 203 № 6. – P. 539 – 552.
142. Hirose, M. The golden (Syrian) hamster as a model for the study of reproductive biology: Past, present, and future / M. Hirose, A. Ogura // *Reprod Med Biol*. 2018. V.1. № 18. – P. 34-39.
143. Horiuchi, T. Application study of intracytoplasmic sperm injection for golden hamster and cattle production / T. Horiuchi // *J Reprod Dev*. 2006. V.1. № 52. - P. 13-21.
144. Hanpanich, P, Decreased risk of cholangiocarcinogenesis following repeated cycles of *Opisthorchis viverrini* infection-praziquantel treatment: Magnetic Resonance Imaging (MRI) and histopathological study in a hamster model./ P.

Hanpanich, T. Laha, B. Sripa, E. Mairiang, P. Sereerak, S. Upontain, P. Tangkawattana, P.J. Brindley, S. Tangkawattana // *Parasitol Int.* 2017. V. 4. № 66.-P. 464-470.

145. Inomata, T. Developmental changes of Mullerian and Wolffian ducts in domestic cat fetuses / T. Inomata, H. Ninomiya, KSakita, N. Kashiwazaki, J. Ito, M. Ariga, S. Inoue // *Exp. Anim.* 2009. – V. 1. № 59. – P. 41 – 45.

146. Ivanovs, A. Highly potent human hematopoietic stem cells first emerge in the intraembryonic aorta-gonad-mesonephros region / A. Ivanovs, S. Rybtsov, L. Welch, R.A. Anderson, M.L. Turner, A. Medvinsky . // *J Exp Med.* 2011. – V.12. № 208. – P. 2417-27.

147. Jirsova, Z. Functional specialization of the epithelium in the mesonephric tubules / Z. Jirsova, Z. Zemanova, D. Pavlikova // *Gen Physiol Biophys.* 1999. – Dec. – V.18. № 1. – P. 105 – 108.

148. James, R.G. Bmp signaling promotes intermediate mesoderm gene expression in a dose-dependent, cell-autonomous and translation-dependent manner / R.G. James, T.M. Schultheiss // *Dev Biol.* 2005. - № 288. – P. 113–125.

149. Jiang, H. Changes of spontaneous parthenogenetic activation and development potential of golden hamster oocytes during the aging process / H. Jiang, C. Wang, J. Guan, L. Wang, Z. Li // *Acta Histochem.* 2015. – V. 1. № 117. - P. 104-10.

150. Kobayashi, A. Distinct and sequential tissue-specific activities of the LIM-class homeobox gene *Lim1* for tubular morphogenesis during kidney development / A. Kobayashi // *Development.* 2005. – №. 132. – 2809–2823.

151. Kuechlin, S. Ep CAM controls morphogenetic programs during zebrafish pronephros development / S. Kuechlin, M. Schoels, K. Slanchev, S. Lassmann, G. Walz, T.A. Yakulov // *Biochem Biophys Res Commun.* 2017. V. 487. № 2. - P. 209-215.

152. Kuure, S. Kidney morphogenesis: cellular and molecular regulation / S. Kuure, R. Vuolteenaho, S. Vainio // *Mech Dev.* 2000. – V.1. № 92. – P. 31-45.

153. Kolatsi-Joannou, M. Technique for Studying Glomerular Filtration Integrity in the Zebrafish Pronephros / M. Kolatsi-Joannou, D. Osborn // *Methods Mol Biol.* 2020. - 2067. – P. 25-39.

154. Kobayashi, A. Six2 defines and regulates a multipotent self-renewing nephron progenitor population throughout mammalian kidney development / A. Kobayashi, M.T. Valerius, J.W. Mugford, T.J. Carroll, M. Self, G. Oliver, A.P. McMahon // *Cell Stem Cell.* 2008. – № 3. – P. 169 – 181.

155. Kumano, T. Cellular localization of a putative Na(+)/H (+) exchanger 3 during ontogeny in the pronephros and mesonephros of the Japanese black salamander (*Hynobius nigrescens* Stejneger) / T. Kumano, N. Konno, T. Wakasugi, K. Matsuda, H. Yoshizawa, M. Uchiyama // *Cell Tissue Res.* 2008. – V. 3. № 331. – P. 675 – 85.

156. Kishimoto, Y. The molecular nature of zebrafish swirl: BMP2 function is essential during early dorsoventral patterning / Y. Kishimoto, K.H. Lee, L. Zon, M. Hammerschmidt, S. Schulte-Merker // *Development.* 1997. - №124. – P. 4457–4466.

157. Kovner, A.V. Characteristics of liver fibrosis associated with chronic *Opisthorchis felinus* infection in Syrian hamsters and humans / A.V. Kovner, M.Y. Pakharukova, G.A. Maksimova, V.A. Mordvinov // *Exp Mol Pathol.* 2019. № 110. - P. 104274.

158. Kasar, S. N., In Situ Hybridization in Zebrafish Larvae and Juveniles during Mesonephros Development. / S. N. Kasar, S. A. Grandinette, S. D. Semelsberger, C. Q. Diep // *J. Vis. Exp.* 2021. № 174, e62930.

159. Lawrence, M.L. Functional transport of organic anions and cations in the murine mesonephros / M.L. Lawrence, J.R. Smith, J.A. Davies // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018. – V.1. № 315. - F130-F137.

160. Ludwig, K.S. Early development of the human mesonephros/ K.S. Ludwig, L. Landmann // *Anat Embryol (Berl).* 2005. – V. 6. № 209. – P. 439 – 47.

161. Li, R. Production of Genetically Engineered Golden Syrian Hamsters by Pronuclear Injection of the CRISPR/Cas9 Complex / R. Li, J. Miao, Z. Fan, S Song, I.K. Kong, Y. Wang, Z.Wang // *J Vis Exp.* 2018.- № 131.

162. Liu, C. Lineage specification of ovarian theca cells requires multicellular interactions via oocyte and granulosa cells / C. Liu, J. Peng, M.M. Matzuk, H.H. Yao, J. Asian // *Nat Commun.* 2015. - № 6. P. 6934.
163. Maluf, N.S. Further studies on the kidney of the hook-lipped African rhinoceros, *Diceros bicornis* / N.S. Maluf // *Anat. Rec.* 1994.-V.1. № 238. – P. 38 – 48.
164. Matsumoto, T. Expression of acid-base-related proteins in the mesonephric kidney of the rabbit / T. Matsumoto, C.A. Winkler, L.P. Brion, G.J. Schwartz // *Am. J. Physiol.* 1994. – V.6. № 276. – P. 987 – 997.
165. Murashima, A. Understanding normal and abnormal development of the Wolffian / epididymal duct by using transgenic mice / A. Murashima, B. Xu, B.T. Hinton // *Androl.* 2015. – V.5. № 17.-P. 749-55.
166. Marra, A.N. Visualizing gene expression during zebrafish pronephros development and regeneration / A.N. Marra, B.E. Chambers, J.M. Chambers, B.E. Drummond, B.D. Adeeb, H.M. Wesselman, E.E. Morales, N. Handa, T. Pettini, M. Ronshaugen, R.A. Wingert // *Methods Cell Biol.* 2019. - №154. – P. 183-215.
167. Marra, A.N. Iroquois transcription factor *irx2a* is required for multiciliated and transporter cell fate decisions during zebrafish pronephros development / A.N. Marra, C.N. Cheng, B. Adeeb, A. Addiego, H.M. Wesselman, B.E. Chambers, J.M. Chambers, R.A. Wingert // *Sci Rep.* 2019 V.- 9. № 1. P. 6454.
168. Mario, L.C. Development of urinary organs in domestic cat during the embryonic and fetal periods / L.C. Mario, M.P. Morais, J. Borghesi, P.O. Favaron, F.D. Oliveira, A.R.A. Anunciação, R.G. Agopian, S.A. Gomes, M.A. Miglino // *Microsc Res Tech.* 2018. - V.11. № 81. – P. 1286-1294.
169. Matsumoto, K. Role of retinoic acid in regulation of mRNA expression of CaBP-D28k in the cerebellum of the chicken / K. Matsumoto, T. Ieda, N. Saiti, T. Ono, K. Shimada // *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 1998. – V.120. №.2. – P. 237 – 242.
170. Mobierg, N. Ion transport mechanisms in the mesonephric collecting duct system of the toad *Bufo bufo*: microelectrode recordings from isolated and

oerfused tubules / N. Mobierg, E.N. Larsen, I. Novak // *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2004. – V. 137. № 3. – P. 585 – 595.

171. Mugford, J.W. Hoxd11 specifies a program of metanephric kidney development within the intermediate mesoderm of the mouse embryo/ J.W. Mugford, P. Sipila, A. Kobayashi, R.R. Behringer, A.P. McMahon // *Dev. Biol.* 2008. – № 319. – P. 396–405.

172. Makiyan, Z. Studies of gonadal sex differentiation / Z. Makiyan // *Organogenesis.* 2016. - V.1. № 12. – P. 42-51.

173. Moritz, K.M. Functional development of the meso- and metanephros / K.M. Moritz, E.M. Wintour // *Pediatr Nephrol.* 1999. V.2. № 13. – P. 171-8.

174. Mukherjee, A. Changes in ovarian protein expression during primordial follicle formation in the hamster / A. Mukherjee, N. Reisdorph, C. Guda, S Pandey, S.K. Roy // *Mol Cell Endocrinol.* 2012. V.1. № 348. – P. 87-94.

175. Murashima, A. Midline-derived Shh regulates mesonephric tubule formation through the paraxial mesoderm / A. Murashima, H. Akita, M. Okazawa, S. Kishigami, N. Nakagata, R. Nishinakamura, G. Yamada // *Dev Biol.* 2014. -V.1. № 386. – P. 216-26.

176. Morishita, N. Development of golden hamster embryos effectively produced by injection of sperm heads sonicated in Tris-HCl buffer with EGTA / N. Morishita, M. Ochi, T. Horiuchi // *Reprod Med Biol.* 2018. -V.1. № 18. – P. 83-90.

177. Maksimova, G.A. Effect of *Opisthorchis felinus* infection and dimethylnitrosamine administration on the induction of cholangiocarcinoma in Syrian hamsters / G.A. Maksimova, M.Y. Pakharukova, E.V. Kashina, N.A. Zhukova, A.V. Kovner, M.N. Lvova, A.V. Katokhin, T.G. Tolstikova, B.Sripa, V.A. Mordvinov// *ParasitolInt.* 2017. - V. 4. № 66. – P. 458-463.

178. Marracci, S.Pdzrn3 is required for pronephros morphogenesis in *Xenopus laevis* / S. Marracci, A. Vangelisti, V. Raffa, M. Andreazzoli, L. Dente // *Int J Dev Biol.* 2016. - V. 60. №. (1-3) - P. 57-63.

179. Meng, P. Wnt signaling in kidney: the initiator or terminator? *J Mol Med (Berl)* / P. Meng, M. Zhu, X. Ling, L. Zhou // *Epub.* 2020 - V. 98 № 11. P. 1511-1523.
180. Nacher, V. beta-Catenin expression during vascular development and degeneration of avian mesonephros / V. Nacher, A. Carretero, M. Navarro, C. Armengol, C. Llombart, J. Blasi, J. Ruberte // *J. Anat.* 2005. – V. 2. № 206. P. 165 – 74.
181. Nacher, V. Endothelial cell transduction in primary cultures from regressing mesonephros / V. Nacher, A. Carretero, M. Navarro, E. Ayuso, D. Ramos, M. Luppó, A. Rodríguez, L. Mendes, I. Herrero-Fresneda, J. Ruberte // *Cells Tissues Organs.* 2010. – V. 2. № 191. – P. 84 – 95.
182. Nacher, V. The quail mesonephros: a new model for renal senescence? / V. Nacher, A. Carretero, M. Navarro, C. Armengol, C. Llombart, A. Rodríguez, I. Herrero-Fresneda, E. Ayuso, J. Ruberte // *J. Vasc. Res.* 2006. – V. 6. № 43. P. 581 – 586.
183. Nagao, K. Expression profile analysis of aorta-gonad-mesonephros region-derived stromal cells reveals genes that regulate hematopoiesis / K. Nagao, T. Ohta, A. Hinohara, T. Tahara, T. Hagiwara, Y. Maeda, T. Yoneya, Y. Sohma, T. Heike, T. Nakahata, Y. Inagaki, M. Nishikawa // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. – V. 377. № 1. P. 205 – 209.
184. Naprstkova, I. Quantitative analysis of embryonic kidney impairment by confocal microscopy and stereology: effect of 1,2-dibromoethane in the chick mesonephros / I. Náprstková, B. Radochová, B. Novotná, M. Jirkovská, J. Janáček, L. Kubínová // *Br. Poult. Sci.* 2005. – V. 6. № 46. – P. 661 – 667.
185. Narlis, M. Pax2 and pax8 regulate branching morphogenesis and nephron differentiation in the developing kidney / M. Narlis, D. Grote, Y. Gaitan, S.K. Boualia, M. Bouchard // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. – № 18. – P. 1121–1129.
186. Neave, B. A graded response to BMP-4 spatially coordinates patterning of the mesoderm and ectoderm in the zebrafish/ B. Neave, N. Holder, R. Patient // *Mech Dev.* 1997. № 62. – P. 183–195.



187. Naylor, R.W. Normal levels of p27 are necessary for somite segmentation and determining pronephric / R.W. Naylor, R.J. Collins, A. Philpott [et al.] // *Organogenesis*. 2009. – V. 5. № 4. – P. 201 – 210.
188. Nyengaard, J.R. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man / J.R. Nyengaard, T.F. Bendtsen // *Anat. Rec.* 1992. – V.2. № 232. P. 194 – 201.
189. Nagata, M. Glomerulogenesis and the role of the endothelium/ M. Nagata // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018. -V. 3. No. 27. R. 159-164.
190. Nguyen, V.H. Ventral and lateral regions of the zebrafish gastrula, including the neural crest progenitors, are established by a bmp2b/swirl pathway of genes / V.H. Nguyen, B. Schmid, J. Trout, S.A. Connors, M. Ekker, M.C. Mullins // *Dev Biol*. 1998. № 199. – P. 93–110.
191. Naylor, R.W. Zebrafish Pronephros Development / R.W. Naylor, S.S. Qubisi // *Results Probl Cell Differ*. 2017. № 60 P. 27-53.
192. Orelia, C. Interleukin-1-mediated hematopoietic cell regulation in the aorta-gonad-mesonephros region of the mouse embryo / C. Orelia, E. Haak, M. Peeters, E. Dzierzak // *Blood*. 2008. – V. 112. № 13. – P. 904.
193. Oh, S.J. Light intensity and wavelength during embryo manipulation are important factors for maintaining viability of preimplantation embryos in vitro / S.J. Oh, S.P. Gong, S.T. Lee, E.J. Lee, J.M. Lim // *Fertil Steril*. 2007. – V. 88. № 4. - P. 1150-1157.
194. Ott, E. Pronephric tubule morphogenesis in zebrafish depends on Mnx mediated repression of irx1b within the intermediate mesoderm / E. Ott, B. Wendik, M. Srivastava, F. Pacho, S. Töchterle, W. Salvenmoser, D. Meyer // *Dev Biol*. 2016. - V. 411. № 1. P. 101-14.
195. Obara-Ishihara, T. The surface ectoderm is essential for nephric duct formation in intermediate mesoderm / T. Obara-Ishihara, J. Kuhlman, L. Niswander, D. Herzlinger // *Development*. 1999. -V. 126. №.6 – P. 1103–1108.

196. Pedersen, A. Lim 1 is required for nephric duct extension and ureteric bud morphogenesis / A. Pedersen, C. Skjong, W. Shawlot // *Dev. Biol.* 2005. – № 288. – P. 571–581.
197. Peers, A. Functional glucocorticoid receptors in the mesonephros of the ovine fetus / A. Peers, V Hantzis, M Dodic [et al.] // *Kidney int.* 2001. – V. 59. № 2. – P. 425 – 433.
198. Pietila, I. The embryonic aorta-gonad-mesonephros region as a generator of haematopoietic stem cells / I. Pietila, S. Vainio // *Apmis.* 2005. – V. 113. – P. 804–812.
199. Petrenko, V.A. Secretion of Thioredoxin Peroxidase Protein of Cat Liver Fluke *Opisthorchis felinus* during Modeling of Experimental Opisthorchiasis / V.A. Petrenko, M.Y. Pakharukova, A.V. Kovner, M.N. L'vova, V.V. Lyakhovich, V.A. Mordvinov // *Bull Exp Biol Med.* 2017. V. 162. № 6 – P. 773-776.
200. Pole, R.J. Patterns of apoptosis during degeneration of the pronephros and mesonephros / R.J. Pole, B.Q. Qi, S.W. Beasley // *J. Urol.* 2002. – V. 167. № 1. – P. 269 – 271.
201. Prêtre, G. Role of inducible nitric oxide synthase in the pathogenesis of experimental leptospirosis / G. Prêtre, N. Olivera, M. Cédola, S. Haase, L. Alberdi, B. Brihuega, R.M. Gómez // *Microb Pathog.* 2011. V.51. №. 3. P. 203-8.
202. Pramanik, K. The aorta-gonad-mesonephros-derived stroma cell line DAS104-4 induces differentiation of leukemic cells / K. Pramanik // *Leuk Res.* 2008. – V. 32. № 5. – P. 781 – 9.
203. Reidy, K.J. Cell and molecular biology of kidney development / K.J. Reidy, N.D. Rosenblum // *Semin Nephrol.* 2009. №. 4. – P. 321 – 337.
204. Rice, G.E. Endocrine correlates of placental permeability during gestation in the pig / G.E. Rice, R. Huier, P. Christensen, V. Dantzer, E. Skadhauge // *Comp. Biochem. Physiol. Comp. Physiol.* 1993. – V. 105. № 1. – P. 111 – 117.
205. Rehman, S. Embryology, Kidney, Bladder, and Ureter / S. Rehman, D. AhmedIn // *Stat Pearls Publishing.* 2021. – V. 23. - №.4

206. Naylor, R.W. Zebrafish Pronephros Development / R.W. Naylor, S.S. Qubisi, A.J. Davidson // *Results Probl Cell Differ.* 2017. № 60. – P. 27-53.

207. Romereim, S.M. Mesonephric Cell Migration into the Gonads and Vascularization Are Processes Crucial for Testis Development / S.M. Romereim, A.S. Cupp // *Results Probl Cell Differ.* 2016. № 58. – P. 67-100.

208. Ribatti, D. Branching morphogenesis - historical first evidence / D. Ribatti, D. Guidolin // *Int J Dev Biol.* 2020. – V. 64 № (7-8-9). – P. 397-407.

209. Renkema, K.Y. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) / K.Y. Renkema, P.J. Winyard, I.N. Skovorodkin, E. Levtchenko, A. Hindryckx, C. Jeanpierre, S. Weber, R. Salomon, C. Antignac, S. Vainio, A. Schedl, F. Schaefer, N.V. Knoers, E.M. Bongers // *Nephrol Transplant Dial.* 2011. V. 26. № 12. – P. 3843-51.

210. Ros, M.A. The limb field mesoderm determines initial limb bud anteroposterior asymmetry and budding independent of sonic hedgehog or apical ectodermal gene expressions / M.A. Ros, A. Lypez-Martinez, B.K. Simandl, C. Rodriguez, Izpisa J.C. Belmonte, R. Dahn, J.F. Fallon // *Development.* 1996. – V. 122. № 8. – P. 2319 – 2330.

211. Sainio, K. Differential expression of gap junction mRNAs and proteins in the developing murine kidney and in experimentally induced nephric mesenchymes / K. Sainio, S.F. Gilbert, E. Lehtonen, M. Nishi, N.M. Kumar, N.B. Gilula & L. Saxen // *Development.* 1992. № 115. – P. 827 – 837.

212. Sakai, T. The structure of the kidney of Japanese newts, *Triturus (Cynops) pyrogaster* / T. Sakai, K. Kawahara // *Anat. Embryol (Berl).* 1983. – V. 166. № 1. – P. 31 – 32.

213. Sajitlal, G. Eya 1 acts as a critical regulator for defining metanephric mesenchyme / G. Sajitlal, D. Zou, D. Silviu, P.H. Xu // *Dev Biol.* 2005. – V. 284. № 2 – P. 323-36.

214. Sainio, K. Differential regulation of two sets of mesonephric tubules by WT-1 / K. Sainio, P. Hellstedt, J.A. Kreidberg, L. Saxen & H. Sariola // *Development.* 1997. № 124. – P. 1293 – 1299.

215. Sun, J. EphA7 regulates claudin6 and pronephros development in *Xenopus* / J. Sun, X. Wang, Y. Shi, J. Li, C. Li, Z. Shi, Y. Chen, B. Mao // *Biochem Biophys Res Commun.* 2018. – V. 495. №. 2 – P. 1580-1587.
216. Stewart, K. Coordinated cell behaviours in early urogenital system morphogenesis / K. Stewart, M. Bouchard // *Semin Cell Dev Biol.* 2014. - V. 3 № 6. - P. 13-20.
217. Suzuki, N. Identification of distal enhancers for Six2 expression in pronephros / N. Suzuki, K. Hirano, H. Ogino, H. Ochi // *IntJ Dev Biol.* 2015. - V. 4-6. № 59. – P. 241-6.
218. Sun, J. *Xenopus* Claudin-6 is required for embryonic pronephros morphogenesis and terminal differentiation / J. Sun, X. Wang, C. Li, B. Mao // *Biochem Biophys Res Commun.* 2015 – V. 462. № 3 – P. 178-183.
219. Soueid-Baumgarten, S. Parallel waves of inductive signaling and mesenchyme maturation regulate differentiation of the chick mesonephros / S. Soueid-Baumgarten, R. Yelin, E.K. Davila, T.M. Schultheiss // *Dev Biol.* 2014. -V. 385. №. 1 – P. 122-35.
220. Saito, K. Maintenance of hematopoietic stem and progenitor cells in fetal intra-aortic hematopoietic clusters by the Sox17-Notch1-Hes1 axis. / K. Saito, I. Nobuhisa, K. Harada, S. Takahashi, M. Anani, H. Lickert, M. Kanai-Azuma, Y. Kanai, T. Taga // *Exp Cell Res.* 2018.- V. 1. № 365. - P. 145-155.
221. Schneider, J. Wnt signaling orients the proximal-distal axis of chick kidney nephrons / J. Schneider, A.A. Arraf, M. Grinstein, R. Yelin, T.M. Schultheiss // *Development.* 2015. -V. 15. № 142. – P. 2686-95.
222. Stewart, K. Coordinated cell behaviours in early urogenital system morphogenesis / K. Stewart, M. Bouchard // *Semin Cell Dev Biol.* 2014. № 36. - P. 13-20.
223. Sainio, K. Development of the mesonephric kidney editors. The kidney. From normal development to congenital disease / K. Sainio, C. Vize, A. S. Woolf, J. B. L. Bard // London: Academic Press. 2003. – P. 75–86.

224. Sainio, K. Glial-cell-line-derived neurotrophic factor is required for bud initiation from ureteric epithelium / K. Sainio, P. Suvanto, J.A. Davies, J. Wartiovaara, K. Wartiovaara, M. Saarma, U. Arumäe, X. Meng, M. Lindahl, V. Pachnis & H. Sariola // *Development*. 1997. №. 124. – P. 4077 – 4087.
225. Sainio, K. Raatikainen-Ahokas A. Mesonephric kidney – a stem cell factory? / K. Sainio // *Int. J. Dev. Biol.* 1999. № 43. – P. 435 – 439.
226. Satlin, L.M. H<sup>+</sup> secretion in the rabbit mesonephric collecting tubule / L.M. Satlin, K. Yasoshima, G.J. Schwartz // *Am. J. Physiol.* 1994. – V. 267. № 6. – P. 979 – 986.
227. Seshagiri, P.B. Enabling Hamster Embryo Culture System: Development of Preimplantation Embryos / P.B. Seshagiri, V. Vani // *Methods Mol Biol.* 2019. – 2006. – P. 45-61.
228. Sayyed, S.G. Podocytes produce homeostatic chemokine stromal cell-derived factor-1/CXCL12 which contributes to glomerulosclerosis podocyte loss and albuminuria in a mouse model of type 2 diabetes / S.G. Sayyed // *Diabetologia*. 2009. – V. 52. № 11. – P. 2445 – 54.
229. Skoberne, A. Glomerular epithelial cells in the urine: what has to be done to make them worthwhile? / A. Skoberne, A. Konieczny, M. Schiffer // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2009. № 296. – P. 230 – 241.
230. Sans-Coma, V. Genetically alike Syrian hamsters display both bifoliate and trifoliate aortic valves / V. Sans -Coma, M. Carmen Fernández, B. Fernández, A.C. Durán, R.H. Anderson, J.M. Arqué // *JAnat.* 2012. - V. 220 №1. - P. 92-101.
231. Siddharthan, V. Zikavirus infection of adult and fetal ISTAT2 knock-out hamsters / V. Siddharthan, A.J. Van Wettere, R. Li, J. Miao, Z. Wang, J.D. Morrey, J.G. Julander // *Virology*. 2017. № 507. – P. 89-95.
232. Smith, C. Morphological development and fate of the mouse mesonephros / C. Smith, S. Mackay // *J. Anat.* 1991. – V. 174. – P. 171 – 184.
233. Semenov, D.E. Specific Features of Progression of the Parasitic Invasion, caused by *Opisthorchis felinus*, in Golden Hamsters / D.E. Semenov, N.A.

Zhukova, T.G. Tolstikova, I.V. Sorokina, E.L. Lushnikova // Bull Exp Biol Med. 2016.– V. 161 № 4. – P. 481-6.

234. Sireesha, G. V. Role of cathepsins in blastocyst hatching in the golden hamster / G. V. Sireesha, R. W. Mason, M. Hassanein, S. Tonack, A. Navarrete Santos, B. Fischer, P. B. Seshagiri // Affiliations expand PMID. 2008. - V. 14. № 6. P. 337-46.

235. Sopel, N. The Zebrafish Model to Understand Epigenetics in Renal Diseases / N. Sopel, J. Müller-Deile // Int J Mol Sci. 2021. -V. 22. № 17. P. 9152.

236. Schmidt, P. Evolutionary Transition in the Regulation of Vertebrate Pronephros P. Schmidt, E. Leman, R. Lagadec, M. Schubert, S. Mazan, R. Reshef // Development: A New Role for Retinoic Acid. Cells. 2022. - V.11. № 8. P. 1304.

237. Tahara, T. Ontogeny of the pronephros and mesonephros in the South African clawed frog, *Xenopus laevis* Daudin, with special referent to the appearance and movement of the renin-immunopositive cells / T. Tahara, R. Ogawa, R. Tanigushi // Dev Biol. 1993. – V. 42. № 4. – P. 601 – 610.

238. Terreros, D.A. Renal ontogeny: epithelial transport in the mammalian mesonephric proximal tubule / D.A. Terreros, K. Tiedmann // Ann. Clin. Lab. Sci.-1991. - 21. № 3. - P. 187-196.

239. Tiedmann, K. Architecture of the mesonephric nephron in pig and rabbit / K.Tiedmann // Anat. Embryol. (Berl.). 1979. –157. № 1. –P. 105 – 112.

240. Torres, M. Pax-2 controls multiple steps of urogenital development / M. Torres, E. Gomez-Pardo, G.R. Dressler, P. Gruss // Development. 1995. – № 121. – P. 4057–4065.

241. Tsang, T.E. Lim1 activity is required for intermediate mesoderm differentiation in the mouse embryo / T.E. Tsang, W. Shawlot, S.J. Kinder, A. Kobayashi, K.M. Kwan, K. Schughart, A. Kania, T.M. Jessell, R.R. Behringer, P.P. Tam // Dev. Biol. 2000. № 223. – P. 77 – 90.

242. Upontain, S. Granulin Expression in Hamsters during *Opisthorchis viverrini* Infection-Induced Cholangiocarcinogenesis / S. Upontain, P. Sereerak,

T. Laha, B. Sripa, P. Tangkawatana, P.J. Brindley, S. Tangkawatana // *Int J Parasitol.* 2017. - V. 47 № 5. – P. 257-270.

243. Upadhyay, K.K. Renal development: a complex process dependent on inductive interaction / K.K. Upadhyay, D.M. Silverstein // *Curr Pediatr Rev.* 2014. №. 2. – P.10107-14.

244. Unis, D. Arsenite exposure compromises early embryonic development in the Golden hamster / D. Unis, C. Osborne, M.M. Diawara // *Reprod Toxicol.* 2009. -V. 28 № 3. – P. 329-34.

245. Ukah, T.K. Zebrafish mesonephric renin cells are functionally conserved and comprise two distinct morphological populations / T.K. Ukah, P.M. Kelly, R.V. Daigle, A.J. Davidson, S.A. Rider, H.C. Christian, L.J. Mullins, A.R. Howarth, C.A. Mac Rae, J.J. Mullins // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017.- V.312. №.4. - P. 778-790.

246. Udaka, N. Expression of connexin 32 gap junction protein in the kidneys during fetal development of the hamster (*Mesocricetus auratus*) / N. Udaka, T. Ito, Y. Sato, S. Satoh, M. Kanisawa // *Anat Embryol (Berl).* 1995. -V. 192. №5. - P. 399-406.

247. Vazquez, M.D. 3D reconstruction of the mouse's mesonephros / M.D. Vazquez, P. Bouchet, J.L. Mallet, B. Foliguet, H. Gérard, B. Le Heup // *Anat. Histol. Embryol.* 1998. – V. 27. № 5. – P. 283 – 287.

248. Vize, P.D. Model systems for the study of kidney development: use of the pronephros in the analysis of organ induction and patterning / P.D. Vize, D.W. Seufert, T.J. Carroll, J.B. Wallingford // *Dev. Biol.* 1997. – V. 2. № 188. – P.189-204.

249. Vetter, M.R. Morphogenesis and histochemistry of the developing mouse kidney / M.R. Vetter, C.W. Jr. Gibley // *J. Morphol.* 1966. № 120. – P. 135 – 155.

250. Vo, L.T. Regulation of embryonic haematopoietic multipotency by EZH1. / L.T. Vo, M.A. Kinney, X. Liu, Y. Zhang, J. Barragan, P.M. Sousa, D.K. Jha,

A. Han, M. Cesana, Z. Shao, T.E. North, S.H. Orkin, S. Doulatov, J. Xu, G.Q. Daley // *Nature*. 2018. 553 (7689) P. 506-510.

251. Wang, Z. Evolution of the urinary proteome during human renal development and maturation / Z. Wang, M. Li // *Adv Exp Med Biol*. 2015. № 845. - P.95-101.

252. Watanabe, N. Kidney regeneration through nephron neogenesis in medaka / N. Watanabe, M. Kato, N. Suzuki, C. Inoue, S. Fedorova, H. Hashimoto, S. Maruyama, S. Matsuo, Y. Wakamatsu // *Dev. Growth. Differ.* 2009. – V. 51. № 2 – P. 135 – 143.

253. Wang, H. Dynamics of zonula occludens - 2 expression during preimplantation embryonic development in the hamster / H. Wang, L. Luan, T. Ding, N. Brown, J. Reese, B.C. Paria // *Theriogenology*. 2011. -V. 76. №. 4. P. 678-86.

254. Wessely, O. *Xenopus* pronephros development--past, present, and future / O. Wessely, U. Tran // *Pediatr Nephrol*. 2011. -V. 26. №. 9 – P.1545-51.

255. Wettstein, R. The mature mesonephric nephron of rabbit embryo. II. TEM-studies / R. Wettstein, K. Tiedmann // *Cell Tissue Res*. 1981. –V. 218. № 1. – P. 161 – 180.

256. Wintour, E.M. Ontogeny of hormonal and excretory function of the meso- metanephros in the ovine fetus / E.M. Wintour, D.Alcorn, A. Butcus, M. Congiu, L. Earnest, S. Pompolo, S.J. Potocnic // *Kidney Int*. 1996. – 50. № 5. – P.1624 – 1633.

257. Wlodarczyk, B. Postimplantation whole embryo culture assay for hamsters: an alternative to rat and mouse / B. Wlodarczyk, B. Biernacki, M. Minta, J. Zmudzki // *Scientific World Journal*. 2001. – V. 5. №1. - P. 227-34.

258. Wang, Y. Model of Morphogenesis / Y. Wang, A. Minarsky, R. Penner, C. Soulé, N. Morozova // *J Comput Biol*. 2020. -V.27. -№ 9. - P. 1373-1383.

259. Wu, G. Development changes of free amino acid concentrations in fetal fluids of pig / G. Wu, F.W. Bazer, W. Tou // *J. Nutr*. 1995. – № 11. – P. 2859 – 2868.



260. Xu, R.H. Opposite effects of FGF and BMP-4 on embryonic blood formation: roles of PV.1 and GATA-2 / R.H. Xu, K.T. Ault, J. Kim, M.J. Park, Y.S. Hwang, Y. Peng, D. Sredni, H. Kung // *Dev Biol*. 1999. № 208. - P. 352–361.
261. Yacoub, M. Mesonephric remnant hyperplasia: an unusual benign mimicker of prostate cancer / M. Yacoub, S. Milin, J. Irani, G. Fromont // *Ann Diagn Pathol*. 2009. – V.6. № 13. – P. 402 – 404.
262. Yamamoto, A. The mechanisms underlying the effects of AMH on Müllerian duct regression in male mice / A. Yamamoto, T. Omotehara, Y. Miura, T. Takada, N. Yoneda, T. Hirano, Y. Mantani, H. Kitagawa, T. Yokoyama, N. Hoshi // *J Vet Med Sci*. 2018. - V.4. № 80.-P. 557-567.
263. Yuan, H.T. Angiotensin correlates with glomerular capillary loss in anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis / H.T. Yuan, P.G. Tipping, X.Z. Li, D.A. Long, A.S. Woolf // *Kidney Int*. 2002. № 61. - P. 2078–2089.
264. Zemanová, Z. Histochemical demonstration of the heterogeneity of the epithelium of proximal tubules in the chick mesonephros / Z. Zemanová, Z. Jirsová, M.J. Murphy // *Acta. Histochemica*. 2002. №.104. – P. 419 – 422.
265. Zhou, W. Characterization of mesonephric development and regeneration using transgenic zebrafish / W. Zhou, R.C. Boucher, F. Bollig, C. Englert, F. Hildebrandt // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010. – V. 299. № 5. – P.1040-7.
266. Zemanova, Z. Transepithelial potential in mesonephric nephrons of 7-day-old chick embryos in relation to the histochemically detected pump. / Z. Zemanov, E. Ujec // *Physiol. Res*. 2002. –V.51. № 1. – P. 43 – 48.
267. Zhang, B. Expression of Wnt signaling components during *Xenopus* pronephros development / B. Zhang, U. Tran, O. Wessely // *PLoS One*. 2011. – V.10. № 6. P.26533.
268. Zemanova, Z. Histophysiology of cystis dilatations of the chick mesonephric tubules / Z. Zemanova, L. Kubinova, E. Ujec // *Teratology*. 1994. – V. 50. № 5. – P. 14.

269. Zhou, X. Proximo-distal specialization of epithelial transport processes within the *Xenopus* pronephric kidney tubules / X. Zhou, P.D. Vize // *Dev. Biol.* 2004. – V. 271. № 2. P. 322 – 338.

270. Zhou, J. Fibroblastic potential of CD41+ cells in the mouse aorta-gonad-mesonephros region and yolk sac / J. Zhou, H. Chen, S. Li, Y. Xie, W. He, X. Nan, W. Yue, B. Liu, X. Pei // *Stem Cells Dev.* 2012. – V.14. № 21. – P. 2592-605.

271. Zhou, G. Cell Reprogramming. Serial Culture Is Critical for In Vitro / H. Wei, X. Wang, M. Yang, T.D. Bunch, I.A. Polejaeva, K.L. White, Z. Wang, Q. Meng // *Development of Parthenogenetic Embryos in the Golden Syrian Hamster.* 2018. – V. 20. № 3. - P.187-195.

272. Zhang, C.Y. Transforming growth factor- $\beta$ 1 regulates the nascent hematopoietic stem cell niche by promoting gluconeogenesis / C.Y. Zhang, H.M. Yin, H. Wang, D. Su, Y. Xia, L.F. Yan, B. Fang, W. Liu, Y.M. Wang, A.H. Gu, Y. Zhou // *Leukemia.* 2018. -V.32. № 2. - P.479-491.