



MORPHO-FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THYMUS UNDER EXPOSURE TO VARIOUS ENVIRONMENTAL FACTORS

Sabohat Bahodurovna Azimova

Department of Histology Bukhara State Medical Institute



Resume,

In the presented article, devoted to the features of the structure and function, morphometric parameters of the main structures of the thymus {thymus}, the patterns of development of this organ at the stages of postnatal ontogenesis are revealed.

Key words:

Morphology, organs of the immune system, thymus, action of environmental factors.

Актуальность

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.

Она возникла на ранних этапах эволюции и ее деятельность основана на узнавании чужеродных антигенов, их разрушении и удалении, что совершенно необходимо для выживания организма. {1}

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.

А также иммобилизационный стресс индуцирует гипертрофию надпочечников, инволюцию тимуса и появление деструктивных повреждений в слизистой оболочке желудка белых крыс, коррелирующих по бѳзженности с продолжительностью стрессорного воздействия. Патоморфологические изменения в надпочечниках характеризовались гипертрофией преимущественно пучковой зоны коркового вещества. Также при иммобилизационном стрессе отмечалась массовая гибель Т- лимфоцитов и их выброс в крвеносное русло, что сопровождалось инволюцией тимуса. {10}

При стресс-реакции происходит выброс Т-лимфоцитов в кровь и массовая гибель лимфоцитов в самом органе, особенно в корковом веществе. Так, при 6-часовом стрессорном' воздействии было выявлено уменьшение толщины коркового вещества тимуса белых крыс в 1,3 раза по сравнению с таковой у животных интактной группы величина этого показателя составляла 260 мкм, при размахе колебаний - от 200 до 290 мкм. Площадь мозгового вещества в тимусе крыс после стрессорного воздействия, наоборот, увеличилась в 1,2 раза (рис. 2) и составляла 940 мкм, размах колебаний варьировал от 840 до 1020 мкм. {11,12}

Лимфоидная ткань, являясь основным местом развития специфических иммунологических реакций, содержит многочисленные клеточные популяции, участвующие в обеспечении генетического постоянства внутренней среды организма. {2}

Тимус рассматривается как иммунный орган, в котором при помощи биологически активных пептидов формируются приобретенный и естественный иммунитет посредством выработки тимических гормонов и образованием клеток-предшественней Т-лимфоцитов.

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.

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 полового созревания исследуемый орган претерпевает полную инволюцию в организме и утрачивает функциональное предназначение. Основатели этой развития и возрастных изменений в органе до наступления биологической смерти. У зародыша 4-недельного возраста происходит процесс формирования ретикулоэпителиального комплекса и его клеточных элементов. Тимус своего максимального функционального развития достигает у новорожденных. Однако существуют обоснования морфофункциональной значимости этой железы у северных животных на протяжении всех периодов индивидуального Тимус представляет собой сочетание эпителиального и мезенхимного ретикул и вместе с капиллярной сетью образуют ретикулоэпителиальный комплекс.

Дифференцируются эпителиоретикулоциты и появляются различные клеточный иммунитет в организме и образуют тимус- зависимые зоны (в селезенке, лимфоузлах и др.). Эпителиальные островки тимуса молодых взрослых животных выделяют в кровь секрет, который содержит гормоны семейства тимозинов. Эти гормоны регулируют в организме животного и человека гуморальный иммунитет.{3}

Развитие Т-лимфоцитов является результатом взаимодействия клеток предшественников и незрелых тимоцитов с компонентами стромы тимуса, которая содержит несколько типов клеток, создающих опорный каркас и формирующих микроокружение для развивающихся тимоцитов.{4}

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 {5}.

Комплексная оценка иммуноархитектоники тимуса выявила некоторые важные тенденции относительно развития стресс индуцированной 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 {8}.

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{9}.

Материалы и методы исследования

Был исследован регенеративный потенциал тимуса 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 [6]. Роль цитокинов, образующихся в тимусе, состоит преимущественно в поддержании основных процессов, реализуемых в тимусе, то есть Т-лимфопоэза. Цитокины также координируют межклеточные взаимоотношения.

В эксперименте на белых беспородных крысах-самцах 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, контролирующей рост и развитие лимфоцитов. Имунофан уменьшает степень разрушения лимфоцитов, поскольку обладает способностью защищать их ДНК от повреждения, вызванного циклофосфаном. [7]

Причиной акцидентальной инволюции считается усиление миграции тимоцитов из тимуса в кровь и периферические иммунные органы.

Заключение

Морфологические исследования тимуса {вилочкавой железа} 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 тимусе. Дальнейшее исследование морфофункциональной организации органа позволит выявить и проанализировать закономерности структурно-функциональных изменений ее при действии на организм факторов различного генеза.

Список литературы

1. Иммунные структуры пищеварительной системы / М.Р. Сапин. М.: Медицина, 1987. 224 с.
2. Сепиашвили Р. И. Функциональная система иммунного гомеостаза Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. 2003. Т. 4, № 2. С. 5–14.
3. 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. Тромсø, 1995. С. 25.
4. Тимус и старение. Нейроиммуноэндокринные механизмы / В.О. Полякова, И.М. Кветной СПб.: Система, 2004.
5. 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.
6. Thymic hyperplasia after chemotherapy in adults with mature B cell lymphoma and its influence on thymic output and CD4(+) T cells repopulation /
7. D.P. Sun [et al.] // Oncoimmunology. 2016. Vol. 18 № 5(5). P. 1137417.
8. 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.
10. Акцидентальная инволюция тимуса в растущем организме при воздействии различных видов стрессоров / М. Ю. Капитонова [и др.] // Морфология. 2006. Т. 130, № 6. С. 56–61.
12. 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. P7.
13. ИВАНОВА ИННА КОНСТАНТИНОВНА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ, ТИМУСА И ЖЕЛУДКА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ФИТОСРЕДСТВОМ «ТАНТОН» АВТОРЕФЕРАТ Улан-Уда-2005
14. Николаев СМ., Хобракова В.Б., Мондодоев А.Г., Абгалдаева Е.А., Петунова А.Н., Иванова И.К., Юндунова О.В. Иммуномодулирующее действие многокомпонентных фитосредств в условиях вторичного иммунодефицита // Мат-лы юбилейной конф. РОО «Фитотерапевтическое общество». - М. - 2002. - С. 9-12
15. Иванова И.К., Шантанова Л.Н. Антиоксидантный эффект "Тантона" при иммобилизационном стрессе. // Тез. докл. X Росс, национ. Конгресса "Человек и лекарство". - 8-12 апреля. - М., 2003. - С. 132-133