УДК 611.438

СТРОЕНИЕ ТИМУСА В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭТАНОЛОМ И КОРРЕКЦИИ ТИМАЛИНОМ

© Дмитрий Витальевич Бреусенко, Иван Добромирович Димов, Екатерина Сергеевна Клименко, Наталья Рафаиловна Карелина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Контактная информация: Екатерина Сергеевна Клименко — студентка ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. E-mail: bymalvina@gmail. com

РЕЗЮМЕ. Изучены и приведены последние научные данные по вопросам развития тимуса и его изменений в следствие воздействия этанола и коррекции тималином в ранний постнатальный период. Экспериментальные данные были взяты через одинаковые промежутки времени. Полученные данные существенно расширяют и дополняют имеющиеся представления о строении тимуса крыс, развивавшихся в условиях нормы и после пренатальной и постнатальной этаноловой интоксикации, а также при иммунокоррекции тималином. Они показывают, что коррекция тималином в условиях пренатального и постнатального воздействия этанола оказывает положительное влияние, и морфологические параметры тимуса близятся к норме. Степень выраженности этого эффекта зависит от длительности применения тималина. В данной статье впервые отражается динамика изменений морфометрических параметров тимуса, а также темпы прироста каждого из них. Эти данные доказывают иммуномодулирующее влияние тималина при одновременном воздействии этанола.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тимус; иммунная система; морфология; онтогенез; этанол; тималин.

STRUCTURE OF THYMUS DURING EARLY POSTNATAL ONTOGENESIS UNDER ETHANOL INFLUENCE AND CORRECTION WITH THYMULIN

© Dmitriy V. Breusenko, Ivan D. Dimov, Ekaterina S. Klimenko, Natalya R. Karelina

St. Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint Petersburg, Litovskaya st. 2

Contact information: Ekaterina S. Klimenko — Graduate Student Department of Human Anatomy St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: bymalvina@gmail. com

ABSTRACT. The latest scientific data on the development of the thymus and changes due to the effects of ethanol and correction by thymalin in the early postnatal period were studied and presented. The experimental data took at the same intervals. The obtained data significantly expand and supplement the available ideas on the structure of the thymus of rats developed under normal conditions and after prenatal and postnatal ethanol intoxication, as well as with immunoregulation with thymalin. They show that correction with thymalin in prenatal and postnatal ethanol influence has a positive effect, and the morphological parameters of the thymus are approaching the norm. The degree of expression of this effect depends on the duration of application of thymalin. This article reflects for the first time the dynamics of changes in the morphometric parameters of the thymus, as well as the rate of growth of each of them. These data prove the immunomodulating effect of thymalin with simultaneous exposure to ethanol.

KEYWORDS: thymus; immune system; morphology; ontogenesis; ethanol; thymalin.

Тимус, центральный орган иммунной системы, во многом определяет не только состояние периферических органов иммуногенеза, но и выраженность защитных реакций всего организма. Среди причин, приводящих к иммунодефицитам, наиболее значимыми являются неблагоприятные экзогенные влияния различной этиологии в пренатальном периоде онтогенеза, а также наличие патологии материнского организма. Употребление женщинами этанолсодержащих напитков в пе-

риод беременности может приводить к иммунодефицитным состояниям у новорождённых детей [2, 3].

В конце XX — начале XXI века появились работы, в которых показаны изменения, происходящие в тимусе и лимфатических узлах, вследствие пренатального воздействия этанола. Важной задачей является поиск средств для коррекции возникающих нарушений. Одним из известных препаратов является пептидный препарат тималин, полученный из тимуса. В практической медицине тималин применяется в лечении многих заболеваний, начиная с конца 70 годов прошлого века. В экспериментальных исследованиях показано, что введение тималина оказывает положительное влияние на ретикулярный эпителий и на лимфоидные компоненты тимуса. Описано усиление пролиферации и дифференцировки лимфоидных клеток при введении тималина лабораторным животным [3], но данных о влиянии тималина на строение тимуса развивающегося организма при воздействии этанола в доступной литературе не обнаружено. Представляется актуальным экспериментальное исследование, посвящённое выяснению особенностей строения тимуса в раннем постнатальном периоде онтогенеза при воздействии этанола и на фоне иммунокоррекции тималином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 140 крысах в возрасте от периода новорождённости до 21 суток постнатальной жизни. Животные были разделены на четыре группы. I группу составили животные, родившиеся от самок, ежедневный рацион которых на всём протяжении эксперимента составляли сухой комбикорм и питьевая вода. Во II, III и IV группы вошло потомство самок, получавших во время беременности и после её окончания сухой комбикорм и 15% раствор этанола в качестве единственного источника жидкости. Потомству самок III группы вводили тималин по следующей схеме: в первые пять суток постнатальной жизни ежедневно, а также на 7 и 14 сутки подкожно в дозе 40 мкг/м^2 поверхности тела. Потомству крыс IV группы в эти же сроки вводили дистиллированную воду в адекватном объёме. Животные содержались в виварии СПбГПМУ в пластмассовых клетках размером 50 см × 30 см ×30 см, в сухом, отапливаемом помещении с достаточным естественным и искусственным освещением, при температуре +20–22 ºС.

Для оценки развития тимуса рассчитывали показатели возрастной морфологии: абсолютный прирост (АП), энергию роста (ЭР) и темп прироста (ТП) [2].

АП определяли как разность между абсолютными значениями показателя в данный и предыдущий периоды:

$$АП = N_2 – N_1,$$

где N_2 — абсолютное значение показателя в данный период; N_1 — абсолютное значение показателя предыдущего периода.

ЭР рассчитывали, как отношение АП к истекшему промежутку времени:

$$ЭР = АП / t_2–t_1,$$

где t_2 и t_1 — время (сут) истекшее между данным и предыдущим уровнем сравниваемых величин (7 суток).

ТП вычисляли как отношение между АП данного периода и абсолютным уровнем показателя предыдущего периода:

$$ТП = АП_2 / N_1 \times 100\%,$$

где $АП_2$ — абсолютный прирост в данный период; N_1 — абсолютный показатель предшествующего периода.

В ходе эксперимента было установлено, что у крыс в первую неделю постнатального периода онтогенеза наблюдаются наибольшие значения темпов прироста морфометрических показателей тимуса (табл. 1, рис. 1). Исключение составляют ТП линейных размеров правой доли, которые постепенно снижаются на протяжении всего периода наблюдений. Рост в длину левой доли тимуса происходит преимущественно в краниальном направлении. После иммунокоррекции, в течение первой недели постнатальной жизни начинается стимуляция компенсаторных реакций, в большей степени в коре тимуса.

Междольковые и внутридольковые сосуды расширены и полнокровны. В некоторых дольках видны точечные кровоизлияния, преимущественно в КВ. В КВ встречаются и практически лишенные лимфоцитов участки (рис. 2).

Большинство CD3+-иммунореактивных клеток сосредоточено в наружной зоне КВ, несколько меньше их в МВ, а во внутренней кортикальной зоне их количество минимальное.

Вторя неделя жизни крыс характеризуется наименьшими показателями темпа прироста морфометрических параметров. Правая доля растет в каудальном направлении преимущественно в этот промежуток времени. Также проявляется тенденция к нормализации линейных размеров тимуса (табл. 2). Фиксируется улучшение количественных показателей клеточного состава (рис. 3).

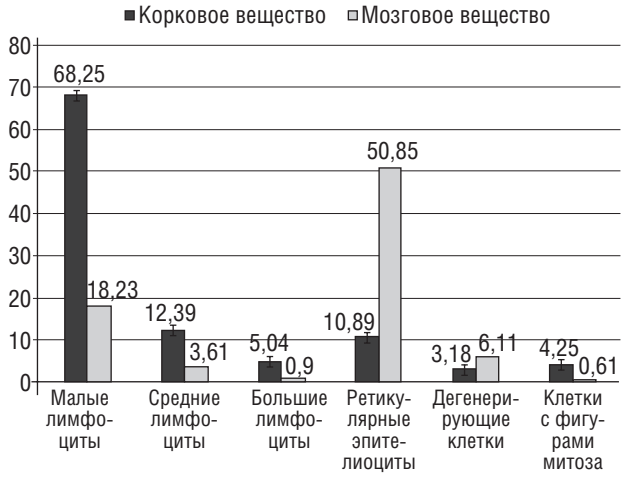


Рис. 1. Абсолютные значения количества клеток ($\overline{X} \pm S\overline{x}$) на площади 15 000 мкм^2 среза тимуса крыс в возрасте 7 суток при воздействии этанола и коррекции тималином

Таблица 1

Морфометрические показатели тимуса крыс в возрасте 7 суток при воздействии этанола и коррекции тималином

	Показатели возрастной морфологии			
	Средние значения	Абсолютный прирост	Энергия роста	Темпы прироста, %
Абсолютная масса, г	0,0361±0,0013	0,0249	0,0036	222
Относительная масса	0,0041±0,0001	0,0023	0,0003	128
Длина тимуса, мм	5,34±0,36	1,6	0,2286	43
Ширина тимуса, мм	3,46±0,09	1,45	0,2072	72
Длина левой доли, мм	5,28±0,08	3,04	0,4343	136
Ширина левой доли, мм	1,95±0,10	0,68	0,0971	54
Длина правой доли, мм	4,37±0,18	3,10	0,4429	244
Ширина правой доли, мм	1,74±0,07	0,9	0,1286	107

Таблица 2

Морфометрические показатели тимуса крыс в возрасте 14 суток при воздействии этанола и коррекции тималином

Морфометрические параметры	Показатели возрастной морфологии			
	Средние значения	Абсолютный прирост	Энергия роста	Темпы прироста, %
Абсолютная масса, г	0,0697±0,0009	0,0336	0,0048	93
Относительная масса	0,0048±0,0002	0,0007	0,0001	17
Длина тимуса, мм	7,38±0,29	2,04	0,2914	38
Ширина тимуса, мм	4,73±0,18	1,27	0,1814	38
Длина левой доли, мм	6,93±0,07	1,65	0,2357	31
Ширина левой доли, мм	2,58±0,02	0,63	0,0900	32
Длина правой доли, мм	5,84±0,24	1,47	0,2100	34
Ширина правой доли, мм	2,53±0,04	0,79	0,1129	45

Количество долек в левой доле — 18,4±0,7, в правой — 16,9±1,0. Граница между корковым и мозговым веществом выражена четко.

CD3+ иммунореактивные клетки располагаются, главным образом, в наружной зоне КВ и МВ.

В первые две недели, при воздействии этанола, темпы прироста линейных размеров тимуса крыс, существенно превышают контрольные значения, а в течение третьей недели — резко понижаются (табл. 3). Показано, что после иммунокоррекции, в течение третьей недели начинает вос-

Таблица 3

Морфометрические показатели тимуса крыс на 21 сутки жизни при воздействии этанола и коррекции тималином

Морфометрические параметры	Показатели возрастной морфологии			
	Средние значения	Абсолютный прирост	Энергия роста	Темпы прироста, %
Абсолютная масса, г	0,1289±0,0018	0,0592	0,0085	85
Относительная масса	0,0048±0,0002	0	0	0
Длина тимуса, мм	6,64±0,29	1,30	0,0928	24
Ширина тимуса, мм	2,56±0,017	0,14	0,0100	4
Длина левой доли, мм	6,61±0,30	1,33	0,0950	25
Ширина левой доли, мм	2,56±0,017	0,61	0,0436	31
Длина правой доли, мм	6,02±0,24	18	0,0257	3
Ширина правой доли, мм	2,55±0,18	0,02	0,0029	0,8

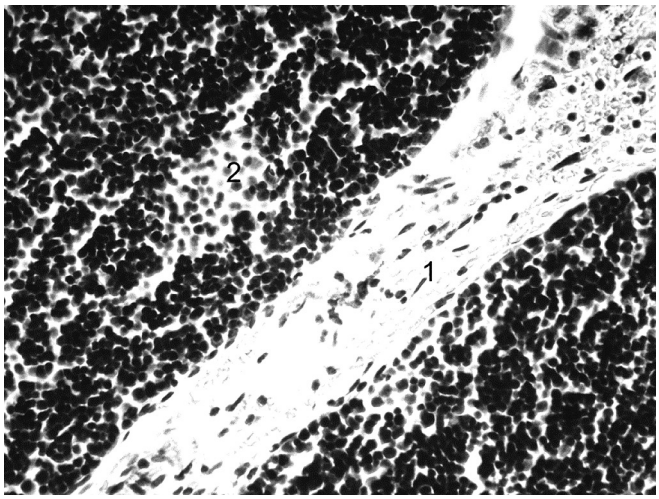


Рис. 2. Расширенный сосуд (1) и практически лишенный лимфоцитов участок (2) в коре тимуса крысы на 7 сутки жизни при воздействии этанола и коррекции тималином. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: об. 40, ок.

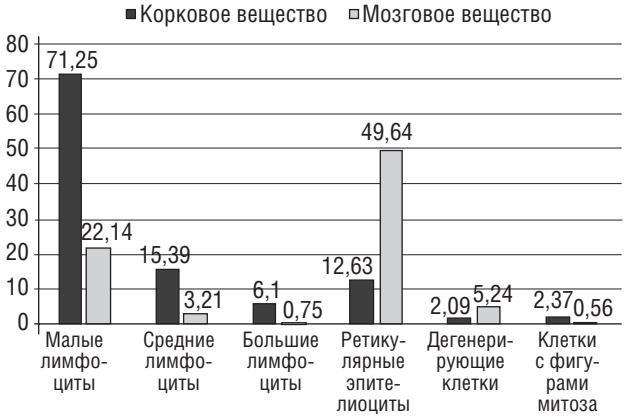


Рис. 3. Абсолютные значения количества клеток ($\overline{X} \pm S\overline{x}$) на площади 15 000 мкм² среза тимуса крыс в возрасте 14 суток при воздействии этанола и коррекции тималином

станавливаться клеточный состав мозгового вещества (рис. 4).

В левой доле определяется в среднем — 17,6±1,2 долек, а в правой — 17,3±1,3, их площадь увеличивается. В области полюсов тимуса дольки имеют, как правило, меньшую площадь, чем в центральной части органа. Корково-мозговая граница в большинстве долек выражена, но в отдельных дольках стёрта.

Тимусные тельца мелкие, их количество не превышает 2 в дольке и составляет в среднем 1,78±0,29. Внутридольковые сосуды расширены, однако избыточного кровенаполнения в них не наблюдается.

CD3+ иммунореактивные клетки в наибольшем количестве присутствуют в наружной зоне КВ и МВ, а наименьшее их содержание отмечается во внутренней кортикальной зоне.

Исходя из полученных экспериментальных данных, можно сделать вывод, что иммунокоррекция тималином во время алкогольной интоксикации дает положительные изменения в морфологических характеристиках тимуса крыс, по сравнению с тимусом крыс, которым вводился только этанол.

Так, на 7 сутки жизни в тимусе крыс наблюдается тенденция к нормализации клеточного состава, особенно выражен-

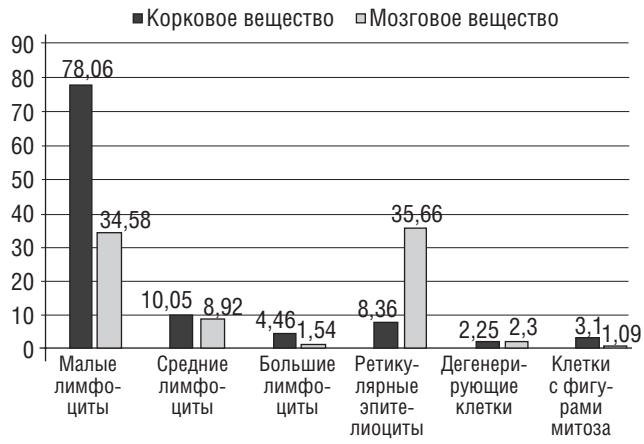


Рис. 4. Абсолютные значения количества клеток ($\overline{X} \pm S\overline{x}$) на площади 15000 мкм² среза тимуса крыс в возрасте 21 суток при воздействии этанола и коррекции тималином

ная — в корковом веществе. Усиление пролиферации, дифференцировки лимфоидных клеток при введении тималина лабораторным животным описано ранее [3, 4]. Помимо активации компенсаторных реакций, необходимо отметить уменьшение выраженности сосудистой реакции в нём, что является одним из эффектов действия тималина [1].

На 14 сутки жизни у крыс при воздействии этанола и на фоне иммунокоррекции, абсолютная масса тимуса увеличивается, не достигая, однако нормальных значений. Темп прироста этого показателя выше, чем у крыс, которым тималин не вводился. Относительная масса и темп её прироста превышает нормальные показатели. Линейные размеры тимуса крыс, получавших этанол и тималин, не имеют статистически значимых различий по сравнению с нормой, однако темпы прироста этих параметров в 2 раз выше. Введение тималина приводит к увеличению количества долек в тимусе и корково-мозгового индекса. Изменения в клеточном составе тимуса животных заключаются в увеличении количества клеток лимфоидного пула и клеток с фигурами митоза, за исключением больших лимфоцитов, содержание которых снижено в мозговом веществе в 1,3 раза. При иммунокоррекции уменьшается количество ретикулярных эпителиоцитов, число дегенерирующих клеток в корковом веществе становится меньше, в мозговом — повышается.

Тималин уменьшает выраженность патологических сосудистых реакций, вплоть до их исчезновения на 3 неделе иммунокоррекции, а также положительные изменения наблюдаются в мозговом веществе, в увеличении числа малых лимфоцитов и снижении количества больших лимфоцитов, ретикулярных эпителиоцитов, дегенерирующих и делящихся клеток. В корковом веществе уменьшается число малых лимфоцитов и возрастает количество РЭ. Также было подтверждено [5], что повышается количество CD3+ клеток, и концентрируются они в мозговом и в корковом веществе тимуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулаев Х.Р. Роль пептидных биорегуляторов в профилактике и лечении местных гнойных послеоперационных осложнений острого аппендицита. Автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 2003; 21.
2. Агеева В.А. Морфология тимуса растущего организма при воздействии дозированнной гиподинамии и гипокинезии. Дисс… канд. мед. наук. Волгоград, 2007; 147.
3. Кузник Б.И., Будажабон Г.Б., Сытников И.А. Тималин как иммуномодулятор иммуногенеза и гемостаза. Фармакол. токсикол. 1984; (1): 67–71.
4. Хмелевская И.Г. Ковальчук Л.В. Анализ иммунотропной активности антибиотиков и протеолитических ферментов на различных экспериментальных моделях индукции иммунодефицитного состояния. Иммунология. 2000; (4): 42–45.
5. Каменев В.Ф., Журавлёв Ю.И. Оценка эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца высокими дозами тималина. Современные наукоемкие технологии. 2007; (4): 20–23.

REFERENCES

1. Abdulaev H.R. Rol' peptidnyh bioreguljatorov v profilaktike i lechenii mestnyh gnojnyh posleoperacionnyh oslozhnenij ostrogo appendicita [The role of peptide bioregulators in the prevention and treatment of local purulent postoperative complications of acute appendicitis]: Avtoref. dis.... kand. med. nauk. M., 2003; 21.
2. Ageeva V.A. Morfologija timusa rastushhego organizma pri vozdejstvii dozirovannnoj gipodinamii i gipokinezii. [Morphology of the thymus of a growing organism under the influence of dosed hypodynamia and hypokinesia]. Diss.....kand. med. nauk. Volgograd, 2007; 147. (in Russian).
3. Kuznik B.I., Budazhabon G.B., Syitnikov I.A. Timalin kak immunomoduljator immunogeneza i gemostaza. [Thymulin as immunomodulator of immunogenesis and hemostasis]. Pharmacol. toxic. 1984; (1): 67–71. (in Russian).
4. Hmelevskaya I.G. Kovalchuk L.V. Analiz immunotropnoj aktivnosti antibiotikov i proteoliticheskih fermentov na razlichnyh jeksperimental'nyh modeljah indukcii immunodeficitnogo sostojanija. [Analysis of the immunotropic activity of antibiotics and proteolytic enzymes on various experimental models of the induction of the immunodeficiency state]. Immunology. 2000; (4): 42–45. (in Russian).
5. Kamenev V.F., Zhuravlyov Yu.I. Ocenka jeffektivnosti lechenija bol'nyh ishemicheskoj bolezn'ju serdca vysokimi dozami timalina. [Evaluation of the effectiveness of treatment of patients with coronary heart disease with high doses of thymalin]. Modern high technology. 2007; (4): 20–23. (in Russian).