

На правах рукописи



**Макеева**

**Екатерина Александровна**

**РАЗВИТИЕ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ,  
ПУТЕЙ ЕЕ ИННЕРВАЦИИ И КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ**

14.03.01 - Анатомия человека

АВТОРЕФЕРАТ

ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ  
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Москва, 2010

14 ОКТ 2010

Работа выполнена на кафедре анатомии человека ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»

**Научный руководитель**

доктор медицинских наук, профессор  
**Цыбулькин Александр Григорьевич**

**Официальные оппоненты:**

академик РАМН,  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Боголепов Николай Николаевич,**  
Научный центр неврологии РАМН

доктор медицинских наук,  
профессор

**Этинген Лев Ефимович**  
1-й Московский государственный  
медицинский университет им. И.М. Сеченова

**Ведущая организация: ГОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия»**

Защита диссертации состоится “ 20 ” У 2010 г. в \_\_\_\_\_ час

на заседании диссертационного совета Д 212.203.10 при Российском университете дружбы народов по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского университета дружбы народов по адресу 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 6.

Автореферат разослан “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2010 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 212.203.10  
доктор медицинских наук, профессор

Н.В. Ермакова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Изучение эмбриогенеза любого органа имеет чрезвычайное значение для понимания его строения, а вместе с ним функционирования, развития патологических процессов, возникновения вариантов и пороков. К настоящему времени собран значительный материал о пороках развития околоушной слюнной железы. Описаны такие пороки, как аплазия (Афанасьев В.В. и Абдусаламов М.Р., 2008), дистопия (Опокин А.А., 1912, и мн. другие), гетеротопия в верхние отделы шеи с образованием слюнных свищей (Goodman R. et all., 1981, и др.), гетеротопия долек железы в гортань (Чумаков Ф.И. и Авдеева Г.А., 1982), дистопия долек железы в области спинки языка (Афанасьев В.В. и Абдусаламов М.Р., 2008). Дольки околоушной железы могут проникать также в область бифуркации общей сонной артерии (Gudbrandsson F. et all., 1981), в толщу нижней челюсти (Araich M. et Brode H., 1959), в ткань головного мозга (Cury B., 1982) и даже в область гениталий (Marwah S., 1980) и прямой кишки (Weitzner S., 1983).

Возможно, кроме того, смещение всей железы за пределы ее обычного анатомического расположения или смещение устья, расширения или стриктуры протоков, дивертикулы протоков (Афанасьев В.В., 1983; Афанасьев В.В. и Абдусаламов М.Р., 2008), а также удвоение протока (Золотко Ю.Л., 1960) и анастомоз между околоушным и подчелюстным протоками (Genry L. и Krc C., 1970).

В ходе эмбриогенеза существуют некоторые критические периоды, когда развивающийся организм наиболее подвержен влиянию вредоносных факторов (Светлов П.Г., 1958, 1966, 1978; Degenhardt К.Н., 1965; Корочкин Л.И., 1966; Biesold, 1979, и др.). При этом Леонтьук А.С. (1979) и Слука Б.А. (1983) полагают, что такими критическими периодами являются состояния перехода из одной стадии развития в другую, когда прежние механизмы регуляции исчерпали себя, а новые еще не достигли необходимого уровня развития.

Учитывая это обстоятельство, целесообразно в ходе изучения эмбриогенеза выявлять стадии развития, и это тем более важно, зная соответствие этих стадий срокам внутриутробного развития у человека и ряда млекопитающих, можно с известной долей осторожности переносить результаты исследований с животных на человека.

Принимая во внимание, что разные ткани могут иметь неодинаковые по времени стадии развития, важно исследовать развитие не только паренхимы органа, но и его стромы, путей его иннервации и васкуляризации.

В настоящее время имеются отдельные наблюдения, касающиеся развития околоушной железы человека и некоторых млекопитающих (Исламбеков Р.К., 1955; Фалин Л.И., 1963; Кричевская И.Е., 1969; Олешкевич А.Т., 1975 и др.), которые отмечают наличие определенных стадий в этом процессе. Вместе с тем известно, что формирование органа происходит в связи с организацией его нервного и сосудистого аппарата.

Развитие ушного узла, осуществляющего парасимпатическую иннервацию околоушной железы, рассмотрено Kuntz A. (1920), Жаботинским Ю.М. (1937), Мелехиным Г.П. (1953), Ивановым Г.Ф. (1957), Eneroth С.М. (1969), Голубом Д.М. (1970) и др. При этом высказываются противоположные точки зрения о сроках

закладки узла и источников его происхождения (Мелехин Г.П., 1957; Шкурко В.И., 1963; Пентешина Н.А., 1965; Gienc J. и Kuder T., 1983; Кнорре А.Г., Суворова Л.В., 1984 и др.). По существу, выяснение источников, дающих начало развитию нервных узлов, в том числе ушного узла, и составляло основную задачу упомянутых исследований, в то время как соответствие структуры нервного аппарата стадиям развития железы в имеющихся руководствах (Kuntz A., 1953; Иванов Г.Ф., 1957; Гемонов В.В., Лаврова Э.Н., 2002; Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н., 2005; и др.) и в оригинальных исследованиях не отображено. Что же касается артерий, питающих эту железу, то их эмбриогенезу не уделено достаточного внимания, хотя эти артерии должны сопровождаться симпатическими волокнами, которые обеспечивают иннервацию железы, минуя ушной узел (Цыбульский А.Г., Колесников Л.Л., Майоров Л.А., 1994; Цыбульский А.Г., Рыльская О.В., 1998; Цыбульский А.Г., Полойко Т.В., 2000; и др.).

Отсутствие комплексных данных о развитии околоушной железы, учитывающих развитие ее сосудов и нервов, определяет, на наш взгляд, актуальность предпринятых нами исследований, в русле республиканской темы «Закономерности морфогенеза».

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:**

Охарактеризовать формы соответствия структуры сосудистого и нервного аппарата околоушной слюнной железы стадиям развития ее паренхимы.

### **В ходе работы решены следующие задачи:**

1. Изучено эмбриональное развитие околоушной слюнной железы белой крысы: источники ее формирования, стадии структурной организации и начало проявления секреторных функций.
2. Изучены стадии формирования тройничного, ушного и переднего шейного узла симпатического ствола белой крысы, созревания нейробластов и нейронов в них.
3. Изучено строение внутриорганный сосудистого русла околоушной слюнной железы крысы, в периоды, соответствующие разным этапам эмбриогенеза железы.
4. Изучены информационные характеристики ядерно-цитоплазматических отношений ацинарных клеток зачатка околоушной железы и клеток зачатков нервных узлов.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Получены новые данные об источниках формирования, времени появления и структуре первоначального зачатка околоушной слюнной железы, а так же о сроках появления ее секреторных отделов различной локализации; выявлены и уточнены определенные временные стадии в динамике развития органа; уточнено начало проявления неспецифических секреторных функций.
2. Выделены и уточнены стадии в процессе органогенеза тройничного, ушного и переднего шейного узла симпатического ствола белой крысы; установлено их соотношение со стадиями формирования околоушной железы.
3. Впервые получены данные, позволяющие утверждать, что нейролемма предопределяет пути, по которым происходит миграция пронеуробластов и, в дальнейшем, прораствание отростков нервных клеток в периферической нервной системе.

4. Выделены и уточнены стадии развития сосудистого русла околоушной слюнной железы крысы, выявлена их временная связь со стадиями формирования околоушной железы.

5. Впервые констатировано, что околоушная слюнная железа, пути ее иннервации и кровоснабжения развиваются по сходящимся траекториям, которые совмещаются в их последней, третьей, стадии развития, когда формируется орган с его паренхимой и стромой.

6. Установлено, что информационные характеристики ядерно-цитоплазматических отношений ацинарных клеток зачатка околоушной железы и клеток зачатков нервных узлов соответствуют выявленным стадиям развития данных анатомических образований.

### **ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ**

Полученные сведения о стадиях эмбрионального развития околоушной слюнной железы крысы, ее нервного и сосудистого аппаратов по новому освещают некоторые общebiологические вопросы морфогенеза и вносят определенный вклад в изучение закономерностей органогенеза, соотношения развития различных тканевых структур, формирующих единый орган, сочетающий в себе паренхиму, строму, пути васкуляризации и нервной регуляции. Результаты исследования, вероятно, могут быть полезны в практической медицине для понимания причин проявления индивидуальных особенностей строения околоушной слюнной железы, появления пороков ее развития, а также для уточнения механизмов развития патологических процессов, затрагивающих околоушную слюнную железу и методов их терапии.

Результаты исследования могут быть использованы в учебном процессе в кафедрах анатомии человека, гистологии, нервных болезней, а также в кафедрах стоматологического профиля.

### **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:**

1. Околоушная слюнная железа, пути ее иннервации и кровоснабжения развиваются по сходящимся траекториям, которые совмещаются в их последней (третьей) стадии развития, когда формируется орган с его паренхимой и стромой.

2. Развитию тройничного, ушного и переднего шейного узла симпатического ствола белой крысы предшествует формирование нейроглиальных волокнистых путей (14-ый день).

3. Информационный анализ динамики ядерно-цитоплазматических отношений в клетках секреторных отделов зачатков железы, тройничного и ушного узлов и переднего узла симпатического ствола является объективным основанием для разграничения стадий их развития.

### **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>), "Общие закономерности морфогенеза, эмбриогенеза и онтогенеза человека и животных"(URL <http://www.econf.rae.ru/article/4438>), (URL <http://www.econf.rae.ru/article/4433>), "Методы и аппаратура в морфологии человека и животных"(URL <http://www.econf.rae.ru/article/4476>), (URL <http://www.econf.rae.ru/article/4423>), на V Общероссийской научной конференции «Актуальные вопросы науки и образования и весенней сессии РАЕ» 13-15 мая 2009,

г. Москва, на международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в медицине», 13-20 октября 2009, Франция (Париж), на VI Всероссийском съезде анатомов, гистологов и эмбриологов, 23 - 26 сентября 2009, г. Саратов, на III Общероссийской научной конференции "Фундаментальные и прикладные исследования в медицине" 22-25 сентября, 2010, г. Сочи, а также на межкафедральной конференции кафедры анатомии человека Московского государственного медико-стоматологического университета и кафедры гистологии и эмбриологии Российского Государственного Медицинского Университета 24 июня 2010 г.

Материалы диссертации используются в учебном процессе в кафедре анатомии человека МГМСУ.

### **ПУБЛИКАЦИИ**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 2 - 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 181 страницах, текст иллюстрирован 49 рисунками, и 35 таблицами. Указатель литературы содержит 238 источников, в том числе 169 отечественных и 69 зарубежных. Весь материал, представленный в диссертации получен, обработан и проанализирован лично автором.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИСЛЕДОВАНИЯ**

Работу проводили на эмбрионах белой беспородной крысы сроком от 14 до 21 дня беременности, а также на новорожденных крысятах (1-е сутки) и взрослых 3-х месячных крысах (всего 260 объектов). Для получения общей картины развития околушной слюнной железы, тройничного и ушного узлов и переднего шейного узла симпатического ствола крысы эмбрионы (по 5 объектов на каждый день) выделяли после усыпления самки передозировкой эфирного наркоза и фиксировали в жидкости Боуэна. После фиксации объекты заливали в парафин и готовили серии срезов в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. Срезы изучали под микроскопом при увеличении от 4x10 до 100(с иммерсией)x10 и фотографировали цифровой камерой Olympus, которую соединяли с микроскопом штативом собственной конструкции или адаптером также собственной конструкции (подана заявка на усовершенствование). Некоторые серии срезов были использованы для построения объемных реконструкций по разработанному нами методу (подана заявка на усовершенствование).

**Таблица 1****Распределение материала по срокам эмбрионального развития и методам исследования**

Срок в сут.	Гематоксилин-эозин	Окраска по Маллори	Фосфовольфрамовый гематоксилин	Импregnация серебром по Бильшовскому	Крезил-виолет по Фоксу	Муцикармин	Альциановый синий рН 2,5	Альциановый синий рН 2,5 ШИК-реакция (PAS)	Всего
14	5	5	5	5	5				25
15	5	5	5	5	5				25
16	5	5	5	5	5				25
17	5	5	5	5	5				25
18	5	5	5	5	5				25
19	5	5	5	5	5		-		25
20	5	5	5	5	5	5	5	5	40
21	5	5	5	5	5	5	5	5	40
Новорожд						5	5	5	15
Половозрел						5	5	5	15
Итого	40	40	40	40	40	20	20	20	260

Для стандартного окрашивания соединительной ткани, выявления коллагеновых и ретикулярных волокон, хряща, кости был использован метод Маллори. Для изучения развития тройничного и ушного узлов, а также переднего шейного узла симпатического ствола, для выявления нейробластов и нейронов проводили импregnацию нитратом серебра по методу Бильшовского-Грос в модификации Б.И. Лаврентьева. Надежным показателем степени созревания нейронов является характеристика зернистой базофильной субстанции, и с этой целью нами применен метод окраски крезилвиолетом по Фоксу. Для окраски нейроглии применяли фосфовольфрамовый гематоксилин. Выявление ферментов в клетках околоушной слюнной железы проводили у эмбрионов 18 - 20-го дней, у новорожденных крысят на 1 сутки после рождения, а также у половозрелых 3-х месячных крыс производили муцикармином и альциановым синим рН 2,5, а также альциановым синим рН 2,5 ШИК реакция (PAS).

Распределение материала по срокам эмбрионального развития и методам исследования представлены в таблице 1.

Для клеток формирующихся секреторных отделов околоушной слюнной железы и для клеток изучаемых нервных узлов измеряли диаметр клетки и ядра и определяли 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. В ходе исследования на всех стадиях эмбрионального развития и у новорожденных крысят производили также подсчет митозов из расчета на 100 клеток на каждый срок. Все полученные цифровые данные подвергались вариационной и альтернативной статистике (Автандилов Г.Г., 1990). Определяли минимальные и максимальные значения численных показателей для каждого срока развития, среднюю арифметическую, среднее квадратичное отклонение, ошибку средней арифметической и показатель достоверности. 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. Показатель избыточности получали по формуле  $R = (1 - H/H_{\max}) \cdot 100$

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

Для всех расчетов использовали компьютерную программу Open org. Calc.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ**

### ***Особенности развития околоушной слюнной железы крысы и возможности выделения стадий в этом процессе.***

Немногочисленные данные литературы сходятся на том, что самая ранняя закладка околоушной железы выглядит как незначительное утолщение эпителия боковой стенки ротовой полости. У крысы это происходит на 14 день эмбрионального развития (Кричевская И.Е., 1967; 1969) или на 16 день (Шубникова Е.А. и Чунаева М.З., 1966).

Наши наблюдения позволяют утверждать, что на 14 день внутриутробного развития зародыш крысы находится на т. н. «глоточной стадии» (Ballar, 1971, 1976), когда формируются жаберные дуги. У человека эта стадия приходится на 20 - 24 день эмбрионального развития (Gray's Anatomy, 1995). В это время первичная ротовая бухта ограничена верхне- и нижнечелюстными отростками первой жаберной дуги, мозговым пузырем и сердечным выступом и еще не имеет боковой стенки (щеки). Первые признаки формирования околоушной слюнной железы у зародыша белой крысы нами констатируются на 15-ый день эмбрионального развития, когда начинается период бурного, взрывоподобного преобразования плода.

Все авторы, изучавшие органогенез слюнных желез (Исламбеков Р.К., 1951; Герловин Е.Ш., 1957, 1961; Schymanska Z., 1963; Кричевская И.С., 1966, 1972; Шубникова Е.А., Погодина Л.С. и Сухова Г.С., 1976 и др.), сообщают, что на раннем этапе их развития происходит образование сплошных тяжей эпителиальных клеток эктодермального происхождения и разрастание их в подлежащую мезенхиму, затем в тяжах появляются просветы, а далее происходит специфическая дифференцировка эпителия концевых отделов и протоков.



На наших препаратах видно, что на 15-ый день эмбрионального развития в тканях формирующейся щеки появляется эпителиальный тяж, который образуется в результате закрытия щели, разделявшей верхне- и нижнечелюстные отростки первой жаберной дуги. При этом изначально в краниальной части зачаточного околоушного протока сохраняется открывающийся в ротовую полость просвет. Стенку части зародышевого протока, имеющей просвет, характеризует многослойное строение. Кaudальная часть зачаточного протока, в которой еще не открылся просвет, пролегает в виде цепочки эпителиальных клеток, достигая зачатка внутреннего уха.

Эти наши наблюдения отличаются от представленных в литературе сведений о сроках появления, источниках формирования и структуре первоначального зачатка околоушной слюнной железы.

На 16-ый день можно констатировать формирование околоушного сосочка на краниальном конце зачаточного околоушного протока и появление секреторной части железы в виде небольших первичных ацинусов шаровидной или овальной формы у его каудального конца. Клетки, составляющие первичные ацинусы, представлены двумя группами: одни располагаются одним слоем по периферии ацинуса и почти все находятся в состоянии митотического деления, другие заполняют ограниченное первой группой клеток пространство, имеют преимущественно шаровидную форму и центрально расположенное ядро.

Диаметр такой клетки в среднем равен  $7,54 \pm 0,25$  мкм, а диаметр ядра -  $6,8 \pm 0,13$  мкм. Ядерно-цитоплазматические отношения в этих клетках констатируются в пределах от 1,85 до 4,3 (в среднем  $2,6 \pm 0,06$ ), тогда как по мнению Кричевской И.С. (1969), данный показатель на ранних стадиях эмбриогенеза равен 1,28 - 1,8. Эта величина и центральное расположение ядра характеризуют ацинарные клетки как мало дифференцированные.

На 17-ый день эмбрионального развития отмечается увеличение диаметра просвета зачаточного протока и дихотомическое деление его каудального конца на зачатки вторичных протоков. На последних появляются новые первичные секреторные отделы железы. Клетки секреторных отделов, ставшие более многочисленными, характеризуются диаметром, в среднем,  $9,6 \pm 0,25$  мкм, а величина ядра по прежнему равна в среднем  $6,8 \pm 0,38$  мкм, так что ядерно-цитоплазматические отношения в этих клетках составляют 1,0 - 1,6 (в среднем  $1,33 \pm 0,01$ ). Ядра более чем половины клеток смещаются к основанию клетки, т. е., имеет место их поляризация.

К 18-му дню формируются новые секреторные отделы железы вокруг каудального конца зачаточного протока, где они представлены одиночными ацинусами или плотной группой ацинусов. Около половины клеток первичных ацинусов, располагающихся по их периферии, находятся в состоянии митотического деления; у неделящихся клеток диаметр в среднем равен  $14,6 \pm 0,53$  мкм, а диаметр ядра в среднем  $8,8 \pm 0,15$  мкм. Ядра расположены преимущественно у основания клетки. Ядерно-цитоплазматические отношения на этот день составляют 0,25 - 0,55 (в среднем  $0,28 \pm 0,05$ ).

19-ый день характеризуется тем, что каудальный конец околоушного протока разделен на 6 - 8 ветвей, так что связанные с ними секреторные отделы железы располагаются в виде тонкой пластинки непосредственно под кожей ниже и позади наружного слухового прохода. Диаметр клеток секреторных отделов увеличивается до  $23,4 \pm 0,65$  мкм, а диаметр ядра составляет в среднем  $9,2 \pm 0,19$  мкм.

Ядерно-цитоплазматические отношения находятся в пределах 0,06 - 0,09 (в среднем  $0,08 \pm 0,01$ ). Ядра почти всех ацинарных клеток занимают базальное положение. Это свидетельствует о том, что на данный момент приходится завершение дифференцировки ацинарных клеток.

На 20-ый день основная часть железы 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. Клетки секреторных отделов характеризуются диаметром  $22,6 \pm 0,45$  мкм, а диаметр ядра составляет в среднем  $9,4 \pm 0,18$  мкм. Ядерно-цитоплазматические отношения к этому дню уменьшаются до 0,07 - 0,1 (в среднем  $0,09 \pm 0,02$ ). Ядра всех ацинарных клеток занимают базальное положение, в цитоплазме отмечается наличие базофильной зернистости, а ШИК-реакция обнаруживает в клетках нейтральные мукополисахариды. Как крупные, так и мелкие протоки внутри железы хорошо сформированы, их стенки состоят из двух слоев клеток. Ядра клеток крупные, овальные, зернистые.

К 21-му дню эмбрионального развития белой крысы околоушная слюнная железа заканчивает свое формирование, окончательно принимает форму и положение, характерное для постнатального периода.

На основании изложенных фактов в развитии околоушной слюнной железы крысы мы выделяем три стадии:

- 1) *стадия закладки железы* (15-ый - 17-ый дни) характеризуется появлением зачатка железы в виде протока и первичных ацинусов, малыми размерами мало дифференцированных ацинарных клеток, большинство из которых находится в состоянии митоза, преобладанием объема ядра (большим значением ядерно-цитоплазматических отношений);
- 2) *стадия раннего органогенеза околоушной железы* (18-ый и 19-ый дни) отличается быстрым увеличением объема и числа секреторных отделов околоушной слюнной железы, резким возрастанием объема цитоплазмы, так что ядерно-цитоплазматические отношения значительно уменьшаются, заметным сокращением (на 50%) количества делящихся клеток, базальным положением ядер большинства ацинарных клеток.
- 3) *стадия окончательного органогенеза околоушной железы* (20-ый и 21-ый дни), когда прекращается увеличение объема цитоплазмы, стабилизируются ядерно-цитоплазматические отношения, завершается процесс деления клеток, ядра во всех клетках располагаются у основания, а в цитоплазме появляются гранулы нейтральных мукополисахаридов.

Параллельно с созреванием зачатка околоушной слюнной железы происходит преобразование соединительной ткани вблизи нее. Так, первой стадии развития паренхимы железы соответствует более упорядоченное расположение клеток мезенхимы вдоль зачатка протока, и к 17-му дню зачаток железы окружен уплотненной мезенхимой.

Второй стадии формирования железы соответствует развитие ее соединительнотканной капсулы, в которой прослеживаются артерии и вены.

К 20-му дню, к началу третьей стадии, вдоль протоков передней и задней долей железы отмечаются значительные скопления соединительной ткани. Внутри железы

она занимает 55 — 60% площади профиля ее срезов. Наконец, к 21-му дню эмбрионального развития завершается построение внутренней структуры железы, включая внутриорганный сосудистую сеть и распределение нервных волокон как в ее первичных, так и во вторичных дольках.

Эти наши наблюдения не совпадают с мнением Исламбекова Р.К. (1951), Голуба Д.М. и Олешкевича А.Т. (1974), которые констатируют, что ранние этапы развития околоушной и подчелюстной желез характеризуются мощной мезенхимной основой каждой из них.

*Данные, характеризующие развитие тройничного и ушного узлов и переднего шейного узла симпатического ствола белой крысы*

Развитие периферической и, в частности, автономной нервной системы на протяжении длительного времени изучалось в плане выяснения источников происхождения нервных узлов (Balfour F.M., 1877; Carpenter F.W., 1906; Cajal S.R., 1908; Keibel F., 1911; Camus R., 1912; Киселев Н.В., 1936; Cowgil E.J., 1942; Michalic P., 1940; Deery E., 1931; Kuntz A., 1920, 1947, и позднее Плисан О.Г.; Ионтов А.С., 1962; Цыбульский А.Г. и мн. др.). В работах более позднего времени (Кнорре и Суворова Л.В., 1984) утверждается, что дифференцировка первых нейробластов ганглия предшествует или совпадает по времени с появлением первых нервных волокон, и закладка ушного узла образуется элементами, не вышедшими из тройничного узла, а мигрировавшими и примешавшимися к мезенхиме до появления волокнистых путей. Авторы утверждают, что «для исходных клеток ганглиев нет волокнистого пути, по которому они смешались бы до нервного зачатка». Термин «волокнистые пути» встречается и у других авторов, однако из имеющихся публикаций не ясно, какие волокнистые пути имеются в виду: уже проросшие нервные волокна или что то иное.

Изученные нами препараты свидетельствуют о том, что на 14-ый день эмбрионального развития со стороны центральной нервной системы появляются волокнистые пути, предшествующие выселению нейробластов чувствительных узлов спинномозговых и некоторых черепных нервов. Эти волокнистые пути построены из элементов нейроглии, и в них не обнаруживаются коллагеновые волокна. Зачаток тройничного узла на 15-ые и 16-ые сутки связан с мозгом зачаточным корешком, имеющим волокнистую структуру и содержащим небольшое количество хорошо контурированных веретенообразных ядер. От узла на периферию отходят зачатки глазного, верхне- и нижнечелюстного нервов, характеризующиеся строением, сходным с зачаточным корешком нерва. Передний шейный узел симпатического ствола в этот период со стороны дистального полюса принимает зачаточный симпатический ствол, точно такого же строения, а от его переднего полюса отходит такая же волокнистая ветвь, направляющаяся вдоль зачаточной внутренней сонной артерии. В дорсальный полюс ушного узла проникает зачаточный малый каменистый нерв, такого же строения, как корешок и ветви тройничного узла.

Импрегнация нитратом серебра не выявляет во всех этих образованиях нервные волокна, а окраска вольфрамвокислым гематоксилином демонстрируют наличие в них глиальных элементов. При окраске по Маллори коллагеновые волокна не определяются.

Эти наблюдения противоречат сведениям (Рахманов Х., 1959) о наличии нервных волокон в зачатке околоушной слюнной железы человека на втором месяце эмбрионального развития, когда слюнная железа, по наблюдениям цитируемого автора, представляет собой еще только отдельные скопления эпителиальных клеток.

Нами установлено, что до 20 дня эмбрионального развития и центральные связи и ветви изучаемых узлов построены из элементов нейроглии.

В последние десятилетия интерес к нейроглии и ее роли в функционировании нервной ткани значительно возрос. Выявляется ее важная роль в психопатологии (Веретенников Н.А., Наумова Д.А. с соавт., 1996), изучаются контроль глиии над степенью метаболизма головного мозга, регуляцией генной экспрессии, молекулярными механизмами дегенерации нейронов. Имеются сведения о том, что глиальные клетки участвуют в программировании нейробластов, контролируют их миграцию и рост отростков (Fetter R.D., Broadie K., Goodman C.S., 1995) и т.д. В работах Hardy R., Reynolds R. (1993), Norgen R.B., Brackenbery R. (1993), Saveliev S.V., Korochin V.A. et al. (1997) демонстрируется важная роль предшественников макроглии в контроле процессов миграции нейробластов и роста аксонов в ЦНС. Доказано, что миграция нейробластов в эмбриогенезе идет в тесной связи с нейрональными и нейроглиальными клеточными молекулами адгезии, которые обнаруживаются в предшественниках как астроцитов, так и олигодендроглиоцитов (Hardy R., Reynolds R., 1993; Norgen R.B., R. Brackenbery, 1993; Ronnekleiv O.K., Resko J.A., 1990).

На основании изложенных литературных данных мы оцениваем наши наблюдения, касающиеся зачаточных корешков и ветвей изучаемых узлов, как свидетельство участия нейроглии (леммоцитов или их предшественников) в миграции нейробластов в периферической нервной системе к местам формирования чувствительных и автономных узлов. Это участие заключается в том, 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.

Полученные нами данные, касающиеся развития тройничного и ушного узлов, а также переднего шейного узла симпатического ствола белой крысы показывают, что первоначально зачатки тройничного и переднего шейного узла симпатического ствола появляются на 15-ый день эмбрионального развития. Они представлены мало дифференцированными клетками размером 7 - 8 мкм, которые имеют шаровидную форму и не имеют отростков. Крупное ядро занимает почти весь профиль клетки, так что ядерно-цитоплазматические отношения составляют 1,1 - 1,89 (в среднем  $1,39 \pm 0,08$ ). Зачаток ушного узла появляется на 16-ый день. Он состоит из таких же круглых клеток с большим ядром, как тройничный и передний шейный симпатический узлы.

Эти наши наблюдения совпадают с установленными Исламбековым Р.К. (1951, 1955) особенностями эмбрионального развития ушного узла человека: в возрасте до 8 месяцев узел характеризуется густо расположенными мелкими и мало дифференцированными клетками типа нейробластов. Кузин А.В., Васильев Ю.Г., Чучков В.М. и Шорохова Т.Г. (2004) указывают, 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, и это также совпадает с нашими наблюдениями.

На 17-ые сутки изучаемые узлы состоят из мелких шаровидных клеток, диаметром 10 -12 мкм, без отростков. Их ядерно-цитоплазматические отношения немного уменьшились до 0,82 - 1,22 (в среднем до  $1,08 \pm 0,01$ ). В течение трех суток значительных изменений в величине нейробластов, их ядер и ядерно-цитоплазматических отношений не отмечается, что позволяет отнести период от 15 до 17 дня к одной стадии дифференцировки нейронов - стадии нейробласта.

На 18 и 19-ый день клетки изучаемых узлов увеличились в диаметре до 13 - 51 мкм, а их ядра до 8,5 - 9,5 мкм, так что ядерно-цитоплазматические отношения решительно уменьшились и составляют теперь 0,25 - 0,56 (в среднем  $0,32 \pm 0,025$ ). Изменения изучаемых структур нервной системы сводятся к увеличению их размеров и, что особенно важно, к появлению, хотя и небольшого количества нервных волокон в связях тройничного, ушного и переднего шейного узла симпатического ствола зародыша белой крысы.

К 20-му дню почти все нейроны изучаемых узлов снабжены отростками, диаметр нейронов составляет 15 - 18 мкм (в среднем  $16,5 \pm 0,18$  мкм), а их ядер - 9 - 10 мкм (в среднем  $9,4 \pm 0,18$  мкм), ядерно-цитоплазматические отношения уменьшаются до 0,21 - 0,28 (в среднем  $0,22 \pm 0,04$ ). В веществе околоушной слюнной железы констатируется наличие пучков нервных волокон в соединительнотканых прослойках, содержащих и кровеносные сосуды. Эти показатели не изменяются и на следующий день, такими же они остаются и у новорожденных крысят. Исходя из представленных фактов мы последние два дня эмбриогенеза крысы определяем как стадию окончательного созревания нейрона.

Изучение препаратов, окрашенных на соединительную ткань, позволяет констатировать, что 15 - 17-ый дни эмбрионального развития характеризуются плотностью размещения клеток в нервных узлах, и отсутствием как соединительнотканной капсулы вокруг узлов, так и волокнистых прослоек внутри последних. Только на 17-ый день начинается уплотнение мезенхимы, окружающей узлы. На срезах, соответствующих 18-му и 19-му дням эмбрионального развития происходит формирование капсулы нервных узлов и развитие в ней кровеносных сосудов. Только на 20-ый и 21-ый дни капсула хорошо выражена, содержит сеть кровеносных сосудов и посылает в толщу узлов отростки (перегородки) в которых содержатся капилляры.

Такой характер преобразований позволяет нам определить 15 -17 дни *стадией закладки* изучаемых нервных узлов, 18-ый и 19-ый дни - *стадией начального органогенеза*, когда происходит рост нейробластов и их переход в стадию нейронов. Последние два дня мы определяем как *стадию позднего органогенеза*, поскольку в это время происходит появление отростков у нейронов, формируется соединительнотканная строма и сосудистая сеть узлов.

#### ***Анализ собственных данных, характеризующих развитие кровеносных сосудов околоушной слюнной железы белой крысы***

Изучая развитие кровеносных сосудов околоушной слюнной железы, мы наблюдали на 14 день эмбриогенеза зачаточную аорту в виде широкого сосуда с тонкой, состоящей из одного слоя клеток стенкой. В мезенхиме, отделяющей

мозговые пузыри от закладки основания черепа, в то же время видно множество сосудов разного калибра, из которых немногие проникают в нервную трубку. На следующий день отмечается, что появившийся зачаток протока околоушной слюнной железы располагается вдоль зачаточной наружной сонной артерии.

На 16-ый день эмбриогенеза констатируются многочисленные первичные кровеносные сосуды в уплотненной мезенхиме, окружающей каудальный конец зачатка протока околоушной слюнной железы. Они расположены беспорядочно, имеют вид очень длинных и узких петель, причем лишь немногие из них на большем или меньшем протяжении приближаются к структурам железы. К 17-ому дню в мезенхиме, окружающей зачаток железы, видны длинные тонкостенные не разветвленные сосуды, заполненные эритроцитами. Хотя они и пролегают вблизи структур зачатка железы, в их расположении не выявляется какой либо органоспецифичности. На следующий день увеличивается количество расширенных и заполненных эритроцитами кровеносных сосудов в мезенхиме, окружающей секреторные отделы железы, но на данном этапе еще нет оснований говорить о соответствии сосудистой сети внутреннему строению органа.

На 19-ый день в формирующейся капсуле железы прослеживаются артерии и вены. Они проходят также вдоль основного протока железы и делятся на ветви соответственно делению протока. На этом сроке уже видны отдельные сосуды в междольковой соединительной ткани.

К 20-му дню эмбрионального развития кровеносные сосуды располагаются параллельно крупным и средней величины протокам и тесно с ними соприкасаются. Вблизи секреторных ацинусов железы встречаются одиночные капилляры. Последний день внутриутробного развития знаменуется тем, что вокруг секреторных ацинусов железы выявляются окутывающие их капилляры.

Наши наблюдения в этой части работы не совпадают с данными литературы. Так, Кричевская И.Е. утверждает, что дифференцировка эпителия больших слюнных желез, а также формирование системы их выводных протоков и концевых отделов в эмбриогенезе крысы происходит в тесной связи с дифференцировкой мезенхимы и развитием большого количества капилляров окружающих растущие выводные протоки и концевые отделы. По мнению А.Т. Олешкевича (1974), развитие питающих околоушную слюнную железу сосудов происходит параллельно с закладкой железы.

Полученные же нами данные позволяют утверждать, что в развитии сосудистого русла околоушной слюнной железы белой крысы объективно выделяются три стадии:

а) *стадия прорастания кровеносных капилляров в мезенхиму первой жаберной дуги* (14 — 16-ый дни).

б) *стадия формирования равномерной капиллярной сети в области зачатка околоушной слюнной железы* (17 — 19-ый дни).

в) *стадия формирования органоспецифичного сосудистого русла* (20 — 21-ый дни).

***Развитие околоушной слюнной железы происходит вследствие реализации ее генетической программы***

Из вышеизложенного следует, что развитие околоушной слюнной железы происходит вследствие реализации ее генетической программы, а нервные узлы и кровеносные сосуды реализуют свою программу. Хотя, по мнению Исламбекова Р.К. (1951), между дифференцировкой нервных элементов и развитием околоушной слюнной железы имеется тесная связь и зависимость, мы имеем возможность утверждать, что околоушная слюнная железа, пути ее иннервации и кровоснабжения развиваются по сходящимся траекториям, которые совмещаются в их последней, третьей, стадии развития, когда формируется орган с его паренхимой и стромой.

К моменту рождения околоушная слюнная железа достигает такого уровня созревания, который позволяет ей выполнять свою функцию, однако окончательное созревание железы происходит в постнатальном онтогенезе, и только в этом смысле можно согласиться с утверждением Исламбекова Р.К. (1951), что процессы дифференцировки элементов ушного узла уже во внеутробном периоде предшествуют окончательному развитию железы.

Сопоставление выявленных нами стадий развития околоушной железы, и путей ее иннервации и васкуляризации с данными Тятенковой Н.Н. (2000) о периодизации пренатального онтогенеза млекопитающих позволяет установить, что стадия закладки железы (15-16 сутки эмбриогенеза) соответствует 8 -11-ой «эквивалентным стадиям», т. е. происходит у человеческого зародыша 16 - 29 мм теменно-копчиковой длины. Этот промежуток времени, как сообщает Тятенкова Н.Н., начинается образованием первичных полостей носа и рта, закладки слуховой и носовой капсул, затем происходит развитие хрящевого основания черепа, за которым следует остеогенез лицевого черепа. Завершается данный отрезок времени изменением положения небных отростков с вертикального на горизонтальное.

Стадия начального органогенеза околоушной железы (17-18 дни) соответствует 12 и 13 «эквивалентным» стадиям, которые характеризуется формированием вторичного неба. Человеческий эмбрион при этом имеет теменно-копчиковую длину 30 — 70 мм.

Наконец, стадия окончательного органогенеза околоушной железы (19 -21сутки) соответствует 14 и 15 «эквивалентным» стадиям, когда плоды принимают черты новорожденного.

***Опыт применения информационного анализа к проблеме выделения стадий в развитии околоушной слюнной железы и путей ее иннервации***

Энтропия ядерно-цитоплазматических отношений клеток околоушной железы, в разные дни эмбриогенеза, постоянно находится в узких пределах значений, снижаясь от 2,8 до 1,66. При этом избыточность немного снижается к 17-му дню, а затем резко увеличивается. Выше было отмечено, что 17-ый день заканчивает первую фазу развития железы, и теперь выясняется, что к этому моменту энтропия возрастает, а избыточность уменьшается. Резкий рост избыточности в период с 17-го по 18-ый дни сменяется сравнительно медленным ее увеличением с 18-го по 19-ый дни, что соответствует второй стадии развития железы. Третья стадия

сопровождается новым быстрым увеличением избыточности к 20-му дню, и на этом уровне показатель стабилизируется. Такой график свидетельствует, во-первых, о том, что 17 день является критическим, и, во-вторых, что клетки железы быстро приобретают характер упорядоченной системы с высоким уровнем надежности, хотя избыточность не превышает 30% и система остается вероятностной. Очень похожая картина вырисовывается при анализе аналогичного показателя клеток тройничного узла.

Следовательно, применение информационного анализа может быть использовано для характеристики стадий развития как околоушной слюнной железы, так и тройничного узла.

### ВЫВОДЫ

1. В развитии околоушной слюнной железы выделяются три стадии:
  - а) *стадия закладки зачатка железы (15-17 сутки)*, б) *стадия раннего органогенеза зачатка железы (18-19 дни)*, в) *стадия окончательного органогенеза околоушной железы (19-21сутки)*.
2. Развитию тройничного, ушного и переднего шейного узла симпатического ствола белой крысы предшествует формирование *нейроглиальных волокнистых путей (14-ый день)*.
3. В развитии тройничного, ушного и переднего шейного узла симпатического ствола белой крысы выделяются три стадии: а) *стадия образования зачатка (15-17 дни)*, б) *стадия раннего органогенеза (17-19-ый дни)*, в) *стадия окончательного органогенеза (20-21-ый дни)*.
4. В развитии сосудистого русла околоушной слюнной железы белой крысы выделяются три стадии:
  - а) *стадия прорастания кровеносных капилляров в мезенхиму первой жаберной дуги (14 - 16-ый дни)*,
  - б) *стадия формирования равномерной капиллярной сети в области зачатка околоушной слюной железы (17-19-ый дни)*, в) *стадия формирования органоспецифического сосудистого русла (20 -21-ый дни)*.

Соотношение капиллярного русла с секреторным аппаратом железы, характерное для взрослого организма, устанавливается уже в постнатальном периоде.
5. Околоушная слюнная железа, пути ее иннервации и кровоснабжения развиваются по сходящимся траекториям, которые совмещаются в их последней, третьей, стадии развития, когда формируется орган с его паренхимой и стромой.
6. Информационный анализ динамики ядерно-цитоплазматических отношений в клетках развивающихся околоушной железы и тройничного узла может быть использован для изучения стадий формирования этих клеток как упорядоченных систем.

### Практические рекомендации

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



Целесообразно рассмотреть развитие других крупных желез, таких, как слезная, 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. Макеева Е.А. Анатомия ушного узла белой крысы // Морфология. -2009. -№4. – С.93 - 94
2. Макеева Е.А. Морфологические особенности зачатка тройничного узла человека на 6 неделе эмбрионального развития // Успехи современного естествознания. - 2009. - №7. - С. 66
3. Макеева Е.А., Цыбулькин А.Г., Горская Т.В. Методика импрегнации нервных клеток и кровеносных сосудов в эмбриональной ткани //URL <http://www.econf.rae.ru/article/4476>
4. Макеева Е.А., Горская Т.В., Цыбулькин А.Г. Количество нейронов в ушном узле человека// Морфология. – 2009. - №4. - С.42
5. Макеева Е.А. Горская Т.В., М.С. Невский, Л.М.Аллямова Особенности эмбрионального развития тройничного узла белой крысы //URL <http://www.econf.rae.ru/article/4438>
6. Макеева Е.А., Невский М.С., Особенности развития околоушной железы белой крысы в связи с ее иннервацией и кровоснабжением (15 -16 сутки) //Успехи современного естествознания. – 2009. - № 11. С. 75.
7. Макеева Е.А. Особенности иннервации и кровоснабжения околоушной железы в эмбриогенезе белой крысы // Современные наукоемкие технологии. – 2009. - № 10. - С. 97 -98.
8. Макеева Е.А. Цыбулькин А.Г., Горская Т.В., Невский М.С., Аллямова Л.М. Стадии эмбрионального развития околоушной слюнной железы и путей ее иннервации и кровоснабжения у белой крысы //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований . – 2010. - №9.- С. 74-77.

### **Макеева Екатерина Александровна (Россия)**

#### **Развитие околоушной слюнной железы, путей ее иннервации и кровоснабжения**

В работе представлены результаты изучения комплексом гистологических и гистохимических методов эмбрионального развития околоушной слюнной железы белой беспородной крысы. Установлено, что в развитии паренхимы железы выделяются три стадии, каждой из которых соответствуют определенные стадии развития и формирования соединительнотканной стромы, кровеносных сосудов, а также тройничного и ушного узлов и переднего шейного узла симпатического ствола. Констатируется развитие всех компонентов железы по траекториям, сходящимся в последней, третьей, стадии развития. Одним из объективных оснований для выделения стадий развития может быть информационный анализ ядерно-цитоплазматических отношений в ацинарных клетках железы и в нейронах нервных узлов.

**Makeeva Ekaterina Aleksandrovna (Russia)**  
**Development of the parotid salivary gland both its ways of the innervation and blood supplies**

The work presents the results of the investigation of the prenatal development of the parotid salivary gland of a white not purebred rat by a complex histologic and histochemical methods. It is established that in development of the parenchyma of the glands are allocated three stages, to each of which there correspond certain stages of development and formation of connective tissue stroma, blood vessels, and also trigeminal and otic ganglion and forward cervical ganglion of a sympathetic trunk. Development of all components of gland on the trajectories converging in last, third, of stage of development is ascertained. The information analysis of nucleocytoplasmatic relations in acinus cells of gland and in neurons of nerve ganglions can be one of the objective bases for allocation of stages of development.

Отпечатано в РИО МГМСУ  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.  
Заказ № 908. Тираж 100 экз.