

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТИМУСА И СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФАКТОРОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

А. Г. Кварацхелия¹, С. В. Ключкова², Д. Б. Никитюк³, Н. Т. Алексеева¹

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко»
Минздрава России, г. Воронеж, Россия

²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Россия

³ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии
и безопасности пищи», г. Москва, Россия

В представленной статье, посвященной особенностям строения и функции, морфометрическим параметрам основных структур центральных и периферических органов иммунной системы, раскрываются закономерности развития данных органов на этапах постнатального онтогенеза. Анализируются данные отечественной и зарубежной литературы о влиянии факторов среды на структурные изменения в тимусе и селезенке на органном, тканевом и клеточном уровнях. Дальнейшее исследование морфофункциональной организации органов иммунной системы позволит выявить и проанализировать закономерности их структурно-функциональных изменений при действии на организм факторов различного происхождения. *Ключевые слова:* морфология, органы иммунной системы, тимус, селезенка, действие факторов среды.

© The authors, 2016

Voronezh N. N. Burdenko State Medical University, Voronezh, Russia

First I.M. Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The Federal Research Centre of Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Morphological Characteristics of the Thymus and Spleen Under Different Factors of Origin

Present article is devoted to the peculiarities of the structure and function, morphometric parameters of the basic structures of the central and peripheral organs of the immune system. It discloses the patterns of the development of these organs at different stages of postnatal ontogenesis. The data of the domestic and foreign literature on the impact of environmental factors on the structural changes in the thymus and spleen on the organ, tissue and cellular levels was analyzed. Further study of the morphological and functional organization of organs of the immune system will allow to identify and analyze the patterns of their structural and functional changes influenced by the factors of different origin.

Keywords: morphology, organs of the immune system, thymus, spleen, the effect of environmental factors.

Иммунная система человека и животных является одной из наиболее реактивных систем организма, быстро реагирующей на воздействие повреждающих факторов на самых ранних этапах. Иммунная система образована комплексом органов и тканей, которые создают защиту от чужеродных эндо- и экзогенных воздействий [13, 23, 28, 41, 44]. Она возникла на ранних этапах эволюции и ее деятельность основана на узнавании чужеродных антигенов, их разрушении и удалении, что совершенно необходимо для выживания организма [12]. В настоящее время накоплены убедительные данные, свидетельствующие о том, что иммунная система во многом определяет устойчивость организма к воздействию химических факторов. Центральными органами иммуногенеза у млекопитающих являются тимус, где происходит образование и размножение Т-лимфоцитов, а также красный костный мозг, где образуются и размножаются В-лимфоциты. Периферическими лимфоидными органами являются лимфоузлы, селезенка, миндалины, лимфоидные фолликулы кишечника [17, 33, 39].

Лимфоидная ткань, являясь основным местом развития специфических иммунологических реакций, содержит многочисленные клеточные популяции, участвующие в обеспечении генетического постоянства внутренней среды организма [31]. При этом тимус рассматривается как иммунный орган, в котором при помощи биологически активных пептидов формируются приобретенный и естественный иммунитет [1]. История изучения структурной организации и функций тимуса (вилочковой, лимфатической, зобной железы, большого загрудинного узла) насчитывает многие десятилетия [8, 16, 18, 35]. В структуре иммунной системы тимус обеспечивает созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов, в том числе и в периферических иммунных органах, стимулирует интеграцию различных популяций Т-лимфоцитов и макрофагов для реализации иммунных ответов [10, 43, 47].

До конца XX века считалась неоспоримой теория инволюции тимуса человека и животных. Согласно теории инволюции тимуса у подростков 14–15 лет и животных в возрасте 8–9 мес. с достижением периода поло-

вого созревания исследуемый орган претерпевает полную инволюцию в организме и утрачивает функциональное предназначение. Основатели этой теории считали, что тимус своего максимального функционального развития достигает у новорожденных. Однако существуют обоснования морфофункциональной значимости этой железы у северных животных на протяжении всех периодов индивидуального развития и возрастных изменений в органе до наступления биологической смерти. У зародыша 4-недельного возраста происходит процесс формирования ретикуло-эндотелиального комплекса и его клеточных элементов. Тимус представляет собой сочетание эпителиального и мезенхимного ретикул и вместе с капиллярной сетью образуют ретикуло-эндотелиальный комплекс. Дифференцируются эпителиоретикулоциты и появляются различные генерации тимоцитов. Доказано, что Т-лимфоциты тимуса регулируют клеточный иммунитет в организме и образуют тимус зависимые органы (селезенку, лимфоузлы и др.). Эпителиальные островки тимуса молодых взрослых животных выделяют в кровь секрет, который содержит гормоны семейства тимозитов. Эти гормоны регулируют в организме животного и человека гуморальный иммунитет [29]. Развитие Т-лимфоцитов является результатом взаимодействия клетко-предшественников и незрелых тимоцитов с компонентами стромы тимуса, которая содержит несколько типов клеток, создающих опорный каркас и формирующих микроокружение для развивающихся тимоцитов [36].

В результате проведенных иммуногистохимических исследований [37, 46] было обнаружено наличие серотонина в предшественниках Т-лимфоцитов (CD4–CD8–), в незрелых кортикальных клетках (CD4+CD8), в зрелых медуллярных клетках (CD4+CD8–), а также в эпителиальных клетках, формирующих тельца Гассала. Исследования тимуса людей разных возрастных групп, выполненные при аутопсии, позволили верифицировать экспрессию серотонина в клетках тимуса человека на всех этапах онтогенеза. Установлено достоверное возрастание количества клеток, содержащих серотонин, у людей пожилого возраста и сохранение данного гормона у людей старческого возраста и долгожителей на том же уровне, что и на начальных этапах онтогенеза. Интенсивность синтеза серотонина в ходе онтогенеза не изменяется. Полученные данные убедительно свидетельствуют о сохранении эндокринной функции железы при старении [37].

Был исследован регенеративный потенциал тимуса у взрослых людей (54 человека), прошедших химиотерапию в течение 12 месяцев по поводу лимфомы. Динамику активности тимуса анализировали путем оценки структурных изменений в тимусе с помощью

последовательной компьютерной томографии, соотнося их с результатами исследования тимуса путем одновременного анализа Т-рецепторных эксцизионных колец (T-cell receptor excision circles – sjTREC) и CD31(+), недавно эмигрировавших из тимуса (recent thymic emigrants – RTE) в периферической крови. Кроме того, оценивали регенерационные процессы в тимусе на основании восстановления периферических лимфоцитов CD4(+) Т-клеток после химиотерапии. Увеличение исследуемого органа после химиотерапии по сравнению с исходным уровнем, называемое возвратной тимусной гиперплазией, было выявлено у 20 больных в возрасте 18–53 лет (в среднем 33 года). С помощью общих линейных моделей математического анализа было установлено, что у пациентов с гиперплазией происходило более быстрое восстановление уровня sjTREC и CD31(+) RTE после химиотерапии, чем у пациентов того же возраста, пола, диагноза, стадии заболевания, функции тимуса на исходном уровне, но без гиперплазии. Эти данные свидетельствуют о том, что тимус взрослого человека сохраняет способность к регенерации после химиотерапии, особенно у молодых людей. Присутствие гиперплазии может способствовать обновлению тимопоэза и пополнению периферического CD4(+) пула Т-клеток после химиотерапии у взрослых [50].

Основная функция тимуса состоит в обеспечении развития Т-лимфоцитов. Роль цитокинов, образующихся в тимусе, состоит преимущественно в поддержании основных процессов, реализуемых в тимусе, то есть Т-лимфопоэза. Цитокины также координируют межклеточные взаимоотношения. Установлено, что основная роль в образовании Т-клеток принадлежит IL-7, продуцируемому тимусными эпителиальными клетками. В этом процессе также участвуют продукты клеточной стромы (SCF – stem cell factor, цитокины семейства IL-6, IL-15, провоспалительные цитокины), или сами тимоциты (цитокины, действующие через γ (c)-содержащие рецепторы – IL-4, IL-2, IL-9) [5].

Изучены эффекты различных иммуномодуляторов на иммунную систему. Полиоксидоний – производное гетероцепных полиаминов, содержащее высокополярные N-окисные группы, приводит к повышению количества CD4–CD8+–timoцитов, не изменяя их соотношение с CD4+CD8–-клетками [20]. В работах Д.А. Шаршембиева [42] показано, что после 3-кратного введения мышам полиоксидония в терапевтических дозах в первые 14 суток происходит увеличение площади коркового вещества тимуса с одновременным уменьшением площади мозгового вещества. Авторы предполагают, что выявленное изменение корково-мозгового индекса связано с активацией лимфопоэза в ор-

гане. Было установлено, что применение полиоксидония в течение 3 недель снижает степень развития акцидентальной инволюции тимуса, вызванной удалением селезенки, и способствует коррекции иммунодефицитного состояния [27].

В эксперименте на белых беспородных крысах-самцах [21] которым внутримышечно вводили циклофосфан, имунофан и их комбинации, установлено, что курсовое введение имунофана приводит к изменениям морфологии тимуса и функционирования его биоаминсодержащих структур. Имунофан достоверно увеличивает ширину коркового, диаметр и площадь мозгового вещества тимуса с соответствующим увеличением массы органа через 7 и 14 суток после окончания курса инъекций. Выявляется увеличение количества люминесцирующих гранулярных клеток кортико-медуллярной и субкапсулярной зон через 1 и 14 суток. Через 14 суток клетки как кортико-медуллярной, так и субкапсулярной зон становятся более крупными и плотно заполненными гранулами. Показано, что применение имунофана на фоне введения циклофосфана способствует увеличению массы тимуса, размеров коркового и мозгового вещества долек и ускорению восстановления цитоархитектоники тимуса. Процессы восстановления происходят уже через 1 сутки после комбинированного курса. Через 7 суток масса тимуса и размеры коркового и мозгового вещества у крыс с изолированным введением циклофосфана и в группе с комбинированным введением циклофосфана и имунофана отличаются мало, но намечается тенденция к нормализации структуры тимуса. После комбинированного введения имунофана и циклофосфана структура тимуса и биоаминообеспечение клеток существенно отличаются от таковых при изолированном введении обоих препаратов. Установлено, что увеличение размеров коркового и мозгового вещества долек при введении имунофана происходит за счет активации пролиферации и дифференцировки тимоцитов, которая может быть опосредована включением продукции факторов, контролирующих рост и развитие лимфоцитов [14, 40]. Имунофан уменьшает степень разрушения лимфоцитов, поскольку обладает способностью защищать их ДНК от повреждения, вызванного циклофосфаном [19], тем самым уменьшая степень инволютивных изменений в тимусе, также ускоряет процессы восстановления структуры тимуса после острой инволюции, индуцированной циклофосфаном. Имунофан стимулирует образование П-2 иммунокомпетентными клетками и повышает чувствительность лимфоидных клеток к этому лимфокину [19, 14].

Большое внимание уделяется исследованию действия стрессорных факторов на органы иммунной системы на ранних этапах

онтогенеза, так как именно в этот период иммунная система наиболее чувствительна к воздействию большинства патогенов [9, 11, 25, 49].

Комплексная оценка иммуоархитектоники тимуса выявила некоторые важные тенденции относительно развития стрессиндуцированной иммуномодуляции в растущем организме экспериментальных животных при действии различных видов стрессоров (физических и психоэмоциональных). По данным количественного иммуногистохимического анализа, среди механизмов инволюции тимуса при хроническом стрессе в растущем организме важное значение приобретают избыточный апоптоз двойных позитивных Т-лимфоцитов коркового вещества и угнетение пролиферации корковых тимоцитов [2]. Показано, что при хроническом стрессе наблюдается уменьшение числа предшественников Т-лимфоцитов в красном костном мозге и снижение уровня их хемоаттрактантов в тимусе, что способствует гипоплазии органа [45].

Согласно данным авторов, причиной акцидентальной инволюции считается усиление миграции тимоцитов из тимуса в кровь и периферические иммунные органы [48]. Проведенные иммуногистохимические исследования позволили сделать вывод, что при хроническом стрессе не наблюдается увеличения числа ранних тимусных иммигрантов (Thy1.1+клеток) в периферических органах иммунной защиты, отмечается уменьшение содержания данной фракции по сравнению с возрастным контролем. Следовательно, на ранних этапах постнатального онтогенеза основными механизмами инволюции тимуса при хроническом стрессе являются избыточная гибель двойных позитивных тимоцитов и торможение их пролиферации [7].

В ходе эксперимента на животных, подвергшихся действию хронического иммерсионно-иммобилизационного стресса на протяжении 7 дней по 5 часов ежедневно, исследовано распределение НК-клеток в компартментах селезенки и лимфатических узлов в различных возрастных периоды раннего постнатального онтогенеза. Показана динамика стресс-ассоциированных изменений иммунных параметров, относящихся к врожденному иммунитету. Проведенное исследование показало, что у экспериментальных животных всех возрастных групп отмечаются акцидентальная инволюция тимуса и селезенки. Микроскопически в селезенке выявлены характерные для хронического стресса инволютивные изменения, проявляющиеся в гипоплазии белой пульпы: уменьшении ее объема, снижении числа лимфоидных узелков, практически полном исчезновении герминативных центров, сужении внутренней и наружной зон периартериальных лимфоидных влагиалиц

(ПАЛВ), увеличении частоты апоптозов лимфоидных клеток не только в лимфоидных узелках, но и ПАЛВ, сужении маргинальной зоны. CD8+ иммунореактивные клетки присутствовали у контрольных животных всех возрастных групп преимущественно в ПАЛВ селезенки. Проведенное количественное иммуногистохимическое исследование показало наличие в селезенке крыс всех изученных возрастных групп иммуносупрессивных изменений, которые касались параметров естественного иммунитета – количества НК-клеток в периферических иммунных органах (НК-клетки являются основным компонентом врожденного иммунитета) [4].

Авторами в хронических экспериментах на растущих крысах в возрасте 21–30 суток изучалось воздействие гиподинамии и гипокинезии на микроморфологию тимуса. Установлено, что динамика структурных изменений в тимусе под влиянием длительного ограничения двигательной активности характеризуется гибелью лимфоцитов, уменьшением их относительной плотности в корковом веществе долек органа, увеличением объемной плотности междольковой соединительной ткани. Выявленные изменения в процессе постнатального развития тимуса свидетельствуют о снижении функциональных возможностей развивающегося организма, причем степень этих изменений прямо пропорциональна иммобилизации и обратно пропорциональна возрасту животного [3]. Внутри долек у контрольных животных исследуемого возраста обнаруживались единичные тельца Гассалья. У экспериментальных животных отмечалось достоверное снижение массы тимуса по сравнению с контролем того же возраста, что свидетельствует о нарушении процессов роста и формирования органа. Обнаружено более значительное количество фибробластов, адипоцитов, коллагеновых волокон в капсуле и междольковых трабекулах по сравнению с контролем. Среди элементов внутридольковой стромы следует отметить появление большего количества телец Гассалья и скоплений эпителиоретикулоцитов в мозговом веществе. При этом наблюдалось возрастание удельной плотности эпителиальной ткани в мозговом веществе. Таким образом, в тимусе неполовозрелых крыс в условиях длительного ограничения двигательной активности отмечено изменение сосудисто-стромальных соотношений за счет возрастания количества стромальных элементов и нарушений гемодинамики [32].

В постнатальном периоде онтогенеза значительно активизируется развитие лимфоидной ткани селезенки, скорость и степень которого во многом определяется силой антигенной стимуляции, и эти процессы совершенствуются с момента рождения до 10–12-летнего возраста [22].

Исследования показывают, что селезенка является структурно сформированной к 10 годам, и в онтогенезе наблюдаются два взаимно противоположных процесса – увеличение количества одной ткани при уменьшении другой. В селезенке наблюдался неуклонный рост соединительной ткани при уменьшении лимфоидной [15, 34]. Наличие лимфоидных узелков в органах иммунной системы является достоверным морфологическим критерием их функциональной зрелости [11].

В работе В. Х. Хавинсона (2010) проведено исследование органов иммунной системы крыс, подвергнутых γ -облучению. У облученных животных внутренние органы были умеренно анемичны, мезентериальные лимфоузлы имели темный цвет. Тимус и селезенка были уменьшены в размерах. Масса селезенки варьировала от 220 до 400 мг, тимуса – от 90 до 140 мг (в контрольной группе для селезенки составил 570–870 мг, для тимуса – 400–550 мг). На гистологических срезах размеры долек были значительно уменьшены. Деление на корковое и мозговое вещество стиралось, а в некоторых дольках исчезала граница между слоями. Похожие инволютивные изменения выявляются и при естественном старении тимуса у лиц старше 60 лет. Количество клеток в корковом веществе снижалась, однако пролиферативная активность тимоцитов по индексу PCNA возрастала по сравнению с контролем ($23.6 \pm 1.4\%$), что свидетельствует о пострадиационном восстановлении ткани тимуса. В мозговом веществе деструктивные изменения были менее выражены. Соотношение между паренхимой и стромой нарушалось в сторону увеличения последней. Отмечался отек сосудов соединительнотканых перегородок. Строма была набухшая, отечная, с жировой инфильтрацией по периферии долек. После облучения в ткани селезенки отмечалось сокращение белой пульпы и атрофия периартериальных муфт. На месте лимфоидных фолликулов были видны центральные артерии, окруженные узким ободком перифолликулярной ретикулярной ткани, в которой можно было обнаружить единичные скопления распадающихся лимфоцитов, плазматических и ретикулярных клеток. Стенки кровеносных сосудов белой пульпы и соединительнотканых трабекул были отечными и частично гомогенизированными за счет плазматического пропитывания. Периферические синусы в селезенке переполнялись кровью, а строма в субкапсулярной зоне была практически оголена. Численность клеток в субкапсулярной зоне снижалась более чем в 2 раза, однако по периферии селезенки пролиферативная активность клеток по PCNA возрастала до $58.3 \pm 3.0\%$ (контроль $35.4 \pm 1.0\%$) [26].

При изучении селезенки у потомства матерей с токсическим поражением печени,

вызванным инъекциями гелиотрина в течение 6 нед, установлены существенные изменения структурных параметров становления селезенки потомства в раннем постнатальном онтогенезе. У подопытных крысят формирование Т- и В-зависимых зон белой пульпы селезенки происходило в целом на 5–7 сут позднее, чем в контрольной группе. У них значительно дольше сохраняются очаги гемоцитопоза по сравнению с контролем. Очевидно, это является результатом более позднего становления красного костного мозга в подопытной группе крысят [6].

При хроническом воздействии серосодержащего природного газа интенсивность свободно радикальных процессов и уровень антиоксидантной защиты в тканях тимуса, лимфатических узлов и селезенки характеризуются возрастными особенностями функционирования иммунной системы в ответ на действие токсиканта. О развитии стресс-реакции свидетельствует повышение интенсивности перекисного окисления липидов и показателей окислительной модификации белков. При сравнении этих показателей в условиях хронической интоксикации на фоне введения комплекса антиоксидантов установлено, что окислительная модификация белков снижается во всех изучаемых органах иммунной системы, что свидетельствует о выраженном антиоксидантном эффекте [38].

Заключение

Морфологические исследования центральных и периферических органов иммунной системы позволяют оценить возрастные изменения функционирования иммунной системы в ответ на действие факторов различной природы. Современные иммуногистохимические методы исследования создают возможности для выяснения стромальных взаимоотношений в исследуемых органах. Дальнейшее исследование морфофункциональной организации органов иммунной системы позволит выявить и проанализировать закономерности структурно-функциональных изменений в иммунных органах при действии на организм факторов различного генеза.

Список литературы

1. Акмаев И. Г. Нейро-иммуно-эндокринные взаимодействия в физиологии и патологии / И.Г. Акмаев // XVIII съезд физиологического общества им. И.П. Павлова. Казань, 2001. С.296.
2. Акцидентальная инволюция тимуса в растущем организме при воздействии различных видов стрессоров / М. Ю. Капитонова [и др.] // Морфология. 2006. Т. 130, № 6. С. 56–61.
3. Влияние гиподинамии и гипокинезии на тимус и паравентрикулярное ядро гипоталамуса развивающегося организма / В.А. Агеева [и др.] // Успехи современного естествознания. 2004. № 12. С. 30–31.
4. Возрастная динамика распределения Б-содержащих клеток в периферических иммунных органах крыс при хроническом стрессе / М.Ю. Капитонова [и др.] // Вестник ВолГМУ. 2006. № 3(19). С. 28–32.
5. Григоренко Д. Е. Цитологический профиль тимуса и селезенки мышей после-гамма-облучения / Д.Е. Григоренко, Л.М. Ерофеева, М.Р. Сапин // Морфология. 1997. № 6. С. 53–57.
6. Динамика структурных изменений селезенки крыс в постнатальном онтогенезе в условиях токсического воздействия на организм матери / Ф.Х. Азизова [и др.] // Морфология. 2008. Т. 133, № 2. С. 7–8.
7. Динамика Thy-1 лимфоцитов в иммунных органах растущего организма при хроническом стрессе / Капитонова М.Ю., [и др.] // Int. J. Immunorehabilitation. 2003. Т. 5, № 2. С. 147–148.
8. Зорин Е. Н. Glandula Thymus / Е.Н. Зорин // Успехи экспериментальной биологии. 1924. Т. 3, №1–2. С. 103–124.
9. Иванова Е. А. Современные представления о воздействии психоэмоционального стресса на органы иммунной системы (на примере пищеварительной системы крыс) / Е.А. Иванова // Академический журнал Западной Сибири. 2014. Т. 10, № 2(51). С. 117.
10. Иммунная система человека / М.Р. Сапин, Л.Е. Этинген. М.: Медицина, 1996. 304 с.
11. Иммунная система, стресс и иммунодефицит / М.Р. Сапин, Д.Б. Никитюк. М.: Джангар. 2000. 184 с.
12. Иммунные структуры пищеварительной системы / М.Р. Сапин. М.: Медицина, 1987. 224 с.
13. Иммунология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович. М.: Медицина. 2000. 430 с.
14. Имунофан – пептидный препарат нового поколения в лечении инфекционных и онкологических заболеваний: свойства, область применения / В.И. Покровский [и др.] // Практикующий врач. 1998. № 12. С. 14–15.
15. Инаков А. К. Анатомия и топография селезенки человека в постнатальном онтогенезе / А.К. Инаков // Онтогенез и возрастная анатомия кровеносной и лимфатической систем человека. М., 1983. С. 32–36.
16. Ишин Е. В. Гистофизиология и постнатальное развитие вилочковой железы (в физиологических и экспериментальных условиях): дисс. канд. мед. наук / Е.В. Ишин. М., 1977. 183 с.
17. К вопросу об иммунотоксичности солей тяжелых металлов / А.Б. Ходжаян [и др.] // Естествознание и гуманизм. 2007. Т. 4, № 3. С. 104–105.
18. Казаринов Г. Н. Анатомические данные gl. Thymus. Диссертация. СПб.: Типография Ландау, 1899. 110 с.
19. Караулов А. В. Клинико-иммунологическая эффективность применения имунофана при оппортунистических инфекциях / А.В. Караулов // Лечащий врач. 2000. №5–6. С. 28–29.
20. Лопатина В. А. Имуно-эндокринные механизмы полиоксидония в терапии бронхообструктивного синдрома у детей / В.А. Лопатина, С.В. Ширшев // Медицинская иммунология. 2007. Т. 9, № 2–3. С. 351–352.

21. Михайлова М. Н. Морфофункциональные изменения тимуса и показатели крови после введения циклофосфана, иммунофана и их комбинации: автореф. дисс...канд. мед. наук / М.Н. Михайлова. М., 2005. 26 с.
22. Молдавская А. А. Морфологические критерии строения селезенки в постнатальном онтогенезе / А.А. Молдавская, А.В. Долин // Успехи современного естествознания. 2009. № 2. С. 15–18.
23. Морфологическая характеристика органов иммунной и эндокринной систем при эндотоксикозе / Н.А. Кирьянов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. Т. 8, № 6. С. 156–158.
24. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. М.: Медицина. 1999. 608 с.
25. Особенности поведения крыс с различной генетической устойчивостью к стрессу / В.И. Петров [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии. 1998. Т. 125, № 4. С. 420–424.
26. Пептидная регуляция репаративных процессов в органах иммунной системы при ускоренном старении / В.Х. Хавинсон [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2010. Т. 22. № 12–1. С. 57–61.
27. Полиоксидоний как корректор постспленэктомического иммунодефицитного состояния / Г.Ю. Стручко [и др.] // Науч. тр. II съезда физиологов СНГ. Кишинев: Здоровье, 2008. С. 159.
28. Профилактическая иммунология / А.А. Михайленко [и др.]. Москва–Тверь: ООО Изд. «Триада». 2004. 448 с.
29. Решетников И. С. Апробация гормональных препаратов, полученных из тимуса северного оленя и якутской лошади / И.С. Решетников, И.И. Бочкарев, Л.Н. Владимиров // Материалы II международной циркумполярной конференции в Норвегии. Тромсо, 1995. С. 25.
30. Сапин М. Р. О закономерностях строения и развития органов иммунной системы / М.Р. Сапин // Функциональная морфология лимфатических узлов и других органов иммунной системы и их роль в иммунных процессах. М., 1983. С. 148–149.
31. Сепиашвили Р. И. Функциональная система иммунного гомеостаза / Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. 2003. Т. 4, № 2. С. 5–14.
32. Особенности сосудисто-стромальных взаимоотношений в тимусе неполовозрелых крыс в условиях длительного ограничения двигательной активности // А.В. Смирнов, Р. П. Самусев, В. А. Попов, В. А. Агеева // Современные наукоемкие технологии. 2006. № 6. С. 78.
33. Сравнительная иммунология / Э. Купер. пер. с англ. М.: «Мир», 1980. 422 с.
34. Структурно-функциональная организация иммунной системы / В.П. Лозовой, С.М. Шергин. Новосибирск: Наука, 1981. С. 226.
35. Тимус / З. Кемилева. София: Медицина и физкультура, 1979. 231 с.
36. Тимус и старение. Нейроиммуноэндокринные механизмы / В.О. Полякова, И.М. Кветной. СПб.: Система, 2004.
37. Экспрессия серотонина и фактора роста сосудов (VEGF) в тимусе человека при возрастной инволюции / Е. С. Федорова [и др.] // Успехи геронтологии. 2009. Т. 22, № 1. С. 167–171.
38. Фармакологическая коррекция динамики свободнорадикальных процессов в органах иммунной системы на фоне хронической интоксикации / И.С. Рожкова, Д.Л. Теплый // Естественные науки. 2016. № 1(54). С. 72–77.
39. Филогенез основных систем органов позвоночных животных: Учебное пособие для студентов I курса СтГМУ / А.Б. Ходжаян, Н.Н. Федоренко, М.Г. Гевандова. Старополь: Изд-во СтГМУ, 2014. 32 с.
40. Хаитов Р. М. Основные принципы иммуномодулирующей терапии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000. № 1. С.9–16.
41. Чава С. В. Исследование периферических органов иммунной системы при введении в организм иммуномодуляторов нового поколения: автореф. дисс. докт. мед. наук / С.В. Чава. Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, 2007.
42. Шаршембиев Д. А. Морфология тимуса в условиях иммуностимуляции / Д.А. Шаршембиев, М.А. Сабиров // Вестник КРСУ. 2007. Т. 7. № 9. С. 3–5.
43. Шилко В. И. О роли трансформирующего фактора роста В1 в развитии фетального алкогольного синдрома / В.И. Шилко, Ж.Л. Малахова, М.Ю. Зильбер // Клинико-лабораторный консилиум. 2011. № 1. С. 46–48.
44. Ярилин А. А. Цитокины в тимусе. Биологическая активность и функции цитокинов в тимусе / А.А. Ярилин // Цитокины и воспаление. 2003. Т. 2, № 2. С. 3–11.
45. Dominguez-Gerpe L. Alterations induced by chronic stress in lymphocyte subsets of blood and primary and secondary immune organs of mice / L. Dominguez-Gerpe, M. Rey-Mendez // BMC Immunol. 2001. Vol. 2, № 1. P. 7.
46. Hormonal function and proliferative activity of thymic cells in humans: immunocytochemical correlations / I.M. Kvetnoy [et al.] // Neuroendocr. Lett. 2003. Vol. 24. № 3–4. P. 157–162.
47. Hsieh C. S. Selection of regulatory T cells in the thymus / C.S. Hsieh, H.-M. Lee, C.W.J. Lio // Nature reviews. Immunology. 2012. Vol. 12. P. 157–167.
48. Padgett D. A. How stress influences the immune response / D.A. Padgett, R. Glaser // Trends Immunol. 2003, Vol. 24, № 8, P. 444–448.
49. Palermo-Neto J. Effects of physical and psychological stressors on behavior, macrophage activity and Ehrlich tumor growth / J. Palermo-Neto, C.O. Massoco, W.R. de Souza // Brain Behav. Immun. 2003. Vol. 17. P. 43–54.
50. Thymic hyperplasia after chemotherapy in adults with mature B cell lymphoma and its influence on thymic output and CD4(+) T cells repopulation / D.P. Sun [et al.] // Oncoimmunology. 2016. Vol. 18 № 5(5). P. 1137417.

Информация об авторах

Кварацхелия Анна Гуладиевна – канд. биол. наук, старший преподаватель кафедры нормальной анатомии человека ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

Клочкова Светлана Валерьевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр. 10.

Никитюк Дмитрий Борисович – д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14.

Алексеева Наталия Тимофеевна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой нормальной анатомии человека

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

Поступила в редакцию 4.07.2016 г.