

УДК 591.442+599.323.4+611.42+618.4+547.262+661.722
<https://doi.org/10.56871/FRP.2026.71.84.003>

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРАНИАЛЬНЫХ БРЫЖЕЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ НОВорожденных крыс в условиях воздействия этанола

© Сергей Владимирович Свирин¹, Иван Александрович Барулин²,
Артеми́й Михайлович Белов², Сергей Дмитриевич Андреев², Егор Юрьевич Глейкин²,
Артеми́й Вадимович Ивлев², Андрей Алексеевич Лакаев², Герман Сергеевич Попов²,
Линард Юрьевич Артюх^{2, 3}

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, Российская Федерация

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Российская Федерация

³ Городская Марининская больница, 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56, Российская Федерация

Контактная информация: Сергей Владимирович Свирин — к.м.н., доцент, доцент кафедры остеопатии с курсом функциональной и интегративной медицины. E-mail: ssvirin@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0002-1551-2714>

Для цитирования: Свирин С.В., Барулин И.А., Белов А.М., Андреев С.Д., Глейкин Е.Ю., Ивлев А.В., Лакаев А.А., Попов Г.С., Артюх Л.Ю. Структурно-функциональные изменения краниальных брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс в условиях воздействия этанола. *Forcipe*. 2025;8(4):26–38. <https://doi.org/10.56871/FRP.2026.71.84.003>.

Поступила: 25.11.2025

Одобрена: 21.01.2026

Принята к печати: 10.03.2026

РЕЗЮМЕ. Введение. Пренатальное воздействие этанола оказывает многоплановое повреждающее действие на развивающийся организм, но его влияние на становление лимфоидных органов изучено недостаточно. Краниальные брыжеечные лимфатические узлы представляют особый интерес ввиду их ключевой роли в формировании иммунного барьера кишечника. **Цель исследования** — изучить морфологические особенности краниальных брыжеечных лимфатических узлов, расположенных проксимально от начала подвздошно-ободочной артерии, у новорожденных крыс, развивающихся в условиях хронической алкоголизации матери. **Материалы и методы.** Исследованы краниальные брыжеечные лимфатические узлы новорожденных крыс, матери которых подвергались воздействию этанола на протяжении шести месяцев до беременности и во время нее. Применяли гистологические методы окраски (гематоксилин и эозин, по Ван-Гизону, по Вейгерту, импрегнация серебром по Футу, азури-2-эозин). Морфометрический анализ выполнен с использованием программ Scope Photo и Image J, статистическая обработка проведена в пакете SPSS 29. **Результаты.** Общее количество краниальных брыжеечных лимфатических узлов составило $5,81 \pm 0,29$, из них проксимально от подвздошно-ободочной артерии располагалось $2,89 \pm 0,21$ узла. Преобладали овальная и неправильная формы. В овальных узлах корково-мозговая дифференцировка отсутствовала, доминировали ретикулярные клетки. В узлах неправильной формы выявлена слабая структурная дифференцировка с корково-мозговым индексом 4,31. Характерными находками стали жировая инфильтрация паренхимы (76% наблюдений), расширение сосудов, присутствие свободных эритроцитов и формирование кольцевидных структур вокруг сосудисто-нервных пучков. **Выводы.** Хроническое пренатальное воздействие этанола приводит к выраженным структурным изменениям краниальных брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс, проявляющимся задержкой дифференцировки паренхимы, преобладанием стромальных элементов над лимфоидными и патологической васкуляризацией. Выявленные изменения могут свидетельствовать о нарушении формирования иммунной функции кишечника в раннем постнатальном периоде.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: краниальные брыжеечные лимфатические узлы, КБЛУ, новорожденные, крыса, анатомия, лимфатическая система, морфология, этанол

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN CRANIAL MESENTERIC LYMPH NODES OF NEWBORN RATS EXPOSED TO ETHANOL

© Sergey V. Svirin¹, Ivan A. Barulin², Artemiy M. Belov², Sergey D. Andreev²,
Egor Yu. Gleykin², Artemiy V. Ivlev², Andrey A. Lakaev², German S. Popov²,
Linard Yu. Artyukh^{2, 3}

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

² Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

³ City Mariinsky Hospital, 56 Liteyny ave., Saint Petersburg, 191014, Russian Federation

Contact information: Sergey V. Svirin — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Osteopathy with a course in functional and integrative medicine. E-mail: ssvirin@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0002-1551-2714>

For citation: Svirin S.V., Barulin I.A., Belov A.M., Andreev S.D., Gleykin E.Yu., Ivlev A.V., Lakaev A.A., Popov G.S., Artyukh L.Yu. Structural and functional changes in cranial mesenteric lymph nodes of newborn rats exposed to ethanol. *Forcipe*. 2025;8(4):26–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/FRP.2026.71.84.003>.

Received: 25.11.2025

Revised: 21.01.2026

Accepted: 10.03.2026

ABSTRACT. Introduction. The prenatal effect of ethanol has a multifaceted damaging effect on the developing body, but its effect on the formation of lymphoid organs has not been sufficiently studied. Cranial mesenteric lymph nodes are of particular interest due to their key role in the formation of the intestinal immune barrier. **The aim of the study** was to study the morphological features of cranial mesenteric lymph nodes located proximally from the beginning of the iliocolastic artery in newborn rats that developed under conditions of chronic maternal alcoholism. **Materials and methods.** The cranial mesenteric lymph nodes of newborn rats, whose mothers were exposed to ethanol for six months before and during pregnancy, was studied. Histological staining methods were used (hematoxylin-eosin, Van Gieson, Weigert, silver impregnation by Foot, azur-2-eosin). The morphometric analysis was performed using the Scope Photo and Image J programs; statistical processing was performed in the SPSS 29 package. **Results.** The total number of cranial mesenteric lymph nodes was 5.81 ± 0.29 , of which 2.89 ± 0.21 nodes were located proximally from the iliocolastic artery. Oval and irregular shapes prevailed. There was no cortical-cerebral differentiation in the oval nodes, and reticular cells dominated. The irregularly shaped nodes revealed weak structural differentiation with a cerebral cortical index of 4.31. Characteristic findings were fatty infiltration of the parenchyma (76% of observations), vasodilation, the presence of free red blood cells and the formation of ring-shaped structures around the neurovascular bundles. **Conclusion.** Chronic prenatal exposure to ethanol leads to pronounced structural changes in the body of newborn rats, manifested by delayed differentiation of the parenchyma, the predominance of stromal elements over lymphoid and pathological vascularization. The revealed changes may indicate a violation of the formation of intestinal immune function in the early postnatal period.

KEYWORDS: cranial mesenteric lymph nodes, CMLN, newborn, rat, anatomy, lymphatic system, morphology, ethanol

ВВЕДЕНИЕ

Проблема алкогольной эмбриофетопатии не утрачивает своей актуальности, несмотря на многолетние усилия медицинского сообщества по ее профилактике. Этанол, беспрепятственно проникающий через плацентарный барьер, оказывает тератогенное действие прак-

тически на все органы и системы развивающегося плода [1, 2]. Между тем влияние хронической материнской алкоголизации на становление лимфоидной ткани потомства исследовано явно недостаточно — данное обстоятельство заслуживает пристального внимания.

Лимфатические узлы брыжейки занимают особое положение среди периферических

лимфоидных органов. Они не только обеспечивают дренаж лимфы от обширной территории тонкой и толстой кишки, но и участвуют в формировании так называемого кишечного иммунитета — сложной системы защиты от антигенов, постоянно поступающих из просвета пищеварительного тракта [3]. На наш взгляд, именно краниальные брыжеечные лимфатические узлы (КБЛУ) крысы представляют оптимальную модель для изучения пренатальных повреждений лимфоидной ткани: их анатомическое расположение, кровоснабжение и гистоархитектоника достаточно хорошо изучены в норме, что позволяет проводить корректное сравнение с экспериментальными группами [4, 5].

Следует подчеркнуть, что период новорожденности является критическим для становления структурно-функциональных зон лимфатических узлов. Именно в это время происходит заселение паренхимы лимфоцитами, формируются первичные и вторичные узелки, дифференцируются корковое и мозговое вещество [6].

Любое повреждающее воздействие в пренатальном периоде способно нарушить эти тонко скоординированные процессы. И все же какие именно структурные изменения возникают в КБЛУ при хронической алкоголизации матери? Этот вопрос остается открытым.

В отечественной литературе имеются единичные работы, посвященные морфологии брыжеечных лимфатических узлов крысы, но большинство из них выполнено на взрослых животных [7, 8]. Исследования пренатального воздействия этанола на лимфоидные органы новорожденных носят фрагментарный характер и не охватывают весь спектр морфологических изменений.

В противовес широко распространенному мнению о преимущественном поражении нервной системы и печени, наш опыт свидетельствует о том, что лимфоидная ткань также подвергается существенным изменениям; более того, эти изменения могут иметь долгосрочные последствия для иммунного статуса организма.

Представляется вероятным, что хроническое воздействие этанола в прегестационном и гестационном периодах приводит к комплексу морфологических нарушений в КБЛУ, затрагивающих как паренхиматозный, так и стромальный компоненты. Проверка этой гипотезы и составила предмет настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить строение краниальных брыжеечных лимфатических узлов, расположенных проксимально от начала подвздошно-ободочной артерии у новорожденных крыс, развивавшихся в условиях воздействия этанола на организм матери на протяжении шести месяцев до наступления беременности и во время беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Самок крыс получали в виварии и содержали в пластмассовых клетках размером 50×30×30 см, в сухом, отопляемом помещении с достаточным естественным и искусственным освещением, при температуре 20–22 °С. В ежедневный рацион животных представленной группы входили сухой комбикорм и питьевая вода. Для получения достоверных результатов всех животных выводили из опыта в весенний период с марта по июнь. Исследования осуществляли с соблюдением требований Федерального закона «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» от 27.12.2018 г. № 498-ФЗ и рекомендаций Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 г. № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований». Для определения топографической принадлежности и формы узлов, а также морфометрии срезы окрашивали гематоксилином и эозином; для выявления коллагеновых волокон и миоцитов применяли окраску по Ван-Гизону; для идентификации эластических волокон срезы окрашивали по Вейгерту; для обнаружения ангиофильных компонентов узла использовали метод серебрения по Футу; подсчет клеточных элементов производили на препаратах, окрашенных азури-2-эозином.

Структуру узлов изучали при помощи светового микроскопа «Микромед № 3» со съемной камерой. Определяли топографию узлов относительно краниальной брыжеечной артерии и ее ветвей, их количество и форму. Продольные и поперечные размеры узлов, а также толщину капсулы, ширину синусов определяли при помощи программы Scope Photo, для подсчета площади узлов применяли программу Image J. Корково-мозговой индекс вычисляли как отношение площади

коркового вещества к площади мозгового. Все морфометрические параметры измеряли на срединных продольных срезах, проходящих через плоскость ворот узла. Размеры структур узла оценивали в 10 полях зрения у 10 животных. Каждый параметр фиксировали не менее 50 раз. Клеточный состав узлов определялся в 50 полях зрения по 10 полей у 10 особей в каждой топографической группе у контрольных и экспериментальных животных. Клетки узлов подсчитывали в случае отсутствия корково-мозговой дифференцировки во всей паренхиме или в зависимости от степени выраженности структурно-функциональных зон отдельно в первичных узелках, диффузной части и мозговых тяжах при окуляре 10 и объективе 100. Полученные цифровые показатели обрабатывали с применением статистического пакета Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), версия 29.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее количество КБЛУ у новорожденных крыс, развивавшихся в условиях воздействия этанола на организм матери на протяжении шести месяцев до наступления беременности и во время беременности, составляет в среднем $5,81 \pm 0,29$. Число КБЛУ, расположенных проксимально от начала подвздошно-ободочной артерии, в среднем равно $2,89 \pm 0,21$, число КБЛУ в брыжейке тонкой кишки, расположенных по ходу продолжения краниальной брыжеечной и подвздошно-ободочной артерий, — $1,00 \pm 0,01$, в области илеоцекального угла — $1,92 \pm 0,08$.

Суммарная площадь КБЛУ на продольных срединных срезах составляет $141719,30 \pm 9025,89$ мкм². На площадь КБЛУ, расположенных проксимально от начала подвздошно-ободочной артерии, приходится $81914,07 \pm 2588,39$ мкм², на площадь КБЛУ, расположенных вдоль продолжения краниальной брыжеечной и подвздошно-ободочной артерий, — $59805,23 \pm 1369,39$ мкм² и на площадь узлов илеоцекальной области — $30843,46$ мкм². Соотношение площадей КБЛУ на продольных срединных срезах этих групп составляет 2,66:1,94:1,00 (2,6:2:1) соответственно.

КБЛУ, расположенные проксимально от начала подвздошно-ободочной артерии, локализованы в непосредственной близости от краниальной брыжеечной артерии и ее ветвей или образуют своеобразные кольцеобразные скопления вокруг последних (рис. 1). Узлы

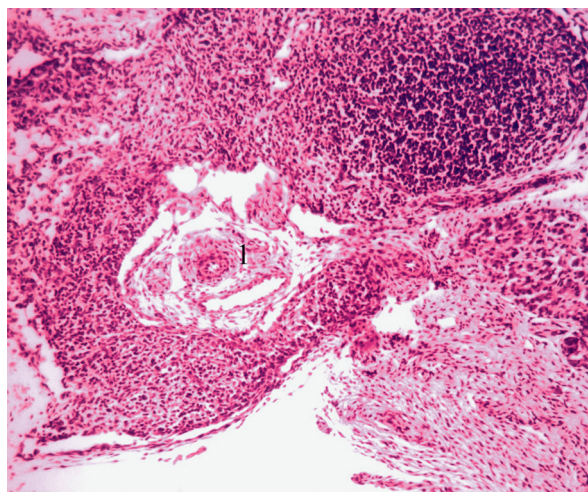


Рис. 1. Брыжеечный лимфатический узел, кольцом окружающий сосудисто-нервный пучок (1). Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 40, окуляр 10 (автор рисунка — С.В. Свирина)

Fig. 1. Mesenteric lymph node encircling neurovascular bundle (1). Staining: hematoxylin and eosin. Vol. 40. Approx. 10 (by S.V. Svirin)

этой топографической группы полиморфны, отличаются по размерам и степени дифференцировки. Преимущественными формами являются овальная и неправильная.

Количество КБЛУ овальной формы в среднем составляет $1,25 \pm 0,08$, их размеры в среднем — $169,70 \pm 21,75 \times 93,38 \pm 10,36$ мкм, площадь — $7437,15 \pm 309,67$ мкм².

Капсула овальных КБЛУ, толщиной $7,91 \pm 0,71$ мкм, содержит тонкие продольные коллагеновые и ретикулярные волокна, из клеток — небольшое количество фибробластов. В некоторых узлах отмечается инфильтрация капсулы лимфоцитами. Очень часто границы капсулы не определяются. На всем протяжении капсула имеет извитой ход и может образовывать небольшие слепые выросты в окружающую соединительную ткань. Субкапсулярный синус слабо фрагментирован, может содержать единичные лимфоциты или их небольшие агрегации. Ширина субкапсулярного синуса в среднем составляет $21,27 \pm 1,79$ мкм. Характерная особенность этих КБЛУ — наличие в их капсуле или в субкапсулярном синусе скоплений ретикулярной ткани, в которой могут наблюдаться единичные лимфоидные клетки.

Корково-мозговой дифференцировки в узлах овальной формы нет. В клеточном составе узлов преобладают ретикулярные клетки, доля которых составляет $71,06 \pm 6,09\%$.

Таблица 1

Клеточный состав краниальных брыжеечных лимфатических узлов овальной формы, расположенных проксимально от начала подвздошно-ободочной артерии, у новорожденных крыс, развивавшихся в условиях воздействия этанола на организм матери на протяжении шести месяцев до наступления беременности и во время беременности, на площади 15 000 мкм² срединного продольного среза

Table 1

Cellular composition of oval-shaped cranial mesenteric lymph nodes located proximally from the beginning of the iliococcal artery in newborn rats that developed under the influence of ethanol on the mother's body for six months before pregnancy and during pregnancy on an area of 15,000 microns 2 of the median longitudinal section

Вид клеток / Type of cells	Содержание клеток / Cell content	
	абс. / abs.	%
Малые лимфоциты / Small lymphocytes	12,86±0,23	21,43±0,53
Средние лимфоциты / Medium lymphocytes	0,65±0,01	1,08±0,02
Большие лимфоциты / Large lymphocytes	2,18±0,04	3,64±0,08
Ретикулярные клетки / Reticular cells	42,64±3,12	71,06±6,09
Макрофаги / Macrophages	0,49±0,01	0,83±0,01
Нейтрофильные гранулоциты / Neutrophilic granulocytes	Единичные / Single ones	—
Базофильные гранулоциты / Basophilic granulocytes	Единичные / Single ones	—
Клетки с фигурами митоза / Cells with mitotic patterns	1,18±0,01	1,96±0,01

Таблица составлена по данным собственного исследования авторов / Authors' own research data

На долю малых лимфоцитов приходится 21,43±0,53%, средних — 1,08±0,02%, больших — 3,64±0,08%, макрофагов — 0,83±0,01% и делящихся клеток — 1,96±0,01% (табл. 1, рис. 2).

Строма овальных КБЛУ представлена тонкими ретикулярными волокнами, большинство из которых расположены свободно. В 76% случае наблюдается выраженная жировая инфильтрация узлов (рис. 3). Во всех узлах овальной формы отмечаются резко расширенные сосуды и единичные (до 5 в поле зрения) свободно лежащие эритроциты.

КБЛУ неправильной формы встречаются постоянно в количестве 1,64±0,09. Они представляют собой неравномерные по ширине массивы лимфоидной ткани. Характерная особенность таких узлов — их топографическое отношение к расположенному рядом сосудисто-нервному пучку. В 23,5% наблюдений почти полностью его охватывают, в 57,5% — окружают его с трех сторон и в 19% — с двух сторон. Размеры узлов неправильной формы составляют в среднем 1610,04±328,19×409,01±24,31 мкм, площадь — 74075,54±2103,21 мкм².

Капсула КБЛУ неправильной формы неоднородна на протяжении. Ее средняя толщина

равна 20,09±0,91 мкм. На отдельных участках она без четких границ переходит в окружающую соединительную ткань, на других выражена хорошо, но в случае расположения в непосредственной близости от сосудов может, не расщепляясь, переходить в окружающую их соединительную ткань (рис. 4). В структуре капсулы преобладают тонкие продольные коллагеновые и ретикулярные волокна, встречаются единичные эластические волокна, из клеток — фибробласты, небольшое количество миоцитов и клеток лимфоидного ряда. На некоторых участках в капсулу инвагинируют образования округлой формы, состоящие из ретикулярных клеток, сосудов и единичных лимфоцитов (рис. 5). Субкапсулярный синус фрагментирован умеренно и содержит лимфоидные клетки: от единичных до массивных скоплений. При этом внутренний (обращенный к сосудисто-нервному пучку) сегмент капсулы, как правило, лимфоцитов не содержит. Ширина субкапсулярного синуса составляет 13,90±0,093 мкм.

Имеет свои особенности система межуточных синусов и мозговых лимфатических синусов. В центральной зоне КБЛУ иногда определяется формирование мозговых лимфатических синусов в виде разрежения лимфоидной

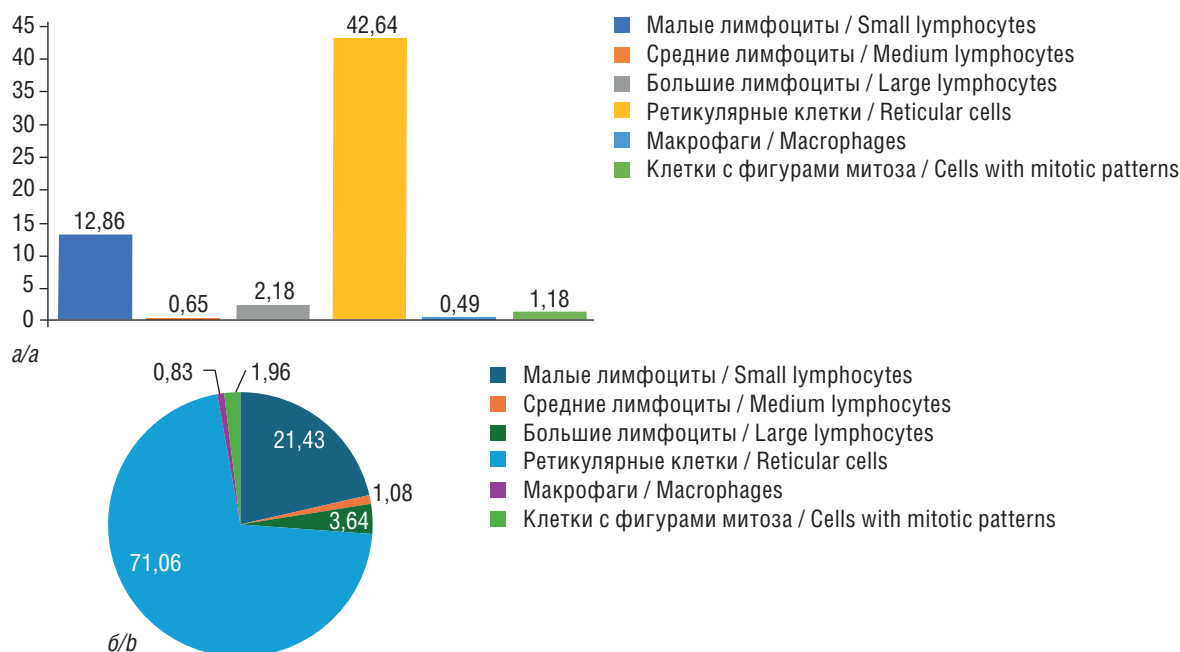


Рис. 2. Клеточный состав паренхимы овальных брыжеечных лимфатических узлов неправильной формы первой топографической группы: *a* — абсолютные значения; *b* — относительные значения (автор рисунка — С.В. Свириг)

Fig. 2. Cellular composition of parenchyma of oval mesenteric lymph nodes of irregular shape of the 1st topographic group: *a* — absolute values; *b* — relative values (by S.V. Svirin)

ткани, средняя ширина которых составляет $25,39 \pm 1,20$ мкм. Они всегда формируются в непосредственной близости от сосудисто-нервного пучка и встречаются сразу в нескольких участках узла. Другой особенностью мозговых лимфатических синусов является наличие их сообщений как в пределах узлов этой топографической группы, так и следующей. Межуточные синусы выражены слабо и сформированы лишь в периферических зонах узла, их ширина равна $14,18 \pm 0,92$ мкм.

Строение паренхимы КБЛУ неправильной формы отличается сложностью и многообразием. Кортиково-мозговая дифференцировка в них регистрируется лишь в некоторых фрагментах узлов и выражена слабо. Кортиково-мозговой индекс составляет 4,31. В периферических участках узла иногда заметны формирующиеся первичные узелки. Их количество варьирует от одного до трех и в среднем составляет $2,13 \pm 0,02$, размеры — $197,86 \pm 29,34 \times 205,18 \pm 34,57$ мкм, площадь — $63553,81 \pm 608,36$ мкм². На большем протяжении паренхима узла однородна. Недифференцированная паренхима представлена малыми (35,25±5,23%), средними (2,10±0,03%), большими (5,68±0,09%) лимфоцитами, ретикулярными клетками (53,97±2,05±2,05%), а также

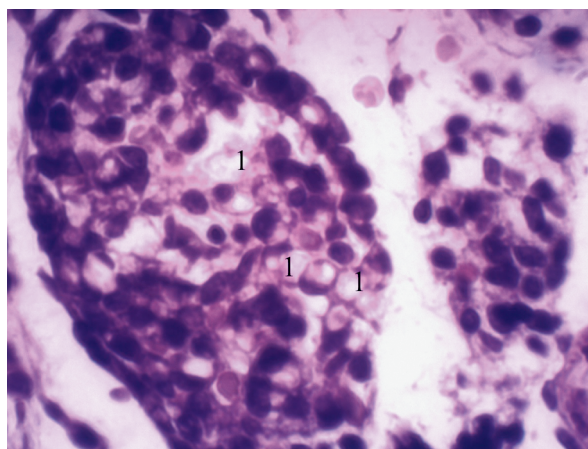


Рис. 3. Жировые клетки (1) в паренхиме брыжеечного лимфатического узла. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 100, окуляр 10 (автор рисунка — С.В. Свириг)

Fig. 3. Fat cells (1) in the parenchyma of the mesenteric lymph node. Staining: hematoxylin and eosin. Vol. 100. Approx. 10 (by S.V. Svirin)

макрофагами ($1,94 \pm 0,01\%$); на клетки с фигурами митоза приходится $1,06 \pm 0,01\%$. При наличии первичных узелков доля малых лимфоцитов в них составляет $48,92 \pm 3,85\%$, средних — $9,31 \pm 0,99$, больших — $1,82 \pm 0,01\%$,

ретикулярных клеток — $38,56 \pm 3,21\%$, макрофагов — $0,76 \pm 0,01\%$ и делящихся клеток — $0,63 \pm 0,01\%$. В мозговых тяжах преобладают ретикулярные клетки, на долю которых приходится $76,22 \pm 4,97\%$, малых лимфоцитов значительно меньше — $18,29 \pm 0,16\%$, доля средних лимфоцитов составляет $1,89 \pm 0,03\%$, больших — $0,36 \pm 0,01\%$, макрофагов — $2,03 \pm 0,01\%$ и митотически делящихся клеток — $1,21 \pm 0,01\%$ (табл. 2, рис. 6–8).

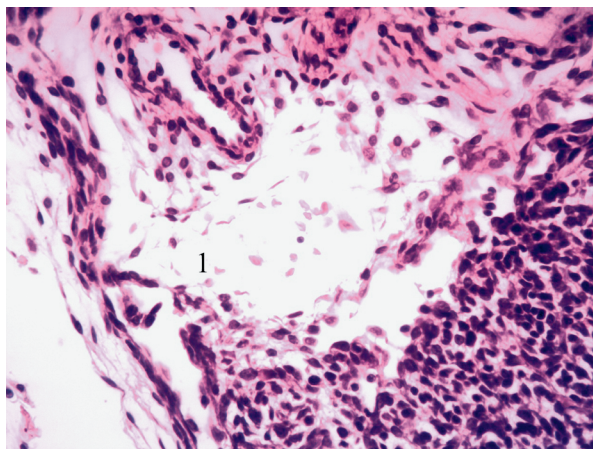


Рис. 4. Переход капсулы брыжеечного лимфатического узла в адвентицию сосуда: 1 — сосуд. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 40, окуляр 10 (автор рисунка — С.В. Свири́н)

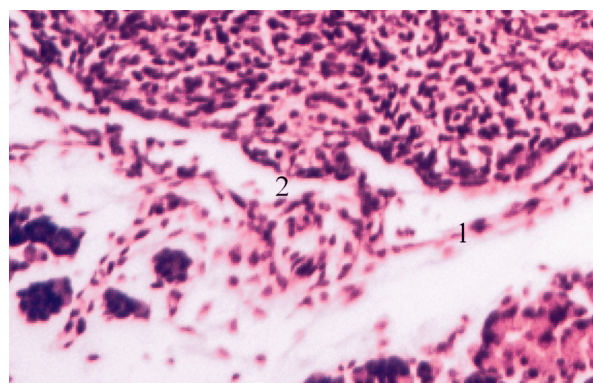
Fig. 4. Transition of the capsule of the mesenteric lymph node to the adventitia of the vessel. 1 is a vessel. Staining: hematoxylin and eosin. Vol. 40. Approx. 10 (by S.V. Svirin)

Еще одна особенность КБЛУ неправильной формы — наличие в их паренхиме крупных сосудов, которые внутри узла могут древовидно ветвиться, иметь прямолинейный ход или образовывать петли (рис. 9). Кроме этого, в коре и недифференцированной зоне узлов отмечается большое количество (до 20 в поле зрения) свободно расположенных эритроцитов.

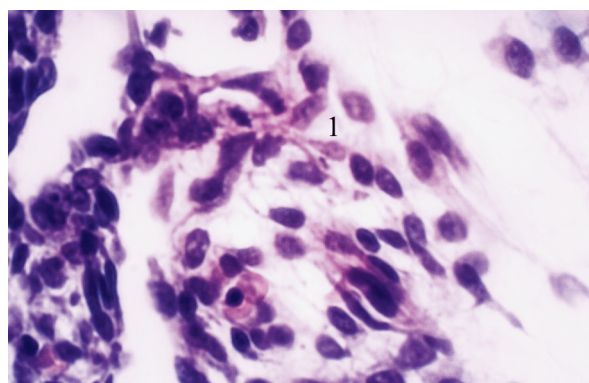
Ретикулярные волокна КБЛУ неправильной формы образуют сети с разными по форме и размерам петлями. В недифференцированной зоне узла ретикулярные волокна образуют незамкнутые петли или формируют мелкопетлистую сеть, а вокруг первичных узелков приобретают циркулярное направление. В первичных узелках ретикулярные волокна немногочисленны, расположены свободно, большая их часть не связана друг с другом. Ретикулярные волокна в мозговых тяжах имеют вид незамкнутых петель, а в отдельных участках определяется крупнопетлистая сеть.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные демонстрируют выраженные структурные изменения КБЛУ у новорожденных крыс, подвергшихся пренатальному воздействию этанола. Наиболее значимой находкой представляется резкое преобладание ретикулярных клеток над лимфоидными элементами в узлах овальной формы — $71,06\%$ против $26,15\%$ суммарно всех лимфоцитов. Это соотношение разительно отличается от нормы; в контрольных группах, по данным ряда авторов,



a/a



b/b

Рис. 5. Инвагинация в капсулу краниального брыжеечного лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином): а — объектив 40, окуляр 10; 1 — капсула лимфатического узла, 2 — инвагинат; б — объектив 100, окуляр 10; 1 — ретикулярная клетка (автор рисунка — С.В. Свири́н)

Fig. 5. Invagination into the capsule of the cranial mesenteric lymph node: a — coloring: hematoxylin and eosin; volume 10, approx. 10; 1 — lymph node capsule, 2 — invagination; b — volume 100, approx. 10; 1 — reticular cell: hematoxylin and eosin (by S.V. Svirin)

Таблица 2

Клеточный состав краниальных брыжеечных лимфатических узлов неправильной формы, расположенных проксимально от начала подвздошно-ободочной артерии, у новорожденных крыс, развивавшихся в условиях воздействия этанола на организм матери на протяжении шести месяцев до наступления беременности и во время беременности, на площади 15 000 мкм² срединного продольного среза

Table 2

Cellular composition of irregularly shaped cranial mesenteric lymph nodes located proximally from the beginning of the iliococcal artery in newborn rats that developed under the influence of ethanol on the mother's body for six months before pregnancy and during pregnancy on an area of 15,000 microns 2 of the median longitudinal section

Вид клеток / Type of cells	Содержание клеток / Cell content					
	первичные узелки / primary nodules		недифференцированная часть паренхимы / the undifferentiated part of the parenchyma		мозговые тяжи / brain cords	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Малые лимфоциты / Small lymphocytes	46,36±3,70	52,09±3,85	26,43±4,61	35,24±5,23	9,51±0,08	18,29±0,16
Средние лимфоциты / Medium lymphocytes	8,93±0,91	10,03±0,99	1,58±0,02	2,11±0,03	0,98±0,02	1,89±0,03
Большие лимфоциты / Large lymphocytes	1,75±0,01	1,97±0,01	4,26±0,07	5,68±0,09	0,19±0,01	0,36±0,01
Ретикулярные клетки / Reticular cells	30,09±2,97	38,81±3,21	40,12±1,71	53,49±2,05	37,79±2,48	72,67±4,97
Макрофаги / Macrophages	0,73±0,01	0,82±0,01	1,46±0,01	1,95±0,01	1,06±0,01	2,03±0,01
Нейтрофильные гранулоциты / Neutrophilic granulocytes	0,27±0,02	0,30±0,02	0,24±0,02	0,32±0,03	0,36±0,02	0,69±0,04
Базофильные гранулоциты / Basophilic granulocytes	0,26±0,02	0,29±0,02	0,12±0,01	0,16±0,01	0,39±0,03	0,75±0,05
Эозинофильные гранулоциты / Eosinophilic granulocytes	0,09±0,01	1,10±0,01	Единичные / Single ones	—	Единичные / Single ones	—
Плазматические клетки / Plasma cells	—	—	—	—	1,09±0,09	2,09±0,09
Клетки с фигурами митоза / Cells with mitotic patterns	0,61±0,01	0,69±0,01	0,79±0,01	1,05±0,01	0,63±0,01	1,21±0,01

Таблица составлена С.В. Свириным / The table was compiled by S.V. Svirin

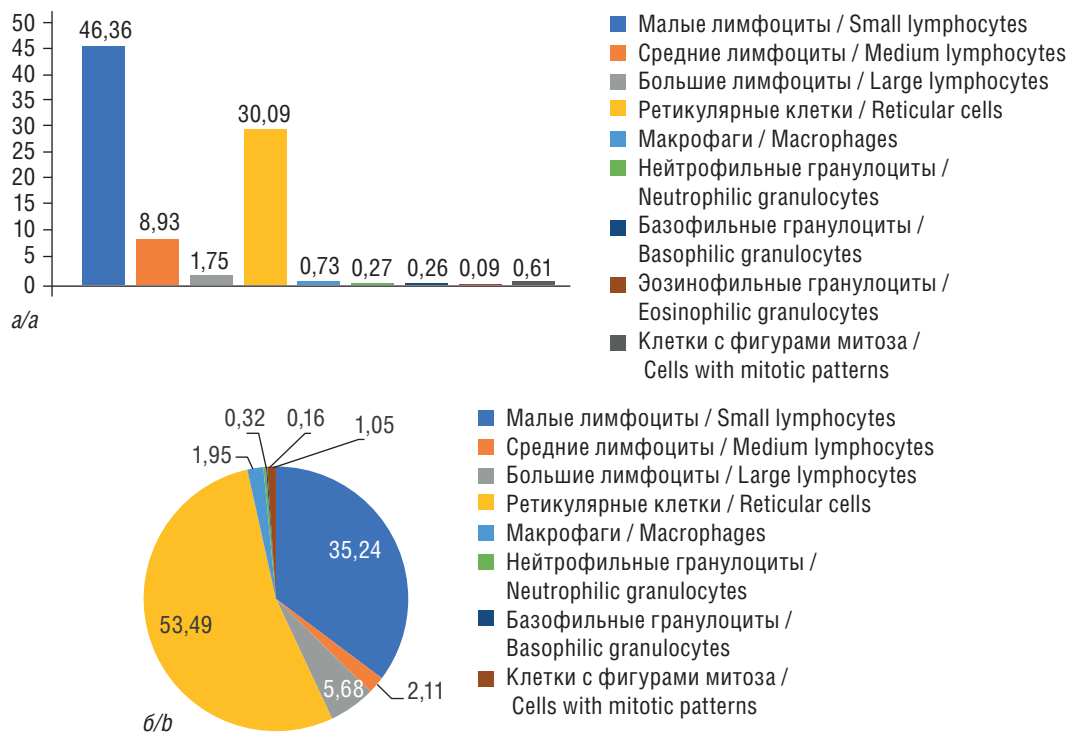


Рис. 6. Клеточный состав первичных узелков брыжеечных лимфатических узлов неправильной формы первой топографической группы: *a* — абсолютные значения; *б* — относительные значения (автор рисунка — С.В. Свирин)

Fig. 6. The cellular composition of the primary nodules of mesenteric lymph nodes of irregular shape of the 1st topographic group: *a* — absolute values; *b* — relative values (by S.V. Svirin)

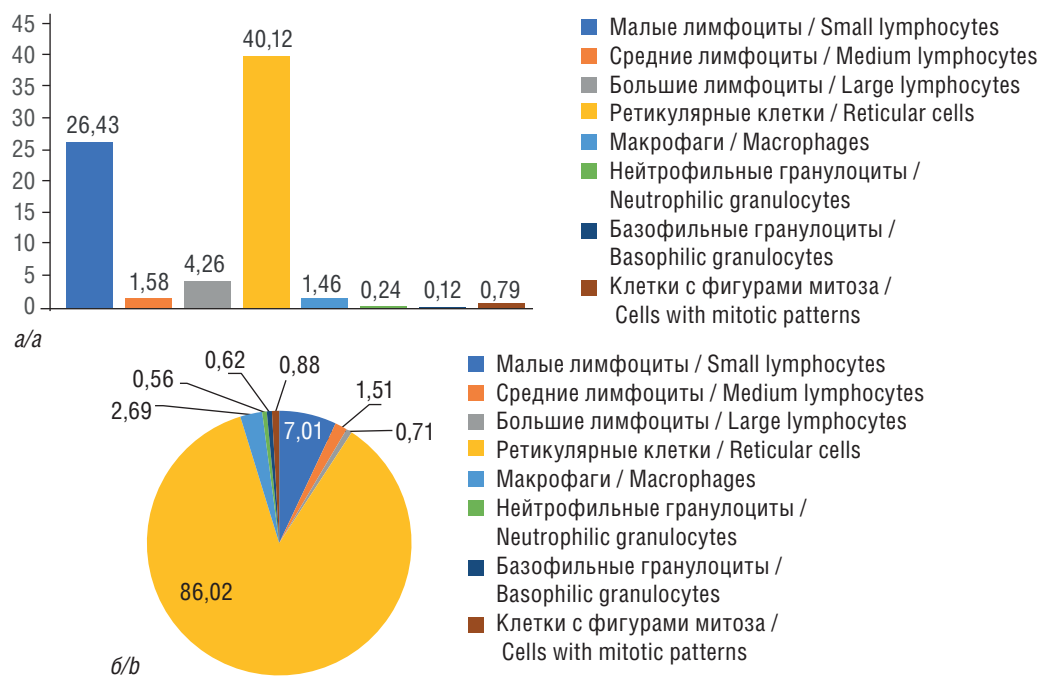


Рис. 7. Клеточный состав недифференцированной части паренхимы брыжеечных лимфатических узлов неправильной формы первой топографической группы: *a* — абсолютные значения; *б* — относительные значения (автор рисунка — С.В. Свирин)

Fig. 7. The cellular composition of the undifferentiated part of the parenchyma of mesenteric lymph nodes of irregular shape of the 1st topographic group: *a* — absolute values; *b* — relative values (by S.V. Svirin)

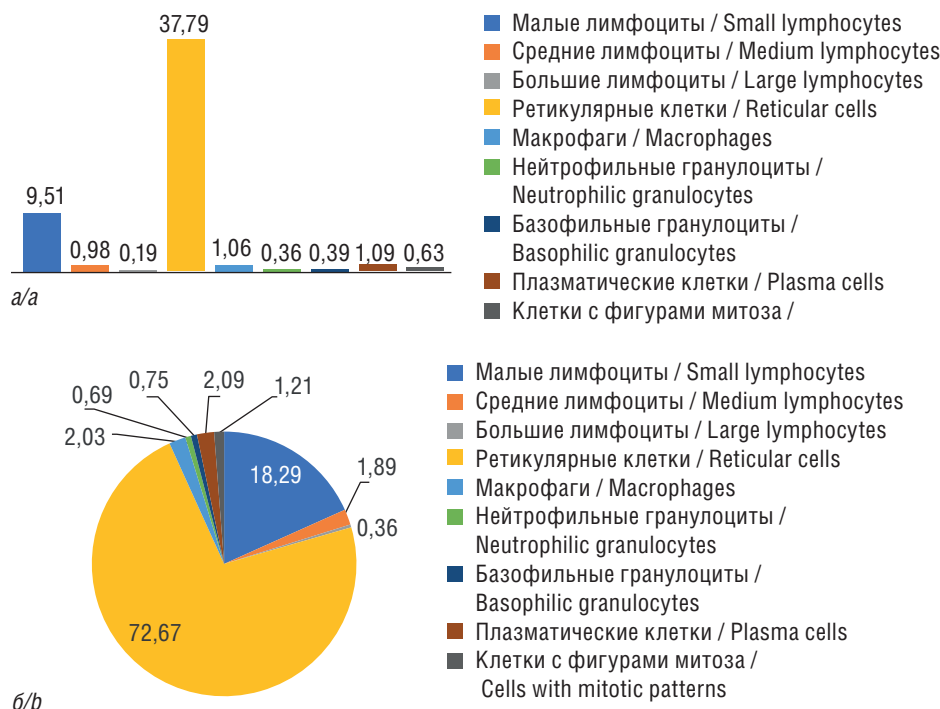


Рис. 8. Клеточный состав мозговых тяжей брыжеечных лимфатических узлов неправильной формы первой топографической группы: *а* — абсолютные значения; *б* — относительные значения (автор рисунка — С.В. Свириг)

Fig. 8. The cellular composition of the cerebral cords of mesenteric lymph nodes of irregular shape of the 1st topographic group: *a* — absolute values; *b* — relative values (by S.V. Svirin)

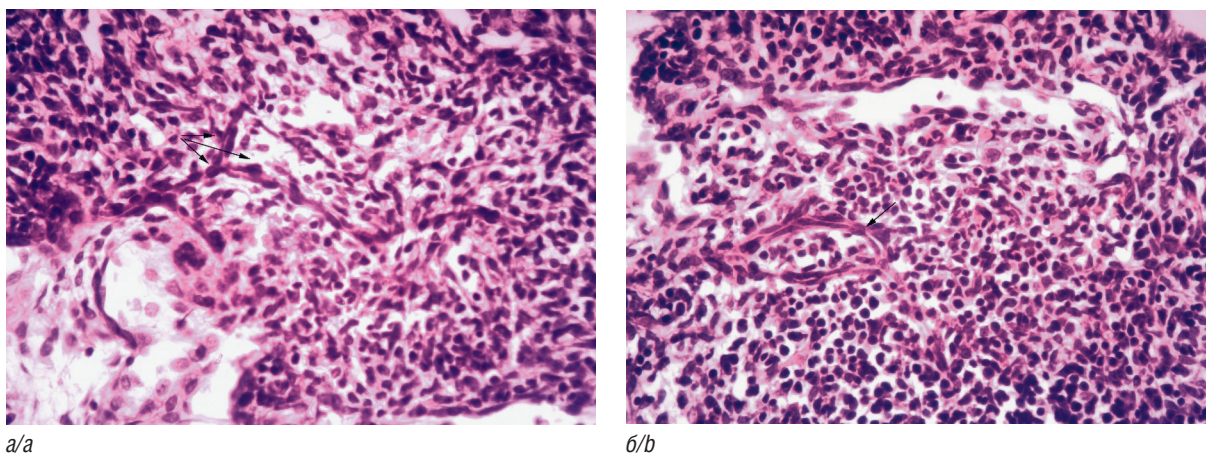


Рис. 9. Древовидно ветвящийся (*а*) и образующий кольцевидный анастомоз (*б*) сосуд (показаны стрелками) в паренхиме брыжеечного лимфатического узла. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 40, окуляр 10 (автор рисунка — С.В. Свириг)

Fig. 9. A tree-branching (*a*) and annular anastomosis-forming (*b*) vessel (shown by arrows) in the parenchyma of the mesenteric lymph node. Staining: hematoxylin and eosin. Vol. 40. Approx. 10 (by S.V. Svirin)

доля лимфоцитов в паренхиме брыжеечных узлов новорожденных крыс достигает 60–70% [9, 10].

На наш взгляд, столь выраженное обеднение лимфоидными клетками происходит ввиду действия нескольких механизмов. Этанол

и его метаболит ацетальдегид оказывают прямое цитотоксическое действие на лимфоциты, особенно на их предшественники в костном мозге [11]. Кроме того, алкоголь нарушает процессы миграции лимфоцитов в периферические лимфоидные органы, воздействуя

на экспрессию хемокинов и адгезионных молекул [12]. Нельзя исключить и не прямое влияние — через материнский организм: хроническая алкоголизация сопровождается дефицитом микронутриентов, необходимых для нормального лимфопоэза [13].

Отдельного обсуждения заслуживает феномен жировой инфильтрации паренхимы, обнаруженный в 76% овальных узлов. Подобные изменения описаны при различных иммунодефицитных состояниях и возрастной инволюции лимфоидной ткани [14], однако у новорожденных животных они встречаются крайне редко. Представляется вероятным, что жировая инфильтрация отражает глубокое нарушение дифференцировки стромальных клеток-предшественников, которые в норме должны формировать ретикулярный каркас узла. Мы полагаем, что это не случайная находка, а закономерное следствие токсического воздействия этанола на мезенхимальные клетки.

Интересной особенностью КБЛУ неправильной формы является их топографическое отношение к сосудисто-нервному пучку. В 23,5% случаев узлы почти полностью охватывали прилежащие сосуды, формируя своеобразные «муфты». Подобная конфигурация нехарактерна для нормально развивающихся лимфатических узлов и может свидетельствовать о нарушении процессов органогенеза. Вместе с тем нельзя исключить, что такое расположение представляет собой компенсаторную реакцию — попытку обеспечить более тесный контакт с кровеносным руслом в условиях недостаточного развития собственной сосудистой сети узла.

Корково-мозговая дифференцировка в узлах неправильной формы выражена слабо; корково-мозговой индекс составил 4,31, что свидетельствует о значительном преобладании коркового вещества. Однако само по себе это значение следует осторожно интерпретировать. С одной стороны, оно может отражать задержку формирования мозгового вещества, с другой — указывать на относительную сохранность процессов заселения коры лимфоцитами при нарушении их дальнейшей миграции в центральные отделы узла. Для окончательного ответа необходимы дополнительные исследования с применением иммуногистохимических маркеров различных субпопуляций лимфоцитов.

Обращает на себя внимание состояние сосудистого русла исследованных узлов. Расширение сосудов, их древовидное ветвление вну-

три паренхимы, формирование кольцевидных анастомозов и присутствие свободных эритроцитов — все это указывает на нарушение микроциркуляции. Можно предположить, что этанол повреждает эндотелий развивающихся сосудов, увеличивая их проницаемость [15]. Свободно лежащие эритроциты, обнаруженные в количестве до 20 клеток в поле зрения, вероятно, являются следствием диapedеза через поврежденную сосудистую стенку.

Ограничением настоящего исследования следует признать отсутствие прямого сравнения с контрольной группой животных в рамках единого эксперимента. Мы опирались на литературные данные о норме, что не позволяет исключить влияние особенностей содержания животных, сезонных факторов и других переменных. Кроме того, исследование ограничено светооптическим уровнем; ультраструктурный анализ мог бы существенно дополнить полученные результаты.

Тем не менее выявленные изменения представляются достаточно характерными и воспроизводимыми. Их клиническое значение выходит за рамки экспериментальной морфологии: нарушение формирования брыжеечных лимфатических узлов в раннем онтогенезе может приводить к стойким дефектам кишечного иммунитета, повышенной восприимчивости к кишечным инфекциям и, возможно, к развитию иммуноопосредованных заболеваний желудочно-кишечного тракта в дальнейшей жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование позволило выявить комплекс морфологических изменений краниальных брыжеечных лимфатических узлов у новорожденных крыс, развивавшихся в условиях хронического пренатального воздействия этанола.

КБЛУ проксимальной топографической группы характеризуются выраженным полиморфизмом: преобладают овальные и неправильные формы при значительной вариабельности размеров. Суммарная площадь узлов данной локализации свидетельствует об их относительном недоразвитии.

Ключевая особенность клеточного состава — преобладание ретикулярных клеток над лимфоидными элементами, особенно выраженное в узлах овальной формы (71,06% против 26,15%). Корково-мозговая дифференцировка в овальных узлах отсутствует; в узлах

неправильной формы она выражена слабо и носит очаговый характер.

К патологическим находкам следует отнести жировую инфильтрацию паренхимы (76% наблюдений), расширение и аномальное ветвление интранодальных сосудов, присутствие свободных эритроцитов в строме. Характерной топографической особенностью является формирование кольцевидных структур, охватывающих прилежащие сосудисто-нервные пучки.

Выявленные изменения могут лежать в основе нарушений иммунной функции кишечника у потомства, подвергшегося пренатальному воздействию алкоголя. Полученные данные расширяют представления о спектре алкогольной эмбриофетопатии и обосновывают необходимость дальнейших исследований с применением иммуногистохимических и молекулярно-биологических методов для уточнения механизмов повреждения лимфоидной ткани.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Gupta K.K., Gupta V.K., Shirasaka T. An Update on Fetal Alcohol Syndrome-Pathogenesis, Risks, and Treatment. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(8):1594–1602. <https://doi.org/10.1111/acer.13135>.
2. Popova S., Lange S., Probst C., Gmel G., Rehm J. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2017;5(3):e290–e299. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30021-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30021-9).
3. Mowat A.M., Agace W.W. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(10):667–685. <https://doi.org/10.1038/nri3738>.
4. Mowat A.M., Agace W.W. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(10):667–685. <https://doi.org/10.1038/nri3738>.
5. Van den Broeck W., Derore A., Simoons P. Anatomy and nomenclature of murine lymph nodes: Descriptive study and nomenclatory standardization in BALB/cAn-NCrI mice. *J Immunol Methods.* 2006;312(1-2):12–19. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2006.01.022>.
6. Кузнецов С.Л., Мушамбаров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология. М.: Медицинское информационное агентство; 2018.
7. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М.: Джангар; 2000.
8. Бородин Ю.И., Григорьев В.Н., Летягин А.Ю. и др. Функциональная морфология иммунной системы. Новосибирск: Наука; 1987.
9. Bélisle C., Sainte-Marie G. A modified silver impregnation technique for the observation of thick sections of lymph nodes perfused with colloidal carbon. *Bio-tech Histochem.* 1991;66(3):145–152. <https://doi.org/10.3109/10520299109110569>.
10. van Rees E.P., Dijkstra C.D., van Rooijen N. The early postnatal development of the primary immune response in rat popliteal lymph node, stimulated with thymus-independent type-1 and type-2 antigens. *Cell Tissue Res.* 1987;250(3):695–699. <https://doi.org/10.1007/BF00218965>.
11. Meadows G.G., Zhang H. Effects of Alcohol on Tumor Growth, Metastasis, Immune Response, and Host Survival. *Alcohol Res.* 2015;37(2):311–322. <https://doi.org/10.35946/arc.v37.2.14>.
12. Molina P.E., Happel K.I., Zhang P., Kolls J.K., Nelson S. Focus on: Alcohol and the immune system. *Alcohol Res Health.* 2010;33(1-2):97–108.

13. Shankar K., Ronis M.J., Badger T.M. Effects of pregnancy and nutritional status on alcohol metabolism. *Alcohol Res Health*. 2007;30(1):55–59.
14. Maiborodin I.V., Agzaev M.K., Ragimova T.M., Maiborodin I.I., Mashak S.V. The age morphological changes of lymphoid organs. *Morphological newsletter*. 2016;24(1):49–59.
15. Gao B., Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1572–1585. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.09.002>.
6. Kuznetsov S.L., Mushkambarov N.N. *Histology, Cytology, and Embryology*. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2018. (In Russ.).
7. Sapin M.R., Nikityuk D.B. *The Immune System, Stress, and Immunodeficiency*. Moscow: Dzhangar; 2000. (In Russ.).
8. Borodin Yu.I., Grigoriev V.N., Letyagin A.Yu. et al. *Functional morphology of the immune system*. Novosibirsk: Nauka; 1987. (In Russ.).
9. Bélisle C., Sainte-Marie G. A modified silver impregnation technique for the observation of thick sections of lymph nodes perfused with colloidal carbon. *Bio-tech Histochem*. 1991;66(3):145–152. <https://doi.org/10.3109/10520299109110569>.
10. van Rees E.P., Dijkstra C.D., van Rooijen N. The early postnatal development of the primary immune response in rat popliteal lymph node, stimulated with thymus-independent type-1 and type-2 antigens. *Cell Tissue Res*. 1987;250(3):695–699. <https://doi.org/10.1007/BF00218965>.
11. Meadows G.G., Zhang H. Effects of Alcohol on Tumor Growth, Metastasis, Immune Response, and Host Survival. *Alcohol Res*. 2015;37(2):311–322. <https://doi.org/10.35946/arcr.v37.2.14>.
12. Molina P.E., Happel K.I., Zhang P., Kolls J.K., Nelson S. Focus on: Alcohol and the immune system. *Alcohol Res Health*. 2010;33(1-2):97–108.
13. Shankar K., Ronis M.J., Badger T.M. Effects of pregnancy and nutritional status on alcohol metabolism. *Alcohol Res Health*. 2007;30(1):55–59.
14. Maiborodin I.V., Agzaev M.K., Ragimova T.M., Maiborodin I.I., Mashak S.V. The age morphological changes of lymphoid organs. *Morphological newsletter*. 2016;24(1):49–59.
15. Gao B., Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1572–1585. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.09.002>.

REFERENCES

1. Gupta K.K., Gupta V.K., Shirasaka T. An Update on Fetal Alcohol Syndrome-Pathogenesis, Risks, and Treatment. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(8):1594–1602. <https://doi.org/10.1111/acer.13135>.
2. Popova S., Lange S., Probst C., Gmel G., Rehm J. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(3):e290–e299. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30021-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30021-9).
3. Mowat A.M., Agace W.W. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(10):667–685. <https://doi.org/10.1038/nri3738>.
4. Mowat A.M., Agace W.W. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(10):667–685. <https://doi.org/10.1038/nri3738>.
5. Van den Broeck W., Derore A., Simoens P. Anatomy and nomenclature of murine lymph nodes: Descriptive study and nomenclatory standardization in BALB/cAn-NCrI mice. *J Immunol Methods*. 2006;312(1-2):12–19. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2006.01.022>.