

УДК 612.438+611.42+612.119+611.08+612.428+661.722+618.29-008.9+615.099

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ТИМУСА И КРАНИАЛЬНЫХ БРЫЖЕЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ, ВЫЗВАННЫЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ КРЫС-МАТЕРЕЙ

© Сергей Владимирович Свирин<sup>2</sup>, Михаил Джузетте Луиджиевич Оппедизано<sup>1</sup>, Линард Юрьевич Артюх<sup>1</sup>, Марат Риатович Гафиатулин<sup>1</sup>, Мария Олеговна Бусоргина<sup>1</sup>, Ксения Александровна Гафиатулина<sup>1</sup>, Наталья Рафаиловна Карелина<sup>1</sup>, Инна Васильевна Меренкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

**Контактная информация:** Наталья Рафаиловна Карелина — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой анатомии человека. E-mail: karelina\_nr@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9409-88-19> SPIN: 4940-1551

**Для цитирования:** Свирин С.В., Оппедизано М.Д.Л., Артюх Л.Ю., Гафиатулин М.Р., Бусоргина М.О., Гафиатулина К.А., Карелина Н.Р., Меренкова И.В. Морфофункциональные особенности строения тимуса и краниальных брыжеечных лимфатических узлов, вызванные пренатальной алкогольной интоксикацией крыс-матерей // Forcipe. 2023. Т. 6. № 4. С. 4–13.

**Поступила:** 30.09.2023

**Одобрена:** 26.11.2023

**Принята к печати:** 18.12.2023

**РЕЗЮМЕ.** Этиловый спирт, злоупотребление которым в последнее десятилетие приобрело характер национального бедствия, представляется одним из наиболее опасных химических веществ с эмбриотоксическим действием. В то же время данные о морфофункциональных изменениях строения организма новорожденного, вызванных упомянутым выше влиянием, по сей день остаются отрывочными и противоречивыми. Подобное актуализирует изучение закономерностей пренатального воздействия этанола в иммуноморфологическом аспекте с учетом продолжительности прегравидарной алкогольной интоксикации самок. Особый интерес вызывает оценка перестройки органов, реализующих протективную функцию. Центральным из них является тимус, обеспечивающий дифференцировку с последующей интеграцией различных субпопуляций Т-лимфоцитов. Кроме того, отдельное внимание привлекают лимфатические узлы, в частности их наиболее многочисленный конгломерат — брыжеечные, поскольку те выполняют иммунологическую, барьерную и транспортную функции. Экспериментальная часть исследования выполнена на 45 новорожденных крысах женского пола, родившихся от беспородных самок 32-недельного возраста. В течение 60 дней до наступления беременности и в ходе нее единственным источником жидкости для последних являлся 15% водный раствор этанола. Все лабораторные животные получены из круглогодичной культуры вивария ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Установлено уменьшение числа клеток лимфоидного ряда и, как следствие, относительной массы тимуса при увеличении объемной плотности его паренхимы. Морфогенез узлов, тем не менее, страдает значительно меньше по сравнению с одномесечной прегравидарной алкогольной интоксикацией. Подтверждением данного тезиса может служить наличие краниальных брыжеечных лимфоузлов с первичными узелками. Подобное свидетельствует об адаптации организма самок к этанолу, а также изменении в его метаболизме.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** тимус, краниальные брыжеечные лимфатические узлы, этиловый спирт, пренатальная алкогольная интоксикация, беременность

# MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF THE STRUCTURE OF THE THYMUS AND CRANIAL MESENTERIC LYMPH NODES CAUSED BY PRENATAL ALCOHOL INTOXICATION OF MATERNAL RATS

© *Sergey V. Svirin*<sup>2</sup>, *Mikhail G.L. Oppedisano*<sup>1</sup>, *Linard Yu Artyukh*<sup>1</sup>, *Marat R. Gafiatulin*<sup>1</sup>, *Maria O. Busorgina*<sup>1</sup>, *Ksenia A. Gafiatulina*<sup>1</sup>, *Natalia R. Karelina*<sup>1</sup>, *Inna V. Merenkova*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015 Russian Federation

**Contact information:** Natalia R. Karelina — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy. E-mail: karelina\_nr@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9409-88-19> SPIN: 4940-1551

**For citation:** Svirin SV, Oppedisano MGL, Artyukh LYu, Gafiatulin MR, Busorgina MO, Gafiatulina KA, Karelina NR, Merenkova IV. Morphofunctional features of the structure of the thymus and cranial mesenteric lymph nodes caused by prenatal alcohol intoxication of maternal rats. *Forcipe*. 2023;6(4):4–13.

*Received: 30.09.2023*

*Revised: 26.11.2023*

*Accepted: 18.12.2023*

**ABSTRACT.** Ethyl alcohol, whose abuse in the last decade has acquired the character of a national disaster, appears to be one of the most dangerous chemicals with embryotoxic effects. At the same time, data on morpho-functional changes in the structure of the newborn's body caused by the above-mentioned influence remain fragmentary and contradictory to this day. This actualizes the study of the patterns of prenatal exposure to ethanol in the immunomorphological aspect, taking into account the duration of prenatal alcohol intoxication in females. Of particular interest is the assessment of the restructuring of organs that implement a protective function. The central one is the thymus, which provides differentiation with subsequent integration of various subpopulations of T lymphocytes. In addition, lymph nodes attract special attention, in particular their most numerous conglomerate, mesenteric, since they perform immunological, barrier, and transport functions. The experimental part of the study was performed on 45 newborn female rats born from mongrel females at 32 weeks of age. For 60 days before and during pregnancy, the only source of fluid for the latter was a 15% aqueous solution of ethanol. All laboratory animals were obtained from the year-round culture of the vivarium of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation. A decrease in the number of lymphoid cells and, as a consequence, the relative mass of the thymus was found with an increase in the volume density of its parenchyma. The morphogenesis of the nodes, however, suffers significantly less compared to one-month pregravidar alcohol intoxication. Confirmation of this thesis can be the presence of cranial mesenteric lymph nodes with primary nodules. This indicates the adaptation of the female organism to ethanol as well as a change in its metabolism.

**KEYWORDS:** thymus, cranial mesenteric lymph nodes, ethyl alcohol, prenatal alcohol intoxication, pregnancy

## ВВЕДЕНИЕ

Привычные интоксикации, к которым, в частности, относится злоупотребление этанолом, представляются крайне тревожащим явлением общественного здравоохранения. Актуальные статистические показатели, тем не менее, свидетельствуют о продолжающемся ухудшении положения по заболеваемости алкоголизмом среди лиц мужского пола в Рос-

сии. Так, наше государство замыкает пятерку стран с наиболее высокой частотой гравидарного потребления алкоголя (36,5%) [1]. Еще более тяжелыми выглядят показатели, отражающие распространенность упомянутой проблемы среди женского населения, — каждая четвертая совершеннолетняя, причем у 80% из них первый прием спиртосодержащих напитков состоялся еще в период отрочества. Вдобавок 25% детей, рожденных такими матерями,

страдает от проявлений фетального алкогольного синдрома [5].

Такие проявления могут быть обусловлены эмбриотоксическим действием алкоголя. В то же время данные о морфофункциональных изменениях строения организма новорожденного, вызванных упомянутым влиянием, остаются отрывочными и противоречивыми. Все вышеуказанное актуализирует изучение закономерностей пренатального воздействия этилового спирта в иммуноморфологическом аспекте с учетом длительности прегравидарной алкогольной интоксикации самок. Особый интерес вызывает оценка перестройки органов, реализующих протективную функцию. Центральным из них представляется тимус, обеспечивающий дифференцировку с последующей интеграцией различных субпопуляций Т-лимфоцитов. Кроме того, отдельное внимание привлекают лимфатические узлы, в частности их наиболее многочисленный конгломерат — брыжеечные, поскольку те выполняют иммунологическую, барьерную и транспортную функции [3].

Представленная работа является продолжением серии экспериментов, цель которых — проанализировать особенности перестройки упомянутых органов у новорожденных крыс, вызванной воздействием этанола на организм матерей на протяжении двух месяцев до наступления беременности и в ходе нее. Кроме того, данная работа направлена на проведение сравнительной оценки данных, полученных при изучении имеющейся контрольной группы [2, 4].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эмпирическая часть исследования реализована на 45 самках новорожденных крыс, полученных из круглогодичной лабораторной культуры вивария ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. На протяжении 60 дней до наступления беременности и в ходе нее матерей поили 15% раствором этилового спирта, который заменял иные виды жидкости. Подопытные животные содержались в контролируемых условиях окружающей среды ( $t=20-22\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $\phi=45-55\%$ , низкие освещенность и шум), установленных на основании ГОСТ 33216-2014. Размер одиночной клетки —  $50\times 30\times 30$  см. С целью последующего определения гистологического состава рассмотренных ранее органов проводилось умерщвление под хлороформным наркозом путем декапитации.

Посмертно при помощи аналитических весов второго класса точности Acculab осущест-

влялось взвешивание крыс. После измерения массы выполнялись забор и фиксация в 8% растворе формалина тимуса, а также краниальных брыжеечных лимфатических узлов (КБЛУ), вслед за чем фиксированные препараты подвергались обезвоживанию спиртами возрастающей концентрации, заливке парафином. Затем на микротоме Accu-Cut изготавливались серийные гистосрезы толщиной 2–3 мкм. Заключительный этап представлял собой их окрашивание:

- гематоксилином–эозином для проведения морфометрии;
- азуром-II с целью подсчета клеточных элементов;
- серебром по Футу ради идентификации аргирофильных компонентов;
- моноклональными антителами к маркеру зрелых тимоцитов CD3.

Архитектоника исследуемых структур оценивалась оптическим микроскопом «Микромед», оснащенным видеоокуляром TourCam. Полученные цифровые показатели впоследствии обрабатывались с использованием статистического пакета Microsoft Excel 2013.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Особенности строения тимуса

Среднее значение абсолютной массы тимуса новорожденных крыс составило  $0,0102\pm 0,0011$  г и варьировало от 0,0086 до 0,0140 г. Колебания относительной массы лежали в пределах от 0,0016 до 0,0023, в среднем она равна  $0,0019\pm 0,0001$ .

Во всех наблюдениях тимус состоял из двух долей. При этом задний полюс правой доли был расположен более краниально (в среднем на  $0,41\pm 0,05$  мм), а краниальный полюс левой доли часто имел вид вытянутого в переднезаднем направлении конуса. Переднезадний размер (длина) тимуса в среднем равнялся  $4,10\pm 0,33$  мм, а ширина —  $2,53\pm 0,16$  мм. Средние показатели длины и ширины левой доли составили  $3,14\pm 0,09$  и  $1,44\pm 0,03$  мм соответственно; правая доля имела среднюю длину  $3,37\pm 0,07$  мм, а ширину  $1,17\pm 0,02$  мм.

Общая площадь тимуса на срезах составила  $4,968\pm 0,259$  мм<sup>2</sup>, при этом площадь левой доли —  $2,803\pm 0,121$  мм<sup>2</sup>, а правой —  $2,168\pm 0,033$  мм<sup>2</sup>. Объемная плотность паренхимы тимуса составила  $78,21\pm 2,18\%$ , а соединительнотканного компонента —  $21,84\pm 0,91\%$ . В левой доле эти показатели достигли  $77,17\pm 2,15\%$  и  $22,841\pm 1,01\%$ , а в правой —  $79,52\pm 2,67\%$  и  $20,49\pm 0,87\%$ . Соотношение паренхимы и со-

единительной ткани тимуса составило 3,6:1, в его левой доле — 3,4:1, в правой — 3,9:1.

Левая доля тимуса была разделена на дольки полностью, правая — частично, причем это разделение больше выражено в ее краниальных отделах. Количество долек в левой доле в среднем составило  $6,12 \pm 1,08$ . Ширина междольковой соединительной ткани составила  $0,062 \pm 0,005$  мм. Большая часть ( $65,52 \pm 0,14\%$ ) долек тимуса были крупные и занимали, соответственно, наибольшую площадь. В частично разделенной на дольки правой доле все дольки оказались мелкими (табл. 1).

В паренхиме тимуса определялись корковое и мозговое вещество, при этом граница между ними была не всегда хорошо выражена и локально могла отсутствовать. Субкапсулярная зона была лучше выражена в долях левой доли и в разделенной на дольки паренхиме правой доли. В частях правой доли, не разделенной на дольки, она истончена и прерывиста.

Клеточный состав на единице площади долек левой и правой долей тимуса не отличался. Общее количество клеток в корковом веществе составило  $91,99 \pm 3,27$ , среди которых преобладающее количество клеток составили клетки лимфоидного ряда ( $57,48 \pm 2,21$ ), чуть меньше было ретикулярных эпителиоцитов ( $29,70 \pm 2,17$ ). В небольшом количестве встречались дегенерирующие клетки ( $2,19 \pm 0,03$ ), клетки с фигурами митоза ( $1,99 \pm 0,02$ ) и базофилы ( $0,62 \pm 0,01$ ). В мозговом веществе всего клеток  $71,15 \pm 3,62$ , большинство из которых — ретикулярные эпителиоциты. Число остальных клеточных элементов значительно ниже и составило: лимфоцитов —  $28,48 \pm 1,81$ , дегенерирующих клеток —  $1,63 \pm 0,05$ , а делящихся —  $1,03 \pm 0,03$  (табл. 2). Кроме того,

на границе коркового и мозгового вещества изредка обнаруживались розеткообразные структуры (рис. 1). Большинство CD3-иммунореактивных клеток было расположено в глубоких отделах коркового вещества.

В паренхиме правой доли, не разделенной на дольки, общее количество клеток в корковом веществе составило  $84,86 \pm 3,74$ , из которых ретикулярных эпителиоцитов —  $35,99 \pm 2,34$ , лимфоцитов —  $44,14 \pm 2,91$ , базофилов —  $0,59 \pm 0,02$ , разрушающихся и делящихся клеток —  $2,22 \pm 0,07$  и  $1,51 \pm 0,03$  соответственно. Общее количество клеток в мозговом веществе составило  $70,22 \pm 2,37$ . Основными клеточными элементами были ретикулярные эпителиоциты ( $46,09 \pm 1,97$ ) и клетки лимфоцитарного спектра ( $21,33 \pm 0,84$ ) (табл. 3). В корковом веществе часто можно было обнаружить скопления из разрушающихся клеток, вокруг и внутри которых располагался оксифильный материал (рис. 2).

### Особенности строения краниальных брыжеечных лимфатических узлов

Общее количество краниальных брыжеечных лимфатических узлов (КБЛУ) составило  $7,71 \pm 0,12$ . На продольных срединных срезах их площадь была равна в среднем  $0,558 \pm 0,027$  мм<sup>2</sup>. КБЛУ находились на разных стадиях дифференцировки паренхимы. Было выявлено три варианта строения паренхимы КБЛУ:

- с однородной паренхимой;
- с корково-мозговой дифференцировкой;
- с первичными узелками.

КБЛУ без признаков корково-мозговой дифференцировки имеют бобовидную и округлую формы. Они обнаруживаются в области начала краниальной брыжеечной артерии ( $2,16 \pm 0,05$ )

Таблица 1

Количественная характеристика долек тимуса новорожденных крыс, развивавшихся в условиях воздействия этанола на организм матери на протяжении двух месяцев до наступления беременности и во время нее при его двудольном строении

Table 1

Quantitative characteristics of the thymus lobules of newborn rats that developed under the influence of ethanol on the mother's body for two months before and during pregnancy with their bipartite structure

| Доля железы / The proportion of the gland | Размеры долек / The size of the lobules                              | Количество / Quantity |                  | Занимаемая площадь / Occupied area                      |                  |
|---|--|-----------------------|------------------|---|------------------|
|   |  | абсолютное / absolute | %                | абсолютная, мм <sup>2</sup> / absolute, mm <sup>2</sup> | %                |
| Левая / Left                              | Мелкие / Small ones  | $1,09 \pm 0,11$       | $17,81 \pm 0,04$ | $0,025 \pm 0,001$                                       | $1,17 \pm 0,04$  |
|   | Средние / Medium   | $1,02 \pm 0,15$       | $16,67 \pm 0,94$ | $0,297 \pm 0,001$                                       | $13,75 \pm 0,47$ |
|   | Крупные / Large  | $4,01 \pm 1,0$        | $65,52 \pm 0,14$ | $1,840 \pm 0,007$                                       | $85,08 \pm 3,50$ |
| Правая / Right                            | Разделение на дольки частичное / The division into slices is partial |                       |                  |   |                  |

Таблица 2

Количество клеток на площади 15 000 мкм<sup>2</sup> среза долек левой и правой долей тимуса новорожденных крыс, развивавшихся в условиях воздействия этанола на организм матери на протяжении двух месяцев до наступления беременности и во время нее

Table 2

The number of cells on an area of 15,000 μm<sup>2</sup> of the slice of the lobules of the left and right lobes of the thymus of newborn rats that developed under the influence of ethanol on the mother's body for two months before and during pregnancy

| Вид клеток / Type of cells                             | Структурно-функциональные зоны тимуса / Structural and functional zones of the thymus |            |   |            |
|--|---|------------|---|------------|
|  | корковое вещество / cortical substance  |            | мозговое вещество / medullary substance |            |
|  | абсолютное / absolute   | %          | абсолютное / absolute                   | %          |
| Малые лимфоциты / Small lymphocytes                    | 39,96±2,04  | 43,46±2,09 | 18,02±0,18                              | 25,33±1,22 |
| Средние лимфоциты / Average lymphocytes                | 12,54±0,09  | 13,63±0,12 | 6,98±0,12                               | 9,81±0,29  |
| Большие лимфоциты / Large lymphocytes                  | 4,98±0,07   | 5,41±0,09  | 3,24±0,11                               | 4,55±0,02  |
| Ретикулярные эпителиоциты / Reticular epithelial cells | 29,70±2,17  | 32,30±2,31 | 40,25±3,14                              | 56,58±3,90 |
| Дегенерирующие клетки / Degenerating cells             | 2,19±0,03   | 2,38±0,05  | 1,63±0,05                               | 2,29±0,08  |
| Базофилы / Basophils                                   | 0,62±0,01   | 0,67±0,02  | —                                       | —          |
| Клетки с фигурами митоза / Cells with mitosis figures  | 1,99±0,02   | 2,16±0,30  | 1,03±0,03                               | 1,45±0,12  |

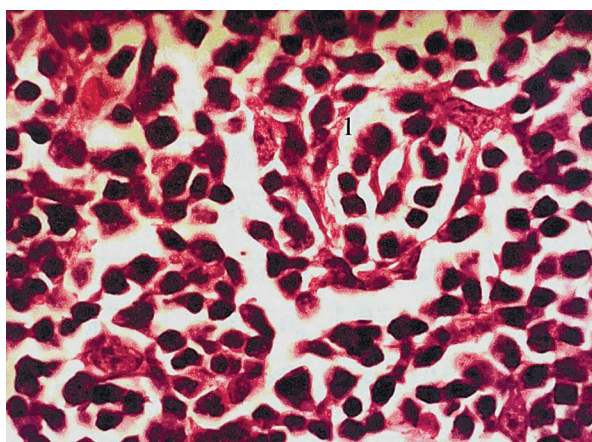


Рис. 1. Розеткообразная структура (1) на границе коркового и мозгового вещества тимуса

Fig. 1. Rosette-like structure (1) at the border of the cortical and medullary substances of the thymus

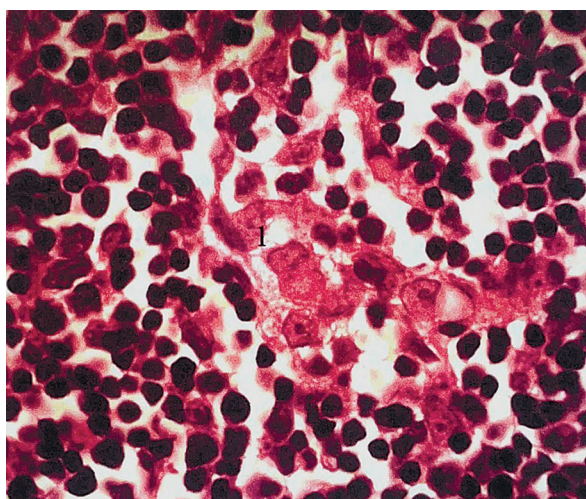


Рис. 2. Оксифильный материал (1) в дольке тимуса

Fig. 2. Oxyphilic material (1) in the thymus lobule

и по ходу ее продолжения после отхождения подвздошно-ободочной артерии (1,50±0,04). В области илеоцекального угла КБЛУ отсутствовали во всех срезах. Суммарная площадь на срезах таких лимфатических узлов составила 0,187±0,012 мм<sup>2</sup>, что составляет 33,6±0,6% от общей площади КБЛУ.

Клеточные составы КБЛУ без признаков корково-мозговой дифференциации бобовидной и округлой форм схожи. Общее количество клеток на единице площади составило 97,63±7,96. Преобладали малые лимфоциты — 42,00±2,45. Также присутствовали

клетки с фигурами митоза, макрофаги, нейтрофилы и базофилы (табл. 4). Вдобавок в их паренхиме выявлялись расширенные сосуды и эритроциты (3–5 в поле зрения) (рис. 3).

КБЛУ с корково-мозговой дифференциацией, в свою очередь, имели округлую и лентовидную формы, при этом располагались в зонах, характерных также для ранее описанной группы лимфатических узлов. Их число в среднем составило 2,10±0,07, а площадь — 0,084±0,004 мм<sup>2</sup>. Таким образом, суммарная площадь этих узлов на срезах достигла 15,1±0,9% общей площади КБЛУ.

Таблица 3

Количество клеток на площади 15 000 мкм<sup>2</sup> среза неразделенной на дольки правой доли тимуса новорожденных крыс, развивавшихся в условиях воздействия этанола на организм матери на протяжении двух месяцев до наступления беременности и во время нее

Table 3

The number of cells on an area of 15 000 μm<sup>2</sup> of a slice not divided into lobules of the right lobe of the thymus of newborn rats that developed under the influence of ethanol on the mother's body for two months before and during pregnancy

| Вид клеток / Type of cells                             | Структурно-функциональные зоны тимуса / Structural and functional zones of the thymus |            |   |            |
|--|---|------------|---|------------|
|  | корковое вещество / cortical substance  |            | мозговое вещество / medullary substance |            |
|  | абсолютное / absolute   | %          | абсолютное / absolute                   | %          |
| Малые лимфоциты / Small lymphocytes                    | 30,31±2,38  | 35,72±2,42 | 15,14±0,74                              | 21,57±1,03 |
| Средние лимфоциты / Average lymphocytes                | 11,02±0,97  | 12,99±0,30 | 4,18±0,03                               | 5,95±0,05  |
| Большие лимфоциты / Large lymphocytes                  | 3,17±0,39   | 3,74±0,12  | 2,01±0,04                               | 2,86±0,02  |
| Ретикулярные эпителиоциты / Reticular epithelial cells | 35,99±2,34  | 42,43±2,41 | 46,09±1,97                              | 65,64±2,41 |
| Дегенерирующие клетки / Degenerating cells             | 2,24±0,07   | 2,64±0,09  | 1,96±0,03                               | 2,79±0,05  |
| Базофилы / Basophils                                   | 0,59±0,02   | 0,70±0,03  | —                                       | —          |
| Клетки с фигурами митоза / Cells with mitosis figures  | 1,52±0,03   | 1,79±0,04  | 0,84±0,02                               | 1,20±0,03  |

Таблица 4

Количество клеток на площади 15 000 мкм<sup>2</sup> срединного продольного среза краниальных брыжеечных лимфатических узлов без корково-мозговой дифференциации у новорожденных крыс, развивавшихся в условиях воздействия этанола на организм матери на протяжении двух месяцев до наступления беременности и во время нее

Table 4

The number of cells on an area of 15 000 μm<sup>2</sup> of the median longitudinal section of cranial mesenteric lymph nodes without cortical-cerebral differentiation in newborn rats that developed under the influence of ethanol on the mother's body for two months before and during pregnancy

| Вид клеток  | Содержание клеток / Cell content |            |
|---|----------------------------------|------------|
|   | абсолютное / absolute            | %          |
| Малые лимфоциты / Small lymphocytes                   | 42,00±2,45                       | 48,17±3,39 |
| Средние лимфоциты / Average lymphocytes               | 13,58±1,17                       | 14,86±1,03 |
| Большие лимфоциты / Large lymphocytes                 | 6,49±0,95                        | 6,33±0,94  |
| Ретикулярные клетки / Reticular cells                 | 30,23±2,99                       | 25,55±1,89 |
| Макрофаги / Macrophages                               | 3,61±0,88                        | 3,05±0,97  |
| Нейтрофилы / Neutrophils                              | 0,35±0,02                        | 0,30±0,02  |
| Базофилы / Basophils                                  | 0,22±0,01                        | 0,19±0,01  |
| Эозинофилы / Eosinophils                              | Единичные / Single               | —          |
| Клетки с фигурами митоза / Cells with mitosis figures | 1,85±0,71                        | 1,56±0,87  |

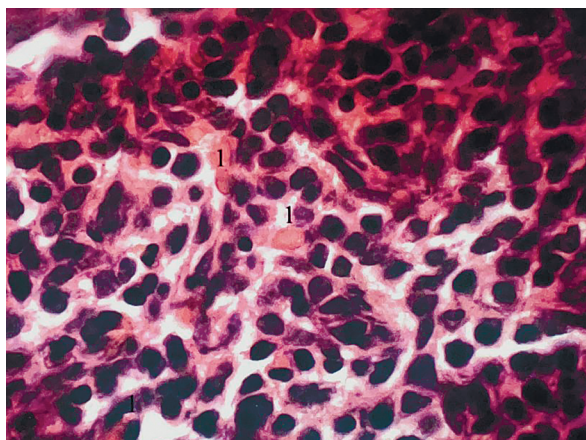


Рис. 3. Свободные эритроциты (1) в паренхиме краниальных брыжеечных лимфатических узлов

Fig. 3. Free erythrocytes (1) in the parenchyma of cranial mesenteric lymph nodes

Общее количество клеток на единице площади срезов составило в корковом веществе 108,15±6,03, а в мозговом — 50,91±3,61. При этом в зоне коркового вещества преобладали малые лимфоциты (46,77±5,21), а в зоне мозгового вещества, напротив, ретикулярные клетки (31,69±2,35), при этом среди лимфоидных клеток — малые лимфоциты (7,77±1,17). Кроме ретикулярных клеток и малых лимфоцитов, клеточная популяция таких узлов была представлена средними и большими лимфоцитами. Вдобавок в мозговом веществе определялись плазматические клетки

(табл. 5). В паренхиме были выявлены свободно лежащие эритроциты: в корковом веществе их немного (до 5 в поле зрения), а в мозговом их число могло достигать 18 в поле зрения.

КБЛУ со сформированными первичными узелками имели лишь бобовидную форму. Локализовались они, так же как лимфоузлы предыдущих двух групп, в области начала краниальной брыжеечной артерии и ее продолжения после отхождения подвздошно-ободочной артерии. Их количество в среднем равнялось  $1,50 \pm 0,04$ . Суммарная площадь на срезах —  $0,287 \pm 0,027$  мм<sup>2</sup>, что составляет  $51,5 \pm 0,3\%$  общей площади КБЛУ.

В среднем количество первичных узелков составило  $2,4 \pm 0,34$ . Корово-мозговой индекс достиг  $2,66 \pm 0,11$ . Узелковая часть коры занимала площадь в  $0,156 \pm 0,008$  мм<sup>2</sup>, глубокая часть —  $0,066 \pm 0,003$  мм<sup>2</sup>. Ширина межузелковых частей при этом достигла  $69,34 \pm 8,36$  мкм.

Общее количество клеток на единице площади среза по структурно-функциональным зонам составило: в первичных узелках —  $76,18 \pm 7,18$ , в межузелковых частях —  $67,04 \pm 4,91$ , в глубоких частях —  $61,48 \pm 4,47$ ; в мозговых тяжах —  $48,87 \pm 2,35$ . В мозговых тяжах преобладающим видом клеток оказались ретикулярные клетки, а в остальных структурно-функциональных

зонах паренхимы КБЛУ с первичными узелками превалировали малые лимфоциты. Помимо этих клеток в паренхиме присутствовали средние и большие лимфоциты, макрофаги, базофилы, нейтрофилы, а в мозговых тяжах и плазматические клетки. Клеточный состав данных узлов представлен в таблице 6. Вдобавок в паренхиме таких узлов определялось большое количество внесосудистых эритроцитов, достигающее до 30 в поле зрения. В распределении CD3+ клеток отмечалась четкая выраженная зональность. Наибольшее их число было в первичных узелках, меньше в диффузной части и практически полностью они отсутствовали в мозговых тяжах (рис. 4).

### Корреляционная связь особенностей строения тимуса и краниальных брыжеечных лимфатических узлов

Представленные выше данные свидетельствуют о схожести клеточного состава коркового и мозгового вещества левой и правой долей тимуса. В этой связи указанные предикторы были объединены. Для оценки взаимосвязей между морфофункциональными показателями тимуса и КБЛУ было использовано 11 предикторов: относительная масса тимуса, количество

Таблица 5

Количество клеток на площади 15 000 мкм<sup>2</sup> срединного продольного среза краниальных брыжеечных лимфатических узлов с корково-мозговой дифференциацией у новорожденных крыс, развивавшихся в условиях воздействия этанола на организм матери на протяжении двух месяцев до наступления беременности и во время нее

Table 5

The number of cells on an area of 15 000 μm<sup>2</sup> of the median longitudinal section of cranial mesenteric lymph nodes with cortical-cerebral differentiation in newborn rats that developed under the influence of ethanol on the mother's body for two months before and during pregnancy

| Вид клеток / Type of cells                             | Содержание клеток / Cell content       |              |   |              |
|--|--|--------------|---|--------------|
|  | корковое вещество / cortical substance |              | мозговое вещество / medullary substance |              |
|  | абсолютное / absolute                  | %            | абсолютное / absolute                   | %            |
| Малые лимфоциты / Small lymphocytes                    | 46,77 ± 5,21                           | 51,69 ± 4,76 | 7,77 ± 1,17                             | 16,12 ± 1,04 |
| Средние лимфоциты / Average lymphocytes                | 16,67 ± 1,55                           | 13,96 ± 2,01 | 2,01 ± 0,42                             | 4,17 ± 0,89  |
| Большие лимфоциты / Large lymphocytes                  | 2,86 ± 1,01                            | 2,39 ± 0,93  | 1,42 ± 0,48                             | 2,95 ± 1,08  |
| Ретикулярные эпителиоциты / Reticular epithelial cells | 34,54 ± 2,48                           | 28,90 ± 2,25 | 31,69 ± 2,35                            | 65,78 ± 4,76 |
| Макрофаги / Macrophages                                | 2,82 ± 0,79                            | 2,36 ± 0,84  | 2,10 ± 0,76                             | 4,36 ± 0,87  |
| Нейтрофилы / Neutrophils                               | 0,36 ± 0,02                            | 0,30 ± 0,01  | 1,44 ± 0,85                             | 2,99 ± 0,93  |
| Базофилы / Basophils                                   | 0,24 ± 0,02                            | 0,20 ± 0,01  | 0,45 ± 0,02                             | 0,93 ± 0,03  |
| Эозинофилы / Eosinophils                               | единичные                              | —            | 0,18 ± 0,01                             | 0,37 ± 0,01  |
| Плазматические клетки / Plasma cells                   | —                                      | —            | 0,94 ± 0,03                             | 1,95 ± 0,34  |
| Клетки с фигурами митоза / Cells with mitosis figures  | 0,25 ± 0,01                            | 0,21 ± 0,01  | 0,19 ± 0,01                             | 0,39 ± 0,01  |

Таблица 6

Количество клеток на площади 15 000 мкм<sup>2</sup> срединного продольного среза краниальных брыжеечных лимфатических узлов с первичными узелками у новорожденных крыс, развивавшихся в условиях воздействия этанола на организм матери на протяжении двух месяцев до наступления беременности и во время нее

Table 6

The number of cells on an area of 15 000 μm<sup>2</sup> of the median longitudinal section of cranial mesenteric lymph nodes with primary nodules in newborn rats that developed under the influence of ethanol on the mother's body for two months before and during pregnancy

| Вид клеток /<br>Type of cells                             | Содержание клеток / Cell content      |            |   |            |                            |            |                                |            |
|---|---------------------------------------|------------|---|------------|----------------------------|------------|--------------------------------|------------|
|   | первичные узелки /<br>primary nodules |            | межузелковая часть /<br>internodular part |            | глубокая часть / deep part |            | мозговые тяжи /<br>brain cords |            |
|   | абсолютное /<br>absolute              | %          | абсолютное /<br>absolute                  | %          | абсолютное /<br>absolute   | %          | абсолютное /<br>absolute       | %          |
| Малые лимфоциты /<br>Small lymphocytes                    | 34,78±2,46                            | 51,78±2,65 | 22,42±2,56                                | 41,77±3,01 | 18,44±2,23                 | 42,68±2,71 | 15,64±1,17                     | 33,31±2,12 |
| Средние лимфоциты /<br>Average lymphocytes                | 18,26±1,89                            | 30,58±1,91 | 10,78±1,93                                | 25,39±1,78 | 10,91±1,71                 | 23,21±1,22 | 7,08±1,13                      | 15,07±1,75 |
| Большие лимфоциты /<br>Large lymphocytes                  | 2,46±0,06                             | 1,98±0,07  | 2,73±0,04                                 | 2,69±0,05  | 1,35±0,05                  | 1,50±0,09  | 0,79±0,07                      | 1,68±0,12  |
| Ретикулярные эпителиоциты /<br>Reticular epithelial cells | 13,59±1,37                            | 10,86±1,23 | 27,85±2,02                                | 27,43±2,11 | 26,71±1,17                 | 29,65±1,67 | 20,10±1,71                     | 42,78±2,24 |
| Макрофаги /<br>Macrophages                                | 3,48±0,11                             | 2,78±0,09  | 1,54±0,07                                 | 1,52±0,08  | 1,88±0,11                  | 2,09±0,21  | 1,13±0,61                      | 2,41±0,78  |
| Нейтрофилы /<br>Neutrophils                               | 0,31±0,03                             | 0,25±0,02  | 0,20±0,01                                 | 0,20±0,01  | 0,14±0,02                  | 0,16±0,02  | 0,54±0,05                      | 1,15±0,63  |
| Базофилы /<br>Basophils                                   | 0,23±0,01                             | 0,18±0,02  | 0,17±0,02                                 | 0,17±0,01  | –                          | –          | 0,46±0,05                      | 0,98±0,007 |
| Эозинофилы /<br>Eosinophils                               | 0,17±0,01                             | 0,14±0,01  | 0,09±0,01                                 | 0,09±0,01  | –                          | –          | 0,10±0,02                      | 0,21±0,02  |
| Плазматические клетки /<br>Plasma cells                   | –                                     | –          | –   | –          | –                          | –          | 1,03±0,23                      | 2,19±0,31  |
| Клетки с фигурами митоза /<br>Cells with mitosis figures  | 1,83±0,07                             | 1,46±0,08  | 0,76±0,02                                 | 0,75±0,03  | 0,65±0,04                  | 0,72±0,03  | 0,11±0,01                      | 0,23±0,01  |

клеток лимфоидного ряда в корковом и мозговом веществе тимуса, общее количество и суммарная площадь на срезах КБЛУ, количество клеток лимфоидного ряда в КБЛУ без корково-мозговой дифференциации, количество клеток лимфоидного ряда в корковом и мозговом веществе узлов с корково-мозговой дифференциацией, количество клеток лимфоидного ряда в структурных зонах КБЛУ с первичными узелками.

Первый фактор (68,4% выборки) включил: количество клеток лимфоидного ряда в корковом и мозговом веществе тимуса, а также в мозговом веществе узлов с корково-мозговой дифференциацией, междузелковых частях и мозговых тяжах КБЛУ с первичными узелками. Между предикторами этого фактора были определены следующие сильные корреляционные связи: между числом лимфоидных клеток в корковом веществе тимуса, их количеством



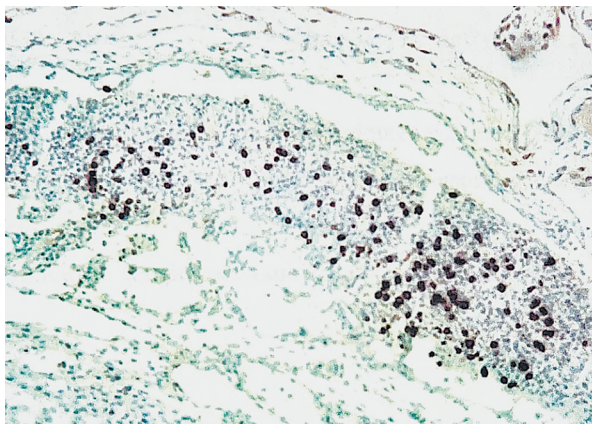


Рис. 4. CD3+ клетки (1) в паренхиме краниальных брыжеечных лимфатических узлов с первичными узелками

Fig. 4. CD3+ cells (1) in the parenchyma of cranial mesenteric lymph nodes with primary nodules

в его мозговом веществе ( $r=0,98$ ), в мозговом веществе лимфатических узлов с корково-мозговой дифференциацией ( $r=0,94$ ), в межузловых частях КБЛУ ( $r=0,96$ ) и их мозговых тяжах ( $r=0,97$ ); между числом лимфоидных клеток в МВ тимуса и их количеством в МВ лимфоузлов с КМД ( $r=0,98$ ), в межузловых частях КБЛУ ( $r=0,99$ ) и их мозговых тяжах ( $r=0,98$ ); между числом клеток лимфоидного ряда в мозговом веществе узлов с корково-мозговой дифференциацией и их количеством в межузловых частях КБЛУ ( $r=0,95$ ) и их мозговых тяжах ( $r=0,98$ ); между числом лимфоидных клеток в межузловых частях КБЛУ и их количеством мозговых тяжах ( $r=0,96$ ),  $p < 0,05$ .

Во второй фактор, составляющий 26,8% выборки, вошли следующие предикторы: относительная масса тимуса, общее количество и суммарная площадь на срезах КБЛУ, количество клеток лимфоидного ряда в КБЛУ без корково-мозговой дифференциации, в корковом веществе узлов с корково-мозговой дифференциацией, в первичных узелках КБЛУ. Между предикторами данного фактора установлены сильные корреляционные связи. Между относительной массой тимуса и общим количеством КБЛУ ( $r=0,90$ ), их суммарной площадью на срезах ( $r=0,87$ ), числом лимфоидных клеток в КБЛУ без корково-мозговой дифференциации ( $r=0,98$ ), в корковом веществе узлов с корково-мозговой дифференциацией ( $r=0,93$ ) и в первичных узелках ( $r=0,96$ ); между общим количеством узлов, их площадью на срезах, количеством лимфоидных клеток в узлах без корково-мозговой дифференциации ( $r=0,84$ ), в корковом веществе узлов с корко-

во-мозговой дифференциацией ( $r=0,83$ ) и в первичных узелках ( $r=0,85$ ); между суммарной площадью КБЛУ на срезах и количеством лимфоидных клеток в узлах без корково-мозговой дифференциации ( $r=0,88$ ), в корковом веществе узлов с корково-мозговой дифференциацией ( $r=0,83$ ) и в первичных узелках ( $r=0,84$ ); между числом лимфоидных клеток в КБЛУ без корково-мозговой дифференциации и их количеством в корковом веществе узлов с корково-мозговой дифференциацией ( $r=0,92$ ) и в первичных узелках ( $r=0,97$ ); между количеством лимфоидных клеток в корковом веществе узлов с корково-мозговой дифференциацией и в первичных узелках ( $r=0,97$ ),  $p < 0,05$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У новорожденных крыс, развивавшихся в условиях воздействия этанола на организм матери на протяжении двух месяцев до наступления беременности и во время нее, было отмечено снижение абсолютной (в 1,2 раза) и относительной массы тимуса (в 1,16 раза) по сравнению с животными контрольной группы [2]. В органе всегда определялись только две доли. Длина тимуса достоверно не отличалась от контрольных показателей, ширина несколько ниже, а площадь увеличивалась. В правой доле данные показатели оказались выше контрольных. Площадь органа на срезах была увеличена как за счет левой, так и правой долей. Возросла объемная плотность соединительной ткани в обеих долях. Полное разделение на дольки было характерно только для левой доли, в правой же доле этот процесс не был завершен. Резко (в 2,6 раза) уменьшилось число долек, а по количеству и занимаемой площади преобладали крупные дольки.

В дольках обеих долей отмечалось уменьшение общего количества клеток, главным образом за счет больших и средних лимфоцитов, при этом ретикулярных эпителиоцитов и дегенерирующих клеток, напротив, оказалось больше. Снизилась митотическая активность клеток. В паренхиме было выявлено малое число розеткообразных структур, а в правой доле, помимо этого, определялись неклочные оксифильные скопления.

Основные отличия КБЛУ животных экспериментальной группы, развивавшихся в условиях воздействия этанола на организм матери на протяжении двух месяцев до наступления беременности и во время нее, от КБЛУ контрольной группы заключались в уменьшении количества и площади узлов, снижении пролиферативной и митотической активности,

усилении макрофагальной реакции, появлении эритроцитов в паренхиме [4]. Тем не менее слабая задержка развития КБЛУ по сравнению с вилочковой железой, о чем свидетельствует наличие первичных узелков, по всей видимости, является проявлением продолжающейся адаптации организма самок к этанолу и изменением в его метаболизме, а также негативного действия на эритрон. У зародышей это проявляется меньшим влиянием алкоголя на периферические органы иммуногенеза.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Эксперименты с животными** проводились в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

### ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Experiments with animals** were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Амлаев К.Р. Злоупотребление алкоголем: эпидемиологические, патофизиологические, терапевтические аспекты и стратегии профилактики. *Врач.* 2021;4:10-13. EDN: TFCCWU.

2. Карелина Н.Р., Пугач П.В., Оппедизано М.Д.Л., Артюх Л.Ю. Анатомические и морфометрические особенности строения тимуса крыс. *Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Морфологические школы сегодня».* 2022;1:180-185. EDN: IBPWPV.
3. Оппедизано М.Д.Л., Артюх Л.Ю. Перестройка краниальных брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс, вызванная влиянием этанола. *Трансляционная медицина.* 2023;S3:325.
4. Оппедизано М.Д.Л., Артюх Л.Ю., Зайцева А.В., Лупушару А. Анатомо-морфологические особенности строения краниальных брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс. *Forcipe.* 2022;S3:73-74. EDN: OAMOYR.
5. Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Марьян А.Ю. Влияние алкоголя на плод и исход беременности. Фетальный алкогольный синдром и фетальный алкогольный спектр нарушений. *Acta Biomedica Scientifica.* 2013;6:187-192. EDN: RWBMST.

### REFERENCES

1. Amlaev K.R. Zloupotreblenie alkogolem: epidemiologicheskie, patofiziologicheskie, terapevticheskie aspekty i strategii profilaktiki. [Alcohol abuse: epidemiological, pathophysiological, therapeutic aspects and prevention strategies]. *Vrach.* 2021;4:10-13. EDN: TFCCWU. (in Russian).
2. Karelina N.R., Pugach P.V., Oppedisano M.G.L., Artyuh L.Yu. Anatomicheskie i morfometricheskie osobennosti stroeniya timusa krys. [Anatomical and morphometric features of the structure of the rat thymus]. *Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem "Morfologicheskie shkoly segodnya".* 2022;1:180-185. EDN: IBPWPV. (in Russian).
3. Oppedisano M.G.L., Artyuh L.Yu. Perestrojka kranial'nyh bryzheechnyh limfaticeskikh uzlov novorozhdennyh krys, vyzvannaya vliyaniem etanola. [Restructuring of the cranial mesenteric lymph nodes of newborn rats caused by the influence of ethanol]. *Translyacionnaya medicina.* 2023;S3:325. (in Russian).
4. Oppedisano M.G.L., Artyuh L.Yu., Zajceva A.V., Lupusharu A. Anatomo-morfologicheskie osobennosti stroeniya kranial'nyh bryzheechnyh limfaticeskikh uzlov novorozhdennyh krys. [Anatomical and morphological features of the structure of the cranial mesenteric lymph nodes of newborn rats]. *Forcipe.* 2022;S3:73-74. EDN: OAMOYR. (in Russian).
5. Protopopova N.V., Kolesnikova L.I., Maryan A.Yu. Vliyanie alkogolya na plod i iskhod beremennosti. Fetal'nyj alkogol'nyj sindrom i fetal'nyj alkogol'nyj spektr narushenij. [The effect of alcohol on the fetus and pregnancy outcome. Fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders]. *Acta Biomedica Scientifica.* 2013;6:187-192. EDN: RWBMST. (in Russian).