

*На правах рукописи*

**Молокова Светлана Александровна**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОВИЗОРНОГО МОРФОГЕНЕЗА  
ПРОМЕЖУТОЧНОЙ МЕЗОДЕРМЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ НА ПРИМЕРЕ  
РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОЙ ПОЧКИ КРЫСЫ**

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Томск – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты – Мансийская государственная медицинская академия»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор

**Янин Владимир Леонидович**

**Официальные оппоненты:**

доктор биологических наук,  
профессор

**Петрова Ирина Викторовна**

кандидат биологических наук

**Островецкая Надежда Васильевна**

**Ведущая организация:**

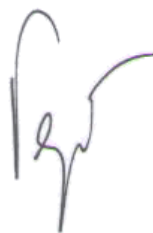
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2010 г. в \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета.

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2010 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Герасимов А.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Изучение закономерностей морфогенезов у высших позвоночных представляет собой один из ключевых вопросов биологии, поскольку необходимо для понимания механизмов и форм биологического движения и построения конструкций тканевого и органного уровней. Превращения промежуточной мезодермы являются основой морфогенезов мочевой и половой систем. Особенностью мезодермальных формообразовательных процессов, в сравнении с преобразованиями производных экто- и энтодермы, является их сложность, так как в их основе лежит взаимодействие провизорных и дефинитивных гисто- и органогенезов как отражение филогенетических преобразований. Важным методологическим подходом изучения морфогенезов служит концепция феномена провизорности (Соловьев Г.С., 2002; Соловьев Г.С. и соавт., 2004; Богданов А.В., 2005; Смышляева Р.К., 2006; Шилин К.О., 2010).

Филогенез мочевой системы у позвоночных постулирован и излагается как последовательное формирование предпочки, первичной почки и вторичной почки по мере «движения» видов по эволюционной лестнице (Гертвиг О., 1912; Пэттен Б.М., 1959; Кнорре А.Г., 1967; Токин Б.П., 1970; Фалин Л.И., 1976; Станек И., 1977; Янченко Н.В. 2005; Пантелеев С.М., 2006; Sainio K. et al., 2003; Dressler G., 2006; Davidson A.J., 2008; Inomata T. et al., 2009).

Первичная почка является провизорным органом, выполняющим важные функции в развивающемся организме и моделирующим механизмы развития и построения структурно-функциональных единиц (нефронов) и в целом метанефроса на уровне дефинитивного морфологического субстрата.

У млекопитающих и человека первичная почка образуется в эмбриогенезе как обязательный элемент формирующейся мочевой системы и состоит из нефронов, образованных мальпигиевым тельцем и канальцем, дифференцированным на проксимальный и дистальный отделы, открывающимся в мезонефральный проток, при этом структура нефрона вольфова тела сравнима со структурой нефрона метанефроса (Молчанова В.В., 1975; Krause W.J., Cutts J.H., Leeson C.R., 1979; Tiedemann K., Egerer G., 1984; Matsumoto T. et al., 1994; Maluf N.S., 1994; Янин В.Л. и соавт., 2000; Aly K.H., 2007).

Вместе с тем, имеются данные, что у некоторых млекопитающих (грызуны) нефроны первичной почки имеют структурные особенности и не в полной мере моделируют строение нефрона окончательной почки. Выявлены противоречия, касающиеся взаимоотношений вольфова протока и мезонефронов, строения мезонефронов в краниальном и каудальном отделах, этапов жизненного цикла

органа. Отсутствует детальное описание структуры мезонефрона и его морфометрическая характеристика. Не достаточно внимания уделено изучению морфогенеза первичной почки с позиций концепции провизорности (Zamboni L., Upadhyay S., 1982; Бочаров Ю.С., 1988, Smith C., MacKay S., 1991; Соловьев Г.С., 2002; Sainio K. et al., 2003; Соловьев Г.С. и соавт., 2004; Смышляева Р.К., 2006).

**Цель:** выявить закономерности формирования и особенности структурно-функциональной организации провизорного органа – первичной почки в эмбриогенезе у крысы.

**Задачи:**

1. Выявить закономерности морфогенеза промежуточной мезодермы в ходе формирования первичной почки и особенности структурной организации мезонефронов в эмбриогенезе у крысы.

2. Определить морфометрические параметры мезонефронов первичной почки и их динамику в эмбриогенезе у крысы.

3. Определить информационные показатели первичной почки в эмбриогенезе у крысы.

4. Определить динамику содержания мочевины в амниотической жидкости в эмбриогенезе у крысы.

5. Установить временные границы и этапы жизненного цикла первичной почки в эмбриогенезе у крысы.

**Научная новизна исследования.** Впервые проведено комплексное исследование провизорного морфогенеза промежуточной мезодермы в ходе развития первичной почки у крысы. Выявлены особенности строения мезонефрона первичной почки у крысы, проявляющиеся в структуре мезонефрального тельца и канальцев, взаимодействии мезонефронов с вольфовым протоком в краниальном и каудальном отделах первичной почки. Выявлена динамика морфометрических параметров мезонефрона, информационных показателей, содержания мочевины в амниотической жидкости в ходе формирования первичной почки. На основе полученных данных установлены длительность и этапы жизненного цикла первичной почки в эмбриогенезе у крысы.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В результате проведённых исследований существенно расширены представления о закономерностях превращений и морфогенетических возможностей промежуточной мезодермы, о принципах организации первичной почки в пренатальном развитии органов мочевой системы у млекопитающих. Полученные данные могут быть использованы при анализе результатов научных исследований

по проблемам эмбрионального развития мочевой и половой систем у млекопитающих, а так же для понимания причин и механизмов возникновения врождённых аномалий органов мочевой и половой систем.

**Реализация результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры биологии с курсом микробиологии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Тюменской государственной медицинской академии, кафедры общей патологии Сургутского государственного университета в процессе преподавания разделов «Общая эмбриология», «Эмбриональное развитие мочевой и половой систем», «Систематика и характеристика типа Хордовых. Филогенез органических систем у хордовых. Онтофилогенетические предпосылки врождённых пороков развития систем органов у человека».

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Провизорный морфогенез промежуточной мезодермы в ходе развития первичной почки крысы характеризуется последовательными скачкообразными преобразованиями, имеющими кранио-каудальную направленность.

2. Мезонефроны первичной почки крысы характеризуются наличием примитивного мезонефрального тельца, проксимального и дистального канальцев. Мезонефроны краниального и каудального отделов органа различаются уровнем дифференцировки и способом взаимодействия с мезонефральным протоком.

3. Первичная почка крысы представляет собой провизорный экскреторный орган, жизненный цикл которого подразделяется на этапы.

**Апробация результатов исследования.** Материалы диссертации доложены на Всероссийской научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии. Гистогенез и регенерация тканей» (г. Санкт-Петербург, 2004); Международном эмбриологическом симпозиуме «Закономерности эмбрио-фетальных морфогенезов у человека и позвоночных животных» (г. Ханты-Мансийск, 2004); Международной научной конференции «Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере» (г. Сургут, 2004); V Всероссийском съезде анатомов, гистологов и эмбриологов (г. Казань, 2004); IV конгрессе Международной ассоциации морфологов (г. Казань, 2004); VII конгрессе Международной ассоциации морфологов (г. Орел, 2006); II Международном эмбриологическом симпозиуме «Югра-Эмбрио-2006: Закономерности морфогенезов в онтогенезе и эксперименте у человека и позвоночных животных» (г. Ханты-Мансийск, 2006); IX конгрессе Международной ассоциации морфологов (Республика Узбекистан, г. Бухара,

2008); Научной сессия, посвященной 10-летию Южно-Уральского научного центра РАН «Медицинская академическая наука — здоровью населения Урала» (г. Челябинск, 2008); Международной гистологической конференции «Морфогенезы в эволюции, индивидуальном развитии и эксперименте», посв. 80-летию ЗДН РФ, проф. Дунаева П.В. (г.Тюмень, 2008); Всероссийской научной конференции «Нейробиологические аспекты морфогенеза и регенерации» (г.Оренбург, 2008); УП Всероссийской научной конференции «Бабухинские чтения» (г. Орел, 2009); X Конгресс Международной ассоциации морфологов (г. Ярославль, 2010).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 22 научных работы, из них 9 – в научных журналах, рекомендованных ВАК России.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 173 страницах машинописного текста, содержит 20 таблиц, иллюстрирована 113 рисунками, в том числе 6 электроннограммами. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и библиографического списка, включающего 301 источник, из них 191 на русском и 110 – на иностранных языках.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии «Закономерности морфогенеза у человека и позвоночных животных в онтогенезе, эксперименте и в условиях действия факторов среды», регистрационный номер 0120.081550.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проведено на 428 эмбрионах белых беспородных крыс от 11 до 15 суток внутриутробного развития, полученных от самок с датированным сроком беременности средней массой 200-250 грамм. Все манипуляции с животными выполнялись согласно приказу МЗ СССР «О гуманном обращении с экспериментальными животными» № 755 от 12 августа 1977 г. и в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» утверждёнными приказом Министерства высшего и среднего профессионального образования СССР № 742 от 13 ноября 1984 г.

Совокупность эмбрионов разделена на 17 возрастных групп с интервалом 6 часов в период развития от 11 суток 0 часов по 15 суток 0 часов суток post coitus (pc), что соответствует 13 – 17 стадиям развития крысы (Дыбан А.П., 1975). На каждом сроке развития изучены зародыши, полученные от 3-4 беременных самок (табл. 1).

У беременных самок после умерщвления зародыши извлекались из матки с неповрежденной амниотической оболочкой. У каждого зародыша амниотическая оболочка вскрывалась, производился забор амниотической жидкости, в которой определяли концентрацию мочевины колориметрическим методом с использованием набора реагентов для ферментативного определения мочевины в сыворотке крови производства ЗАО «Вектор-Бест». На автоматическом биохимическом анализаторе «Бэкман» измеряли оптическую плотность опытных (E) и калибровочной (E<sub>к</sub>) проб против контрольной пробы. Концентрацию мочевины рассчитывали по формуле  $C = E/E_k \times 5,00$ .

Таблица 1

Распределение эмбрионов крыс по стадиям развития и возрасту

Стадия развития	Возраст эмбриона, сутки/часы	Количество самок	Количество эмбрионов
13	11/0	3	17
	11/6	3	26
14	11/12	3	21
	11/18	3	25
	12/0	4	33
	12/6	3	20
15	12/12	3	26
	12/18	3	20
16	13/0	4	45
	13/6	3	39
	13/12	3	22
	13/18	3	29
17	14/0	4	33
	14/6	3	15
	14/12	3	18
	14/18	3	18
	15/0	3	21
Всего:		54	428

Подготовку и гистологическую обработку биологического материала выполняли в соответствии с общепринятыми методами (Меркулов Г.А., 1961; Автандилов Г.Г., 1990; Саркисов Д.С. и соавт., 1996; Семченко В.В. и соавт., 2006).

Зародышей для светооптической микроскопии фиксировали в 10% нейтральном формалине, подвергали обезвоживанию, уплотнению, заливали в HISTOMIX. Срезы толщиной 1,5-4 микрометра изготавливали с помощью роторного микротомы Microm HM 340E (MICROM, Германия), окрашивали гематоксилином Караци и эозином, проводили ШИК-реакцию по Мак-Манусу. Гистологические препараты исследованы с использованием микроскопа Axio Imager Z1 (Zeiss, Германия).

Материал для электронно-микроскопического исследования фиксировался при 4<sup>0</sup>С в параформальдегид-глутаральдегидной смеси с дофиксацией

четырёхокисью осмия. Фиксаторы готовили на фосфатном буфере, рН растворов 7,2. Время от забора материала до фиксации не более 10 минут. Материал после фиксации обезвоживался и заливался в аралдит. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм изготавливали стеклянными ножами на ультратоме «NOVA» («LKB», Швеция), окрашивали метиленовым синим. Ультратонкие срезы изготавливали алмазными ножами, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца (Уикли Б., 1975; Саркисов Д.С. и соавт., 1996). Исследование проведено на трансмиссионном электронном микроскопе JEM-1010 («JEOL», Япония).

Морфометрическое исследование выполнено с использованием программы AxioVision 4.6.3. Измерялись: площади эпителия, полостей в эпителиальных структурах, сосудов, мезенхимы в срезе мезонефроса (объектив: 40; окуляр: 10); минимального диаметра канальца и просвета канальца в разных отделах мезонефрона; максимального и минимального диаметров ядра клетки проксимального и дистального канальцев, висцерального и париетального листков капсулы мальпигиевого тельца мезонефрона. Площади канальцев и просветов канальцев вычислялись 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. В каждом мезонефросе эмбрионов проводились измерения 10 – 20 канальцев. Всего в каждой возрастной группе измерялись 60 – 165 канальцев. Объёмы клеток и их ядер вычислялись по формуле  $V=\pi/6 \cdot L \cdot B^2$ , где  $L$  – большой диаметр;  $B$  – короткий диаметр ядра (Автандилов Г.Г., 1990). Определились коэффициент элонгации ядра клетки по формуле  $E=L/B$ ; ядерно-цитоплазматические отношения для клеток канальцев и листков капсулы мезонефрона как отношение объёма ядра клетки к объёму цитоплазмы.

Индекс митоза ( $I_M$ ) вычисляли как отношение числа митозов к общему количеству клеток и выражали в промиллях (‰) (Алов И.А., 1973). Индекс апоптоза ( $I_A$ ) вычисляли как отношение числа клеток с признаками апоптоза к общему количеству клеток и выражали в промиллях (‰). Индекс секреторной активности ( $I_{\text{СЕКР}}$ ) эпителиоцитов определяли как отношение числа клеток с признаками апокриновой секреции к общему количеству клеток и выражали в промиллях (‰).

Характеристика сложности и организации первичной почки определяли вычислением информационных показателей: информационной энтропии по формуле Шеннона:  $H = -\sum P_i \log_2 P_i$ , где  $P$  – объёмные доли тканевых компонентов первичной почки; максимальной энтропии как степени неопределённости информации по формуле  $H_{\text{max}} = -m(P_i \log_2 P_i)$ , где под  $P_i$



подразумевается величина, обратная числу элементов системы  $P_i=1/m$ ; коэффициента относительной организации системы (или коэффициента избыточности) по формуле:  $R = (H_{max} - H)/H_{max}100\%$  (Автандилов Г.Г., 1990).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Excel и пакета «Statistica for Windows ver. 6.0». Для каждого параметра определяли средние значения и ошибку среднего. Для оценки достаточности объектов исследования и количества измерений на изучаемых сроках эмбриогенеза первичной почки крысы использовался показатель точности опыта (Р), определяемый по формуле  $P=(m:M) \times 100\%$ , где М – среднее арифметическое площади, m – ошибка среднего. Во всех случаях данный показатель был меньше 5%, что указывает на достаточность проведенных исследований. После проверки распределения на нормальность, достоверность различий средних величин определяли по t-критерию Стьюдента или по U-критерию Манна-Уитни (Гельман В.Я., 2001). Для выявления различий между значениями индексов ( $I_M, I_A, I_{SEKP}$ ) применяли критерий согласия  $\chi^2$ . Оценку зависимости морфометрических параметров мезонефронов от возраста эмбриона проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA.

Выражаю благодарность сотрудникам кафедры медицинской и биологической химии ХМГМА и лично д.м.н. Соловьёву В.Г. и Никулиной Е.Г. за оказанную консультативно-методическую помощь при проведении биохимических исследований.

Выражаю признательность за оказанную возможность проведения ультраструктурных исследований и методическую помощь сотрудникам лаборатории ультраструктурных исследований НИИ клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН и лично д.б.н., профессору Бгатовой Н.П., сотрудникам патологоанатомического отделения Окружной клинической больницы г. Ханты – Мансийска и лично к.м.н. Хадиевой Е.Д., к.м.н. Линингу Д.А.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Структурная характеристика первичной почки крысы**

На 13 стадии развития (11 суток 0 часов рс) у зародышей крысы на уровне 6-9 сомитов в боковых отделах тела наблюдается картина дифференцировки промежуточной мезодермы: формируются примитивные нефроны пронефроса, открывающиеся в целом. К окончанию 13 стадии (11 суток 6 часов рс) у эмбрионов каудальнее области головной почки в зоне промежуточной мезодермы обнаруживаются каналцы первичной почки и проток первичной почки.

Канальцы, расположенные в краниальном отделе мезонефроса, имеют изогнутую, S-образную форму. Стенка канальцев образована однослойным цилиндрическим эпителием. Каналец слепо начинается в мезенхиме и противоположным концом открывается в вольфов проток. В каудальном отделе первичной почки наблюдаются шаровидные сгущения мезенхимных клеток.

На 14 стадии (11 суток 12 часов – 12 суток 6 часов рс) в краниальной части вольфова тела располагаются канальцы, слепо начинающиеся в мезенхиме и открывающиеся в мезонефральный проток. Канальцы характеризуются более высоким уровнем дифференцировки в сравнении со структурами, лежащими каудальнее. В составе краниального канальца, который идентифицирован нами как мезонефрон, формируются отделы, характеризующиеся особенностями структурно-функциональной организации: начальный отдел и собственно каналец, дифференцированный по протяженности на сегменты.

Начальный отдел мезонефрона слепо начинается в мезенхиме, расширен, имеет «грибовидную» форму и идентифицируется нами как примитивное мезонефральное тельце. Одна из стенок тельца куполообразно выгнута, образована одним слоем кубических и цилиндрических клеток и представляет собой париетальный листок капсулы тельца. Особенность данного листка - большое количество апоптозных телец.

Боковые стенки начального отдела образованы одним слоем цилиндрических клеток, расположенных на базальной мембране, с признаками апокриновой секреции. Одна из боковых стенок вдается в просвет начального отдела, при этом в клетках наблюдается перемещение ядер из базальной части в апикальную, базальные участки эпителиоцитов суживаются. Данные клетки представляют собой эпителиоциты, находящиеся на начальных этапах подоцитарной дифференцировки, и составляют висцеральный листок капсулы тельца. Со стороны мезенхимы к эпителиоцитам висцерального листка прилежит капилляр, соответствующий сосудистому компоненту почечного тельца. Между листками мезонефрального тельца располагается мочевое пространство.

Непосредственно с мезонефральным тельцем контактирует проксимальный каналец мезонефрона, имеющий наибольшие размеры в сравнении с последующим сегментом канальца. Стенка канальца образована одним слоем цилиндрических клеток с признаками апикально-базальной полярности и апокриновой секреции. Эпителиоциты располагаются плотно друг к другу, латеральные плазмолеммы имеют ровный рельеф, обнаруживаются специализированные межклеточные контакты по типу десмосом. В цитоплазме присутствуют свободные рибосомы, полисомы, цистерны гранулярной

эндоплазматической сети. Митохондрии равномерно распределены в цитоплазме. В апикальном полюсе клетки присутствует комплекс Гольджи. Ядра эпителиоцитов овальной формы. В ядре преобладает эухроматин, часто присутствует 1-2 ядрышка. Базальная мембрана эпителия сформирована, имеет трехслойную структуру. Микроворсинки, характерные для эпителиоцитов проксимальных мезонефральных канальцев, описанные у других видов млекопитающих и человека, отсутствуют. Проксимальный каналец продолжается в дистальный каналец меньшего диаметра, выстланный низкопризматическими эпителиоцитами и открывающийся в вольфов проток.

Мезонефроны каудальной части органа, сохраняют структурные признаки мезонефронов, описанных выше. Однако дистальный каналец слепо заканчивается в мезенхиме и не открывается в вольфов проток. В наиболее каудальных отделах почки лежат сгущения клеток нефрогенной мезенхимы в виде тяжей, прилежащих к вольфову протоку.

К 15 стадии развития (12 суток 12 часов рс) мезонефроны краниальной части мезонефроса имеют типичную структуру и взаимодействуют с вольфовым протоком. Часть мезонефронов открывается в вольфов проток посредством общего канальца (рис. 1). Обращает на себя внимание развитая сосудистая система мезонефроса, представленная капиллярами, оплетающими мезонефроны и формирующими участки тесного контакта с базальной мембраной висцерального листка тельца.

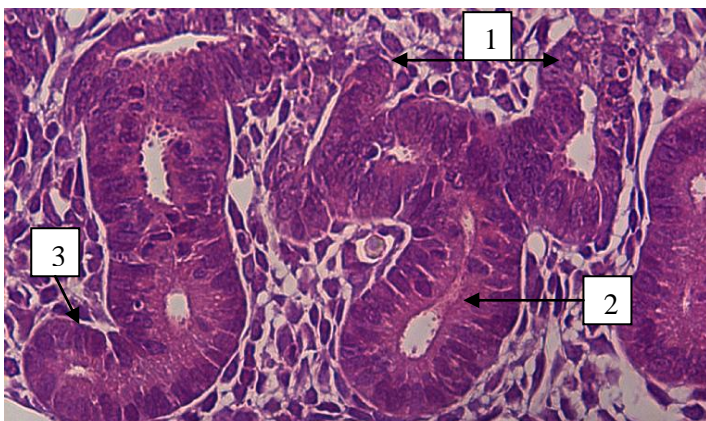


Рис. 1. Зародыш крысы 12 суток 12 часов рс. Мезонефроны краниальной части первичной почки: 1 – начальный отдел мезонефрона, 2 – связующий каналец, 3 – вольфов проток. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: объектив: 40, окуляр: 10.

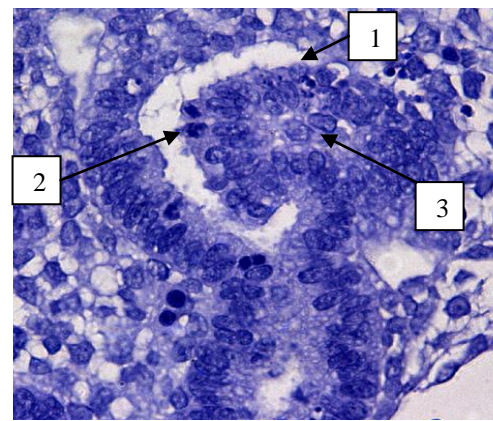


Рис. 2. Зародыш крысы 12 суток 18 часов рс. Мезонефральное тельце: 1 – париетальный листок; 2 – висцеральный листок; 3 – сосудистый компонент. Окраска: гематоксилин. Увеличение: объектив 40, окуляр 10.

К окончанию 15 стадии средняя часть органа является наиболее развитой, о чём свидетельствуют крупные размеры мезонефронов, извитость канальцев, обильная васкуляризация. В некоторых мезонефронах тельце приобретает

очертания, наиболее совпадающие с очертаниями мезонефральных телец, описанных в первичной почке человека и млекопитающих других видов (рис. 2).

В составе тельца выделяется подобие гломерулы, в структуре которой присутствуют цилиндрические клетки висцерального листка и сосудистый компонент. Клетки висцерального листка проявляют признаки апокриновой секреции. Эпителий париетального листка находится в состоянии деструкции: определяется большое количество апоптозных телец, клетки не формируют пласта, располагаются неупорядоченно, имеется непосредственный контакт просвета мезонефрона и мезенхимы.

Сравнение индексов митоза, апоптоза и секреторной активности позволяет выделить различия данных показателей в разных отделах мезонефрона (табл. 2).

Таблица 2

Значения  $I_A$ ,  $I_M$ ,  $I_{\text{СЕКР}}$  для отделов мезонефрона крысы

Индекс	Каналец		Листок капсулы	
	проксимальный	дистальный	висцеральный	париетальный
$I_M$	60,93	44,04	55,73	3,09
$I_A$	10,88	12,87	40,59	459,14
$I_{\text{секр}}$	273,96	18,54	412,60	-

Фигуры митоза достоверно чаще определяются в эпителии проксимального канальца и висцерального листка капсулы тельца. Индекса митоза проксимального канальца 60,93%, висцерального листка капсулы 55,73%, дистального канальца 44,04%, париетального листка капсулы 3,09%. Значение  $I_M$  париетального листка капсулы достоверно ( $p \leq 0,05$ , по критерию  $\chi^2$ ) ниже  $I_M$  висцерального листка, проксимального и дистального канальцев.

Апоптоз наиболее выражен в эпителии париетального листка капсулы тельца: значение  $I_A$  для него в среднем составляет 459,14 %.  $I_A$  висцерального листка 40,59%,  $I_A$  эпителия проксимального канальца 12,87%,  $I_A$  эпителия дистального канальца 10,88%.  $I_A$  эпителия париетального листка капсулы мезонефрона достоверно ( $p \leq 0,05$ , по критерию  $\chi^2$ ) выше  $I_A$  эпителия висцерального листка капсулы. Различия средних значений  $I_A$  эпителия проксимального и дистального канальцев не достоверны.

Признаки апокриновой секреции проявляют эпителиоциты висцерального листка капсулы, проксимального и дистального канальцев.  $I_{\text{СЕКР}}$  эпителия висцерального листка капсулы составил в среднем 431,12 %, проксимального канальца 278,79 %, дистального канальца 18,54%.  $I_{\text{СЕКР}}$  проксимального канальца достоверно ( $p \leq 0,05$ , по критерию  $\chi^2$ ) выше  $I_{\text{СЕКР}}$  дистальных канальцев.  $I_{\text{СЕКР}}$  висцерального листка капсулы достоверно выше ( $p \leq 0,05$ , по критерию  $\chi^2$ )  $I_{\text{СЕКР}}$

проксимального канальца на 14 стадии развития (12 суток 6 часов рс) и на 16 стадии (13 суток 6 часов рс ( $p \leq 0,05$ , по критерию  $\chi^2$ ). На остальных сроках эмбриогенеза различия не достоверны.

На 16 стадии в мезонефросе наблюдается картина, свидетельствующая о начале регресса органа. В эпителии мезонефрона обнаруживаются многочисленные апоптозные тельца. Индексы апоптоза всех отделов мезонефрона достигают максимальных значений:  $I_A$  проксимального канальца 50,00%, дистального канальца 41,67%, висцерального листка 231,88%, париетального листка 695,12%. Не смотря на то, что признаки апоптоза обнаруживаются в мезонефронах и краниального, и каудального отделов, апоптоз наиболее выражен в мезонефронах каудального отдела мезонефроса. На 17 стадии мезонефрос представлен канальцами, часть которых открывается в вольфов проток. Эпителиальные структуры утрачивают признаки мезонефронов и представляют собой канальцы, в последующем участвующие в морфогенезе половых желез.

Таким образом, структуры первичной почки у крысы определяются на сроках от 11 суток 6 часов рс до 14 суток 0 часов рс, однако период существования мезонефроса как провизорного органа мочеобразования следует ограничить 11 суток 6 часов рс – 13 суток 18 часов рс. Мезонефроны включают примитивное мезонефральное тельце, проксимальный и дистальный канальцы. В составе примитивного тельца выделяется висцеральный листок, с признаками апокриновой секреции и митотической активности, париетальный листок, подверженный апоптозу, мочевое пространство и сосудистый компонент, представленный кровеносным капилляром, не формирующим сосудистого клубочка. Проксимальный каналец, характеризуется более высокой, в сравнении с дистальным канальцем, митотической и секреторной активностью эпителия. Наиболее дифференцированные мезонефроны занимают в первичной почке краниальное положение и взаимосвязаны с мезонефральным протоком. В каудальной части вольфова тела располагаются мезонефроны, не имеющие структурной связи с мезонефральным протоком.

### **Морфометрическая характеристика канальцев мезонефронов**

Морфометрический анализ увеличивает точность описания изучаемого морфогенеза. В результате морфометрического исследования установлено, что площади сечения, просвета и эпителия проксимального канальца достоверно больше площадей дистального канальца на всех изученных сроках эмбриогенеза (рис. 3).

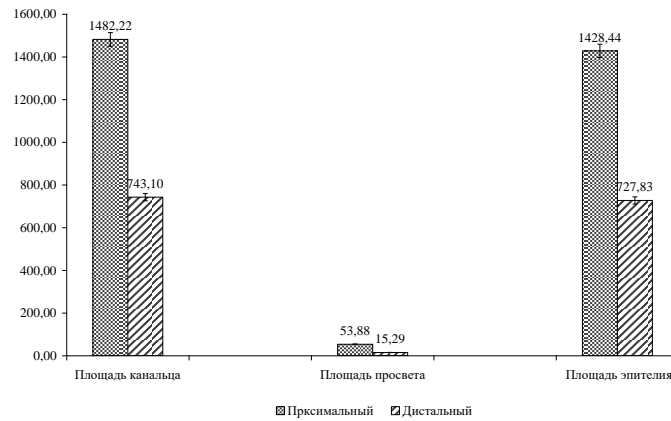


Рис. 3. Площади проксимальных и дистальных канальцев мезонефрона крысы

Площади проксимальных канальцев в среднем составляют: поперечного сечения  $1482,22 \pm 13,97$  мкм<sup>2</sup>, просвета  $53,88 \pm 1,66$  мкм<sup>2</sup>, эпителия  $1428,44 \pm 13,02$  мкм<sup>2</sup> (табл. 3, рис. 4).

Таблица 3

### Площади проксимальных канальцев

Возраст (сутки/часы)	Площадь сечения		Площадь просвета		Площадь эпителия	
	X±Sx (мкм <sup>2</sup> )	% прироста	X±Sx (мкм <sup>2</sup> )	% прироста	X±Sx (мкм <sup>2</sup> )	% прироста
11/12						
11/18	1374,00±22,11	-	16,87±0,77	-	1357,13±21,75	-
12/0	1713,32±26,38*	24,70	54,01±2,68*	220,15	1659,31±25,62*	22,27
12/6	1712,61±48,88	-0,04	85,41±3,49*	58,14	1627,20±42,74	-1,94
12/12	1637,46±28,10	-4,39	68,99±3,90*	-19,22	1568,46±26,21	-3,61
12/18	1636,39±40,38	-0,07	66,65±3,37	-3,39	1569,75±38,14	0,08
13/0	1578,23±35,33	-3,55	55,04±2,67*	-17,42	1523,19±32,91	-2,97
13/6	1482,02±43,17*	-6,10	54,45±2,69	-1,07	1428,44±39,34*	-6,22
13/12	1290,79±38,56*	-12,90	58,44±2,91	7,33	1232,35±36,27*	-13,73
13/18	915,21±32,83*	-29,10	25,07±1,30*	-57,10	890,14±32,66*	-27,77
11/18-13/18	1482,22±13,97	-	53,88±1,66	-	1428,44±13,02	-

Примечание: \* - изменение статистически достоверно в сравнении с показателем предыдущего срока эмбриогенеза (\* -  $p < 0,05$ ).

Доля просвета и эпителия в среднем составляют 3,63 % и 96,37 % соответственно. Площади дистальных канальцев в среднем составляют: поперечного среза  $743,10 \pm 7,17$  мкм<sup>2</sup>, просвета  $15,29 \pm 0,29$  мкм<sup>2</sup>, эпителия  $727,83 \pm 7,26$  мкм<sup>2</sup> (табл. 4, рис. 5). Доля просвета и эпителия в среднем составляют 2,06 % и 97,95 % соответственно. Площади сечения канальца, просвета и эпителия проксимального канальца статистически достоверно ( $p \leq 0,05$ ) больше площадей дистального канальца у всех изученных эмбрионов.

Наибольших средних значений площади сечений и эпителия проксимальных канальцев достигают у эмбрионов возраста 12 суток 0 часов рс, площади просвета у эмбрионов 12 суток 6 часов рс (табл. 3, рис. 4).

Наибольшие средние значения площади сечения и эпителия дистальных канальцев приходятся на 12 суток 0 часов. Площадь просвета достигает наибольшего значения в 12 суток 18 часов (табл. 4, рис. 5).

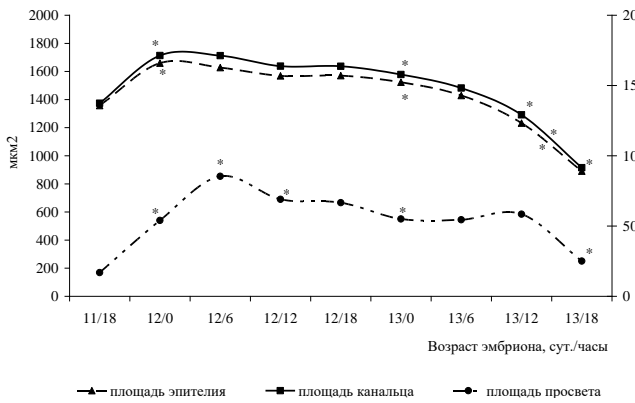


Рис. 4. Изменение средних площадей проксимальных канальцев мезонефронов

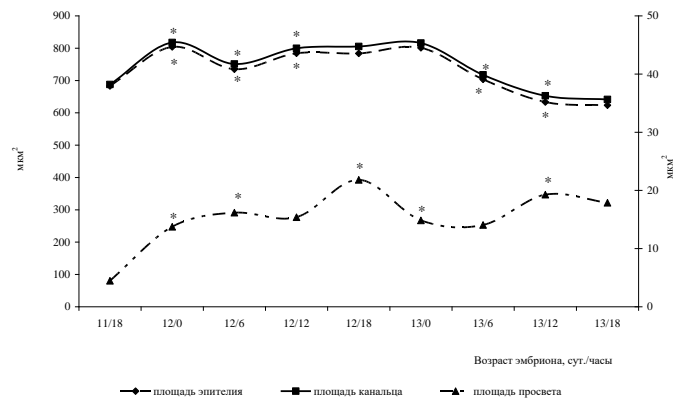


Рис. 5. Изменение средних площадей дистальных канальцев мезонефронов

Примечание: \* - изменение статистически достоверно в сравнении с показателем предыдущего срока эмбриогенеза (\* -  $p < 0,05$ ).

Таблица 4

### Площадь дистальных канальцев

Возраст (сут./час.)	Площадь сечения		Площадь просвета		Площадь эпителия	
	X±Sx (мкм²)	% прироста	X±Sx (мкм²)	% прироста	X±Sx (мкм²)	% прироста
11/18	687,23±21,18	-	4,47±0,19	-	682,96±24,57	-
12/0	817,64±14,53*	18,94	13,75±0,67*	207,61	803,88±14,19*	27,81
12/6	750,93±10,92*	-8,16	16,17±0,80*	17,60	734,76±10,42*	-8,60
12/12	799,55±24,44*	6,47	15,39±0,65	-4,82	784,16±23,93*	6,72
12/18	805,21±25,54	0,71	21,80±1,03*	41,65	783,66±24,49	-0,06
13/0	815,80±19,57	1,32	14,85±0,73*	-34,02	800,95±23,94	2,21
13/6	717,54±22,25*	-12,04	14,06±0,62	-2,25	703,48±21,83*	-12,17
13/12	652,56±20,50*	-9,06	19,27±0,96*	37,06	633,30±20,49*	-9,98
13/18	641,67±21,67	-1,74	17,87±0,81	-7,27	623,35±20,96	-1,57
11/18-13/18	743,10±7,17		15,29±0,29		727,83±7,26	-

Примечание: \* - изменение статистически достоверно в сравнении с показателем предыдущего срока эмбриогенеза (\* -  $p < 0,05$ ).

Площади сечений проксимальных и дистальных канальцев достоверно ( $p \leq 0,05$ ) увеличиваются с возрастом эмбриона на 14 стадии развития (11 суток 18 часов рс – 12 суток рс). Площади сечения канальцев не зависят ( $p = 0,27$ ) от возраста эмбриона в конце 14 стадии и на протяжении 15 стадии развития (12 суток 0 часов по 13 суток 0 часов рс), т.е. данный этап жизненного цикла мезонефроса характеризуется стабильностью площадей сечения канальцев; на 16 стадии (13 суток 0 часов – 13 суток 18 часов рс) площади сечений канальцев достоверно ( $p \leq 0,05$ ) уменьшаются с возрастом эмбриона.

Площади просветов проксимальных канальцев не зависят ( $p = 0,140$ ) от возраста эмбриона в конце 14 стадии и в течение 15 стадии развития (12 суток 6 часов – 12 суток 18 часов рс). Начиная с 16 стадии развития (13 суток 6 часов рс) можно говорить о следующем периоде в состоянии просветов проксимальных канальцев, когда площади просветов достоверно ( $p \leq 0,005$ ) уменьшаются с возрастом эмбриона. Площади просветов дистального канальца достоверно

( $p \leq 0,05$ ) зависят от возраста эмбриона на всём сроке существования мезонефроса. Период стабилизации площадей просветов дистального канальца не выявлен.

Площади эпителия проксимальных и дистальных канальцев достоверно ( $p \leq 0,05$ ) увеличиваются с возрастом эмбриона на 14 стадии (с 11 суток 18 часов  $p_c$  по 12 сутки  $p_c$ ). Площади эпителия канальцев не зависят ( $p = 0,140$ ) от возраста эмбриона с конца 14 и на 15 стадии (с 12 суток 0 часов по 12 сутки 18 часов  $p_c$ ); на 16 стадии (с 13 суток 0 часов  $p_c$  для проксимальных канальцев и с 13 суток 6 часов  $p_c$  для дистальных канальцев) площади эпителия проксимальных канальцев достоверно ( $p \leq 0,05$ ) уменьшаются с возрастом эмбриона.

Таким образом, сравнение морфометрических показателей выявляет наличие объективных признаков, свидетельствующих о дифференцировке нефрона на отделы. На 14-15 стадиях морфометрические параметры мезонефрона достигают наибольших значений, на 16 стадии наблюдается уменьшение морфометрических параметров.

### **Кариоцитометрическая характеристика отделов мезонефрона**

Объём эпителиоцита проксимального канальца составляет в среднем  $234,22 \pm 4,81$   $\text{мкм}^3$ , дистального канальца –  $210,32 \pm 3,69$   $\text{мкм}^3$ . Объём ядра эпителиоцита проксимального канальца составляет в среднем  $93,86 \pm 2,29$   $\text{мкм}^3$ , объём ядра эпителиоцита дистального канальца  $84,74 \pm 1,90$   $\text{мкм}^3$ . Наибольшие объёмы клеток эпителия проксимального и дистального канальцев наблюдается у эмбрионов 12 суток 12 часов  $p_c$  и составляет  $323,77 \pm 20,24$   $\text{мкм}^3$  и  $254,00 \pm 10,02$   $\text{мкм}^3$  соответственно. Объём клетки и ядра эпителиоцита проксимального канальца достоверно ( $p \leq 0,05$ ) больше, чем объём клетки и ядра эпителиоцита дистального канальца у эмбрионов на 15 стадия развития (12 суток 0 часов  $p_c$  – 12 суток 18 часов  $p_c$ ).

Объём клеток висцерального листка тельца в среднем составляет  $237,73 \pm 3,58$   $\text{мкм}^3$ , клеток париетального листка  $204,96 \pm 5,65$   $\text{мкм}^3$ . Объём ядра эпителиоцита висцерального листка в среднем составляет  $88,75 \pm 1,76$   $\text{мкм}^3$ , объём ядра эпителиоцита париетального листка  $84,87 \pm 2,67$   $\text{мкм}^3$ . Наибольший объём клетки эпителия висцерального листка наблюдается у эмбрионов на 14 стадии (12 суток 6 часов  $p_c$ ) и составляет  $275,01 \pm 9,49$   $\text{мкм}^3$ , наибольший объём клетки эпителия париетального листка выявлен у эмбрионов на 16 стадии (13 суток 12 часов  $p_c$ ) и составляет  $273,02 \pm 16,84$   $\text{мкм}^3$ . Достоверное ( $p \leq 0,05$ ) преобладание объёма эпителиоцитов висцерального листка над объёмом эпителиоцитов париетального листка выявлено у эмбрионов на 14-15 стадиях и в начале 16 стадии (11 суток 18 часов  $p_c$  – 12 суток 12 часов  $p_c$  и 13 суток 0 часов – 13 суток 6 часов  $p_c$ ).



Таким образом, данные кариоцитометрии позволяют выявить достоверное преобладание объёмов клеток и ядер проксимального канальца над аналогичными параметрами дистального канальца на 14 и 15 стадии развития эмбриона крысы. Объём клеток висцерального листка больше объёма клеток париетального листка мезонефрального тельца на 14, 15 и в начале 16 стадии, объём ядер эпителиоцитов висцерального листка больше объёма ядер эпителиоцитов проксимального листка на 14 стадии.

### Информационная характеристика первичной почки

Мезонефрон является значимым, но не единственным компонентом первичной почки. На этапах жизненного цикла в органе меняется соотношение эпителиальных структур, полостей, сосудистого русла, мезенхимы. Для более полной характеристики направленности морфогенетических процессов необходимо рассмотрение органа как системы с позиций теории информации, выявление отношений между её компонентами, установление закономерностей пространственно-временной организации системы. Анализ изменения морфометрических характеристик с учётом теории информации позволил получить интегральные критерии состояния биологической системы на этапах онтогенеза.

В первичной почке крысы статически достоверно ( $p \leq 0,05$ ) преобладает мезенхимный компонент, не участвующий в образовании мочи. Доля мезенхимы первичной почки в среднем составляет 69,09% (рис. 6).

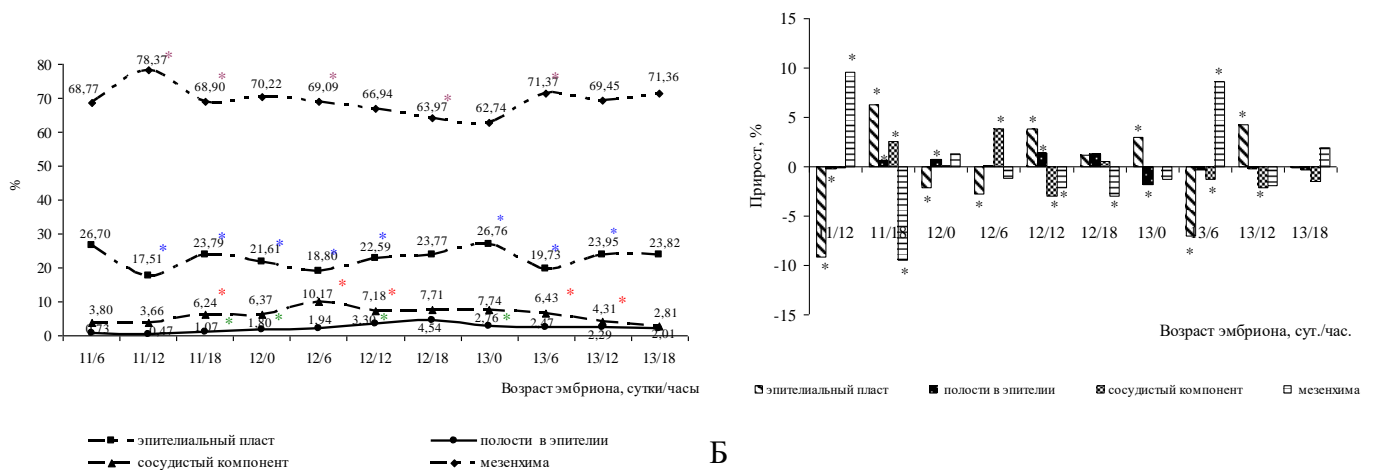


Рис. 6. Объёмные доли тканевых компонентов первичной почки крысы (А) и их прирост (Б)

Примечание: \* - изменение статически достоверно в сравнении с показателем предыдущего срока эмбриогенеза (\* -  $p < 0,05$ ).

Доля эпителиального пласта в среднем за весь период наблюдений составляет 22,76%, минимальное значение отмечается у эмбрионов возраста 11 суток 12 часов рс (17,51%), максимальное значение – у эмбрионов возраста 13 суток 0 часов рс (26,76%). Доля полостей в эпителиальных структурах

мезонефроса в среднем составляет 2,14%, максимальное значение приходится на 15 стадию и составляет 4,54 %. Доля сосудистого компонента мезонефроса в среднем составляет 6%, максимальное значение приходится на окончание 14 стадии и составляет 10,17%.

На 14 стадии развития (11 суток 18 часов) доля эпителия достоверно ( $p \leq 0,05$ ) возрастает, что связано с развитием эпителиальных структур в органе. К окончанию 14 стадии происходит достоверное ( $p \leq 0,05$ ) уменьшение доли эпителиального пласта за счёт увеличения объёмной долей полостей в эпителиальных структурах и доли сосудистого компонента мезонефроса. На 15 стадии развития объёмная доля эпителия возрастает, достигает максимального значения к началу 16 стадии (13 суток 0 часов  $p$ ). На 16 стадии наблюдается уменьшение долей эпителия, полостей и сосудов.

Биологические системы оценивают, используя понятия теории информации, ключевым из которых является информационная энтропия как мера неопределённости информации. Большинство многокомпонентных морфологических систем сочетают устойчивость с большими возможностями адаптации к изменениям среды, т.е., обладают относительной устойчивостью.

Информационная ёмкость системы рассчитана, исходя из количества компонентов системы, характеризуется показателем максимальной энтропии ( $H_{\max}$ ). Первичная почка включает в себя четыре компонента: мезенхима, эпителий, полости в эпителиальных структурах, сосудистый компонент. Показатель  $H_{\max}$  составляет 2,00 бит.

Рассматривая морфогенез провизорной почки необходимо учитывать двоякий смысл происходящих изменений во взаимоотношениях компонентов системы. С одной стороны, изменение структуры провизорного органа – это проявление свойства открытости как роста возможностей выхода к новому структурно-функциональному состоянию – метанефросу. С другой стороны, изменение структуры первичной почки как системы обусловлено возрастающей функциональной нагрузкой, связанной с ростом эмбриона.

Информационная энтропия системы «первичная почка крысы» у эмбрионов на 13 стадии (11 суток 6 часов) составляет  $1,06 \pm 0,02$  бит. На 14 стадии развития крысы (11 суток 12 часов  $p$ ) происходит достоверное ( $p \leq 0,05$ ) увеличение показателя энтропии (рис. 7). К окончанию 15 стадии его значение достигает максимума (1,36 бит) у эмбрионов возраста 12 суток 18 часов  $p$ , что связано с изменением соотношения компонентов системы, а именно возрастанием долей эпителия, полостей в эпителиальных структурах и сосудов в связи с возрастающей функциональной нагрузкой. Повышение уровня энтропии также

свидетельствует о снижении устойчивости системы. Информационная энтропия ( $H$ ) не достигает значения максимальной энтропии  $H_{\max}$  (2 бит) за весь период существования органа. Это свидетельствует о наличии избыточности системы. На 16 стадии энтропия достоверно ( $p \leq 0,05$ ) снижается, что связано с возрастанием доли мезенхимы и преобладанием её над другими компонентами первичной почки.

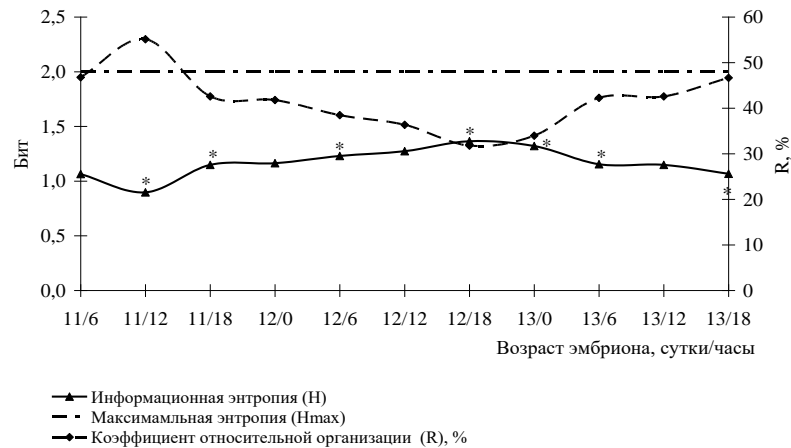


Рис. 7. Информационная энтропия, максимальная энтропия и коэффициент избыточности первичной почки

Примечание: \* - изменение статистически достоверно в сравнении с показателем предыдущего срока эмбриогенеза (\* -  $p < 0,05$ ).

Коэффициент относительной организации (избыточности) достигает минимального значения к окончанию 15 стадии (12 суток 18 часов рс) – 31,78%. На 16 стадии коэффициент избыточности возрастает, что связано с увеличением устойчивости системы, обусловленной преобладанием одного из компонентов первичной почки - мезенхимы (рис. 7).

Таким образом, исследование объёмных долей компонентов первичной почки показало, что в органе преобладает мезенхимный компонент, однако к окончанию 14 стадии увеличиваются объёмные доли эпителия, полостей в эпителии и сосудистого компонента. Максимального значения объёмная доля сосудистого компонента достигает к окончанию 14 стадии, эпителия в начале 16 стадии, полостей в эпителиальных структурах на 15 стадии. Энтропия первичной почки крысы увеличивается на 14 стадии, достигает максимального значения на 15 стадии и снижается на 16 стадии, что связано с увеличением доли мезенхимы и свидетельствует о нарастании избыточности в системе.

#### **Анализ содержания мочевины в амниотической жидкости эмбрионов крысы**

Известно, что основным метаболитом белкового обмена млекопитающих является мочевина. Мезонефральная моча у зародышей млекопитающих и птиц образуется путем клубочковой ультрафильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции (Satlin L.M., 1994; Константинов В.М. и соавт., 2005), выводится через

Вольфов проток в клоаку и аллантаис (Ros M.A., 1996), участвует в формировании аллантаисной и амниотической жидкостей (Wlodek M.E., 1988; Wu G., 1995; Wintour E.M., 1996).

Концентрация мочевины в амниотической жидкости эмбрионов крыс в среднем составила  $6,90 \pm 0,14$  ммоль/л. У эмбрионов возраста 11 суток 18 часов концентрация мочевины составила  $4,90 \pm 0,21$  ммоль/л. К 12 суткам 0 часам эмбриогенеза концентрация мочевины статистически достоверно ( $p \leq 0,05$ ) увеличилась на 16,79% и составила  $5,83 \pm 0,04$  ммоль/л. У эмбрионов возраста 12 суток 6 часов концентрация мочевины достоверно ( $p \leq 0,05$ ) увеличилась на 56,66% и составила  $8,92 \pm 0,34$  ммоль/л (рис. 8).

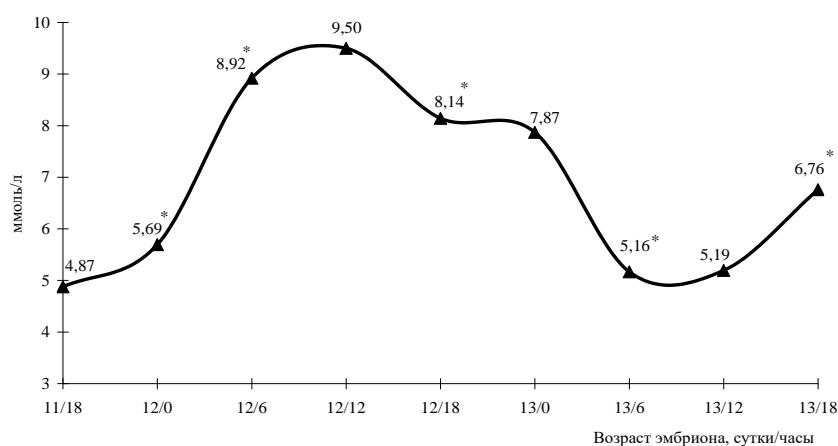


Рис. 8. Концентрация мочевины в амниотической жидкости эмбрионов крыс, \* - изменение статистически достоверно в сравнении с предыдущим сроком эмбриогенеза

Примечание: \* - изменение статистически достоверно в сравнении с показателем предыдущего срока эмбриогенеза (\* -  $p < 0,05$ ).

К 12 суткам 12 часам эмбриогенеза содержание мочевины в амниотической жидкости достигло максимума и составило  $9,50 \pm 0,34$  ммоль/л. Прирост составил 6,50%, изменение статистически не достоверно. У эмбрионов возраста 12 суток 18 часов концентрация мочевины достоверно ( $p \leq 0,05$ ) уменьшилась на 14,27% ( $8,14 \pm 0,17$  ммоль/л).

У эмбрионов возраста 13 суток 0 часов концентрация мочевины составила  $7,91 \pm 0,36$  ммоль/л. У эмбрионов возраста 13 суток 6 часов концентрация мочевины снизилась ( $p \leq 0,05$ ) на 34,538% и составила  $5,16 \pm 0,21$  ммоль/л. У эмбрионов возраста 13 суток 18 часов концентрация мочевины достоверно ( $p \leq 0,05$ ) увеличилась на 30,13% и составила  $6,78 \pm 0,23$  ммоль/л.

Таким образом, на 14 стадии происходит достоверное увеличение концентрации мочевины в амниотической жидкости эмбрионов крыс, и к началу

15 стадии содержание мочевины достигает максимума. К окончанию 15 и на 16 стадии концентрация мочевины достоверно уменьшается.

Данные о структурной организации мезонефронов, динамике морфометрических параметров мезонефронов, информационных показателей первичной почки и концентрации мочевины в амниотической жидкости эмбрионов крыс позволяют определить границы и этапы жизненного цикла провизорного органа. Жизненный цикл первичной почки крысы соответствует 11 суткам 6 часам – 13 суткам 18 часам эмбриогенеза крысы и характеризуется наличием этапов: закладки и дифференцировки мезонефронов – 13 стадия; структурной стабильности – 14-15 стадии; регресса – 16 стадия и позднее.

## ВЫВОДЫ

1. Провизорный морфогенез промежуточной мезодермы на этапах развития первичной почки у крысы характеризуется последовательными сальтаторными преобразованиями, имеющими кранио-каудальную направленность: «конденсация клеток мезенхимы» - «мезенхимно-эпителиальная дифференцировка клеток и формирование шаровидных клеточных сгущений» - «формирование эпителиальных замкнутых канальцев» - «дифференцировка эпителиальных канальцев в мезонефрон».

2. Мезонефроны первичной почки крысы обладают признаками структурной специфичности, что проявляется в наличии примитивного мезонефрального тельца, проксимального и дистального канальцев, характеризующихся разным уровнем митотической активности, апоптоза и апокриновой секреции. Мезонефроны краниальной части мезонефроса взаимосвязаны с вольфовым протоком, мезонефроны каудальной части не имеют связи с вольфовым протоком.

3. Морфометрические параметры мезонефронов возрастают в течение 14 стадии развития крысы, достигают максимальных значений на 15 стадии и уменьшаются в течение 16 стадии. Энтропия первичной почки крысы увеличивается на 14 стадии, достигает максимального значения на 15 стадии и снижается на 16 стадии. Концентрация мочевины в амниотической жидкости увеличивается на 14 стадии развития, достигает максимального значения к 15 стадии, снижается на 16 стадии.

4. Жизненный цикл первичной почки крысы соответствует 13 – 17 стадиям развития и включает этапы: закладки и дифференцировки мезонефронов – 13 стадия; структурной стабильности – 14-15 стадии; регресса – 16 стадия и позднее.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дунаев, П.В. Динамика биологических потенциалов тканей в онтогенезе / П.В. Дунаев, Г.С. Соловьёв, В.А. Агарков, В.Л. Янин, О.Ф. Истомина, С.М. Пантелеев, С.А. Молокова и др. // Научный вестник Тюменской медицинской академии. – 2000. – № 3. – С. 86.
2. Соловьёв, Г.С. Проявления органотипической детерминированности провизорных и дефинитивных тканей / Г.С. Соловьёв, В.Л. Янин, В.А. Агарков, О.Ф. Истомина, С.А. Молокова и др. // Материалы I Всероссийской конференции «Актуальные проблемы эволюционной и популяционной физиологии человека» (г. Сургут). – 2001. – С. 85-86.
3. Соловьёв, Г.С. Эмбриологические исследования ранних этапов развития человека как основа оценки уровня здоровья населения / Г.С. Соловьёв, В.Л. Янин, С.М. Пантелеев, С.И. Матаев, В.А. Агарков, О.Ф. Истомина, С.А. Молокова и др. // Научный вестник Тюменской медицинской академии. – 2001. – № 3. – С. 68-69.
4. Соловьёв, Г.С. Характеристика пренатальных морфогенезов как основа эмбрио-фетальной медицины / Г.С. Соловьёв, В.Л. Янин, В.А. Агарков, О.Ф. Истомина, С.А. Молокова и др. // Научный вестник Тюменской медицинской академии. – 2001. - № 4 – С. 75.
5. Янин, В.Л. Особенности организации органных систем на ранних этапах пренатального онтогенеза у человека / В.Л. Янин, Г.С. Соловьёв, С.А. Молокова // Научный вестник Тюменской медицинской академии. – 2002. - № 7-8 – С. 146.
6. Соловьёв, Г.С. Показатели эмбриогенеза как критерии состояния и прогноза здоровья населения / В.Л. Янин, В.А. Агарков, О.Ф. Истомина, С.А. Молокова и др. // Сборник материалов международной научной конференции «Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере» (г. Сургут). – 2002. – С. 5-6.
7. Янин, В.Л. Эмбрио-фетальные стандарты как основа концепции оценки и прогнозирования уровня популяционного здоровья на территории Ханты-Мансийского автономного округа / В.Л. Янин, Г.С. Соловьёв, А.Н. Дурыгин, С.М. Пантелеев, А.В. Соловьёва, С.А. Молокова и др. // Медицина и охрана здоровья. – 2002. - № 7-8 – С. 146.
- 8. Янин В.Л. Мезометанефральные параллели в пренатальном онтогенезе у человека / В.Л. Янин, Г.С. Соловьёв, Л.В. Вихарева, Р.К. Смышляева, С.А. Молокова и др. // Морфология.- 2004.- Т. 126, № 4.- С. 149.**
9. Соловьёв Г.С. Принцип провизорности как универсальный механизм морфогенезов у человека и млекопитающих / Г.С. Соловьёв, В.Л. Янин, А.В. Богданов, А.В. Контарев, С.А. Молокова и др. // Материалы научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии. Гистогенез и регенерация тканей» (г. Санкт-Петербург). – 2004.–С. 14-16.
10. Соловьёв Г.С. Принцип провизорности как универсальный механизм эволюционирования гисто- и органогенезов / Г.С. Соловьёв, В.Л. Янин, С.М. Пантелеев, Л.В. Вихарева, О.Ф. Истомина, А.В. Богданов, А.В. Контарев, О.В. Струихина, Р.К. Смышляева, С.А. Молокова и др. // Фундаментальные исследования (научно-теоретический журнал). – 2005.- № 9.- С. 32-34.
- 11. Соловьёв Г.С. Роль принципа провизорности в реализации филэмбриогенезов / Г.С. Соловьёв, В.Л. Янин, В.Д. Новиков, С.М. Пантелеев, Л.В. Вихарева, А.В. Контарев, С.А. Молокова // Морфология. - 2005.- Т. 128, № 4. С. 14-19.**
12. Смышляева Р.К. Развитие и преобразование мезонефронов 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. - № 6. – С. 18-20.

13. Соловьёв Г.С. Морфогенез мезонефрона / Г.С. Соловьёв, В.Л. Янин, Р.К. Смышляева, Н.П. Носова, В.Г. Соловьёв, С.А. Молокова // *Морфология*. - № 2. – С. 126.
14. Смышляева Р.К. Механизмы морфогенеза почечных телец мезонефроса куриного эмбриона / Р.К. Смышляева, А.В. Контарева, В.Г. Соловьёв, С.А. Молокова и др. // *Морфология*. - Том 133. – № 3. – 2008. – С.102.
15. Соловьёв Г.С. Реализация принципа провизорности в имплантантах / В.Л. Янин, С.М. Пантелеев, Л.В. Вихарева, О.Ф.Истомина, С.А. Молокова и др. // *Морфология*. – 2008. – Том 134. – № 5. – С. 93.
16. Янин В.Л. Нефроногенез первичной почки человека и птицы / В.Л. Янин, Г.С. Соловьёв, Р.К. Смышляева, А.В. Богданов, Н.А. Агафонова, О.Ф. Истомина, Н.П. Носова, С.А. Молокова и др. // *Морфология*. – 2008. – Том 134. – № 5. – С. 106-107.
17. Янин В.Л. Системогенез органов мочеобразования / В.Л. Янин, Г.С. Соловьёв, Л.В. Вихарева, С.А. Молокова и др. // *Морфология*. – 2009. – т. 136. – №. 4. – С.162.
18. Янин В.Л. Эволюционная динамика и преемственность эмбриональных морфогенезов органов мочеобразования у высших позвоночных / В.Л. Янин, Г.С. Соловьёв, Р.К. Смышляева, С.А. Молокова и др. // *Ретиноиды. Альманах. Вып. 29. «Бабухинские чтения в Орле. 4-5 июня 2009 г.»* Материалы Всероссийской научной конференции. Москва: изд-во ЗАО Ретиноиды, 2009. – С. 183-186.
19. Янин В.Л. Структурные и биохимические параллели морфогенеза мочевой системы и состава амниотической жидкости в пренатальном онтогенезе у белых крыс / В.Л. Янин, В.Г. Соловьёв, Г.С. Соловьёв, С.А. Молокова и др. // *Сборник докладов IX Региональной конференции молодых ученых, специалистов и студентов. – Ханты-Мансийск: издательский центр ХМГМИ, 2009. – С. 111-114.*
20. Баталов Е.Г. Структурно-функциональная характеристика мезонефральных телец первичной почки у эмбрионов белых крыс / Е.Г. Баталов, Г.Н. Севастьянова, А.А. Бабкина, Н.В. Иванова, С.А. Молокова // *Научный вестник Ханты-Мансийской государственной медицинской академии*. – 2010. - № 1-2. – С. 73-75.
21. Янин В.Л. Сравнительная характеристика мезонефроногенеза у млекопитающих и птиц / В.Л. Янин, В.И. Гарчук, Н.В. Иванова, О.Ф. Истомина, С.А. Молокова // *Морфология*. – 2010. – № 4. – С. 228.
22. Янин В.Л. Структурная характеристика морфогенеза мезонефроса у белых крыс / В.Л. Янин, Г.С. Соловьёв, С.А. Молокова, О.М. Бондаренко // *Морфология*. – 2010. – № 4. – С. 229.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

pc - post coitus

I<sub>M</sub> – индекс митоза

I<sub>A</sub> – индекс апоптоза

I<sub>СЕКР</sub> – индекс секреторной активности