

**Заключение**

На основе анализа данных световой, сканирующей электронной и атомно-силовой микроскопии предлагаются механизмы, ответственные за индуцированный активными формами азота пойкилоцитоз в цельной крови человека. Первичными механизмами изменения формы эритроцита при действии активных форм азота является фазовое разделение липидов в результате перекисного окисления липидов и агрегация спектрин, следствием которых является акантоцитоз.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Стародубцева М.Н., Черенкевич С.Н. Механизмы реакций гемоглобина с пероксинитритом в водно-солевом растворе // Весці НАН Беларусі (News of Biomedical Sciences). — 2003. — № 2. — С. 86–90.
2. Стародубцева М.Н. Двойственная роль пероксинитрита в организме // Проблемы здоровья и экологии. — 2004. — № 1. — С. 35–41.
3. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови // СПб., 2001. — С. 78–81.
4. Danek A., Walker R.H. Neuroacanthocytosis // Curr. Opin. Neurol. — 2005. — Vol. 18, № 4. — P. 386–392.
5. De Franceschi L., Olivieri O., Corrocher R. Erythrocyte aging in neurodegenerative disorders // Cell. Mol. Biol. — 2004. — Vol. 50, № 2. — P. 179–185.
6. Denicola A., Radi R. Peroxynitrite and drug-dependent toxicity // Toxicolog. — 2005. — Vol. 208, № 2. — P. 273–288.
7. Mascio P. Di., Dewez B., Garcia C.R.S. Ghost protein damage by peroxynitrite and its protection by melatonin // Braz. J. Med. Biol. Research. — 2000. — Vol. 33. — P. 11–17.
8. Ebadi M., Sharma S.K., Ghafourifar P., Brown-Borg H., ReFaey H.E. Peroxynitrite in pathogenesis of Parkinson's disease and the neuroprotective role of metallothioneins // Method Enzymol. — 2005. — Vol. 396. — P. 276–297.
9. Frein D., Schildknecht S., Bachschmid M., Ullrich V. Redox regulation: a new challenge for pharmacology // Biochemical Pharmacology. — 2005. — Vol. 70. — P. 811–823.
10. Matarrese P., Straface E., Pietraforte D., Gambardella L., Vona R., Maccaglia A., Minetti M., and Malorni W. Peroxynitrite induces senescence and apoptosis of red blood cells through the activation of aspartyl and cysteinyl proteases // FASEB J. — 2005. — Vol. 19, № 3. — P. 416–418.
11. Membrane dynamics and domains. In: Subcellular biochemistry. Ed. P.J. Quinn. Kluwer Academic. Plenum Publishers. — New York, 2004. — 500 p.
12. Pryor W.A., Squadrito G.L. The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitrite with superoxide // American Journal of Physiology. — 1995. — Vol. 268, № 5. — P. 699–722.
13. Radi R., Beckman J.S., Bush K.M., Freeman B.A. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide // Arch Biochem Biophys. — 1991. — Vol. 288, № 2. — P. 481–487.
14. Red cell membrane transport in health and disease. Eds.: Ingolf Bernhart // J Clive Ellory, Stringer. — London. 2003. — 748 p.
15. Robinson K.M., Beckman J.S. Synthesis of peroxynitrite from nitrite and hydrogen peroxide // Method Enzymol. — 2005. — Vol. 396. — P. 207–214.

Поступила 02.03.2006

УДК: 611.438-013:591.443

**РАЗВИТИЕ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ БЕЛОЙ КРЫСЫ  
В ПРЕНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ**

**П.Г. Пивченко, А.А. Пасюк**

**Белорусский государственный медицинский университет**

На сериях срезов эмбрионов и плодов белой крысы определены источники развития вилочковой железы. Установлены основные этапы гистогенеза, определены морфометрические параметры тимуса в различные сроки эмбриогенеза. Проанализирована динамика изменения морфометрических характеристик и выявлены критические периоды развития тимуса.

Ключевые слова: белая крыса, тимус, эмбриогенез, вилочковая железа, гистогенез.

**DEVELOPMENT OF THE THYMUS OF A WHITE RAT  
IN PRENATAL ONTOGENESIS**

**P.G. Pivtchenko. A.A. Pasiuk**

**Belarusian State Medical University**

On series of cuts of embryos and fetals of a white rat there are determined sources of development of the thymus. The basic stages histogenesis are allocated, determined morphometrical

parameters thymus in various terms of embryogenesis. Dynamics of morphometrical parameters change is analyzed and the critical periods of the thymus development are determined.

**Key words:** white rat, thymus, embryogenesis, thymus gland, histogenesis.

### Введение

Вилочковая железа, как центральный орган иммунной системы, постоянно находится в поле зрения исследователей при изучении последствий влияния различных неблагоприятных факторов окружающей среды. Как правило, подобные эксперименты проводятся на белой крысе, которая является одним из наиболее доступных лабораторных животных. Для объективной оценки получаемых данных необходимо знать закономерности развития и варианты нормального строения вилочковой железы у белой крысы. В литературных источниках рассматривается несколько концепций гистогенеза эпителиальной закладки вилочковой железы. Ряд авторов рассматривают гистогенез эпителиальной закладки тимуса из энтодермы вентрального отдела третьих глоточных карманов [1]. Другие исследователи считают, что эпителиальный зачаток тимуса имеет

смешанное экто-энтодермальное происхождение, которое заключается в слиянии цервикального пузырька эктодермального происхождения и выпячивании энтодермы третьего глоточного кармана (рис. 1) [3]. Большинство исследователей выделяют в развитии структур вилочковой железы у белой крысы ряд основных стадий: 1 — эпителиального зачатка, 2 — заселение зачатка лимфоцитами, 3 — образование долек, 4 — дифференцировка на кору и мозговое вещество. При этом имеется некоторое несоответствие в сроках прохождения этих стадий [2, 4, 5]. Практически отсутствуют материалы, характеризующие темп развития отдельных структур, а имеются фрагментарные характеристики пролиферативной активности для органа в целом [2]. В связи с этим нами поставлена цель: установить источники и закономерности эмбриогенеза вилочковой железы белой крысы.

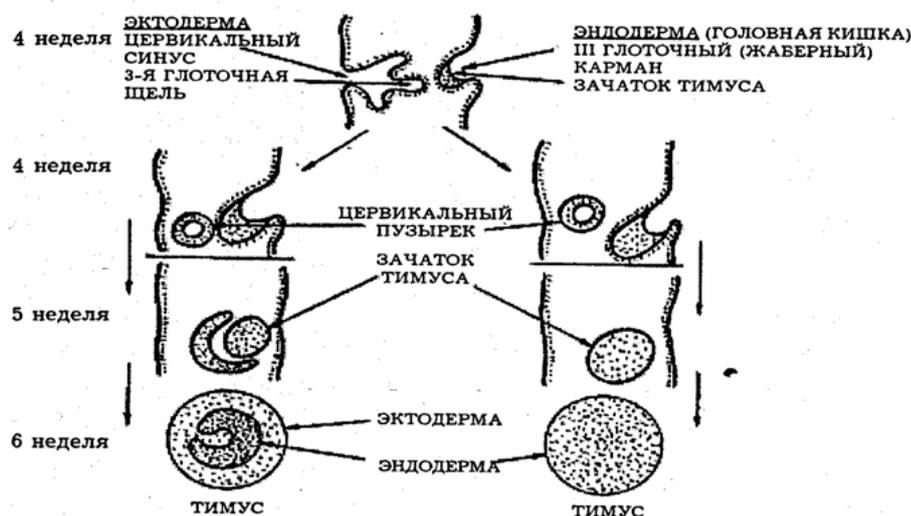


Рис. 1. Схема развития закладки тимуса (В.П. Харченко, Д.С. Саркисов и др.; 1998).

### Материалы и методы

Изучена 61 серия срезов зародышей, предплодов и плодов белой крысы от 4 мм ТКД до 40 мм ТКД (с 10 по 21 сутки развития) из эмбриологической коллекции кафедры нормальной анатомии БГМУ. Исследованы источники развития, сроки за-

кладки и этапы формирования долей вилочковой железы. Измерялись длина, ширина, толщина долей, а также рассчитывался объем долей по формуле вращения эллипса:

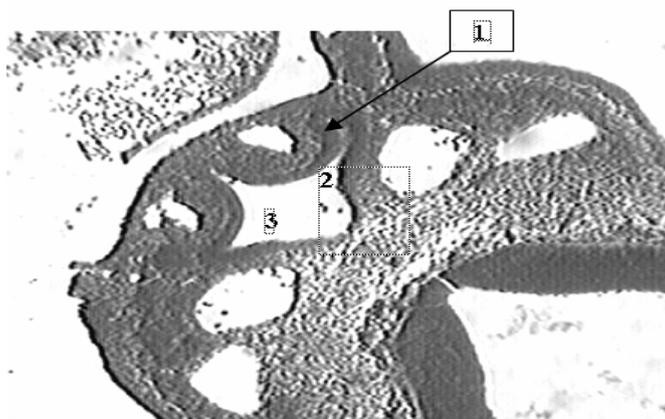
$$V = \frac{A \cdot B \cdot C}{4} \cdot \pi$$

где  $V$  — объем доли,  $A$  — длина,  $B$  — ширина,  $C$  — толщина. Определялись средние морфометрические показатели и проводилась статистическая обработка. Для анализа изменения морфометрических параметров рассчитывались темп роста, темп прироста, константа роста и удельная скорость роста.

#### **Результаты и обсуждение**

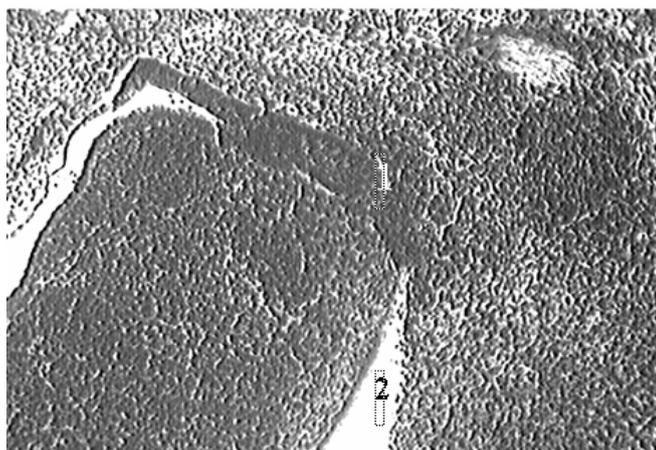
В результате исследования установлено, что впервые выявляется энтодермальная закладка тимуса на 10 сутки эмбриогенеза (зародыши 4 мм ТКД). Она представ-

лена скоплением энтодермальных клеток вентролатерального отдела стенки третьих глоточных карманов в виде их утолщения (рис. 2). На 12 сутки из углубления третьей глоточной щели цервикального синуса напротив энтодермальной закладки отделяется сгущение эктодермальных клеток — цервикальный пузырь (рис. 3). На 13 сутки эмбриогенеза энто- и эктодермальные сгущения сливаются, образуя закладку долей органа.



**Рис. 2.** Эмбрион белой крысы 5 мм ТКД

1 — энтодермальная закладка тимуса, 2 — глоточный карман, 3 — полость глотки.  
Окраска по Бильшовскому-Буке. Микрофотография. Увеличение  $\times 100$ .



**Рис. 3.** Эмбрион крысы 8мм ТКД.

1 — цервикальный пузырек, 2 — цервикальный синус.  
Окраска по Бильшовскому-Буке. Микрофотография. Увеличение  $\times 200$ .

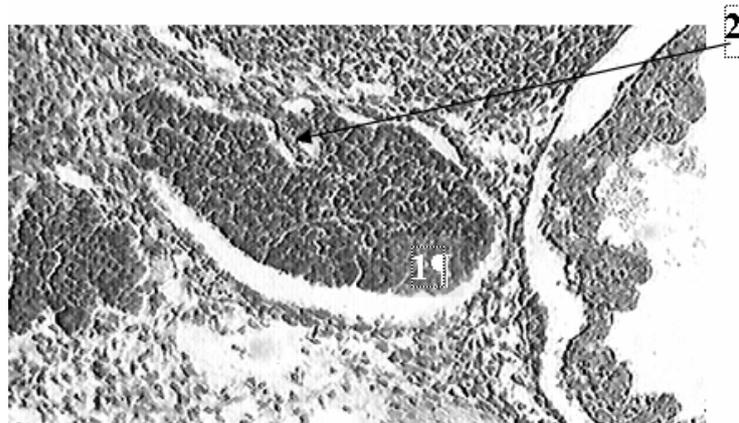
Последние растут в каудальном направлении, увеличиваются в размерах; на 14 сутки они теряют связь с глоточными карманами и опускаются за грудину, сближаясь друг с другом. На 15 сутки внедряется мезенхима и сосуды (рис. 4). На 18 сутки определяется деление паренхимы на корко-

вое и мозговое вещество. К 20 суткам эмбриогенеза вилочковая железа по внешним признакам имеет дефинитивный вид. Она представлена двумя соприкасающимися медиальными поверхностями, пирамидальными долями, окруженными общей капсулой. Доли расположены в вентральном средо-

стении: каудальный полюс достигает уровня каудального края второго ребра, краниальный — находится на уровне краниального края грудины. Дорсально к долям тимуса прилежат: трахея, общие сонные артерии, аорта; дорсо-латерально —

внутренние яремные вены и блуждающие нервы; вентрально-подподъязычные мышцы и их фасции.

Изменения динамики морфометрических параметров тимуса эмбрионов белой крысы до рождения приведены в таблице 1.



**Рис. 4.** Эмбрион крысы 11 мм ТКД.  
1 — закладка тимуса, 2 — растающие сосуды и мезенхима.  
Окраска гематоксилин-эозин. Микрофотография. Увеличение  $\times 100$ .

**Таблица 1**

**Морфометрические характеристики долей тимуса**

Возраст (сутки)	Длина правой доли (мкм)	Толщина правой доли (мкм)	Ширина правой доли (мкм)	Длина левой доли (мкм)	Толщина левой доли (мкм)	Ширина левой доли (мкм)
14	367,63 $\pm$ 36,08	148,30 $\pm$ 19,44	285,64 $\pm$ 3,80	385,81 $\pm$ 7,77	166,15 $\pm$ 7,27	287,37 $\pm$ 8,80
15	380,23 $\pm$ 32,24	170,60 $\pm$ 17,06	299,02 $\pm$ 8,08	414,54 $\pm$ 20,55	200,88 $\pm$ 25,87	292,47 $\pm$ 18,31
16	693,43 $\pm$ 23,91	462,71 $\pm$ 29,73	495,74 $\pm$ 52,21	841,98 $\pm$ 15,51	490,33 $\pm$ 31,95	415,34 $\pm$ 27,03
17	939,66 $\pm$ 100,08	524,87 $\pm$ 27,96	597,15 $\pm$ 27,03	1101,15 $\pm$ 123,20	603,24 $\pm$ 27,34	543,80 $\pm$ 21,08
18	1380,13 $\pm$ 35,36	560,05 $\pm$ 16,56	671,43 $\pm$ 20,03	1376,60 $\pm$ 20,97	795,20 $\pm$ 64,42	623,45 $\pm$ 16,23
19	1304,98 $\pm$ 30,00	601,37 $\pm$ 21,42	740,66 $\pm$ 18,53	1407,14 $\pm$ 7,40	577,05 $\pm$ 8,33	602,23 $\pm$ 33,51
20	1744,54 $\pm$ 38,95	692,91 $\pm$ 8,31	912,50 $\pm$ 50,23	1780,38 $\pm$ 38,00	649,93 $\pm$ 18,41	864,00 $\pm$ 34,44
21	1960,00 $\pm$ 35,12	844,60 $\pm$ 26,26	1293,26 $\pm$ 66,49	1974,00 $\pm$ 54,64	898,83 $\pm$ 97,85	1266,68 $\pm$ 28,05
22	2600,00 $\pm$ 128,17	927,39 $\pm$ 35,78	1782,66 $\pm$ 45,96	2701,75 $\pm$ 91,38	1046,89 $\pm$ 97,50	1628,28 $\pm$ 179,76

Из таблицы 1 следует, что линейные размеры долей вилочковой железы увеличиваются от момента закладки до рождения с разной интенсивностью, причем длина постоянно преобладает над остальными линейными размерами. Ширина и толщина до 18 суток эмбриогенеза приблизительно одинаковы, а в последующем доли тимуса увеличиваются значительно в поперечном направлении и ширина начинает преобладать над толщиной. Вышесказанное наглядно

продемонстрировано на графике (рис. 5). При анализе темпа роста отдельных морфометрических характеристик установлено, что для всех измеряемых линейных параметров долей тимуса имеет место период ускоренного роста на 16 сутки эмбриогенеза (рис. 6). Периоды ускоренного роста для длины долей приходится на 18 и 20 сутки, а для ширины и толщины — на 21 сутки эмбриогенеза, причем темп роста ширины долей преобладает над темпом роста толщины.

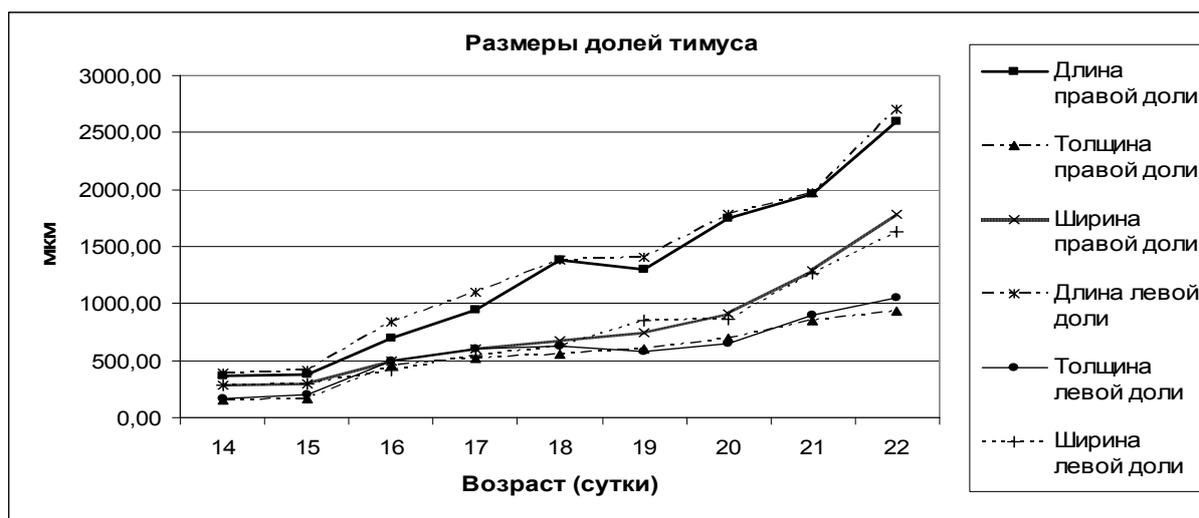


Рис. 5. Размеры долей тимуса

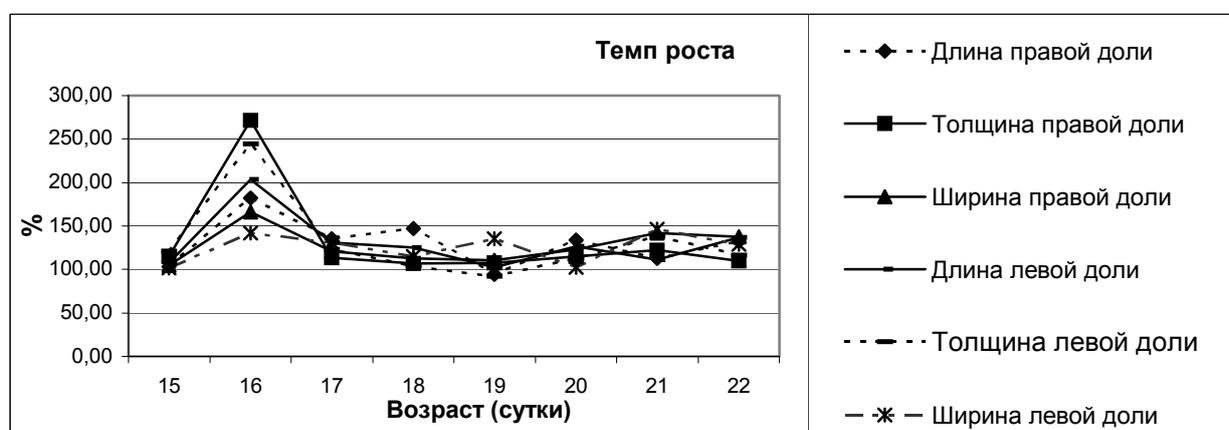


Рис. 6. Темп роста морфометрических характеристик долей

При анализе константы роста установлено, что периоды ускоренного роста аналогичны периодам, выявленным при анализе темпа роста. Таким образом, период ускоренного роста для длины долей приходится на 16, 18 и 20 сутки; для ширины и толщины — на 16, 21 и 22 сутки. Период замедленного роста приходится на 17 и 19 сутки.

Для интегральной оценки изменения всех морфометрических параметров рассчитывался средний объем долей тимуса (табл. 2). Для большей наглядности данные представлены на графике (рис. 7). Установлено, что за период внутриутробного развития объем долей тимуса увеличивается приблизительно в 250 раз.

Таблица 2

Объем долей тимуса

Возраст (сутки)	Объем правой доли (мм <sup>3</sup> )	Объем левой доли (мм <sup>3</sup> )
14	0,07±0,0017	0,08±0,0026
15	0,08±0,0018	0,10±0,0041
16	0,67±0,0016	0,72±0,0064
17	1,23±0,032	1,51±0,021
18	2,17±0,049	2,86±0,090
19	2,43±0,0053	2,43±0,0057
20	4,62±0,0071	4,19±0,0012
21	8,96±0,025	9,41±0,062
22	17,99±0,088	19,28±0,067

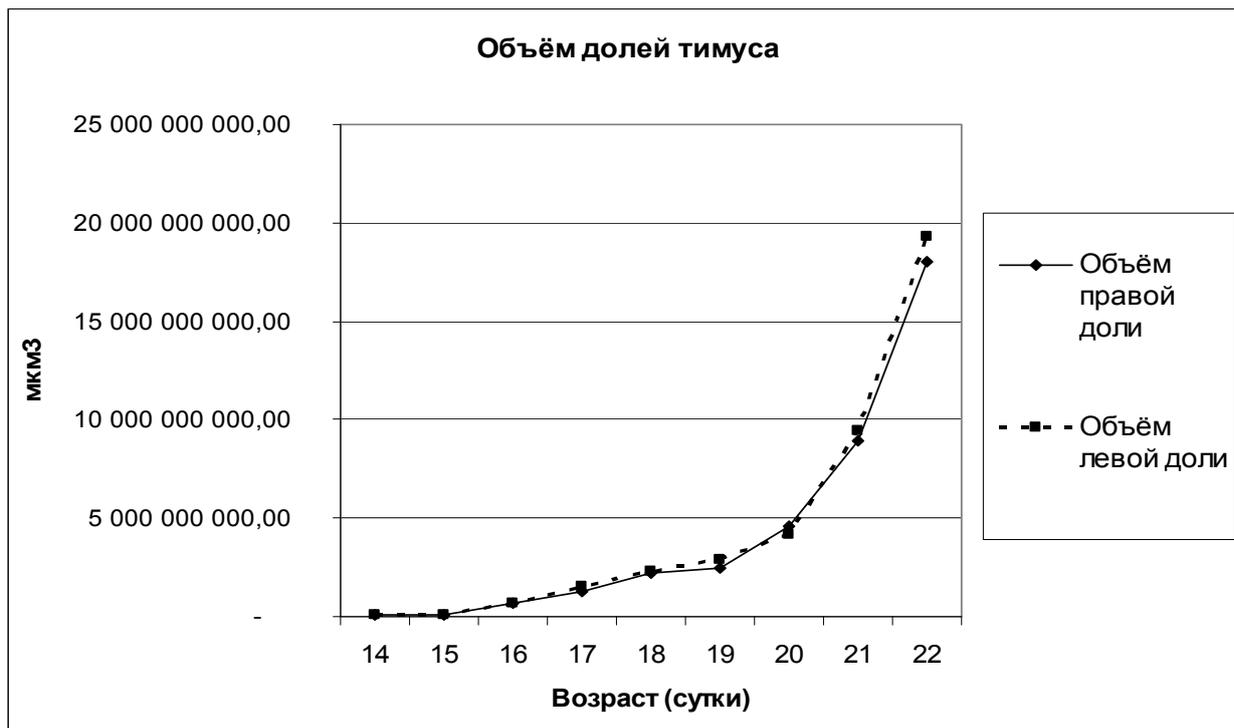


Рис. 7. Динамика изменений объема тимуса

**Выводы**

При анализе процента прироста объема долей тимуса (рис. 8) установлено, что максимум прироста приходится на 16 сутки эмбриогенеза. При анализе константы роста объема долей тимуса (рис. 9) опре-

деляется два периода ускоренного роста: первый период приходится на 16 сутки эмбриогенеза, второй — начинается с 20 суток и достигает максимума к рождению. Период замедленного роста выявляется на 17–19 сутки эмбриогенеза.

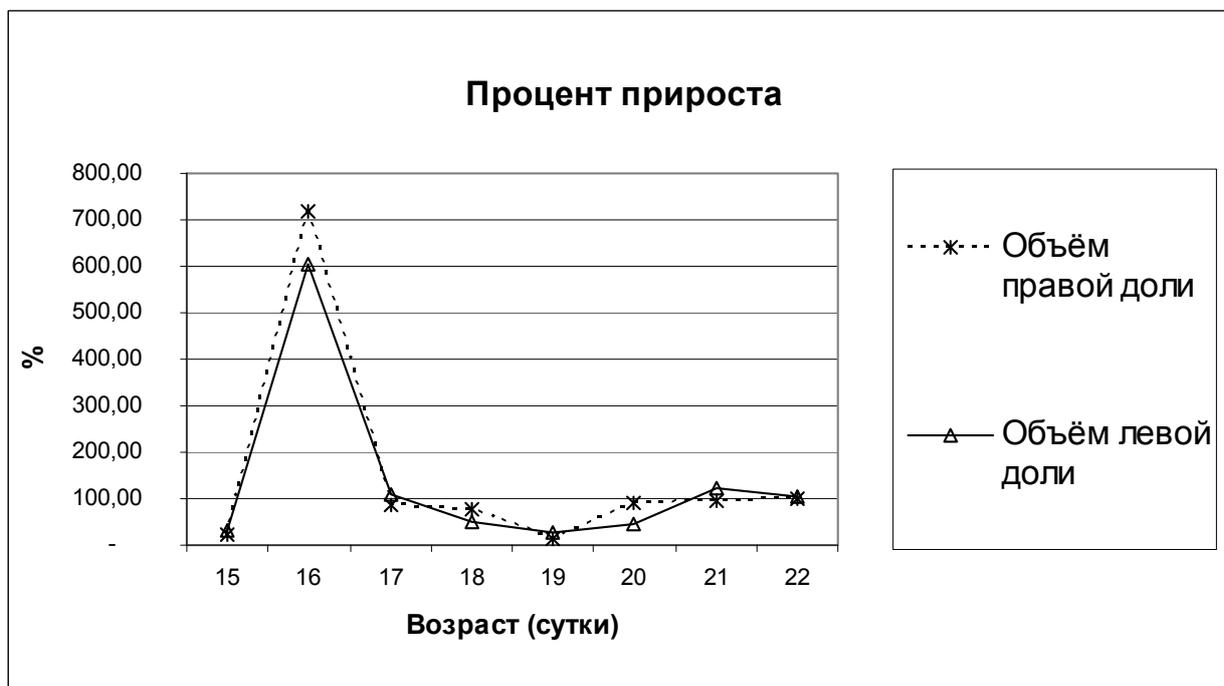


Рис. 8. Процент прироста объема долей тимуса

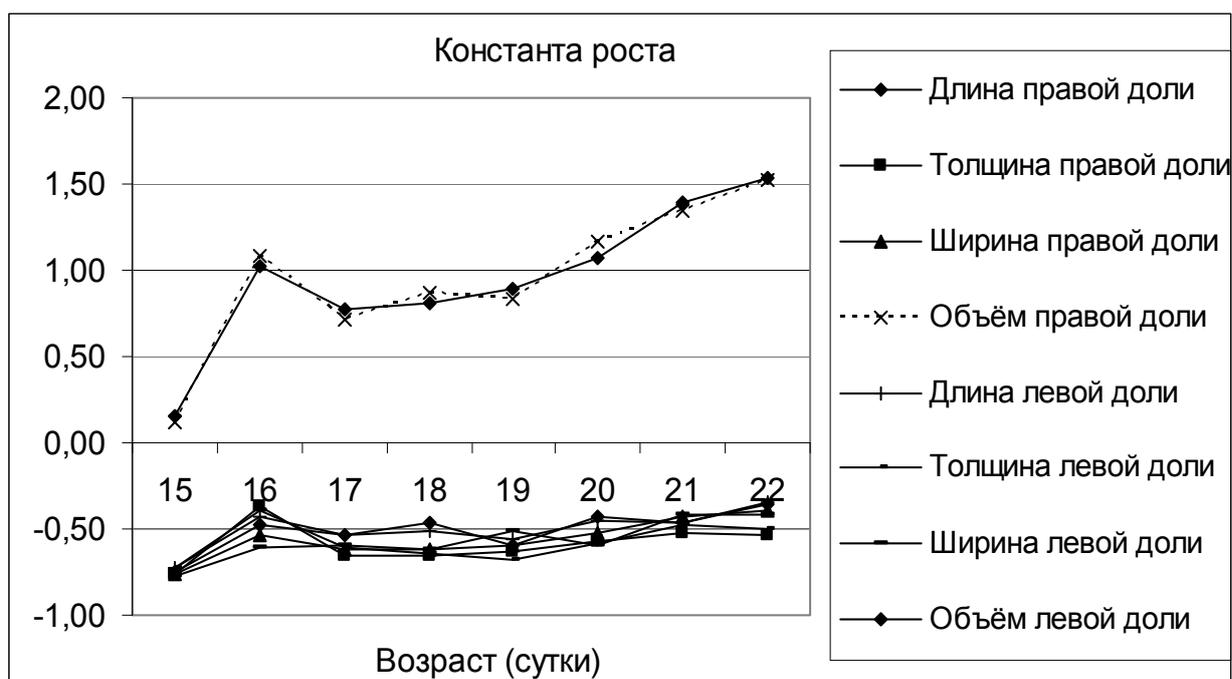


Рис. 9. Константа роста морфометрических параметров тимуса

На 15 сутки в закладку вырастает мезенхима с первыми сосудами и в ней появляются первые лимфоциты. По всей видимости, именно с васкуляризацией органа связан первый период ускоренного роста. Количество лимфоцитов увеличивается и на 18 сутки эмбриогенеза формируется разделение паренхимы тимуса на корковое и мозговое вещество. И соответственно, эта качественная перестройка приходится на период замедленного роста. Второй период ускоренного роста, возможно, подготавливает орган к постнатальному контакту организма с экзогенными антигенами.

#### Заключение

Таким образом, в результате проведенных исследований определены источники и сроки закладки тимуса, а также установлены основные этапы его развития и выявлены критические периоды его развития.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алешин В.Б., Самулева С.В., Загуровский В.М., Тур М.И. Влияние тропных гормонов гипофиза на брахиогенную группу желез и центральные орга-

ны иммунитета в пре- и постнатальном онтогенезе кролика и крысы // Актуальные проблемы развития человека и млекопитающего. — Тр. Крымского медицинского института. — Симферополь, 1983. — С. 69–70.

2. Долгова М.А., Марцинкевич Л.Ц., Батюто Т.Д., Титова Г.Н., Мясникова Т.И. Антенатальное и раннее постнатальное развитие органов иммуногенеза // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1982. — № 2. — С. 73–83.

3. Кемлева З. Вилочковая железа; под ред. д-ра мед. наук, проф. Р.М. Хаитова) — София: Медицина и физкультура, 1979. — пер. с болгарского. — М.: Медицина, 1984. — С. 138.

4. Петрова Т.Б. Особенности строения вилочковой железы в антенатальном и раннем постнатальном периодах онтогенеза при воздействии тетрациклина // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1984. — № 2. — С. 85–92.

5. Петрова Т.Б. Развитие тимуса крыс в норме и при действии антибиотиков // Актуальные проблемы развития человека и млекопитающего — Тр. Крымского медицинского института. — Симферополь, 1983. — С. 177–179.

Поступила 16.03.2006