

УДК 591.4+591.8+611.4

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИМФОИДНОГО И ВОЛОКНИСТОГО СОЕДИНИТЕЛЬНО-ТКАННОГО КОМПОНЕНТОВ ТИМУСА ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ (CHORDATA: VERTEBRATA)

© 2020 г. В. Я. Юрчинский^{1, 2, *}, Л. М. Ерофеева³

¹Смоленский государственный университет
ул. Пржевальского, 4, Смоленск, 214000 Россия

²Смоленский государственный медицинский университет
ул. Крупской, 28, Смоленск, 214019 Россия

³Научно-исследовательский институт морфологии человека
ул. Цюрупы, 3, Москва, 117418 Россия

*E-mail: zool72@mail.ru

Поступила в редакцию 28.12.2018 г.

После доработки 19.07.2019 г.

Принята к публикации 15.08.2019 г.

Методами световой микроскопии проводили сравнительно-морфологическое исследование тимуса у молодых и взрослых животных 14 видов позвоночных, относящихся к четырем классам (*Rana esculenta*, *R. temporaria*, *R. terrestris*, *Lacerta agilis*, *Vipera berus*, *Natrix natrix*, *Columba livia*, *Muscicapa striata*, *Sorex araneus*, *S. caecutiens*, *Clethrionomys glareolus*, *Apodemus uralensis*, *Mustela vison*, *Oryctolagus cuniculus*). С учетом возрастных изменений оценивали состояние волокнистого соединительно-тканного и лимфоидного компонентов тимуса. Выявили отличия морфологических характеристик субкапсулярно-корковой и корково-мозговой границ тимуса позвоночных. Анализ данных отличий позволяет оценить особенности сложной функциональной системы, обеспечивающей процессы транспорта, пролиферации и созревания Т-лимфоцитов в тимусе. Выявлено, что характер данных процессов в значительной степени зависит от уровня организации и возраста животного. Оценка показателей процентного содержания волокнистой соединительной и лимфоидной тканей в тимусе позвоночных животных показала, что у всех позвоночных наблюдается существенное возрастное увеличение доли волокнистой соединительной ткани. С возрастом в тимусе позвоночных наблюдается значительное снижение корково-мозгового индекса. Общий процент лимфоидной ткани на срезах тимуса позвоночных, обитающих в естественной среде, изменяется мало, что в значительной степени отличается от тех показателей возрастной инволюции тимуса, которые известны для человека и лабораторных грызунов. Выявлено, что степень развития структур волокнистой соединительной ткани в тимусе позвоночных находится в определенной зависимости от размеров самого тимуса и размеров тела животного в целом. С применением корреляционного анализа подтверждено предположение о прямой корреляционной зависимости между вышеуказанными показателями. Прямая корреляционная зависимость средней силы обнаружена в тимусе неполовозрелых позвоночных. По мере развития процессов возрастной инволюции тимуса сила такой корреляции снижается до слабой. Данные, полученные в процессе сравнительно-морфологического исследования тимуса позвоночных, актуальны для ряда отраслей фундаментальной и прикладной биологии и медицины.

DOI: 10.31857/S0044459619060071

Одна из актуальных задач современной биологии и медицины заключается в расшифровке ключевых закономерностей иммунных реакций, возникающих в ответ на те или иные антигенные воздействия. Решение этой научной проблемы невозможно без детального знания морфологической конституции органов, которые находятся в центре нейроиммуноэндокринной системы организма (Кветной и др., 2005). Несомненно, тимус

является одним из таких органов, что и вызывает повышенный интерес к нему со стороны биологии и медицины. Как показывают результаты исследований тимуса человека и некоторых животных, в зависимости от условий среды и возраста в тимусе особенно динамично изменяются количественные и качественные показатели, характеризующие состояние волокнистого соединительно-тканного и лимфоидного компонентов (Решет-

ников, Владимиров, 2002; Юрчинский, Ерофеева, 2014; Ерофеева, 2017). Актуальность изучения данных тканевых составляющих тимуса обусловлена их высоким индикационным потенциалом, позволяющим оценить степень функциональной активности органа, а также определить масштабы возрастных перестроек и наличие патологий (Pearse, 2006; Молянова, 2010; Ерофеева, 2017; Ерофеева, Мнихович, 2018). К настоящему моменту изучены главные характеристики тканевой организации тимуса у различных представителей типа Хордовые, начиная с круглоротых и рыб, заканчивая теплокровными позвоночными (Mohammad et al., 2007; Грушко, 2009; Фомина, Пронина, 2009; Костина, 2012; Ma et al., 2013). Однако разнонаправленность целей, задач и методических подходов в изучении тимуса животных, отсутствие единого плана сравнения результатов исследований наталкивают на простой и вполне очевидный вывод о сходстве тканевого строения тимуса, а также сходстве характеристик его возрастной инволюции у всех позвоночных (Mohammad et al., 2007; Грушко, 2009). На наш взгляд, данный вывод не вполне объективен, поскольку животные, относящиеся к разным классам типа Хордовые и обитающие в различных экологических условиях, располагают отличающимися характеристиками иммунной и эндокринной систем (Пестова, Четверных, 1990; Флоренсов, Пестова, 1990; Ge, Zhao, 2013). Дефицит сравнительно-морфологических исследований тимуса является главной причиной отсутствия более точных сведений о степени сходств и различий микроморфологического строения этого органа у представителей разных систематических групп позвоночных.

Цель работы заключается в сравнительно-морфологическом изучении волокнистого и лимфоидного компонентов тимуса у позвоночных животных с учетом возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование тимуса проводили на примере 14 видов позвоночных животных, относящихся к четырем классам и отличающихся уровнем организации и средой обитания. Класс земноводные (Amphibia): лягушка прудовая (*Rana esculenta* (L., 1758), $n = 36$), лягушка травяная (*R. temporaria* (L., 1758), $n = 28$), лягушка остромордая (*R. terrestris* (Andrzejowski, 1832), $n = 36$). Класс пресмыкающиеся (Reptilia): ящерица прыткая (*Lacerta agilis* (L., 1758), $n = 36$), гадюка обыкновенная (*Vipera berus* (L., 1758), $n = 24$), уж обыкновенный (*Natrix natrix* (L., 1758), $n = 36$). Класс птицы (Aves): голубь сизый (*Columba livia* (Gmelin, 1789), $n = 36$), мухоловка серая (*Muscicapa striata* (Pallas, 1764), $n = 16$). Класс млекопитающие (Mammalia): бурозубка обыкновенная (*Sorex araneus* (L., 1758), $n = 36$),

бурозубка средняя (*S. caecutiens* (Laxmann, 1788), $n = 24$), рыжая полевка (*Clethrionomys glareolus* (Schreber, 1780), $n = 46$), мышь лесная (*Apodemus uralensis* (Pallas, 1811), $n = 32$), норка американская (*Mustela vison* (Schreber, 1777), $n = 16$), кролик европейский (*Oryctolagus cuniculus* (L., 1758), $n = 8$).

Исследование проводили на примере неполовозрелых особей и особей второго периода зрелого возраста. Возраст животных определялся по общепринятым методикам (Smirina, 1994; Клевезаль, 2007; Песков и др., 2013). Исследовали неполовозрелых животных следующих возрастов: земноводные и пресмыкающиеся — 1–2 года, птицы — 2–8 месяцев, насекомоядные млекопитающие — 2–3 месяца, грызуны — 1–2 месяца, норка американская — 5–6 месяцев, кролики — 2–3 месяца. На второй стадии зрелости исследовали животных следующих возрастов: земноводные и пресмыкающиеся — 4–6 лет, птицы — 4–5 лет, насекомоядные млекопитающие — 1–1.5 года, грызуны — 1 год, норка американская — 2–3 года, кролик — 5–6 лет. Отлов животных осуществляли на территории Смоленской области в экосистемах, не нарушенных антропогенным воздействием, в период с 2007 по 2012 год. Учитывая, что в период зимнего анабиоза у животных наблюдается сезонная инволюция тимуса, сбор материала проводили с начала июня до середины июля. Набор материала от норки американской осуществляли на базе ООО “Гагаринский звероплемхоз Центра Союза”, г. Гагарин, Смоленская обл. Набор материала от кролика осуществляли на базе СОГБУ ДО “Станция Юннатов”, г. Смоленск. Всего изучено 210 препаратов от неполовозрелых и 204 препарата от половозрелых позвоночных. Эвтаназию животных осуществляли передозировкой эфирным наркозом (ЗАО “Вектон”) по правилам, утвержденным распоряжением Президиума АН СССР от 2 апреля 1980 г. № 12000-496 и приказом Минвуза СССР от 13 сентября 1984 г. № 22, а также “Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в научных целях” (Страсбург, 1986 г.). Тимус, изъятый сразу после эвтаназии, взвешивали и измеряли. Доли тимуса фиксировали 10%-ным нейтральным формалином, обезживали и заливали в парафин по стандартной методике. Срезы тимуса (5 мкм) выполняли в сагиттальной и горизонтальной плоскостях на санном микротоме НМ 430 (сер. № 31144; Thermo Shandon Limited), окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, азури-эозином по Романовскому–Гимзе (Меркулов, 1969).

Съемку препаратов проводили с использованием системы визуализации Sony TourCam 5.1. (TourTek, Китай), установленной на микроскопе Микромед-3 Professional (Микромед, Китай). Морфометрические исследования проводили на цифровых изображениях препаратов тимуса с по-

мощью лицензионной прикладной компьютерной программы обработки изображений TourView (TourTek, Китай). Общую площадь гистологического препарата тимуса измеряли при увеличении окуляра $\times 5$, объектива $\times 4$. Измеряли площадь коркового и мозгового вещества тимуса (в мкм^2) и рассчитывали корково-мозговой индекс (КМИ) как отношение площади коркового вещества к мозговому. Особое внимание обращали на состояние границы субкапсулярной зоны коркового вещества тимуса, а также кортико-медуллярной границы тимуса. С целью изучения особенностей тканевой конституции тимуса у представителей различных систематических групп позвоночных в процессе тотального изучения всей площади препарата (при увеличении окуляра $\times 7$, объектива $\times 20$) измеряли и определяли общую площадь, занимаемую волокнистой соединительной тканью на срезе (в процентах по отношению к площади среза). Параллельно измеряли толщину соединительно-тканых септ тимуса и степень их развития. Коэффициент корреляции между показателями волокнистой соединительной ткани, с одной стороны, и массой тимуса и тела животных — с другой, вычисляли по методике Спирмена (Spearman's rank, $p \leq 0.05$). Для удобства анализа показатели Spearman's rank делили на четыре условные непараметрические группы: слабая корреляция (от 0 до 0.25), средне-слабая корреляция (от 0.26 до 0.50), средне-сильная корреляция (от 0.51 до 0.75) и сильная корреляция (от 0.76 до 1). Значимость различий между сравниваемыми группами оценивали методами непараметрической статистики (U-критерий Манна–Уитни и тест Краскела–Уоллиса). Значимыми считали различия, если порог вероятности ошибочного прогноза был менее 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В тимусе у всех неполовозрелых позвоночных, представленных в нашем исследовании, граница между субкапсулярной зоной и корковым веществом, как правило, отсутствует, тогда как граница между корковым и мозговым веществом тимуса хорошо заметна (рис. 1*в, д, е*). У неполовозрелых земноводных в 25% случаев концентрация тимоцитов в субкапсулярной зоне повышена, и, как следствие, граница между субкапсулярной зоной и корковым веществом оказывается довольно отчетливой (рис. 1*а*). В результате возрастной инволюции в тимусе всех позвоночных существенно увеличивается площадь мозгового вещества. При этом в тимусе у половозрелых земноводных преимущественно корково-мозговая граница выглядит размытой, тогда как граница между субкапсулярной зоной и корковым веществом просматривается отчетливо (рис. 1*б*). У ящериц и змей, несмотря на принадлежность к одному классу, наблюдаются отличия в характере возрастных изменений тимуса. Так, у половозре-

лых ящериц корковая зона тимуса может сужаться в значительной степени и по месту своего расположения соответствовать границе субкапсулярной зоны коры тимуса неполовозрелых особей. В то же время корковое вещество отделено от мозгового довольно резкой границей. При этом граница между субкапсулярной зоной и остатками коркового вещества хорошо заметна. У змей субкапсулярная зона коркового вещества тимуса по плотности расположения тимоцитов не отличается от его более глубоко расположенных участков, что свойственно как половозрелым, так и неполовозрелым представителям, поэтому граница субкапсулярной зоны не визуализируется. Заметной является только корково-медуллярная граница, четкость которой не снижается с возрастом (рис. 1*з*). В тимусе всех теплокровных позвоночных, изученных нами, с возрастом плотность расположения тимоцитов в корковом веществе снижается, и корково-медуллярная граница становится несколько более размытой. У птиц достаточно часто в процессе возрастной инволюции развивается инверсия слоев тимуса. У млекопитающих, изученных нами, такое явление наблюдается значительно реже (менее 10% случаев).

Особым образом в тимусе у позвоночных животных изменяется соотношение коркового и мозгового вещества. Среди неполовозрелых позвоночных, таких как земноводные, змеи, зайцеобразные и хищные млекопитающие, величина КМИ тимуса сходна, поскольку изменяется в узких пределах (от 2.42 до 2.87). У представителей этой группы величина КМИ статистически значимо снижена по сравнению с птицами, насекомоядными млекопитающими и грызунами (рис. 2).

Среди всех неполовозрелых представителей лишь насекомоядные млекопитающие отличаются наибольшими величинами КМИ тимуса, которые превышают соответствующие значения тимуса других позвоночных более чем в 1.5–2 раза (рис. 2). У всех изученных позвоночных наблюдается статистически значимое возрастное снижение показателей КМИ тимуса, что наиболее выражено у насекомоядных млекопитающих и особенно у птиц, у которых величина обсуждаемого показателя снижается в 3 и более раза (рис. 2). В меньшей степени выражено возрастное уменьшение показателей КМИ у зайцеобразных млекопитающих (не превышает 2-кратных значений), тогда как у остальных представителей с возрастом величины КМИ падают в 2–2.5 раза (рис. 2). В результате среди половозрелых позвоночных величина КМИ в максимальной степени снижена у птиц, которые в 2 и более раза уступают величинам соответствующего параметра других позвоночных. Пониженные показатели КМИ характерны также для земноводных и хищных млекопитающих. Напротив, насекомоядные млекопитающие в половозрелом периоде отличаются наиболее высокими значениями КМИ тимуса. Особенно сильный разрыв (достигает 5-кратных значений)

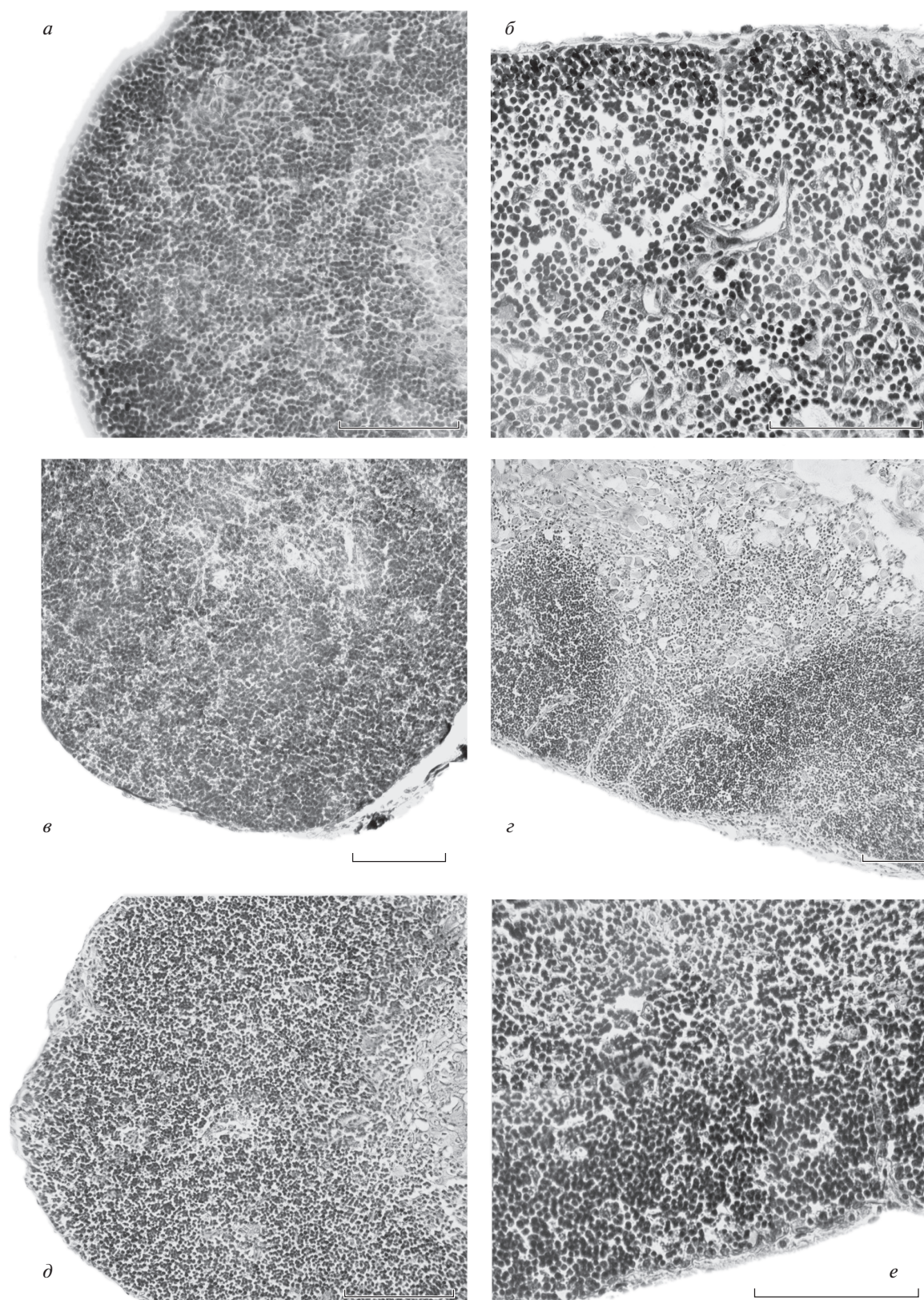


Рис. 1. Состояние границ коркового вещества тимуса у позвоночных. *а* – лягушка остромордая (нпл), *б* – лягушка остромордая (пл), *в* – ящерица прыткая (нпл), *г* – уж обыкновенный (пл), *д* – голубь сизый (нпл), *е* – рыжая полевка (нпл) (нпл – неполовозрелая особь, пл – половозрелая особь). Окраска: *а, б, в, г, е* – гематоксилином и эозином, *д* – азур-эозином по Романовскому–Гимзе. Масштабная линейка – 100 мкм.

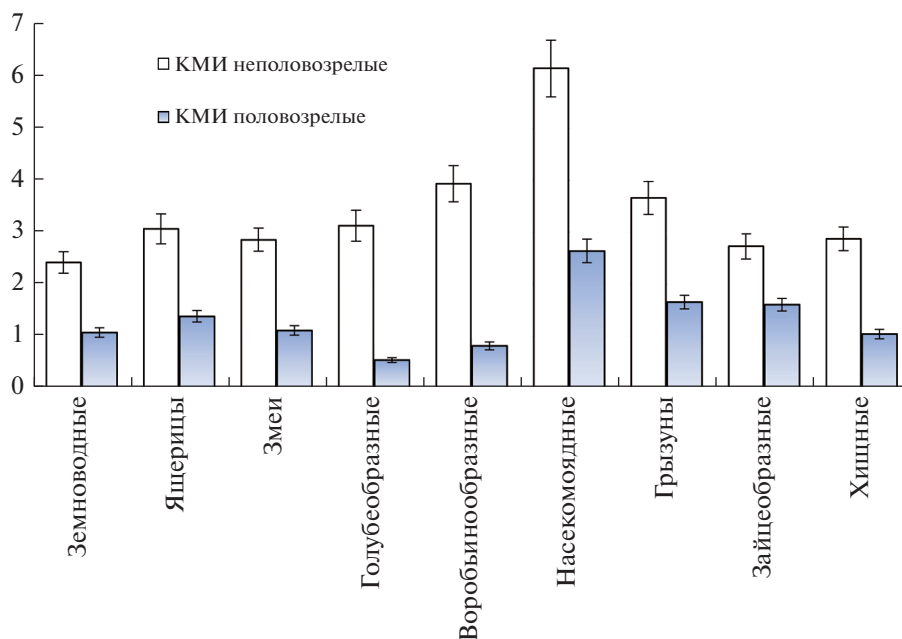


Рис. 2. Возрастные изменения корково-мозгового индекса (КМИ) тимуса позвоночных.

обнаруживается между величиной КМИ тимуса насекомоядных млекопитающих и птиц (рис. 2).

Результаты исследования показали, что возрастная инволюция не вызывает масштабных изменений процентного содержания лимфоидной ткани в тимусе позвоночных. В обеих возрастных группах животные незначительно отличаются друг от друга по величине обсуждаемого параметра, однако статистическая значимость отличий (при $p \leq 0.05$) выявлена в большинстве сравниваемых групп. Так, 98%-ный количественный порог лимфоидная ткань преодолевает в тимусе неполовозрелых земноводных, ящериц и грызунов. Очень близки к этому показателю оказываются змеи ($97.92 \pm 0.11\%$), а также насекомоядные млекопитающие ($97.46 \pm 0.12\%$). Минимальным содержанием лимфоидной ткани тимуса среди всех позвоночных животных отличается норка американская, у которой в обеих долях ее содержание не превышает 95%. По данному показателю птицы и зайцеобразные занимают промежуточное положение (96–97%). У половозрелых позвоночных содержание лимфоидной ткани тимуса незначительно снижается по сравнению с предыдущей возрастной группой. Минимальное возрастное снижение (около 1%) содержания лимфоидной ткани тимуса наблюдается у земноводных и грызунов. Максимальным (в пределах 3–4%) оно оказывается у хищных млекопитающих и голубеобразных птиц. У остальных изученных групп позвоночных снижение доли лимфоидной ткани варьирует в пределах от 1.5 до 2.5%. В большинстве пар сравнения обнаружены статистически достоверные возрастные изменения (при $p \leq 0.05$). Сравнение половозрелых позвоночных по процентному со-

держанию лимфоидной ткани в долях тимуса свидетельствует о минимальных показателях в тимусе норки американской ($89.82 \pm 0.71\%$), что связано с негативным влиянием клеточного содержания на иммунный статус организма и появлением очагов жирового перерождения тимуса (до $3.07 \pm 0.68\%$ жировой ткани). Максимальным количеством лимфоидной ткани отличается тимус половозрелых представителей земноводных и грызунов (около 97%). Остальных позвоночных по количеству лимфоидной ткани также можно разделить на две группы. В первую включены половозрелые позвоночные, в тимусе которых содержание лимфоидной ткани изменяется в пределах от 92 до 94%. Сюда относятся половозрелый голубь сизый и кролик. Во вторую группу включены позвоночные с более высокими показателями содержания лимфоидной ткани — 94–96%. К этой группе относятся половозрелая мухоловка серая, насекомоядные млекопитающие, а также все изученные представители рептилий.

У неполовозрелых позвоночных доля соединительной ткани в тимусе может изменяться в значительной степени в зависимости от таксономической принадлежности животного. Минимальным содержанием волокнистой соединительной ткани в тимусе (менее 1%) отличаются неполовозрелые земноводные и особенно мелкие млекопитающие (рис. 3). При этом грызуны и землеройки по данному показателю уступают земноводным. Напротив, максимальное количество соединительной ткани (приближается к 2%) обнаруживается в тимусе наиболее крупных позвоночных, таких как кролик и норка американская (рис. 3). Так, например, по содержанию во-

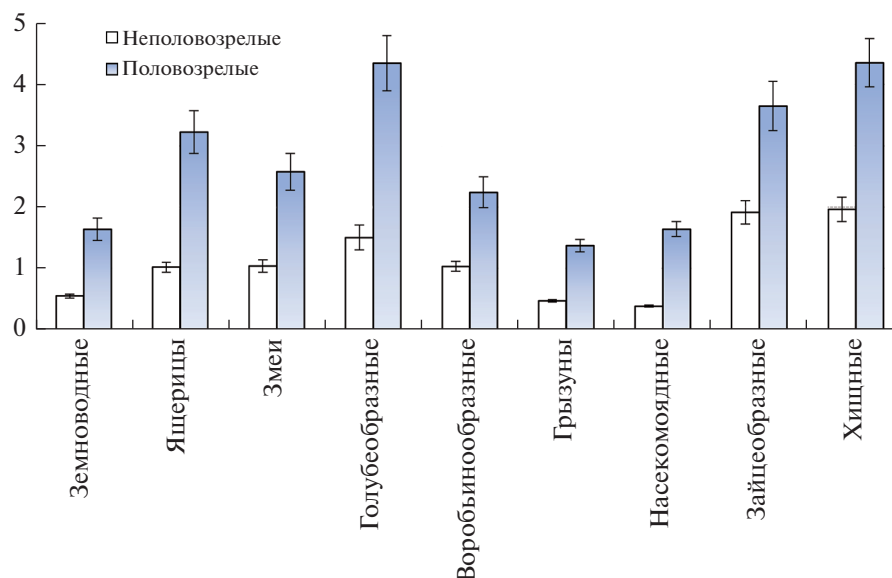


Рис. 3. Возрастные изменения относительного содержания соединительной ткани в тимусе у позвоночных животных (%).

локнистой соединительной ткани тимус неполовозрелых земноводных, а также грызунов и насекомоядных уступает зайцеобразным и хищным млекопитающим того же возраста соответственно в 3.5 и 4–5 раз (рис. 3). Промежуточное положение между двумя вышеназванными группами позвоночных занимают пресмыкающиеся, а также воробьинообразные птицы (мухоловка серая), у которых обсуждаемые показатели вдвое выше, чем у мелких млекопитающих и земноводных.

Среди неполовозрелых птиц наиболее высоким процентным содержанием соединительной ткани в тимусе отличается голубь сизый, который все же статистически значимо (в 1.5 раза, при $p \leq 0.05$) уступает по этому показателю норке американской и кролику (рис. 3). У всех позвоночных с возрастом наблюдается увеличение относительного содержания соединительной ткани в тимусе, что наиболее выражено у насекомоядных млекопитающих (в 4 раза). У подавляющего большинства позвоночных возрастное увеличение процентного содержания данной ткани оказывается статистически значимым. Например, у амфибий, рептилий, голубеобразных птиц и грызунов обсуждаемые возрастные изменения варьируют в пределах от 2.5- до 3-кратных (рис. 3). В меньшей степени (в 2 раза) с возрастом увеличивается процентное содержание соединительной ткани в тимусе у мухоловки серой, норки американской, а также кролика (рис. 3). Среди половозрелых представителей максимальным количеством соединительной ткани в тимусе отличаются хищные млекопитающие, зайцеобразные, пресмыкающиеся и голубеобразные птицы (4–4.5%). При этом мухоловка серая по содержанию соединительной ткани в тимусе статистически значимо ($p \leq 0.05$) уступает голубеобразным птицам того же возраста

менее, чем в 2 раза. Минимальны данные показатели в тимусе половозрелых насекомоядных млекопитающих и особенно грызунов (рис. 3).

Результаты исследования показывают, что тимус земноводных, рептилий, а также мелких млекопитающих, относящихся к отрядам грызунов и насекомоядных, отличается слабым развитием соединительно-тканых септ. Так, например, у неполовозрелых представителей вышеназванных групп позвоночных данные образования не только малочисленны (нередко отсутствуют на срезах долей тимуса), но и их толщина минимальна (рис. 1а, в, е, табл. 1). В тимусе половозрелых особей земноводных и рептилий соединительно-тканые септы становятся довольно заметными (рис. 4, табл. 1), тогда как у половозрелых грызунов и насекомоядных млекопитающих, как и у неполовозрелых представителей этой группы, обсуждаемые образования встречаются довольно редко (рис. 5б).

У насекомоядных млекопитающих возрастное увеличение толщины соединительно-тканых септ в тимусе оказывается минимальным, тогда как у других представителей изученного ряда данный параметр возрастает в 2 и более раза (табл. 1). В тимусе половозрелых и неполовозрелых представителей птиц, норки американской и кролика соединительно-тканые септы хорошо развиты, отличаются значительной шириной и встречаются в больших количествах практически на каждом срезе (рис. 5а, в, г, табл. 1). У половозрелых зайцеобразных и хищных млекопитающих ширина соединительно-тканых септ в тимусе оказывается особенно значительной (рис. 5в, г, табл. 1).

Изучение корреляционных взаимосвязей между показателями волокнистой соединительной ткани и весовыми характеристиками тимуса

Таблица 1. Толщина соединительно-тканых септ в тимусе позвоночных животных ($M \pm SD$, мкм)

	Неполовозрелые	Половозрелые
Земноводные	9.0 $\pm$ 2.0	16.0 $\pm$ 3.0
Ящерицы	12.2 $\pm$ 2.6	21.9 $\pm$ 3.8
Змеи	11.3 $\pm$ 2.3	24.8 $\pm$ 5.2
Голубеобразные	14.8 $\pm$ 3.6	28.4 $\pm$ 5.5
Воробьинообразные	12.2 $\pm$ 2.8	20.0 $\pm$ 4.5
Грызуны	9.5 $\pm$ 2.3	18.3 $\pm$ 3.0
Насекомоядные	6.3 $\pm$ 1.5	9.8 $\pm$ 3.1
Зайцеобразные	14.3 $\pm$ 4.1	37.6 $\pm$ 9.4
Хищные	14.7 $\pm$ 3.7	40.2 $\pm$ 8.4

Таблица 2. Корреляционные взаимоотношения показателей волокнистой соединительной ткани тимуса с массой тела и массой тимуса (Spearman's rank, $p \leq 0.05$)

	Неполовозрелые		Половозрелые	
	количество волокнистой соединительной ткани, %	толщина соединительно- тканых септ, мкм	количество волокнистой соединительной ткани, %	толщина соединительно- тканых септ, мкм
Масса тела, г	0.63	0.41	0.38	0.19
Масса тимуса, г	0.55	0.43	0.29	0.20

и тела животного позволило выявить наличие прямой положительной зависимости между ними. Однако сильной корреляционной зависимости между обсуждаемыми показателями не обнаружено. Более того, в большинстве случаев в процессе возрастной инволюции по мере увеличения процентного содержания волокнистой соединительной ткани в тимусе сила такой зависимости ослабляется (табл. 2).

У неполовозрелых позвоночных размеры тела и тимуса в большей степени оказывают влияние на процентное содержание волокнистой соединительной ткани в нем (средне-сильная корреляция). Морфологические показатели соединительно-тканых септ связаны с размерами органа и тела уже в меньшей степени (средне-слабая корреляция). По мере старения организма сила корреляционной взаимозависимости между обсуждаемыми показателями существенно снижается, в 1.7–2 раза.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Морфологическое состояние различных функциональных зон тимуса во многом зависит от скорости поступления предшественников тимоцитов в тимус из красного костного мозга, а также определяется темпами созревания этих клеток в субкапсулярной зоне и корковом веществе тимуса (Anderson, Jenkinson, 2001; Benz et al., 2004; Mori et al., 2007; Bai et al., 2013; Cejalvo et al., 2013; Farley et al., 2013). Интенсивность данных процессов определяет характер продвижения тимоцитов из одной зоны органа в другую, тем самым в каждый момент времени формируется особая морфологическая картина, связанная с состоянием субкапсулярной зоны тимуса, его коры и мозгового

вещества, а также границ между ними (Pearse, 2006; Manley et al., 2011). Взаимодействие между красным костным мозгом и тимусом четко скоординированы и уравновешены за счет гормональных взаимовлияний (Goya, Bolognani, 1999). Данное равновесие является неперенным условием сохранения иммунного гомеостаза, который обеспечивает возможность выживания в среде, насыщенной разного рода антигенными воздействиями. Жизнеспособность представителей различных таксономических групп позвоночных наглядно иллюстрирует тот факт, что любой из них способен поддерживать параметры гомеостатической регуляции на достаточном уровне. Однако представители разных классов типа Chordata отличаются, порой существенно, по уровню морфо-функциональной организации. Несомненно, в этих условиях достижение одного и того же конечного результата (гомеостаза) возможно благодаря некоторому расхождению механизмов частного характера, что и приводит к наблюдаемым отличиям морфологической картины, характеризующей плотность расположения тимоцитов, состояние границы между субкапсулярной зоной и глубокими слоями коркового вещества, а также между корой и мозговым веществом тимуса.

По мере возрастной инволюции у всех хордовых происходит снижение интенсивности лимфоцитопоеза, при этом основная задача организма состоит в поддержании целесообразности и сохранности иммунных реакций (Харченко и др., 1998). Очевидно, что в процессе старения у позвоночных животных наблюдаются разнонаправленные изменения гормональных влияний, оказываемых эпителиальными ретикулярными клетками тимуса, на процессы пролиферации и созревания

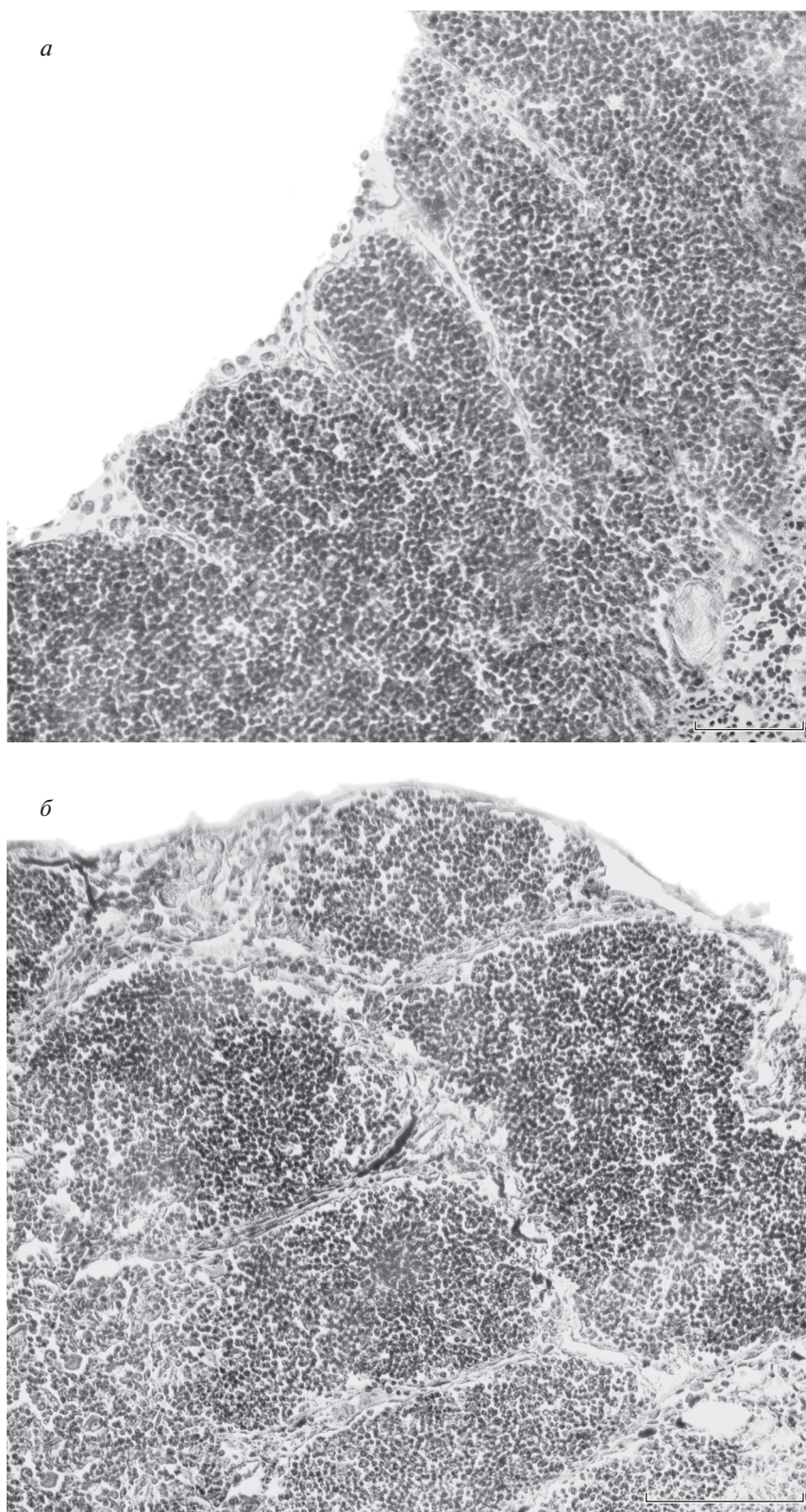


Рис. 4. Степень развития соединительно-тканых септ в тимусе холоднокровных позвоночных. *а* — лягушка травяная (неполовозрелая), *б* — ящерица прыткая (половозрелая). Окраска: гематоксилином и эозином. Масштабная линейка — 100 мкм.

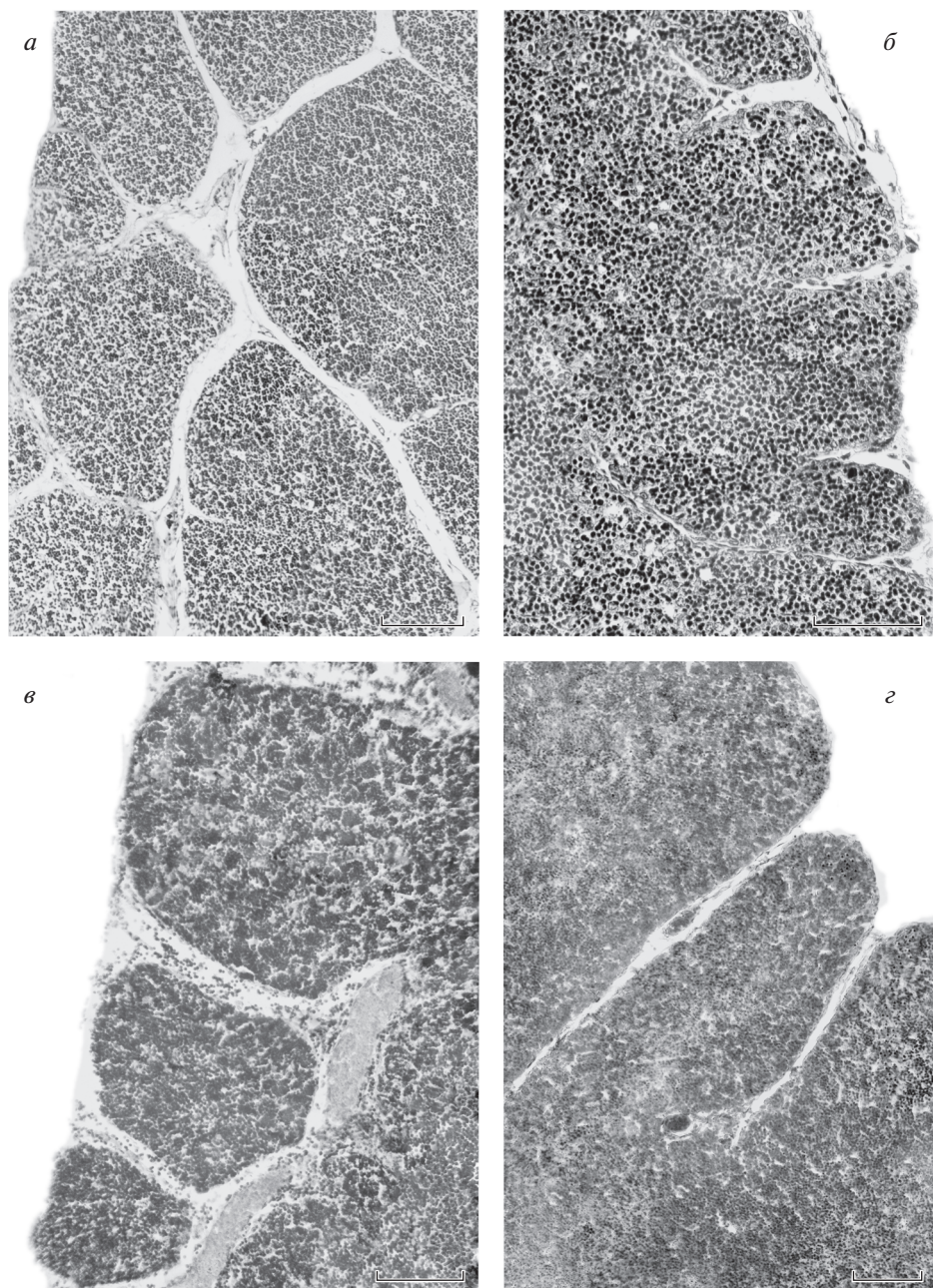


Рис. 5. Степень развития соединительно-тканых сефт в тимусе теплокровных позвоночных. *а* — мухоловка серая (нпл), *б* — рыжая полевка (пл), *в* — норка американская (пл), *з* — кролик европейский (нпл) (нпл — неполовозрелая особь, пл — половозрелая особь). Окраска: *а, б* — гематоксилином и эозином, *в* — азур-эозином по Романовскому—Гимзе, *з* — по Ван Гизону. Масштабная линейка — 100 мкм.

Т-лимфоцитов в нем (Manley et al., 2011; Cejalvo et al., 2013). Возрастное снижение объема лимфоидной ткани в тимусе закономерно для всех позвоночных (Молянова, 2010; Rezzani et al., 2013; Ерофеева, 2017). Однако этот показатель в значительной степени зависит от условий обитания организма. Минимальное снижение процентного содержания лимфоидного компонента в тимусе с возрастом у животных природных популяций свидетельствует о том, что условия природной среды, к ко-

торым данные виды организмов адаптировались на протяжении значительного срока, способствуют более длительному сохранению активности процессов, связанных с формированием Т-лимфоцитов в тимусе. Однако в условиях клеточного содержания (норка американская) функциональный дисбаланс, возникающий в рамках нейроиммунноэндокринной системы, приводит к более масштабному возрастному сокращению процентного содержания лимфоидной ткани в тимусе, что во

многим связано с гормональными перестройками и запуском процессов жирового перерождения (Дильман, 1982). В условиях антропогенной среды, в частности у человека, процессы жирового перерождения тимуса достигают внушительных масштабов (Ерофеева, 2017).

Изучение структурной организации центральных и периферических органов лимфоидной системы человека свидетельствует о возрастном увеличении доли волокнистой соединительной ткани (Ерофеева, 2017). Эта закономерность проявляется также и в тимусе позвоночных животных, что свидетельствует о системной обратной связи между темпами созревания лимфоцитов и количеством волокнистой соединительной ткани в тимусе. Имеются предположения о зависимости количества волокнистой соединительной ткани в лимфоидных органах от влияния низких температур среды обитания (Кутырев и др., 2006). На примере данных, полученных в нашем исследовании, можно проследить прямую зависимость степени развития волокнистой соединительной ткани в тимусе от размеров органа и организма в целом. Иными словами, волокнистая соединительная ткань играет определенную роль в сохранении гомеостаза, который обеспечивается за счет баланса между тканевыми компонентами органа. Возрастное нарушение такого баланса приводит к ослаблению корреляционных взаимосвязей между обсуждаемыми параметрами. Изученные морфологические показатели лимфоидного и волокнистого соединительно-тканного компонентов являются индикаторами возрастной инволюции, надежно отражающими явления, связанные с ослаблением лимфоцитопoэтической функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, возрастная инволюция тимуса как глобальное явление имеет место у всех позвоночных, представители которых изучены в данной работе, и сопровождается сходными тенденциями изменения гистологической структуры органа. Однако конкретные количественные характеристики тканевой перестройки тимуса отличаются в зависимости от способов поддержания иммунологического гомеостаза, особенностей биологии представителя и среды его обитания, что отражается на гистологической структуре тимуса.

Изученные морфологические показатели лимфоидного и волокнистого соединительно-тканного компонентов характеризуют возрастную инволюцию и свидетельствуют об ослаблении лимфоцитопoэтической функции.

Работа поддержана грантом РФФИ № 11-04-97530 п-центр-а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Грушко М.Н., 2009. Морфофизиологические особенности строения тимуса озерной лягушки (*Rana ridibunda*) и прыткой ящерицы (*Lacerta agilis*) // Вестн. РУДН. Сер. Экол. и безопас. жизнедеят. № 3. С. 29–33.
- Дильман В.М., 1982. Большие биологические часы (введение в интегральную медицину). М.: Знание. 208 с.
- Ерофеева Л.М., 2017. Возрастные особенности тканевой структуры и клеточного состава тимуса человека // Морфол. ведомости. Т. 25. № 2. С. 35–40.
- Ерофеева Л.М., Мнихович М.В., 2018. Изменения структуры и клеточного состава бифуркационных лимфатических узлов у человека при старении // Бюл. эксперим. биологии и медицины. Т. 165. № 5. С. 653–657.
- Кветной И.М., Ярилин А.А., Полякова В.О., Князькин И.В., 2005. Нейроиммуноэндокринология тимуса. СПб.: ДЕАН. 160 с.
- Клевезаль Г.А., 2007. Принципы и методы определения возраста млекопитающих. М.: Т-во науч. изд. КМК. 283 с.
- Костина Е.Е., 2012. Строение центральных органов иммунной системы кур // Вет. патология. Т. 39. № 1. С. 110–112.
- Кутырев И.А., Ламажанова Г.П., Ерофеева Л.М., Жамсаранова С.Д., 2006. Сравнение микроанатомических и цитологических характеристик брыжеечного лимфатического узла полувзрослых и взрослых особей байкальской нерпы // Зоол. журн. Т. 85. № 7. С. 886–892.
- Меркулов Г.А., 1969. Курс патологической техники. М.: Медицина. 424 с.
- Молянова Г.В., 2010. Развитие тканевых структур и формирование клеточного состава вилочковой железы у свиней // Пробл. биологии продуктив. животных. № 4. С. 29–32.
- Песков В.Н., Малюк А.Ю., Петренко Н.А., 2013. Линейные размеры тела и биологический возраст амфибий и рептилий на примере *Lacerta agilis* (Linnaeus, 1758) и *Pelophylax ridibundus* (Pallas, 1771) // Вестн. ТГУ. Т. 18. № 6. С. 3055–3058.
- Пестова И.М., Четверных В.А., 1990. Морфофункциональная организация системы гемиимунопoэза в эволюции // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. Т. 99. № 11. С. 90–99.
- Решетников И.С., Владимиров Л.Н., 2002. Тимус северного оленя: Морфофункциональное развитие, влияние экологических факторов, биопрепараты. М.: Академкнига. 238 с.
- Флоренсов В.А., Пестова И.М., 1990. Очерки эволюционной морфологии. Иркутск: Изд-во Иркутского ун-та. 245 с.
- Фомина А.С., Пронина С.В., 2009. Микроморфология тимуса чайки *Larus cachinnans mongolicus* // Вестн. БГСХА. № 2(15). С. 15–19.
- Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С., Галил-Оглы Г.А., Зайратьянц О.В., 1998. Болезни вилочковой железы. М.: Триада X. 252 с.
- Юрчинский В.Я., Ерофеева Л.М., 2014. Роль лимфоидного компонента в формировании ключевых макро- и микроморфологических характеристик тимуса позвоночных животных и человека // Иммунология. Т. 34. № 3. С. 134–138.

- Anderson G., Jenkinson E.J., 2001. Lymphostromal interactions in thymic development and function // *Nat. Rev. Immunol.* V. 1. № 1. P. 31–40.
- Bai M., Doukas M., Papoudou-Bai A., Barbouti A., Stefanaki K. et al., 2013. Immunohistological analysis of cell cycle and apoptosis regulators in thymus // *Ann. Anat.* V. 195. № 2. P. 159–165.
- Benz C., Heinzl K., Bleul C., 2004. Homing of immature thymocytes to the subcapsular microenvironment within the thymus is not an absolute requirement for T cell development // *Eur. J. Immunol.* V. 34. № 12. P. 3652–3663.
- Cejalvo T., Munoz J.J., Tobajas E., Fanlo L., Alfaro D. et al., 2013. Ephrin-B-dependent thymic epithelial cell-thymocyte interactions are necessary for correct T cell differentiation and thymus histology organization: Relevance for thymic cortex development // *J. Immunol.* V. 190. № 6. P. 2670–2681.
- Farley A.M., Morris L.X., Vroegindeweij E., Depreter M.L., Vaidya H. et al., 2013. Dynamics of thymus organogenesis and colonization in early human development // *Development.* V. 140. № 9. P. 2015–2026.
- Ge Q., Zhao Y., 2013. Evolution of thymus organogenesis // *Dev. Comp. Immunol.* V. 39. № 1–2. P. 85–90.
- Goya R.G., Bolognani F., 1999. Homeostasis, thymic hormones and aging // *Gerontology.* V. 45. № 3. P. 174–178.
- Ma D., Wei Y., Liu F., 2013. Regulatory mechanisms of thymus and T cell development // *Dev. Comp. Immunol.* V. 39. № 1–2. P. 91–102.
- Manley N.R., Richie E.R., Blackburn C.C., Condie B.G., Sage J., 2011. Structure and function of the thymic microenvironment // *Front. Biosci.* V. 16. № 1. P. 2461–2477.
- Mohammad M.G., Chilmoneczyk S., Birch D., Aladaileh S., Raftos D., Joss J., 2007. Anatomy and cytology of the thymus in juvenile Australian lungfish, *Neoceratodus forsteri* // *J. Anat.* V. 211. № 6. P. 784–797.
- Mori K., Itoi M., Tsukamoto N., Kubo H., Amagai T., 2007. The perivascular space as a path of hematopoietic progenitor cells and mature T cells between the blood circulation and thymic parenchyma // *Int. Immunol.* V. 19. № 6. P. 745–753.
- Pearse G., 2006. Normal structure, function and histology of the thymus // *Toxicol. Pathol.* V. 34. № 5. P. 504–514.
- Rezzani R., Nardo L., Favero G., Peroni M., Rodella L.F., 2013. Thymus and aging: Morphological, radiological, and functional overview // *Age.* V. 36. № 1. P. 313–351.
- Smirina E.M., 1994. Age determination and longevity in amphibians // *Gerontology.* V. 40. № 2–4. P. 133–146.

Comparative characteristics of age-related changes in the lymphoid and fibrous connective tissue components of vertebrates' (Chordata: Vertebrata) thymus

V. Ya. Yurchinsky^{a, b, *}, L. M. Erofeeva^c

^aSmolensk State University, Department of Biology
Przhevalsky st., 4, Smolensk, 214000 Russia

^bSmolensk State Medical University, Department of Human Anatomy
Krupskaya St., 28, Smolensk, 214019 Russia

^cResearch Institute of Human Morphology
Tsyurupy St., 3, Moscow, 117418 Russia

*e-mail: zool72@mail.ru

Using methods of light microscopy, a comparative morphological study of the thymus was performed in representatives of four classes of terrestrial vertebrates (*Rana esculenta*, *R. temporaria*, *R. terrestris*, *Lacerta agilis*, *Vipera berus*, *Natrix natrix*, *Columba livia*, *Muscicapa striata*, *Sorex araneus*, *S. caecutiens*, *Clethrionomys glareolus*, *Apodemus uralensis*, *Mustela vison*, *Oryctolagus cuniculus*). Considering the age-related changes, the state of the fibrous connective tissue and lymphoid components of the thymus was assessed. Also, the differences in morphological characteristics of the subcapsular-cortical and cerebral-cerebral borders of the vertebral thymus were identified. Analysis of these differences allows detecting the features of complex functional system that provides the processes of transport, proliferation, and maturation of T-lymphocytes in the thymus. It was revealed that the nature of these processes mostly depends on the level of organization and the age of the animal. Percentage indices of fibrous connective and lymphoid tissues in the thymus of vertebrate animals showed that in all vertebrates there is a significant age-related increase in the proportion of fibrous connective tissue. With age, there is a significant decrease in the cortex index in the thymus. The total percentage of lymphoid tissue on a section of the thymus of vertebrates living in the natural environment varies little, which significantly differs from those indices of age-related involution of the thymus known for humans and laboratory rodents. It was found out that the degree of development of the structures of fibrous connective tissue in the thymus of vertebrates depends, to a certain extent, on the size of the thymus and the body size of the animals in general. Using correlation analysis, the assumption of a direct correlation between the above mentioned indices was confirmed. A direct correlation of medium strength was found in the thymus of immature vertebrates. As the processes of age-related involution of the thymus develop, the strength of such a correlation weakens. The data obtained in course of the comparative morphological study of vertebral thymus are relevant for a number of branches of fundamental and applied biology and medicine.