

На правах рукописи

Аллямова Ляйля Мансуровна

**ОСОБЕННОСТИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ И ИННЕРВАЦИИ
СЛЕЗНОЙ И ГАРДЕРОВОЙ ЖЕЛЕЗ БЕЛОЙ КРЫСЫ В
ЭМБРИОГЕНЕЗЕ**

14.03.01. Анатомия человека

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2012

Работа выполнена на кафедре анатомии человека ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Министерства здравоохранения и социального развития России.

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент **Горская Татьяна Владимировна**

Официальные оппоненты:

Боголепов Николай Николаевич, академик РАМН, д. м. н., проф. ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, зав. лабораторией ультраструктуры и цитохимии мозга

Овченков Виктор Степанович, д.м.н., проф. ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им.Н.И.Пирогова» Минздравсоцразвития России, профессор кафедры анатомии человека

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Защита состоится «11» апреля 2012 г. в ____ часов на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.203.10 при Российском университете дружбы народов по адресу: 117198, г.Москва, ул.Миклухо-Маклая, дом.8

С текстом диссертации можно ознакомиться в читальном зале (научная библиотека УНИБЦ) Российского университета дружбы народов (117198, г.Москва, ул.Миклухо-Маклая, дом.6.)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.203.10
доктор медицинских наук, профессор

Н.В.Ермакова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ АКТУАЛЬНОСТЬ

Анализ пренатального онтогенеза различных органов и систем человека и млекопитающих является одним из важнейших направлений в морфологии (Л.И. Фалин, 1976; П.И. Лобко, Р.М. Петрова, Е.Н. Чайка, 1983, А.Е. Бетремеев, 1992), расширяя наши познания о динамике процессов на пути их становления и обосновывая понимание общебиологических закономерностей, связанных с развитием, ростом и старением. Вместе с тем, изучение эмбриогенеза любого органа имеет чрезвычайное значение для понимания его строения, а также функционирования, развития патологических процессов, возникновения вариантов и пороков. Согласно данным П.Г. Светлова (1958), К.Н. Degenhardt (1965), Л.И. Корочкина (1966), D. Viesold (1979) и др., существуют критические периоды эмбриогенеза, когда развивающийся организм наиболее подвержен влиянию вредоносных факторов. При этом предполагается, что такие критические периоды приходятся на состояние перехода из одной стадии развития в другую (А.С. Леонтьук, 1973; Б.А. Слука, 1983).

Паренхиматозные органы представляют собой анатомо-функциональное единство паренхимы и стромы, т.е. соединительнотканной основы, кровеносных и лимфатических сосудов, нервов, которые могут иметь неодинаковые по времени стадии развития, поэтому, следовательно, весьма актуальным является исследование стадий развития, как паренхимы, так и стромы органа, формирования путей его иннервации и васкуляризации.

Заболевания слёзных органов – распространенное страдание пациентов офтальмологического профиля. Нарушения отделения слезы встречается во всех возрастных группах и представляет собой серьезную проблему для больных. На долю поражений слёзной железы приходится примерно 10% среди всех заболеваний глазницы (А.Ф. Бровкина, 2002). Основная часть из них это злокачественные и доброкачественные опухоли и изменения, вызванные воспалительными процессами (А.Ф. Бровкина, 2002; А.Г. Амирян, 2005). Реже встречаются травматические поражения и врожденные пороки развития слёзной железы, причем последние чаще всего включают гипоплазию или вообще отсутствие этого органа, что и приводит к отсутствию слезы при плаче. И, напротив, в клинике встречается явление, описанное в 1928 г. Ф.А. Богарадом, и получившее наименование «крокодиловы слёзы» – усиленное слезотечение во время еды.

Развитию слёзной железы человека посвящены лишь отдельные исследования, в которых отмечается наличие определенных стадий в этом процессе (И.М. Медведева, 1960; А.Н. Иванец, 1975; Б.А. Толпарев, 1973; И.П. Степанова, 1989), но вне связи с развитием ее сосудов и нервов.

Развитие источников иннервации слёзной железы – крылонёбного, тройничного и верхнего шейного симпатического узлов – рассмотрено А. Kuntz (1920), Ю.М. Жаботинским (1937), Г.П. Мелехиным (1953, 1957;), Г.Ф. Ивановым (1957), С.М. Eneroth (1969), Д.М. Голубом (1970), А.Г.

Кнорре, Л.В. Суворова (1984) и другими авторами, главным образом с целью установления источников их происхождения. В имеющихся руководствах и оригинальных исследованиях (А. Kuntz, 1953; Г.Ф. Иванов, 1957; Л.Е. Фалин, 1976; В.В. Гемонов, Э.Н. Лаврова, 2002; С.Л. Кузнецов, Н.Н. Мушкамбаров, 2005; и др.) также не отображено соответствие структуры нервного аппарата стадиям развития железы. Особенности иннервации рассматриваются лишь попутно и лишь при описании этапов ее развития (Б.А. Толпарев, 1973; А.И. Рыжов, И.Р. Семин, 1975; и др.).

Эмбриогенезу артерий, которые обеспечивают питание железы, и, согласно данным литературы, должны сопровождаться симпатическими волокнами, проходящими через крылонёбный узел, так же не уделено достаточно внимания. Имеются лишь отдельные описания крупных сосудов подходящих к слёзной железе в эмбриональном и постэмбриональном периоде (А.Н. Иванец, 1975), и совершенно не отражены данные о соотношении развития сосудов со стадиями развития железы.

Отмеченное в приведенном введении отсутствие комплексных данных о развитии слёзной железы определяет актуальность предпринятых нами исследований, в русле республиканской темы «Закономерности морфогенеза».

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Охарактеризовать стадии развития основной слёзной железы и железы Гардера и формы соответствия им структуры сосудистого и нервного аппарата.

В ходе работы мы предприняли попытку решить следующие задачи:

1. Уточнить временные границы стадий развития орбитальной слёзной железы и железы Гардера у крысы.
2. Изучить степень формирования крылонёбного узла крысы, созревание в нем нейробластов и нейронов на протяжении периодов, соответствующих разным стадиям эмбриогенеза желез.
3. Проанализировать степень развития тройничного узла крысы в различные периоды эмбриогенеза желез.
4. Выявить соответствие структуры переднего шейного симпатического узла крысы в периоды, соответствующие разным стадиям эмбриогенеза желез.
5. Определить сроки формирования кровеносных сосудов в пределах желёз на различных стадиях их развития.
6. Провести сравнительный анализ этапов формирования слёзной железы и железы Гардера.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Уточнены сроки появления, источники формирования и структура первоначального зачатка слёзной железы и железы Гардера у крыс, сроки появления и стадии структурной организации их секреторных отделов.
2. Определены стадии пренатального развития тройничного и крылонёбного узлов и переднего шейного узла симпатического ствола белых крыс и их соответствующие стадиям эмбриогенеза слёзных желез.

3. Впервые констатировано, что клетки нейроглии прокладывают пути, по которым происходит миграция пронеуробластов и в дальнейшем прорастание отростков нервных клеток.

4. Проанализированы стадии формирования внутриорганный сосудистого русла слёзной железы и железы Гардера крысы, и показано, что оно опережает формирование рыхлой волокнистой соединительной ткани в слёзной железе и в железе Гардера.

5. Установлено, что паренхима изученных желез и ее строма, а также пути иннервации и кровоснабжения развиваются по траекториям, сходящимся в последней, третьей, стадии развития, когда завершается формирование органа.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Полученные данные о стадиях эмбрионального развития паренхимы слёзной железы и железы Гардера, их соединительнотканной стромы, нервного и сосудистого аппаратов позволяют по-новому рассмотреть общебиологические проблемы их морфогенеза, оценив взаимное влияние зачатков паренхимы и источников иннервации и кровоснабжения. Результаты исследования явно могут оказаться полезными в практической медицине для понимания причин как проявления индивидуальных особенностей строения слёзной железы, так и появления пороков ее развития, а также для уточнения механизмов развития патологических процессов, затрагивающих эту железу, как и, несомненно, и методов их терапии. Полученная информация может быть использована в учебном процессе в кафедрах анатомии человека, гистологии, нервных болезней, а также в кафедре глазных болезней.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

1. В развитии паренхимы слёзной и гардеровой желёз, также как в становлении их стромы, сосудистых и нервных путей, выделены стадии: а) закладки, б) раннего органогенеза и в) позднего органогенеза, каждая из которых имеет свойственные только ей характеристики.

2. Слёзная и гардерова железы, пути их иннервации и кровоснабжения развиваются по сходящимся траекториям, которые совмещаются в последней, третьей, стадии развития, когда формируется орган с его паренхимой и стромой.

3. Выселению пронеуробластов, развитию тройничного, крылонёбного и переднего шейного узла симпатического ствола белой крысы, прорастанию отростков нейронов этих узлов к ткани мишени предшествует формирование волокнистых путей за счет клеток нейроглии.

4. Объективным основанием для разграничения стадий эмбрионального развития слёзной и гардеровой желёз, а также обеспечивающих их иннервацию узлов является информационный анализ динамики ядерно-цитоплазматических отношений в клетках секреторных ацинусов и зачатков узлов.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Материалы диссертации и положения, обсуждаемые в работе и выносимые на защиту, были представлены на электронных научных конференциях РАЕ «Фундаментальные и прикладные проблемы медицины и биологии» (URL [http:// www.econof.rae.ru/article/4595](http://www.econof.rae.ru/article/4595)), “Общие закономерности морфогенеза, эмбриогенеза и онтогенеза человека и животных”(URL [http:// www.econf.rae.ru/article/4438](http://www.econf.rae.ru/article/4438)), (URL [http:// www.econf.rae.ru/article/4433](http://www.econf.rae.ru/article/4433)), на III эмбриологическом симпозиуме всероссийского научного медицинского общества анатомов, гистологов ”Югра-эмбрио-2011. Закономерности эмбрио-фетальных морфогенезов у человека и позвоночных животных” в г.Ханты-Мансийск, 5-6 октября 2011, а также на межкафедральной конференции кафедры анатомии человека и кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Московского государственного медико-стоматологического университета 29 июня 2011г.

Материалы диссертации используются в учебном процессе в кафедре анатомии человека и гистологии, цитологии и эмбриологии МГМСУ.

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 в печатных изданиях из перечня ведущих рецензируемых журналов и изданий, утвержденных Президиумом ВАК РФ.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация состоит из одного тома, который включает: введение, обзор литературы, объект и методы исследования, изложение собственных наблюдений, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы и список литературы. Работа изложена на 160 страницах, текст иллюстрирован 55 рисунками, и 37 таблицами. Указатель литературы содержит 266 источников, в том числе 180 отечественных и 86 зарубежных. Весь материал, представленный в диссертации получен, обработан и проанализирован лично автором.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом данного исследования явились эмбрионы белой крысы сроком от 14 до 21 дня беременности (всего 217 объектов). Для получения эмбрионов определенного возраста производили контроль влагалищных выделений самок по способу, изложенному в руководстве Б. Ромейса (1953). Мазок окрашивали гематоксилином Эрлиха и эозином. При работе с животными учитывались положения приказа Минвуза СССР N742 от 13.11.84 “Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных” и N48 от 23.01.85 г.

Для наблюдения общей картины развития слезной и гардеровой желёз, тройничного и крылонёбного и краниального шейного узла симпатического ствола крысы применяли изготовление серий срезов в трех взаимно перпендикулярных плоскостях с окраской гематоксилин-эозином. Сре-

зы изучали под микроскопом при увеличении от об.4. х ок.10. до об.100. (с иммерсией) х ок.16. и фотографировали цифровой камерой Olympus. По части серий строили трёхмерные реконструкции.

Для окрашивания соединительной ткани был использован метод Маллори с применением готового набора реактивов компании “Биовитрум”. В результате окраски коллагеновые волокна принимали темно-синий цвет; хрящи, кости, от бледно-голубого до темно-синего; ядра, миофибриллы, нейроглия, аксоны – бледно-розовый; эритроциты, миелин насыщенно-желтый

Для выявления нейробластов и нейронов свежевзятый материал фиксировали в 12% формалине более 7 дней и проводили импрегнацию нитратом серебра по методу Бильшовского–Грос в модификации Б.И. Лаврентьева.

Субстанцию Ниссля определяли окраской крезил-виолетом по Фоксу после фиксации материала в 96% спирте.

Для окраски нейроглии применяли Р. Т. А. Н. Фосфовольфрамный гематоксилин: астроциты, нейроглия, миелиновые волокна окрашивались в темно-голубой цвет. Коллаген, костный матрикс, хрящ принимали различные оттенки кирпично-красного цвета.

Ферменты в клетках слёзной железы выявляли у эмбрионов 18 – 20-го дней готовыми стандартными наборами красителей производства компании Биовитрум. Для выявления муцинов препараты окрашивали муцикармином и альциановым синим рН 2,5, а также альциановым синим рН 2,5 ШИК реакция (PAS). В результате мукополисахариды окрашивались от темно-розового до красного цвета, ядра – в сине-фиолетовый, остальные структуры в бледно-желтый цвет.

Статистической обработке подвергались диаметр клеток формирующихся секреторных отделов гардеровой и слёзной желез и их ядер, а также размеры клеток и ядер изучаемых нервных узлов и их ядерно-цитоплазматическое отношение. Для каждого срока соответствующие измерения производили на 100 клетках и во всех случаях использовали клетки с четкими контурами и хорошо различимым ядрышком. В соответствии с рекомендациями Г.Г. Автандилова, ядерно-цитоплазматические отношения определяли путем наложения тестовой сетки с равноудаленными точками.

Цифровые данные подвергались вариационной и альтернативной статистике (Г.Г. Автандилов, 1990). Определяли минимальные и максимальные значения численных показателей для каждого срока развития, среднюю арифметическую, среднее квадратичное отклонение, ошибку средней арифметической и показатель достоверности. Для сопоставления данных, полученных для разных сроков эмбрионального развития, вычисляли показатель достоверности по методу Стьюдента:

$$t = (M_1 - M_2) / \sqrt{m_1^2 + m_2^2} .$$

Различия считаются достоверными при $t_{\text{эсп}} > t_{\text{табл}}$.

Показатель энтропии вычисляли по формуле Шеннона:

$$H = -\sum_{i=1}^m p_i \cdot \log_2 p_i$$

где p_i - количество клеток, относящихся к одной группе по величине ядерно-цитоплазматического отношения, выраженное в процентах к общему количеству клеток и деленное на 100. Значение H определяли по таблице (В.И. Черныш и А.В. Напалков «Математический аппарат биологической кибернетики», М. 1964). Показатель избыточности определяли по формуле:

$$R = (1 - H/H_{\max}) \cdot 100$$

где $H_{\max} = \log_2 N$, а N есть число групп клеток.

Для расчетов использовали компьютерную программу Open org. Calc.

Распределение материала по срокам эмбрионального развития и методам исследования представлено в табл. 1.

Таблица 1.

Распределение материала по срокам эмбрионального развития и методам исследования

Срок в сутках	Гематоксилин-эозин	Окраска по Маллори	гематоксилин Фосфовольфрамовый	Импregnация серебром по Бильшовскому	Крезил-виолет по Фокуе	Муцикармин	Альциановый синий рН 2,5о	Импregnация серебром по Гольджи-Бюенету	Всего
14	5	2	5	5	5				22
15	5	2	5	5	5				22
16	5	2	5	5	5				22
17	5	2	5	5	5				22
18	5	2	5	5	5				22
19	5	5	5	5	5			4	29
20	5	5	5	5	5	5	5	4	39
21	5	5	5	5	5	5	5	4	39
Итого	40	25	40	40	40	10	10	12	217

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ
Особенности закладки и стадии развития паренхимы слёзной
и гардеровой желёз крысы

Наиболее ранние закладки слёзной и гардеровой желез у плода белой крысы, имеющие вид незначительного утолщения эпителия, едва заметного скопления эпителиальных клеток соответственно у латерального конца

верхнего свода конъюнктивального мешка и у медиального конца его нижнего свода, обнаруживаются на 15 день эмбрионального развития.

И.П. Степанова (2001) также указывает на синхронное формирование железистых почек, но на следующий, 16-ый день, причем слёзная железа в это время представлена двумя-тремя почками, залегающими кпереди от наружного слухового прохода, а одиночная почка гардеровой железы размещается у выхода зрительного нерва из глазного яблока. Оба зачатка соединены со сводами конъюнктивального мешка посредством эпителиальных тяжей.

На наших препаратах 16-ый день характеризуется незначительным продвижением в развитии гардеровой железы: ее зачаток принимает вид короткой трубки с раздвоением на конце. Его положение примерно соответствует экватору, но не заднему полюсу глазного яблока. Закладка же слёзной железы не выходит из стадии первоначального уплотнения эпителиальных клеток.

Ту степень развития слёзной железы, которую И.П. Степанова (2001) относит к 16-му дню, мы наблюдаем на части препаратов, принадлежащих 17-му дню, причем на другой части объектов того же дня констатируется более продвинутая стадия: короткий широкий проток, передним концом открывается в конъюнктивальный мешок у латерального угла глаза, в то время как его задний конец делится на три более тонких протока, каждый из которых завершается группой эпителиальных клеток. К этому времени мы отмечаем и появление первых ацинусов секреторной части железы Гардера.

Выявленное таким образом расхождение полученных нами данных со сведениями литературы, вероятно, отражает сложность точного определения сроков эмбрионального развития, очень быстро протекающего у крысы. Даже в отношении человека, с его весьма продолжительным внутриутробным периодом онтогенеза, имеющиеся в публикациях сведения расходятся. Так, Л.И. Фалин (1976) образование зачатка слёзной железы относит к концу второго месяца внутриутробного развития (8 неделя), Б. Карлсон (1983) и М. Clara (1955) к 9 неделе, а А. Фишель (1929) – к третьему месяцу пренатального онтогенеза.

Более существенным нам представляется то обстоятельство, что почки изучаемых нами желез, обозначив свое присутствие на 15 день, мало изменяются в течение последующих суток, после чего начинается их более бурное развитие.

Особый интерес мы видели в сопоставлении изложенных сведений с теми, что сообщает Е.А. Макеева (2010) в аналогичном исследовании, касающемся околоушной слюнной железы. По данным цитируемого автора, начало формирования околоушной железы приходится на 15-ый день эмбрионального развития, когда в тканях формирующейся щеки в результате закрытия щели, разделявшей верхне- и нижнечелюстные отростки первой жаберной дуги, появляется эпителиальный тяж. В его краниальной части изначально сохраняется открывающийся в ротовую

полость просвет, а каудальная часть зачаточного протока, в которой еще не открылся просвет, пролегает в виде цепочки эпителиальных клеток, достигая зачатка внутреннего уха. На 16-ый день формируется околоушный сосочек на краниальном конце зачаточного околоушного протока и появляется секреторная часть железы в виде небольших первых ацинусов. К 17-му дню каудальный конец протока дихотомически делится на зачатки вторичных протоков, на которых появляются новые секреторные отделы железы.

Не трудно заметить, что околоушная слюнная железа, первые признаки которой появляются одновременно с таковыми слёзной и гардеровой желез, к 17-му дню достигает существенно большей степени развития. Возможно, это связано с различными способами возникновения этих первоначальных признаков: погружение эпителия в подлежащую мезенхиму, в одном случае, и закрытие высланной эктодермой щели, положение которой соответствует линии протяжения первичного протока, в другом.

18 день эмбрионального развития плода белой крысы, как видно на нашем материале, а так же, по мнению И.П. Степановой (2001), характеризуется появлением и быстрым увеличением количества первичных ацинусов, формированием междольковых протоков слёзной и гардеровой желез. Аналогично ведет себя и развивающаяся околоушная слюнная железа: появляются новые секреторные отделы железы, а их наибольшее скопление отмечается вокруг каудального конца зачаточного протока, где они могут быть представлены одиночными ацинусами или плотной группой ацинусов (Е.А. Макеева, 2010).

Следующие, 19-ые, сутки, по нашим данным, совпадающим с сообщением И.П. Степановой (2001), демонстрируют интенсивное развитие как слёзной, так и гардеровой желез, что выражается в усложнении структуры зачатков, увеличении числа и размеров секреторных отделов, числа ветвей главных протоков и числа порядков этих ветвей. Такое же бурное развитие околоушной железы наблюдает в этот день и Е.А. Макеева (2010): «каудальный конец околоушного протока делится на 6 — 8 ветвей, так что связанные с ними секреторные отделы располагаются в виде тонкой пластинки непосредственно под кожей ниже и позади наружного слухового прохода».

В последние два дня эмбрионального развития белой крысы в формировании слёзной и гардеровой желез мы видим крупные прогрессивные изменения, выражающиеся в увеличении их объема, усложнении внутреннего строения. В них теперь различаются первичные и вторичные дольки, формируются ворота желёз, сквозь которые проникают основные протоки и их главные ветви, сопровождаемые сосудами и пучками нервных волокон. Однако к завершению эмбрионального развития белой крысы ни слёзная, ни гардерова железы не завершают свое формирование, не принимают форму и положение, характерные для постнатального периода. Структуры желез, их деление на доли, вторичные и первичные дольки в сравнении с предыдущим днем не меняется, однако все эти структурно-

функциональные единицы стали крупнее.

Эти же дни развития околоушной железы Е.А. Макеева (2010) оценивает сходным образом: железа «представляет собой плоскую пластинку, залегающую вентральнее и ростральнее наружного слухового прохода. В нее со стороны медиальной поверхности проникают ветви основного околоушного протока, так что можно говорить о формировании ворот железы». Но, в отличие от слезной и гардеровой желез, «к 21-му дню ... околоушная слюнная железа заканчивает свое формирование, окончательно принимает форму и положение, характерное для постнатального периода».

Анализируя результаты наблюдений над процессом преобразования зачатков слезной и гардеровой желез, И.П. Степанова (2001) выделяет в нем три стадии: стадию закладки (16 сутки), когда образуются почки желез; стадию формирования протоков и концевых секреторных отделов (17 – 20 сутки); стадию формирования долей слезной железы (21 сутки). По мнению автора, канализация протоков слезной железы начинается в конце эмбрионального периода, а гардеровой железы – после рождения. Это утверждение не соответствует указанному разграничению стадий развития желез и не подтверждается нашими наблюдениями. Рисунки 20 – 23 свидетельствуют о том, что самые первые секреторные отделы обеих желез представляют собой выпячивания стенки уже существующего к 16-му дню протока, имеющего свободный просвет. Еще отчетливее эти свободные и широкие протоки видны на рисунках 28 – 32, относящихся к 17-му дню эмбриогенеза.

Подобные стадии развития слезной железы предлагает рассматривать А.Н. Иванец (1974) в эмбриогенезе человека. Первая стадия также обозначается как стадия закладки органа: у эмбриона 35 мм т.к.д. появляется одна железистая почка, а у эмбриона 40 мм т.к.д. их становится четыре. Эпителиальными тяжами они соединяются с областью свода конъюнктивного мешка. Вторая стадия – формирование протоков и концевых элементов – охватывает период, в течение которого теменно-копчиковая длина увеличивается от 50 до 90 мм. В это время нарастает количество железистых почек, выдвигающихся из стенок протоков. Стадия формирования долей железы (у эмбрионов до 170 мм т.к.д.) состоит в том, что железистые элементы начинают сближаться, формируя доли. Затем начинается последняя, четвертая, стадия – стадия формирования долек, продолжающаяся до периода новорожденности.

Поскольку, как было отмечено выше, мы наблюдаем образование открытых, свободных, протоков сразу же после стадии первичной закладки, эпителиальной почки, такое описание стадий не может быть нами принято. Нам представляется, что канализация главных протоков происходит одновременно с выдвиганием из их стенок новых почек, имеющих вначале шаровидную форму, а в дальнейшем дифференцирующихся на альвеолу и проток. Нарастание числа таких концевых отделов обусловлено появлением новых выпячиваний из стенок этих последних протоков, у которых просвет и толщина стенок увеличиваются. В результате такого древовидного

ветвления протоков формируется на всем протяжении эмбриогенеза (и в постнатальном периоде) дольчатая структура желёз.

Важными показателями степени созревания органа являются величина клетки, ее ядра и соотношение их объемов.

К 17-му дню эмбрионального развития ацинарные клетки гардеровой железы мало дифференцированы, более 50% из них находятся на стадиях деления, а другие отличаются небольшими размерами и относительно крупным ядром. Далее происходит быстрый рост объема цитоплазмы при менее выраженном увеличении ядра, отчего, начиная с 18-го дня объем цитоплазмы начинает преобладать, а с 20 дня величина ядерно-цитоплазматических отношений стабилизируется.

Подобная картина, но смещенная вправо на одни сутки, наблюдается и при анализе динамики изменения размеров ацинарных клеток слёзной железы белой крысы с 17 по 21 дни эмбриогенеза.

Описанные выше особенности развития зачатков слёзной и гардеровой желёз белой крысы, а также динамика изменений их размеров и ядерно-цитоплазматических отношений позволяют нам различать три стадии в этом процессе: 1) **закладки зачатков желёз**, охватывающую 15-ый - 17-ый дни, когда появляются зачатки желёз, формируются их зачаточные протоки, а на дистальных концах последних образуются первичные ацинусы, состоящие из мелких мало дифференцированных клеток, большинство из которых находится в состоянии митоза; 2) **раннего органогенеза желёз** (18-ый и 20-ый дни): происходит быстрое увеличение объема и числа секреторных отделов желёз, резко возрастает объем цитоплазмы, уменьшаются ядерно-цитоплазматические отношения, резко сокращается количество делящихся клеток, а ядра большинства ацинарных клеток занимают базальное положение; 3) **окончательного органогенеза** (21-ый день эмбрионального развития): прекращается увеличение объема цитоплазмы, стабилизируются ядерно-цитоплазматические отношения, завершается процесс деления клеток, ядра во всех клетках располагаются у основания.

Динамика информационных характеристик ацинарных клеток гардеровой железы в период с 17-го по 21-ый дни эмбриогенеза в целом соответствуют выделению указанных выше стадий: с 18-го дня по 20-ый резко возрастает упорядоченность и снижается энтропия, гетерогенность системы, причем к 21-му дню показатели стабилизируются. Рассматриваемые показатели слёзной железы изменяются сходным образом

С учетом анализа информационных характеристик изложенное выше разграничение стадий развития слёзной и гардеровой желёз представляется нам наиболее обоснованным. Почти полное совпадение их временных пределов с теми, что выявлены Е.А. Макеевой применительно к околоушной слюнной железе, свидетельствует о том, что все эти железы проходят одни и те же стадии, с той только разницей, что слёзная и гардерова железы задерживаются в начале своего развития на сутки и не завершают формирование к концу эмбрионального периода.

Наши наблюдения отличаются от представленных в литературе

сведений о сроках появления и о структуре первоначального зачатка слёзной и гардеровой желез крысы, а также о стадиях развития ее паренхимы.

Стадии развития соединительнотканной стромы и кровеносных сосудов слёзной и гардеровой желез крысы

По данным литературы (А. Брусилловский и Е. Шаповалова, 1991), источником развития стромы и формирующейся капсулы слёзной железы человека является дифференцирующаяся глазная мезенхима: у зародышей 16 мм длины вокруг наружного угла верхнего века наблюдается уплотнение мезенхимных клеток, которое в дальнейшем дифференцируются в строму слёзной железы, о чем свидетельствует характерная трансформация ядер и изменение формы клеток, а у зародышей 60 суток начинается образование гликозаминогликанов и коллагеновых волокон, что говорит о превращении мезенхимы в эмбриональную соединительную ткань.

В развитии стромы железы А.Н. Иванец (1974) выделяет три стадии: 1) клеточную – наиболее раннюю фазу в развитии мезенхимных структур соединительнотканного остова слёзной железы; 2) клеточно-волокнистую, характерную для эмбрионов 70—105 мм т.к.д.; и 3) волокнисто-клеточную (у плодов 117 мм т.к.д., и до периода новорожденности). Как видно, временные границы этих стадий не совпадают с границами стадий развития паренхимы желез.

По нашим данным, появление первоначальных зачатков слёзной и гардеровой желез сопровождается специфической реакцией мезенхимы в виде слабо выраженного уплотнения в расположении ее клеток, а также в изменении формы последних: они становятся веретенообразными и располагаются большим диаметром вдоль края почки железы.

Дальнейшее развитие стромы желез совпадает в основных характеристиках с отмеченными выше стадиями развития их паренхимы. Так, на 17 день вокруг зачатка гардеровой железы определяется 3 - 4 слоя таких клеток, причем вокруг каудального конца ее зачаточного протока и первичных секреторных отделов мезенхима уплотнена в меньшей степени, чем вблизи зачатков слёзной железы. К 18-му дню вокруг зачатка гардеровой железы наблюдается слегка уплотненная мезенхима, тогда как строма слёзной железы представлена формирующейся соединительной тканью, элементы которой располагаются вокруг протоков и концевых секреторных отделов преимущественно концентрически. В ней уже отмечается небольшое количество коллагеновых волокон. На 19-ый день мезенхима, окружающая зачаток слёзной железы, местами уплотняется, так что на некоторых участках формируется капсула железы. В области же зачатка гардеровой железы мезенхима умеренно уплотнена только в непосредственной близости от секреторных ацинусов железы, а в других местах ее реакция на развитие железы не видна, признаки формирования капсулы органа отсутствуют, но одновременно формируются соединительнотканнные структуры внутри железы.

На 20-ый день эмбрионального развития суммарная площадь секре-

торных отделов первичной дольки слёзной железы составляет в среднем 74% площади ее профиля, а остальную часть объема первичной дольки занимают протоки секреторных отделов, окутанные соединительной тканью и формирующие систему протоков внутри первичных долек. Площадь профиля верхней доли этой железы равна 3 — 4 мм², а площади входящих в ее состав профилей вторичных долек превышают в сумме 40%. Между вторичными дольками располагаются широкие прослойки соединительной ткани.

Несмотря на выраженное увеличение объема гардеровой железы к этому дню, до 70% площади ее профиля на разных срезах занимает соединительная ткань, содержащая отдельные коллагеновые волокна и множество кровеносных сосудов.

К последнему дню пренатального периода соотношение объемов секреторной части слёзной железы и ее соединительнотканной стромы заметно не меняется.

Гардерова железа, несколько увеличившись в эти два дня в размерах, далеко не достигает окончательной величины, занимая только малую часть глазницы, причем в ее объеме соединительная ткань, разделяющая доли и дольки, составляет не менее 50%. Хотя за последние сутки доля соединительной ткани в объеме как слёзной, так и гардеровой желез уменьшилась, она остается значительно выше, чем в постнатальном онтогенезе.

В окружающей зачаток глазного яблока мезенхиме уже на 15 день видны многочисленные сосудистые островки и первичные кровеносные сосуды. В их дальнейшем развитии у человека А.Н. Иванец (1974) различает несколько стадий: 1) бессосудистая (эмбрионы 35—40 мм т.к.д.) характеризуется появлением одиночных ангиобластов в соединительнотканых закладках слёзной железы; 2) образования сосудистых островков и первичных капилляров (эмбрионы 50—105 мм т.к.д.); 3) формирования сосудистой системы, охватывающая вторую половину утробного периода развития и далее продолжающаяся у новорожденных. В это время, по мнению автора, происходит выделение магистральных артерий, нарастает число порядков ветвей и формируется сосудистое русло дольки слёзной железы в виде артериального клубочка.

Те картины, которые видны на изученных нами препаратах, позволяют согласиться с таким выделением стадий развития кровеносных сосудов рассматриваемых желёз, но, в аспекте стоящих перед нашим исследованием задач, важно отметить, что у крысы бессосудистая стадия приходится на 15-ый - 17-ый дни внутриутробного развития, когда и паренхима и строма обеих желез проходят стадию закладки зачатков.

Уже на 18-ый день вблизи структур зачатков желёз прослеживаются заполненные эритроцитами тонкостенные сосуды. На протяжении трёх дней, соответствующих стадии раннего органогенеза желёз, в уплотненной мезенхиме вокруг желёз увеличивается число и плотность кровеносных капилляров, однако сама сеть сосудов не связана со строением зачатков.

Только на 20-ый день между секреторными отделами железы выстраивается сеть капилляров, лишь некоторые из которых располагаются дугообразно вблизи ацинусов.

Наконец, на 21-ый день, когда начинается стадия окончательного органогенеза желёз, сети кровеносных сосудов начинают коррелировать с системой протоков желез, но еще нет капилляров, прилежащих к секреторным ацинусам, как это наблюдается у взрослой крысы.

Следовательно, преобразования соединительно-тканной стромы слёзной и гардеровой желёз, а также их кровеносных сосудов тесно увязаны с теми событиями, которые происходят с паренхимой желёз и принимают такую форму, которая соответствует стадиям развития последней. Полученные нами данные позволяют утверждать, что в развитии сосудистого русла слёзной и гардеровой желез белой крысы выделяются три стадии: а) прорастания кровеносных капилляров в глазную мезенхиму (14 — 17-ый дни), б) формирования равномерной капиллярной сети в области зачатков слёзной и гардеровой желез (18 — 20-ый дни), в) формирования органоспецифичного сосудистого русла (начинается на 21-ый день). Соотношение капиллярного русла с секреторным аппаратом железы, характерное для взрослого организма, устанавливается уже в постнатальном периоде.

Сроки появления зачатков и стадии развития тройничного и крылонёбного узлов и краниального узла симпатического ствола

Многочисленными исследованиями доказано (F. Keibel, 1911; Н.В. Киселев, 1936; E.J. Cowgil, 1942; P. Michalic, 1940; и D. Jones, 1945; E. Deery, 1931; A. Kuntz, 1953; и многие др.), что узлы автономной нервной системы, в том числе ресничный, крылонёбный, ушной и поднижнечелюстной, состоят из нейронов, мигрирующих из нервной трубки. А.Г. Кнорре и Л.В. Суворова (1984) утверждают, что дифференцировка первых нейробластов ганглиев предшествует или совпадает по времени с появлением первых нервных волокон, и закладка автономного узла образуется элементами, мигрировавшими и примешавшимися к мезенхиме до появления волокнистых путей. Для исходных клеток ганглиев, подчёркивают авторы, нет волокнистого пути, по которому они смещались бы до нервного зачатка. Однако из имеющихся публикаций не ясно, какие волокнистые пути имеются в виду: уже проросшие нервные волокна или что-то иное.

На изученных нами срезах уже на 14-ый день эмбрионального развития видны волокнистые пути, выдвигающиеся со стороны центральной нервной системы и предшествующие выселению нейробластов чувствительных узлов спинномозговых и некоторых черепных нервов. Эти пути построены, по нашим данным, из нейроглии. На 15 и 16-ые сутки зачаточным корешком, имеющим волокнистую структуру и содержащим небольшое количество хорошо контурированных веретенообразных ядер связан с мозгом зачаток тройничного узла. В это же время от узла на периферию отходят зачатки глазного, верхне- и

нижнечелюстного нервов, такого же глиального строения. Так же построены и симпатический ствол, и отходящая от переднего полюса краниального симпатического узла ветвь, следующая вдоль зачаточной внутренней сонной артерии. То же самое можно сказать и о зачатке крылонёбного узла.

Сопоставляя собственные наблюдения с имеющимися в литературе сведениями (R. Hardy, R. Reynolds, 1993; R.B. Norgen, R. Brackenbery, 1993; O.K. Ronnekleiv, J.A. Resko, 1990) о тесной связи миграции нейробластов в эмбриогенезе с нейрональными и нейроглиальными клеточными молекулами адгезии, которые обнаруживаются в предшественниках как астроцитов, так и олигодендроглиоцитов, мы приходим к заключению, что нейробласты мигрируют вдоль путей, заранее оформленных нейроглиальными клетками, которые затем превращаются в леммоциты. Вдоль этих же путей в дальнейшем прорастают преганглионарные и постганглионарные аксоны автономных узлов, а также центральные и периферические отростки нейронов чувствительных узлов. Такие пути-предшественники необходимы, вероятно, потому, что нервные волокна не могут прорасти сквозь уже сформированную волокнистую соединительную ткань, а созревание нейронов, появление у них отростков происходит позже, чем образуется такая ткань.

По нашим данным, первоначально зачатки тройничного и краниального шейного узла симпатического ствола появляются на 15-ый день эмбрионального развития. Составляющие их клетки, размером в среднем $7,5 \pm 0,25$ мкм, шаровидной формы и не имеют отростков. Относительно крупные ядра занимают почти весь профиль клетки. Зачаток крылонёбного узла, состоящий из таких же круглых клеток с большим ядром, как тройничный и краниальный симпатический узлы, появляется на 16-ый день. На 17-ые сутки эмбрионального периода все эти узлы по-прежнему состоят из мелких шаровидных клеток, диаметром в среднем $10,74 \pm 0,31$ мкм, без отростков. Их цитоплазма-ядерные отношения равны в среднем $0,93 \pm 0,01$. На 18-ый и 19-ый день клетки изучаемых узлов и их ядра увеличились, так что цитоплазма-ядерные отношения достигли в среднем $3,15 \pm 0,25$. Помимо увеличения размеров узлов и составляющих клеток, в эти дни наблюдается появление небольшого количества нервных волокон в их связях. К 20-му дню в изучаемых узлах почти все нейроны снабжены отростками, а их цитоплазма-ядерные отношения составляют в среднем $4,50 \pm 0,04$. В веществе слёзной и гардеровой желез выявляются пучки нервных волокон в соединительнотканых прослойках.

На основании изложенного 15-ый и 17 дни мы определяем стадией формирования зачатков изучаемых нервных узлов, 18-ый и 19-ый дни — стадией дифференцировки зачатка, т.е. стадией начального органогенеза, когда происходит рост нейробластов и их переход в стадию нейронов. Последние два дня эмбрионального развития обозначаем стадией окончательного органогенеза, поскольку в это время происходит появление отростков у нейронов, формируется соединительнотканная строма и сосудистая

сеть узлов.

Подтверждение нашей позиции мы находим в публикации А.В. Кузина, Ю.Г. Васильева, В.М. Чучкова и Т.Г. Шороховой (2004), указывающей, что у крысы в ядрах тройничного нерва на 15-ый и, в большей степени, на 17-ый день эмбрионального развития располагаются нейробласты с короткими отростками, т. е. созревание нейронов происходит довольно поздно.

Анализируя динамику ядерно-цитоплазматических отношений у нейронов ряда узлов, Б.А. Слука (1983) у человеческого эмбриона различает три стадии: вероятностную (нейробласт), вероятностно-детерминированную (нейрон в стадии роста) и детерминированную (нейрон в стадии созревания). Оценивая с этой точки зрения различаемые нами стадии развития узлов головы, мы можем соотнести стадию формирования зачатков изучаемых нервных узлов со стадией дифференцировки нейронов — стадии нейробласта (вероятностной, по Б.А. Слука). Следующие два дня, по классификации Б.А. Слука, соответствуют стадии роста нейронов (вероятностно-детерминированной), а последние два дня — стадии созревания нейрона (детерминированную, по Б.А. Слука).

Выводы

1. В развитии слёзной и гардеровой желез белой крысы выделяются три стадии: а) закладки зачатка железы (16 — 18 сутки), б) раннего органогенеза зачатка железы (19 — 20 дни), в) окончательного органогенеза (21 сутки).
2. Нейроглиальные волокнистые пути формируются к 14-ому дню и предшествует развитию тройничного, крылонёбного и переднего шейного узла симпатического ствола их центральных и периферических связей у белой крысы.
3. В развитии тройничного, крылонёбного и переднего шейного узла симпатического ствола белой крысы прослеживаются три стадии: а) образования зачатка (16 — 18 дни), б) раннего органогенеза (18— 20-ый дни), в) окончательного органогенеза (21-ый день).
4. Сосудистое русло слёзной и гардеровой желез белой крысы проходит в своем развитии три стадии: а) образования превазонов (14 — 17-ый дни), б) равномерной капиллярной сети в области зачатков слёзных желез (18 — 20-ый дни), в) формирования органоспецифического сосудистого русла (начинается на 21-ый день).
5. Временные границы стадий развития паренхимы гардеровой и слёзной желез, их стромы и путей иннервации и кровоснабжения совпадают, но развитие каждой из этих структур происходит независимо от других компонентов железы.
6. Переход из одной стадии развития желёз и нервных узлов сопровождается изменением информационных и статистических характеристик ядерно-цитоплазматических отношений в их клетках.

Практические рекомендации

Основные теоретические положения работы рекомендуется ввести в лекционный курс и содержание практических занятий на кафедрах анатомии человека, гистологии и эмбриологии, нервных болезней, глазных болезней.

Целесообразно рассмотреть развитие других крупных желез, таких, как поднижнечелюстная, подъязычная и поджелудочная с целью выявления причинно-следственных связей, направляющих преобразование их паренхимы, стромы и путей кровоснабжения и иннервации.

Список публикаций по теме диссертации

1. Аллямова Л.М., Невский М.С., Горская Т.В., Макеева Е.А. Морфологические особенности тройничного узла и верхнего шейного узла симпатического ствола белой крысы на 21-ый день эмбрионального развития. URL:<http://www.econf.rae.ru/article/4433/> (дата обращения: 18.06.2009)
2. Аллямова Л.М., Невский М.С., Горская Т.В., Макеева Е.А. Особенности эмбрионального развития тройничного узла белой крысы URL:<http://www.econf.rae.ru/article/4438/> (дата обращения: 22.06.2009)
3. Аллямова Л.М., Невский М.С., Макеева Е.А., Цыбулькин А.Г., Горская Т.В. Стадии эмбрионального развития околоушной слюнной железы и путей ее иннервации и кровоснабжения у белой крысы //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.- 2010.-№9.-С. 94-96.
4. Аллямова Л.М., Невский М.С., Цыбулькин А.Г., Горская Т.В., Макеева Е.А. Начальные этапы развития слюнных и слезных желез белой крысы //Фундаментальные исследования.-2011.- №9 (Ч.3).- С. 550-552.
5. Аллямова Л.М., Невский М.С., Макеева Е.А. Стадии эмбрионального развития тройничного узла белой крысы. //Морфология.- 2011.- Т.140, N1.- 43 с.
6. Аллямова Л.М. Стадии эмбрионального развития основной слезной железы белой крысы. // Морфология. - 2011. -Т.140, N1. - 33 с.

Аллямова Ляйля Мансуровна (Россия)

Особенности кровоснабжения

и иннервации слёзной и гардеровой желёз белой крысы в эмбриогенезе

В работе представлены результаты изучения эмбрионального развития слёзной и гардеровой желёз белой беспородной крысы. Установлено, что в развитии паренхимы, соединительнотканной стромы и кровеносных сосудов железы выделяются три стадии, каждой из которых соответствуют определенные стадии развития и формирования, а также тройничного и крылонёбного узлов и переднего шейного узла симпатического ствола. Только последняя, третья, стадия характеризуется начинающей функционировать паренхимой, зрелой соединительнотканной стромой, органоспецифичной сосудистой сетью и наличием в железе нервных волокон. Одним из объективных оснований для выделения стадий развития может быть информационный анализ ядерно-цитоплазматических отношений в ацинарных клетках железы и в нейронах нервных узлов.

Allyamova Lyaylya Mansurovna (Russia)

The Particularities of blood supply and innervation of Garder's and lachrymal glands white rat during embrionic development

Results of the investigation of the prenatal development of the Garder's and lachrymal glands of a white not purebred rat are presented in work. It Is Installed that in development of the parenchyma, of connective tissue stroma and blood vessels stand out three stages, each of which correspond to the certain stage of the development and shaping as well as trigeminal and pterygopalatin ganglions and front cervical ganglion sympathetic stem. Only last, the third, stage is characterized beginning function parenchyma, mature connective tissue stroma, specifically vascular network and presence in glands of the nervous filaments. One of the objective reasons for separation stage developments can be an information analysis of the nucleo-cytoplasmatic relations in acinus cells of gland and in neuron of the nervous ganglions.