

## ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Брюхина Геннадия Васильевича по диссертации Алексеевой Юлии Викторовны на тему «Структура мезонефроса на этапах провизорного морфогенеза у сирийского хомяка (*MESOCRICETUS AURATUS*)», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук, по специальности 1.5.22. – Клеточная биология.

### *Актуальность выполненного исследования*

Диссертация Алексеевой Юлии Викторовны «Структура мезонефроса на этапах провизорного морфогенеза у сирийского хомяка (*MESOCRICETUS AURATUS*)» посвящена изучению особенностей эмбрионального развития и структурной организации первичной почки у млекопитающих на примере представителей отряда грызунов сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*).

Формирование мочевой системы у млекопитающих представляет собой один из наиболее сложных онто- и филогенетических процессов, что наиболее ярко проявляется в многоэтапности пренатального развития системы – последовательном образовании предпочки, первичной почки и постоянной почки. Ключевым этапом эмбриогенеза органов мочеобразования является первичная почка или мезонефрос или Вольфово тело. В пренатальном онтогенезе у млекопитающих мезонефрос является эмбриональным экскреторно-гомеостатическим органом, выступает организатором эмбриогенеза половой системы, надпочечников, участвует в становлении гемопоэза, инициации закладки конечностей. Первичная почка рассматривается как филогенетическая модель-предшественник постоянной почки, что

проявляется в определении принципа строения нефронов - наличия почечного тельца и эпителиального канальца, дифференцированного на отделы, и, как следствие, – функций фильтрации, реабсорбции, секреции. У большинства видов млекопитающих структура нефрона эмбриональной первичной почки и дефинитивной постоянной почки принципиально схожа. Однако, у некоторых видов млекопитающих, в частности, представителей отрядов грызунов нефроны первичной почки характеризуются своеобразием, не имеют сформированных почечных телец. Это входит в противоречие с концепцией мезонефроса как модели-предшественника постоянной почки и формирования функционально оправданных структур постоянной почки.

Сирийский (золотистый) хомяк (*Mesocricetus auratus*, класс Mammalia, отряд Rodentia, семейство Cricetidae, род *Mesocricetus*, вид *Mesocricetus auratus*) - важный объект экспериментальных исследований в таких отраслях науки как биология развития, эмбриология, гистология, паразитология. Однако сведений о закономерностях морфогенетических процессов в пре- и постнатальном онтогенезе этого вида, в целом, и мочевой системы, в частности, очевидно недостаточно.

Исходя из изложенного, считаю, что настоящее исследование особенностей эмбрионального развития и структурной организации первичной почки у сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*) является актуальным как с точки зрения закономерностей филогенеза мочевой системы как одной из ключевых органных систем, обеспечивших переход от водного к сухопутному образу жизни, с позиций мезо- метанефральных корреляций у млекопитающих, а также с позиций эмбриогенеза данного вида животных.

*Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации*

Алексеевой Ю.В. впервые проведено комплексное гистологическое исследование структурной организации первичной почки в эмбриогенезе у

сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*). Автором впервые установлены сроки и этапность существования органа в пренатальном онтогенезе у животных данного вида. Показано, что период существования первичной почки у сирийского хомяка соответствует 13 – 20 стадиям пренатального онтогенеза (9 суток 06 часов – 13 суток 18 часов *post coitus*) и состоит из трех этапов: I этап (13-16 стадии) – закладка и формирование органа; II этап (17-19 стадии) - структурно-функциональная стабильность; III этап (20 стадия) - инволюция органа. Впервые выявлен и идентифицирован новый тип нефрона первичной почки – нефридиальный. Впервые описаны васкуло-прокситубулярные, мезенхимо-прокситубулярные контакты, которые автор определяет как гомологи мезонефральных телец мезонефронов - эволюционных предшественников почечных телец постоянной почки. Впервые описаны краниальная и каудальная генерации нефронов первичной почки, показана динамика информационной энтропии первичной почки в пренатальном онтогенезе с определением наиболее значимых 14 и 16 стадий развития у данного вида животных.

Первичная почка описана как орган вытянутой формы, располагающийся паракордально по задней стенке брюшной полости зародыша, содержащий мезонефроны нефридиального типа, лежащие метамерно. Нефридиальный тип нефрона представлен эпителиальными канальцами, в которых выделены проксимальный и дистальный отделы. Проксимальные отделы слепо начинаются в мезенхиме, в этих участках наблюдается «разрыхление» эпителиального пласта апоптозом, тесное взаимодействие капилляра и канальца. Данные участки автором описаны как «мезенхимо-прокситубулярные» и «васкуло-прокситубулярные» контакты, где возможен фильтрационный процесс в направлении «межклеточные мезенхимные пространства – просвет канальца», «капилляр – просвет канальца». Автор выдвигает обоснованную концепцию гомологов почечных телец - мезенхимо-прокситубулярных и васкуло-прокситубулярных контактов как

филогенетического этапа формирования почечных телец первичной и постоянной почек.

Положения, выносимые на защиту, выводы, сформулированные в диссертации обоснованы результатами компетентного анализа данных, полученных при проведении исследований с использованием адекватных цели и задачам работы объективных методов научного анализа (световая микроскопия, компьютерная морфометрия, иммуногистохимия, статистический анализ), достаточным количеством исследованных животных и фактического материала (эмбриональный материал, парафиновые блоки, гистологические препараты, вариационные ряды морфометрических данных).

*Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования.*

В результате проведённых исследований автором существенно расширены представления о закономерностях и вариабельности превращений промежуточной мезодермы, структурной 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.

#### *Оценка содержания диссертации*

Диссертация изложена на 175 страницах машинописного текста, построена по традиционному плану и состоит из разделов: «Введение», главы 1 «Обзор литературы», главы 2 «Материал и методы исследования», главы 3 «Результаты собственных исследований», «Обсуждение полученных результатов», «Выводы», библиографического списка. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 135 рисунками (цифровые микрофотограммы, графики, гистограммы).

Во введении автором компетентно обоснована актуальность исследования, обуславливающая цель и задачи диссертации, изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту.

Глава 1 «Обзор литературы» представляет собой подробный, квалифицированный анализ публикаций по вопросам филогенеза мочевой системы у позвоночных. Автором изучено 88 отечественных и 184 зарубежных актуальных литературных источников. Знакомство с главой позволяет полностью сформировать представление о современном состоянии данной научной проблемы.

Глава 2 «Материалы и методы исследования». Исследование выполнено на эмбриональном материале - 277 зародышах сирийских хомяков, полученных от самок с датированными сроками беременности от 8 до 14 суток post coitus (pc) с интервалом 6 часов. Срок наблюдения соответствует 11-20 стадиям развития. Правила защиты позвоночных животных, используемых в научных целях, в ходе выполнения исследований соблюдены. На каждом сроке наблюдения изучено 7-10 зародышей, полученных от 3-4 самок. Эмбриональный материал подвергнут стандартной гистологической обработке. Парафиновые срезы толщиной 3 микрометра окрашивали гематоксилином Караци и эозином, ШИК-реакцией по Мак-Манусу, иммуногистохимически выявляли маркер пролиферации Ki67.

Всего изготовлено 169 парафиновых блоков и 1600 гистологических препаратов, которые подвергнуты световой микроскопии, компьютерной морфометрии: определяли морфометрические, цито-, кариометрические, информационные, пролиферативные и апоптозные характеристики структур первичной почки.

Полученные цифровые данные обработаны статистически с использованием непараметрических методов.

Глава 3 «Результаты собственных исследований» содержит подглавы: 3.1. «Структура первичной почки в эмбриогенезе у сирийского хомяка», 3.2. «Морфометрическая характеристика первичной почки в эмбриогенезе у сирийского хомяка», 3.2.1. «Морфометрическая характеристика проксимальных канальцев мезонефронов», 3.2.2. «Морфометрическая характеристика дистальных канальцев мезонефронов», 3.2.3. «Цито-, кариометрическая характеристика проксимальных отделов мезонефронов», 3.2.4. «Цито-, кариометрическая характеристика дистальных отделов мезонефронов», 3.3. «Митотическая и апоптозная активность эпителия мезонефронов», 3.4. «Информационная характеристика первичной почки».

В главе излагаются результаты гистологического анализа структуры первичной почки в динамике эмбриогенеза. Установлено, что первичная почка у сирийского хомяка присутствует с 9 суток 06 часов pc и существует до 13 суток 18 часов pc, что соответствует 13 – 20 стадиям развития. Первичная почка идентифицирована автором как комплекс «мезонефральный проток, мезонефральные канальцы, кровеносные сосуды, мезенхима». Комплекс «мезонефральный каналец, кровеносные капилляры, мезенхима» идентифицирован как нефрон первичной почки или мезонефрон. Мезонефрон имеет вид эпителиального канальца, взаимодействующего с кровеносными сосудами. В структуре канальца выделены проксимальный и дистальный отделы. Сосудистый компонент представлен сосудами, расположенными метамерно в дорсальной части органа, и перитубулярными капиллярами. В период максимального развития органа (11 суток 00 часов – 12 суток 18 часов pc) мезонефроны характеризуются извитостью, протяженностью, в проксимальных отделах определяются признаки секреции. Капилляры формируют перитубулярную сеть и васкуло-прокситубулярные контакты. Выделено краниальная и каудальная генерации мезонефронов: краниальные не взаимодействуют, каудальные взаимодействуют с мезонефральным протоком.

Значительным разделом главы являются изложение результатов морфометрии компонентов первичной почки и, прежде всего, мезонефронов. Определены количественных параметры компонентов мезонефрона (проксимальных и дистальных отделов), таких как средние площади срезов канальцев, эпителия, просвета, цито-, кариометрические характеристики мезонефрального эпителия, информационные показатели органа и динамика этих показателей в эмбриогенезе. Материал сопровождается достаточным количеством графиков, гистограмм, иллюстрирующих описываемую динамику. На основании анализа динамики показателей автором выявлена закономерность развития органа, что проявляется характерной этапностью изменений всех показателей.

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

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».

#### *Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации*

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации и результаты исследования.

Замечаний к работе нет.

Вопросы:

1. Скажите, пожалуйста, как Вы оцениваете то, что в первичной почке сирийского хомяка нет нефронов, имеющих структуру, схожую со структурой нефронов постоянной почки?

2. Вами установлено, что в первичной почке сирийского хомяка существует две популяции нефронов: краниальная и каудальная. Можно ли провести корреляции между этими популяциями мезонефронов первичной почки и генерациями нефронов постоянной почки?

3. Вы предлагаете обозначить нефрон первичной почки у сирийского хомяка как нефридиального типа? Уточните, что Вы имеете в виду?

4. Вами исследована информационная характеристика первичной почки. Прокомментируйте подробнее результаты этих исследований.

***Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения***

Таким образом, на основании изложенного считаю, что диссертационная работа Алексеевой Юлии Викторовны на тему: «Структура мезонефроса на этапах провизорного морфогенеза у сирийского хомяка (MESOCRICETUS AURATUS)», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. – Клеточная биология, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи изучения особенностей строения первичной почки в эмбриогенезе у разных видов млекопитающих с позиций закономерностей филогенеза мочевой системы и мезо- метанефральных корреляций у млекопитающих.

**По актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, практической значимости диссертационная работа Алексеевой Юлии Викторовны соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства**



Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016г., в ред. постановления Правительства РФ № 1168 от 01.10.2018г., в ред. постановления Правительства РФ № 426 от 20.03.2021 г., в ред. постановления Правительства РФ № 1690 от 26.09.2022 г.), предъявляемым к докторским и кандидатским диссертациям, а ее автор Алексеева Юлия Викторовна, заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22.- Клеточная биология.

***Официальный оппонент***

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Южно-Уральский государственный медицинский университет»  
Минздрава здравоохранения  
Российской Федерации

 Брюхин Геннадий Васильевич

17.03.2023.

