

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



УДК 591.88

Морфологические особенности иннервации органов средостения крысы в разные сроки постнатального онтогенеза**Е.И. Чумасов^{1, 2 *} , Е.С. Петрова¹ , Д.Э. Коржевский¹ **¹*Отдел общей и частной морфологии, Институт экспериментальной медицины, Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12;*²*Кафедра биологии, экологии, гистологии, Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия, 196084, г. Санкт-Петербург, ул. Черниговская, д. 5***e-mail: ua1ct@mail.ru*

Актуальность изучения нервных аппаратов жизненно важных органов средостения в период раннего постнатального онтогенеза обусловлена особенностями периода рождения, когда происходит переключение процесса кровообращения с плацентарного на легочное, и периода первых дней развития, когда наблюдается становление регуляции дыхания и функционирования органов сердечно-сосудистой системы. Цель настоящего исследования состояла в сравнительном изучении особенностей иннервации органов средостения крысы и выяснении межорганных и нервно-тканевых взаимоотношений в ранний постнатальный период онтогенеза. Объектами исследования служили фронтальные срезы через сердечно-легочный комплекс крыс в возрасте 1, 7, 10 и 14 сут. Нервные структуры средостения изучали с применением нейроиммуногистохимических маркеров: белка PGP 9.5, тирозингидроксилазы, синаптофизина. Исследование нервных аппаратов органов средостения (сердца, бронхов, пищевода, аорты, легочной артерии, жировой ткани и др.) показало, что в ранние сроки развития в средостении преобладающими являются холинергические структуры. С помощью нейроиммуногистохимических методов выявлена гетерохронность развития основной терминальной синаптической сети. Описана высокая концентрация нервных структур в проводящем миокарде венозного синуса и в пучке Гиса, а также в межмышечном сплетении пищевода и гладких мышцах трахеи, у крыс в возрасте 1 и 7 сут развития с преобладанием парасимпатической иннервации. На 10 и 14 сут отмечены повсеместный поверхностный активный рост нервных волокон по всему периметру органа вплоть до его вершины и начало формирования его основных нервных сплетений: субэпикардального, миокардального и эндокарда.

Ключевые слова: органы средостения крысы, иннервация, бронхи, пищевод, проводящий миокард, иммуногистохимия

DOI: 10.55959/MSU0137-0952-16-79-3-2

Введение

Морфологическому изучению иннервации органов средостения (mediastinum) млекопитающих уделяется внимание в течение не одного десятилетия. Анатомо-топографическими методами выделяют различные отделы средостения: верхний, средний и нижний, а также краниальный и каудальный, вентральный и дорсальный [1, 2]. В верхнем и среднем средостении находятся такие органы, как бронхи, пищевод, стволы аорты и легочной артерии, лимфатические узлы, полые и легочные вены, дольки жировой ткани, в нижнем — сердце. Ранее большое внимание уделялось изучению вопросов иннервации магистральных кровеносных сосудов малого и большого кругов

кровообращения (стволов аорты, легочных и коронарных артерий, полых и легочных вен, самого сердца) [3–6]. Все эти органы, как известно, локализованы в грудной клетке и являются структурными компонентами средостения. В околосердечной области с помощью нейрогистологических и гистохимических методов, а также электронной микроскопии ранее описано большое многообразие нервных структур: ганглиев, параганглиев, нервных сплетений, миелинизированных и немиелинизированных нервных проводников [1]. В последние годы для изучения морфофункциональных особенностей нервных аппаратов органов сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем широко применяются

иммуногистохимические методы (ИГХ-методы) выявления селективных белков, свойственных различным структурным элементам нервной системы [5–9]. Следует отметить, что менее изученной по сравнению с иннервацией сердца и магистральных сосудов остается иннервация других жизненно важных органов средостения: пищевода, легочных и полых вен, бронхов, долек жировой ткани. Согласно анатомо-топографическим наблюдениям, органы в средостении объединены между собой интерстициальной соединительной тканью, в состав которой входят сосуды гемокроциркуляторного русла, жировая ткань и лимфатические узелки, имеющие общие источники иннервации и кровоснабжения с сердцем. Анализ литературы свидетельствует о недостаточности фундаментальных знаний о динамике развития иннервации органов средостения в норме, при патологии и в онтогенезе. Имеются лишь единичные работы. Актуальность изучения развития нервных аппаратов таких жизненно важных органов, локализованных в средостении, как сердце, пищевод, трахея и др., в период раннего постнатального развития обусловлена особенностями периода рождения, когда происходит переключение процесса кровообращения с плацентарного на легочное, и периода первых дней развития, когда наблюдается становление регуляции дыхания и функционирования органов сердечно-сосудистой системы. Практически отсутствуют работы, посвященные комплексному морфологическому изучению органов средостения с помощью ИГХ-методов. Цель настоящего исследования состояла в сравнительном изучении особенностей иннервации органов средостения лабораторной крысы и выяснении межорганных и нервно-тканевых взаимоотношений в ранний постнатальный период онтогенеза.

Материалы и методы

Работа выполнена на крысах Вистар ($n = 24$). Животных раннего возраста получали после подсадки половозрелых самок к самцам (3:1) по общепринятому методу разведения лабораторных животных [10]. Новорожденные крысы в течение всего периода наблюдений находились вместе с матерью. Животные содержались в пластиковых клетках при обычном 12-часовом световом режиме на стандартной диете при свободном доступе к воде и корму. В эксперименте использовали молодых крыс обоего пола. На разных этапах постнатального развития (через 1 сут, 7 сут, 10 сут, 14 сут после рождения) у животных выделяли область средостения. При работе с животными соблюдали международные правила Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов (ETS 123, Страсбург, 1986), и директивы Европейского парламента и Совета Европейского Союза (2010/63/EU, Страсбург,

2010). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Института экспериментальной медицины (протокол № 2/22 от 06.04.2022). Животных выводили из эксперимента путем передозировки наркоза (пары этилового эфира).

Для фиксации материала использовали раствор «цинк-этанол-формальдегид» — специальный фиксатор, применяющийся для дальнейшего проведения иммуногистохимических реакций (ИГХ-реакций) на парафиновых срезах [11]. Гистологический материал фиксировали в течение 1 сут и после соответствующей обработки заливали в парафин. На срезах толщиной 5–7 мкм проводили ИГХ-реакции на ряд нейральных маркеров. Для идентификации катехоламинергических структур использовали кроличьи поликлональные антитела к тирозингидроксилазе (ТГ; Abcam, Великобритания). Для выявления белка PGP 9.5 использовали поликлональные кроличьи антитела (Spring Bioscience, США). Синаптофизин-содержащие структуры визуализировали с помощью поликлональных кроличьих антител (MONOSAN, Нидерланды). Первичные антитела в нужном разведении наносили на гистологические срезы после депарафинирования на 1 сут. В качестве вторичных реагентов использовали реактивы из набора Reveal Polyvalent HRP / DAB Detection System kit (Spring Bioscience, США) и набор UltraVision Quanto Detection System HRP DAB (Thermo Fisher Scientific, США). Поскольку в работе использовались антитела одного источника происхождения — кроличьи (к белку PGP 9.5 и к ТГ), проводилось не двойное маркирование, а сопоставление последовательных серийных срезов с разными ИГХ-реакциями. Метод описан в патенте на изобретение Чумасова Е.И. и др. (Патент на изобретение RU 2657787 C1, 15.06.2018). Часть срезов подкрашивали толуидиновым синим и астровым синим. Для измерения размеров клеток применяли программу LAS EZ (Leica, Германия). Для осуществления отрицательного контроля ИГХ-реакций на часть срезов вместо раствора первичных антител наносили их разбавитель (Agilent, США). Анализ гистологических препаратов осуществляли с помощью микроскопа Leica DM 750 (Leica, Германия) и цифровой камеры Leica ICC 50 (Leica, Германия).

Результаты

Гистологический анализ препаратов средостения на всех сроках исследования показал, что на продольных срезах можно видеть большинство органов средостения: фрагменты пищевода, лимфатических узлов, ганглиев, стволы вагосимпатических нервов, главные бронхи, магистральные венозные и артериальные сосуды, сердце. Между органами располагается рыхлая соединительная ткань, содержащая сосуды микроциркуляторного русла, и развивающиеся дольки жировой ткани.

В разных участках соединительной ткани встречаются нервные структуры (ганглии, нервные сплетения, нервные волокна) как холинергической (ТГ-имунонегативные), так и симпатической (ТГ-иммунопозитивные) природы. В некоторых нервных пучках наблюдали группы парасимпатических нервных клеток и прилежащие к ним группы нейросекреторных клеток симпатoadреналовой системы — хромаффинных клеток (ХК) (рис. 1).

Нервные сплетения в средостении новорожденной крысы прослеживаются между органами, тесно прилежат к ним и, таким образом, объединяют их друг с другом в структурном и функциональном отношении (рис. 1).

У крыс P7 процессы развития иннервации органов средостения продолжают. Они характеризуются увеличением плотности различного типа (широкопетлистых и узкопетлистых) нервных сплетений, увеличением размеров и количества нервных элементов за счет дифференцировки нейробластов в молодые и зрелые нейроны (в ганглиях). Нейробласты и молодые нейроны ганглиев определяли с помощью гистохимической окраски толуидиновым синим по Нисслю и ИГХ-реакции на PGP 9.5 по их морфологическим признакам: размерам (диаметр нервных клеток варьировал от 20 до 40 мкм — у крыс на 1-е сут после рождения, и доходил до 40–50 мкм — у крыс на 7-е–10-е сут), наличию отростков и хромотофильной субстанции в цитоплазме. Пучки широкопетлистых сплетений, состоящие, как правило, из проводниковых немиелинизированных и миелинизированных нервных волокон, переходят в узкопетлистые, так называемые «основные терминальные синаптические сети» из варикозных аксонов, известных как дистантные синапсы *en passant*. Высокой интенсивности терминальная синаптическая сеть парасимпатических варикозных аксонов была выявлена в так называемом синусном узле (*sinus nodosum*) с помощью ИГХ-реакции на белок PGP 9.5 и синаптофизин. Синусный узел обнаружен в миокарде, между крапильной полостью веной и основанием ушка правого предсердия. Эта область анатомически соответствует «венозному синусу», где объединяются крапильная и каудальная полые вены, приносящие венозную кровь в правое предсердие. На рис. 2 можно видеть структуры синусного узла: фрагменты атриального ганглия, многочисленные пучки нервных волокон, кардиомиоциты проводящего миокарда, а также узкопетлистая сеть из PGP 9.5-иммунопозитивных парасимпатических варикозных аксонов (рис. 2Б). При больших увеличениях видно, что тонкие веточки варикозных аксонов тесно прилежат к телам крупных специализированных клеток цилиндрической формы с большим объемом светлой цитоплазмы, овальными ядрами и невыраженной поперечной исчерченностью. По морфологическим признакам они представляют собой типичные клетки «проводящего миокарда».

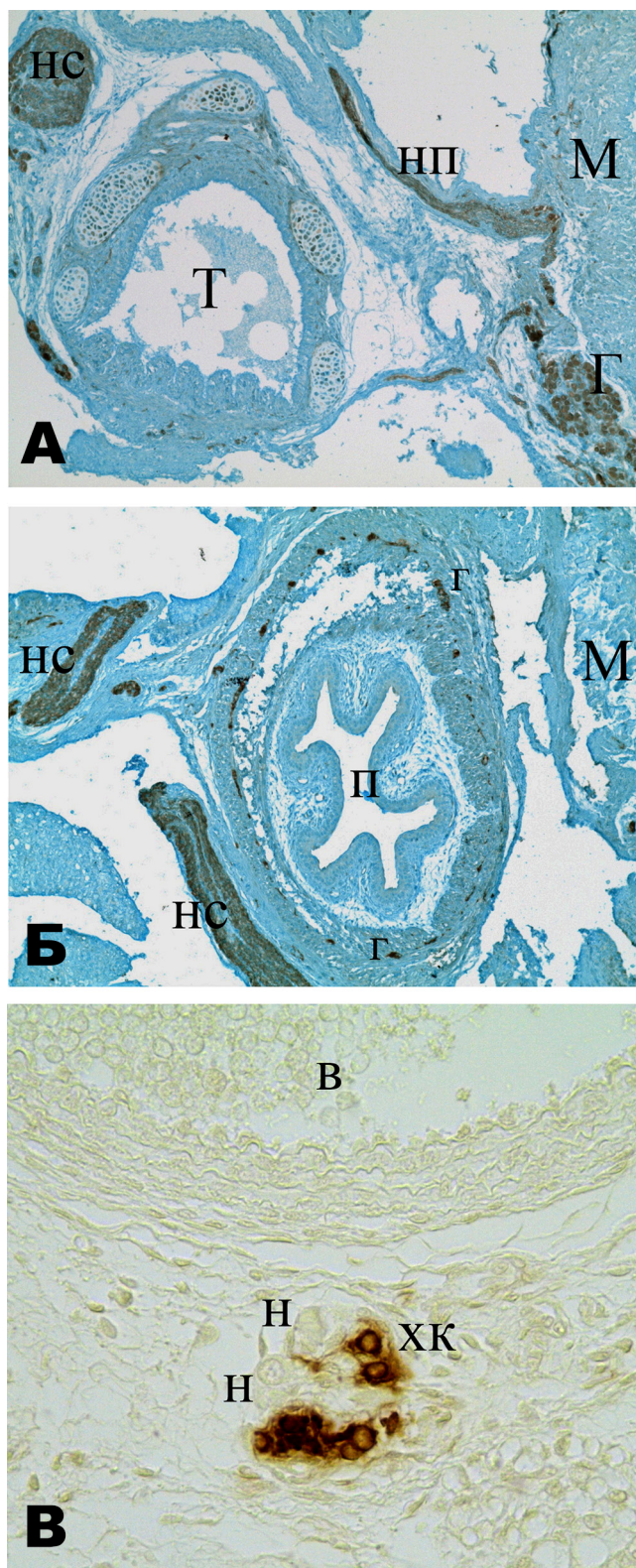


Рис. 1. Ганглионарные сплетения внутри и между органами средостения крысы на 1 сут постнатального развития. А — нервные структуры бронхов и сердца; Б — нервные структуры пищевода; В — группа хромаффинных и нервных клеток в соединительной ткани средостения вблизи с большим венозным сосудом. П — пищевод; Т — трахея; М — миокард предсердий; НС — нервные стволы; НП — нервные пучки; г — ганглиозное нервное сплетение Ауэрбаха и атриального ганглия; В — вена; Н — нейроны; ХК — хромаффинные клетки. Иммуногистохимические реакции на белок PGP 9.5 (А, Б) и тирозингидроксилазу (В). Увеличение: $\times 100$ (А, Б); $\times 400$ (В).

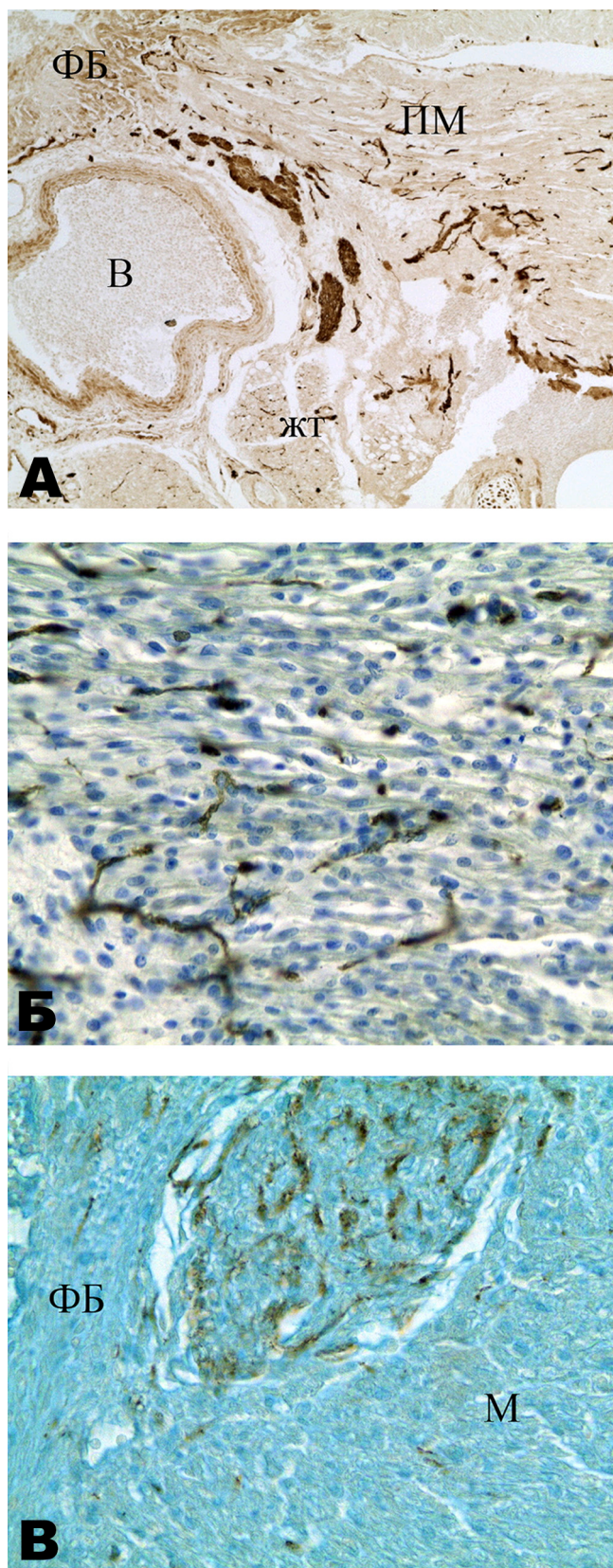


Рис. 2. Фрагменты ганглия и нервные сплетения в области венозного синуса крыс в возрасте 7 сут. **А** — общий вид; **Б** — фрагмент из **А**; **В** — пучок Гиса на границе миокарда и фиброзной ткани. М — миокард; ФБ — фиброзная ткань; ЖТ — дольки развивающейся жировой ткани; В — полая вена; ПМ — проводящий миокард. Иммуногистохимическая реакция на белок PGP 9.5, подкраска толуидиновым синим (**Б**) и альциановым синим (**В**). Увеличение: $\times 100$ (**А**), $\times 1000$ (**Б**), $\times 400$ (**В**).

Визуальная оценка авторами наличия или отсутствия PGP 9.5-иммунопозитивных структур или ТГ-иммунопозитивных структур может свидетельствовать о том, что большая часть нервных терминалей является парасимпатическими, а меньшая — симпатическими. Терминальная сеть, иннервирующая проводящий миокард стенки венозного синуса, прослеживается на значительном протяжении от фиброзной ткани до разветвлений на отдельные пучки. На рис. 2В представлен пучок Гиса в месте проникновения через ткань фиброзного кольца в миокард правого желудочка.

Терминальные синаптические сети, состоящие из варикозных аксонов, встречаются на данном сроке (P7) также в адвентиции главных бронхов, трахеи, вокруг мелких артерий и артериол, в эпителиоморфных тельцах и дольках бурой и белой жировой ткани (рис. 2А). В структурах стенки пищевода, кроме ганглиозного сплетения Ауэрбаха, выявляются также фрагменты пучков терминальной сети варикозных аксонов во всех оболочках, что свидетельствует о раннем функциональном развитии иннервации этого отдела желудочно-кишечного тракта.

У крыс в возрасте 7 сут резко возрастает уровень дифференцировки парасимпатических нервных узлов средостения. Ганглии увеличиваются в размерах, их нейроны приобретают дефинитивный вид, а отростки формируют пучки постганглионарных нервных волокон. Следует отметить, что внутри некоторых ганглиев и отходящих от них ветвей встречаются и пучки симпатических волокон, которые проходят через ганглии транзитно и предположительно связаны с кровеносными сосудами (рис. 3).

Таким образом, у крыс в возрасте 7 сут наблюдаются интенсификация развития нервных волокон и нервных сплетений, дифференцировка нейронов. Начиная с этого срока, в перибронхиальной и аортально-пульмональной зонах заметно возрастает число ветвей симпатической цепочки и включенных в них групп ХК. Неожиданным стал факт обнаружения в симпатических стволиках и пучках достаточно больших групп молодых парасимпатических нейроцитов, иммунонегативных к маркеру PGP 9.5 (рис. 3В). Одновременно с этим отмечается тенденция направленного роста пучков нервных волокон от нервных сплетений и ганглиев нижнего отдела средостения к тканям сердца.

Начиная с 10 сут после рождения, прослеживается эпикардиальный рост тончайших пучков аксонов от ганглиозного широкопетлистого сплетения вдоль поверхности сердца. В субэпикардиальной области предсердий в этот срок часто видны тончайшие пучки PGP 9.5-иммунопозитивных нервных волокон, расположенные между однослойным плоским эпителием проэпикарда и дифференцирующимися клетками миокарда (рис. 5В).

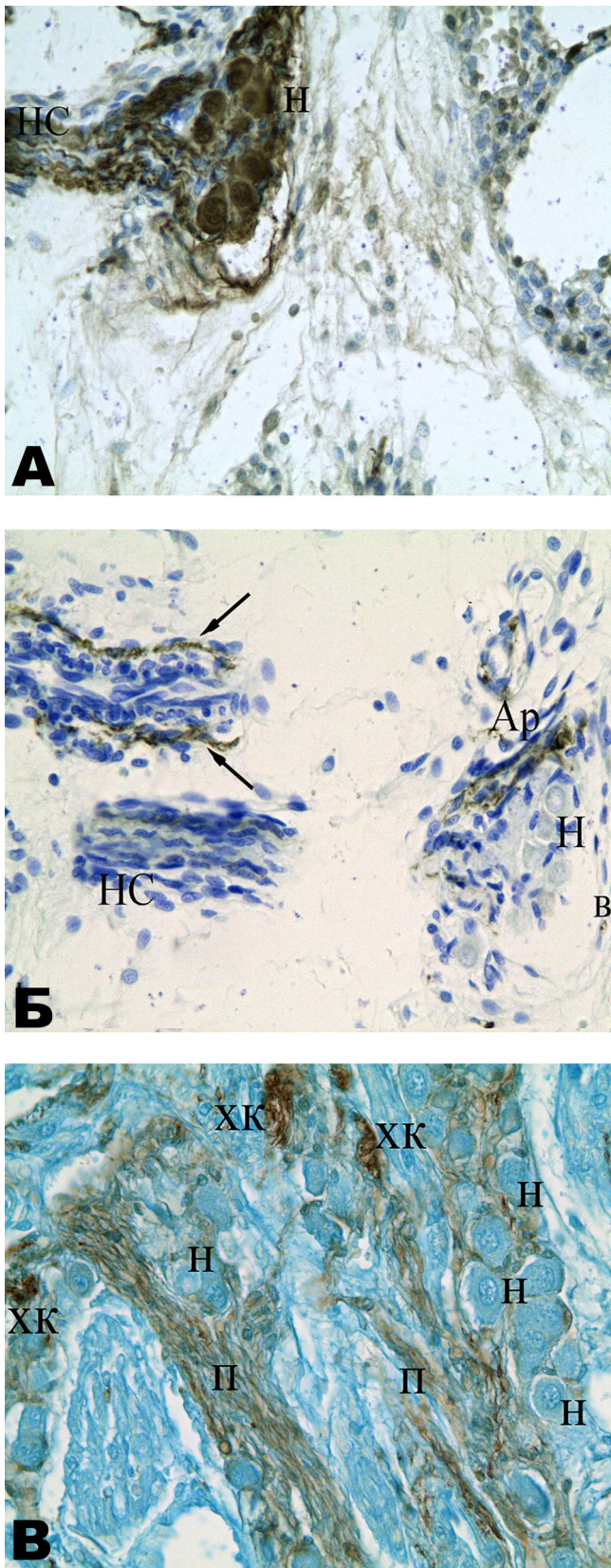


Рис. 3. Парасимпатический ганглий в средостении крысы в возрасте 7 сут (А, Б) и P10 (В). Н — нейроны; HC — нервный ствол; Ар — артериола; ↑↑ — транзитные симпатические волокна; В — вена; XK — хромаффинные клетки; П — сеть из пучков нервных волокон. Иммуногистохимические реакции на белок PGP 9.5 (А) и тирозингидроксилазу (Б, В). Подкраска толуидиновым синим (А, Б) и астровым синим (В). Увеличение: ×400.

Признаками незрелости миокарда служат наличие в нем многочисленных мышечных трубочек, большого числа митозов, конусов роста. Часть растущих пучков нервных волокон встречается также в верхнем отделе межжелудочковой перегородки в основании клапанного аппарата в области фиброзного кольца.

У крыс в возрасте 14 сут заметно визуализируется рост пучков нервного сплетения в различных отделах сердца. При этом диаметр пучков в нем заметно увеличивается за счет развития аксоглияльных (нейроглияльных) взаимоотношений. Нервные волокна состоят из проводников разной медиаторной природы (парасимпатические и симпатические), их аксоны заключены в синцитий-подобные тяжи нейролеммоцитов. Последние легко определялись при окраске препаратов толуидиновым синим по характерным вытянутым ядрам и локализации вблизи аксонов. На этом сроке онтогенеза проявляются четкие признаки развития нервных сплетений в разных отделах сердца. На поперечных срезах по всему периметру органа, вплоть до его вершины, встречаются пучки нервных волокон, свидетельствующие об образовании вокруг сердца субэпикардального широкопетлистого поверхностного сплетения. В этот же период часто наблюдаются картины прорастания терминальных варикозных аксонов, от субэпикардального сплетения и от периваскулярной нервной сети коронарных артерий в глубокие слои миокарда (рис. 4). В результате образуется второе — внутреннее, трехмерное миокардиальное сплетение. В последнюю очередь формируется эндокардиальное нервное сплетение.

На рис. 5 представлен сравнительный анализ иннервации миокарда левого желудочка крысы в возрасте 1 сут, 7 сут и 10 сут. На 1-е сут после рождения видны только пучки поверхностного субэпикардального сплетения, а на P7 и P10 уже можно видеть фрагменты формирующейся узкопетливой терминальной сети в миокарде левого желудочка.

На 10-е и 14-е сут после рождения заметно возрастает и становится более очевидной степень иннервации остальных органов средостения, включая бронхиальные ветви долевых и сегментных отделов легкого (рис. 4Б).

Обсуждение результатов

Исследования, выполненные с помощью физиологических и клинко-анатомических методов, показали, что ветви стволов блуждающих, диафрагмальных, возвратных нервов и нервов симпатической цепочки образуют в грудной полости несколько нервных сплетений: грудное аортальное, сердечное, легочное и пищеводное [12–17]. Каждое из них может представлять выраженную рефлексогенную зону, раздражение которой ведет к нарушению функции тех или иных органов грудной

полости. Данные нашего морфофункционального исследования, с одной стороны, подтверждают эти факты, а с другой — показывают, что органы средостения объединены между собой не только фасцикулярной соединительной тканью, но и нейронными тесными связями. По данным клиницистов и физиологов, раздражение, например, пищевого сплетения влияет на функцию сердца и легких, вызывая ответные реакции: в одних случаях — кашель, в других — изменение частоты сердечного ритма. В связи с этим ранения грудной клетки часто сопровождаются выраженными болевыми ощущениями и шоком. Полагают, что нервные сплетения в средостении представляют собой рефлексогенные зоны грудной полости, сходные с синокаротидной зоной. Морфологических работ, посвященных исследованию иннервации органов средостения в раннем постнатальном периоде развития, мало. В основном, они касаются иннервации сердца [3–5].

В настоящем исследовании была прослежена динамика и последовательность образования нервных сплетений в разных отделах средостения, в том числе в сердце, у крыс в возрасте от 1 сут до 14 сут развития. Макроскопически с помощью ИГХ-методов в средостении у новорожденных, начиная с 1-х и 7-х сут после рождения, выявляются многочисленные парасимпатические крупные ганглии и микроганглии, пучки нервных волокон, состоящие из различных отделов периферической нервной системы. Они формируют разной плотности широкопетлистые сплетения из пучков нервных волокон парасимпатической и симпатической природы. Нервные волокна сплетений, локализующиеся вокруг органов средостения, по нашему мнению, объединяют их в структурном и функциональном отношении. Стволики и пучки нервных волокон выявлены в области полых вен, между аортой

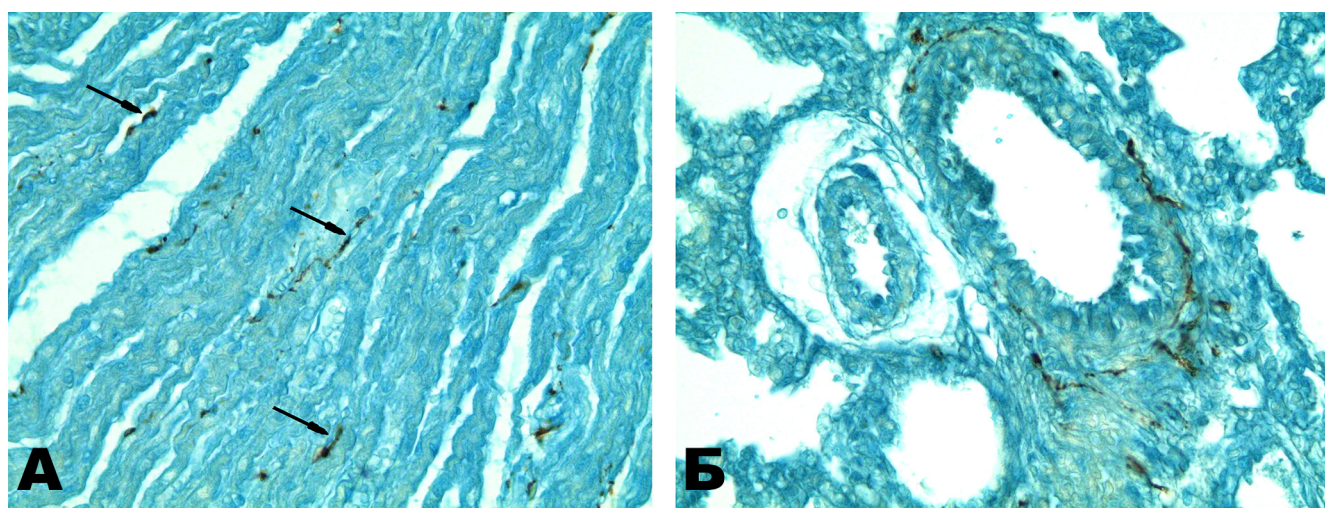


Рис. 4. Нервные аппараты в миокарде левого желудочка сердца (А) и вокруг бронха в легком (Б) крысы на 14-е сут после рождения. Иммуногистохимическая реакция на синаптофизин. Подкраска астровым синим. Увеличение $\times 100$ (А); $\times 400$ (Б).

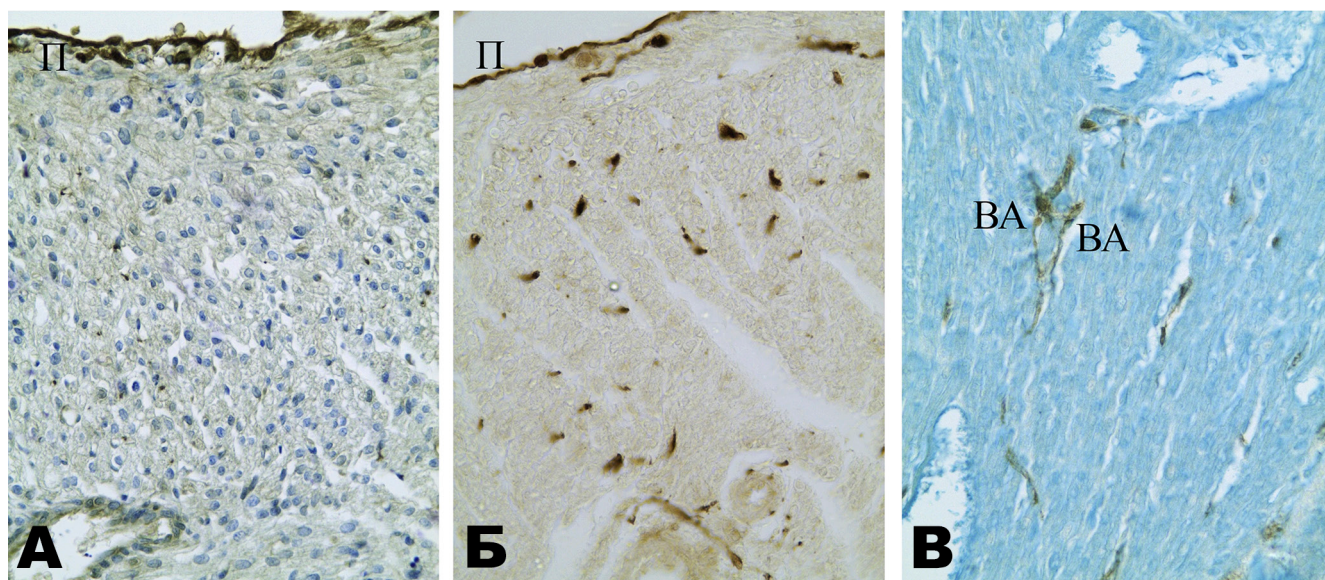


Рис. 5. Динамика изменения иннервации миокарда левого желудочка сердца крысы на 1-е (А), 7-е (Б) и 10-е (В) сут после рождения. П — проэпикард; ВА — варикозные аксоны. Иммуногистохимическая реакция на белок PGP 9.5. Подкраска толуидиновым синим (А) и астровым синим (В). Увеличение: $\times 400$

и легочным стволом, на границе атриовентркулярной поверхности задней стенки миокарда предсердий, вокруг главных бронхов, в жировой ткани. Стволики и пучки имеют смешанный состав нервных волокон парасимпатической и симпатической природы.

ИГХ-анализ показал, что в ранние сроки постнатального развития формируется и основное терминальное нервное сплетение, состоящее из ремаковских волокон, тончайших варикозных аксонов парасимпатической и симпатической природы. По нашему мнению, по морфологическим признакам эта полифункциональная сеть варикозных аксонов, представляющая собой дистантные синапсы типа *en passant*, может выполнять функции «рефлексогенных зон», которые регистрируются электрофизиологическими и клиническими методами [18, 19]. Терминальное нервное сплетение хорошо выражено в проводящем миокарде венозного синуса, в ауэрбаховом ганглиозном сплетении и мышечной оболочке пищевода, в перибронхиальной и жировой ткани, вокруг мелких микрососудов — преимущественно артериол. Отдельные иммунореактивные парасимпатические и симпатические аксоны терминальной сети отмечены в эти сроки также в миокарде ушек предсердий, в незначительной степени — в основании клапанного аппарата и в верхней части межпредсердной перегородки.

В миокарде желудочков сердца и респираторных отделах легких в ранний период (1-е—7-е сут после рождения) постнатального развития перечисленные нервные структуры, как правило, редко встречаются или отсутствуют. Иннервация этих отделов сердца крысы наблюдается на поздних сроках. На 10-е сут после рождения с помощью ИГХ-реакции на ТН была обнаружена повышенная концентрация пучков симпатических нервных волокон на границе предсердий, в основании стволов аорты и легочных артерий, и в перибронхиальной зоне. Впервые показано, что в некоторых симпатических пучках средостения встречаются многочисленные парасимпатические нейроны, иммунонегативные к ТГ. В этот срок формируется эпикардальное нервное сплетение. Усиливается иннервация бурой и смешанной жировой ткани в различных участках средостения.

Одним из наиболее важных наблюдений настоящей работы служит факт раннего обнаружения, начиная с 1-х сут после рождения, на тотальных срезах через средостение в области венозного синуса, в общем миокарде для стенки верхней краниальной вены и правого предсердия, структуры, называемой «синусный узел». Термин «синусный узел» впервые предложил Бернард Лаун в 60-е гг. прошлого века [20]. В литературе накопилось много работ, посвященных этой важной анатомической структуре, состоя-

щей из специализированной ткани миокарда и обеспечивающей ритмическую бесперебойную работу сердца [21, 22]. Во многих анатомических атласах животных и человека достаточно подробно описана топография синусного узла и в целом проводящей системы сердца. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными и дополняют их. Нами подтверждена локализация синусного узла в правом предсердии новорожденных крысы, описана морфология специализированных клеток, пучковое строение проводящего миокарда. С помощью нейроиммуногистохимических маркеров обнаружена его интенсивная иннервация. Она осуществляется преимущественно терминальными варикозными аксонами постганглионарных парасимпатических нервных волокон и в меньшей степени — симпатических. Источником постганглионарных нервных волокон, по нашим данным, служат ветви вагосимпатикуса и рядом расположенный атриальный парасимпатический ганглий.

В настоящей работе обнаружено, что синусный узел в сердце новорожденных крыс достаточно хорошо иннервирован, в то время как миокард желудочков практически не содержит нервных структур. Это связано с тем, что в области венозного синуса в этот период развития уже имеются проводящие кардиомиоциты. В филогенезе проводящая ткань кровеносной системы иннервируется раньше других тканей и выполняет пейсмерные функции. Так, уже у низших хордовых животных (у ланцетника) клетки венозного синуса хорошо иннервированы. Полученный нами факт подтверждает то, что филогенетические процессы находят свое отражение в онтогенезе.

Заключение

В работе изучены нервные структуры средостения крыс в ранние сроки постнатального развития: с 1-х по 14-е сут после рождения. С помощью применения нейроиммуногистохимических маркеров — белка PGP 9.5, ТГ, синаптофизина — удалось обнаружить гетерохронность развития нейромышечных взаимоотношений, отражающих наличие рефлексогенных зон в средостении на ранних стадиях онтогенеза: на P1 обнаружены фрагменты основного терминального сплетения варикозных аксонов в проводящем миокарде правого предсердия, в синусовом узле и пучке Гиса; на более поздних сроках развития — в области гладкомышечных клеток пищевода и трахеи. Сравнительный анализ нервных структур, экспрессирующих белок PGP 9.5 и ТГ, показал, что преобладающими в исследованных отделах средостения в период 1-е—14-е сут после рождения являются холинергические структуры. На 10-е и 14-е сут постнатального развития наблюдается интенсивный рост пучков нервных волокон от общего широкопетлистого ганглиозного сплете-

ния нижнего отдела средостения вдоль поверхности сердца (по всему периметру органа), сопровождающийся в первую очередь формированием субэпикардального, а затем миокардиального и субэндокардиального нервного сплетений.

Работа выполнена в рамках государственного задания Федерального государственного бюджет-

ного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины», № 075-03-2024-598. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Института экспериментальной медицины (протокол № 2/22 от 06.04.2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ноздрачев А.Д., Чумасов Е.И. *Периферическая нервная система*. СПб.: Наука; 1999. 280 с.
2. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. *Анатомия человека*. 12-е изд., перераб. и доп. СПб.: Издательский дом СПбМАПО; 2006. 720 с.
3. Fregoso S.P., Hoover D.B. Development of cardiac parasympathetic neurons, glial cells, and regional cholinergic innervation of the mouse heart. *Neuroscience*. 2012;221(1):28–36.
4. Horackova M., Slavikova J., Byczko Z. Postnatal development of the rat intrinsic cardiac nervous system: a confocal laser scanning microscopy study in whole-mount atria. *Tissue Cell*. 2000;32(5):377–388.
5. Masliukov P.M., Moiseev K., Emanuilov A.I., Anikina T.A., Zverev A.A., Nozdrachev A.D. Development of neuropeptide Y-mediated heart innervation in rats. *Neuropeptides*. 2016;55(1):47–54.
6. Дуданов И.П., Пигаревский П.В., Коржевский Д.Э., Мальцева С.В., Чумасов Е.И. Атеросклероз, сахарный диабет и автономная иннервация органов сердечно-сосудистой системы. *Медицинский академический журнал*. 2012;12(2):19–27.
7. Нагорнев В.А., Чумасов Е.И., Коржевский Д.Э., Дуданов И.П., Петрова Е.С., Пигаревский П.В. Современные подходы к изучению нервных аппаратов артерий при атеросклерозе и сахарном диабете. *Медицинский академический журнал*. 2010;10(3):19–27.
8. Швалев В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н., Сергиенко В.Б., Аншелес А.А., Ковалев В.П. Развитие современных представлений о нейрогенной природе кардиологических заболеваний. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014;1(55):10–14.
9. Chumasov E.I., Korzhevskii D.E., Petrova E.S., Yakovleva O.G., Pigarevsky P.V. Pathological changes in the nervous structures of the aortic wall tissue adjacent to an unstable atherosclerotic plaque. *Arkh. Patol.* 2023;85(3):12–18.
10. Dyban A.P., Puchkov V.F., Samoshkina N.A., Khozhai L.I., Chebotar N.A., Baranov V.S. Laboratory Mammals: Mouse (*Mus musculus*), Rat (*Rattus norvegicus*), Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*), and Golden Hamster (*Crictus auratus*). *Animal Species for Developmental Studies*. Eds.: T.A. Dettlaff and S.G. Vassetzky. Boston: Springer; 1991:351–443.
11. Grigorev I.P., Korzhevskii D.E. Current technologies for fixation of biological material for immunohistochemical analysis (review). *Modern Technologies in Medicine*. 2018;10(2):156–165.
12. Akutsu Y., Kaneko K., Kodama Y., Li H.L., Asano T., Suyama J., Tanno K., Namiki A., Shinozuka A., Gokan T., Kobayashi Y. Usefulness of severe cardiac sympathetic dysfunction to predict the occurrence of rapid atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2013;112(5):688–693.
13. Mondal P., Nag D., Samaddar A., Mangal S., Das N, Saha I. Clinicopathological spectrum of anterior mediastinal lesions with special reference to the role of cytology in diagnosis: A cross-sectional study. *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* 2022;12(6):880–885.
14. Nasit J.G., Patel M., Parikh B., Shah M., Davara K. Anterior mediastinal masses: A study of 50 cases by fine needle aspiration cytology and core needle biopsy as a diagnostic procedure. *South Asian J. Cancer*. 2013;2(1):7–13. doi: 10.4103/2278-330X.105872.
15. Sundaram S., Vidhyalakshmi S. Histomorphological spectrum of mediastinal masses with special emphasis on Rare Lesions. *J. Clin. Diagn. Res.* 2020;14(8):1–5.
16. Suster S., Moran C.A., Dominguez-Malagon H., Quevedo-Blanco P. Germ cell tumors of the mediastinum and testis: a comparative immunohistochemical study of 120 cases. *Hum. Pathol.* 1998;29(7):737–742.
17. Vemuluri M., Philipose T.R. Histopathological study and immunohistochemistry of mediastinal masses of anterior compartment. *Annals Pathol. Lab. Med.* 2023;10(1):A1–A12.
18. Floras J.S. Arterial baroreceptor and cardiopulmonary reflex control of sympathetic outflow in human heart failure. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2001;940(1):500–513.
19. Krieger E.M., Da Silva G.J., Negrao C.E. Effects of exercise training on baroreflex control of the cardiovascular system. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2001;940(1):338–347.
20. Lown B. Electrical reversion of cardiac arrhythmias. *Br. Heart J.* 1967;29(4):469–489.
21. Anderson R.H. Re: characterization of the ventricular conduction system in the developing mouse heart. *Cardiovasc. Res.* 2001;50(3):610–612.
22. Rentschler S., Vaidya D.M., Tamaddon H., Degenhardt K., Sassoon D., Morley G.E., Jalife J., Fishman G.I. Visualization and functional characterization of the developing murine cardiac conduction system. *Development*. 2001;128(10):1785–1792.

Поступила в редакцию 17.03.2024

После доработки 23.07.2024

Принята в печать 12.09.2024

RESEARCH ARTICLE

Morphological features of rat mediastinum organs innervation at different stages of postnatal ontogenesis

E.I. Chumasov^{1, 2, *} , E.S. Petrova¹ , D.E. Korzhevskii¹ 

¹*Department of General and Special Morphology, Institute of Experimental Medicine, st. Akademika Pavlova, 12, St. Petersburg, 197022, Russia;*

²*Department of Biology, Ecology, Histology, St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, st. Chernigovskaya, 5, St. Petersburg, 196084, Russia*

**e-mail: ua1ct@mail.ru*

The relevance of studying the nervous apparatus of the mediastinal organs during the period of early postnatal ontogenesis is due to the peculiarities of the birth period, when the process of blood circulation switches from placental to pulmonary, and the period of the first days of development, when the establishment of the regulation of respiration and the functioning of the cardiovascular system is observed. The purpose of this study was to comparatively study the innervation of the organs of the rat mediastinum and to elucidate interorgan and neurotissue relationships in the early postnatal period of ontogenesis. Frontal sections through the cardiopulmonary complex of rats at the age of 1, 7, 10 and 14 days were the objects of study. The nervous structures of the mediastinum were studied using neuronal markers: PGP 9.5 protein, tyrosine hydroxylase, synaptophysin. A study of the nervous apparatus of the mediastinal organs (heart, bronchi, esophagus, aorta, pulmonary artery, adipose tissue, etc.) showed that in the early stages of development, most nervous structures are cholinergic. Using an immunohistochemical reaction to synaptophysin, heterochronic development of the main terminal synaptic network en passant was revealed. A high concentration of synaptic structures in the venous sinus and in the His bundle of the rat myocardium at the age 1 and 7 days with a predominance of parasympathetic innervation has been described. At the age 10 and 14 days, widespread superficial active growth of nerve fibers was noted along the entire perimeter of the organ up to its apex. The beginning of the formation of its main nerve plexuses of the heart was noted: subepicardial, myocardial and endocardium.

Keywords: *organs of the rat mediastinum, innervation, bronchi, esophagus, myocard, immunohistochemistry*

Funding: This work was state budget funded and implemented within the governmental assignment to the Institute of Experimental Medicine, Document No 075-03-2024-598.

Сведения об авторах

Чумасов Евгений Иванович — докт. биол. наук, проф. кафедры биологии, экологии, гистологии СПбГУВМ, ст. науч. сотр. отдела общей и частной морфологии Института экспериментальной медицины. Тел.: 8-812-234-24-38; e-mail: ua1ct@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4859-6766>

Петрова Елена Сергеевна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отдела общей и частной морфологии Института экспериментальной медицины. Тел.: 8-812-234-24-38; e-mail: iemmorphol@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0972-8658>

Коржевский Дмитрий Эдуардович — проф. РАН, докт. мед. наук, зав. отделом общей и частной морфологии Института экспериментальной медицины. Тел. 8-812-234-24-38; e-mail: iemmorphol@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8165>