УДК 636:611.438

Луппова И.М., ***кандидат ветеринарных наук, доцент****
Бирман Б.Я., ***доктор ветеринарных наук, профессор*****
Якименко Л.Л., ***аспирант****

**УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск*
***РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелесского», г. Минск*

АСПЕКТЫ ВОЗРАСТНОЙ И АКЦИДЕНТАЛЬНОЙ ИНВОЛЮЦИИ ТИМУСА МЛЕКОПИТАЮЩИХ И ПТИЦ

В статье приведены данные исследований по изучению возрастной и акцидентальной инволюции центрального органа иммунной системы – тимуса.

In clause the data of researches on study age and aksidenshion involushion of the central body immunology of system - thimys are given.

Одной из фундаментальных проблем современной медицины и биологии является изучение закономерностей структурного и функционального развития организма с целью повышения его жизнеспособности. В связи с этим, важное значение приобретает изучение органов иммунной системы, имеющих непосредственное отношение к иммунобиологическому состоянию, обеспечивающему генетическую целостность и постоянство внутренней среды организма. В этом плане значительный интерес представляют центральные органы, выполняющие доминирующую роль не только внутри самой системы, но и во взаимодействии всех систем в норме и при патологии.

Тимус (вилочковая железа) обеспечивает размножение и первичную антигеннозависимую дифференциацию Т-лимфоцитов, ответственных за реакции клеточного иммунитета и кооперативные клеточные взаимодействия в процессе развития гуморальных реакций, а так же служит источником пептидных гормонов, под влиянием которых Т-клетки завершают свое развитие в периферических органах иммунной системы.

Однако, представления о структурной организации центрального органа лимфоцитопоэза – тимуса, с учетом онтогенетических и видовых особенностей, а так же в связи с возрастными и стрессовыми изменениями уровней гормонов, направленных на поддержание тканевого гомеостаза органа, являются фрагментарными, недостаточно изученными, хотя, без сомнения, составляют фундамент, на котором строятся научные подходы к познанию механизмов иммунных реакций.

Таким образом, проблема возрастной и акцидентальной инволюции тимуса млекопитающих и птиц чрезвычайно актуальна как с позиции расширения познаний морфофункциональных особенностей органа в различные этапы онтогенеза, так и для прикладной медицины, ибо знание закономерностей развития, строения и функционирования данной железы позволяют более полно оценивать состояние жизнедеятельности организма в определенные возрастные периоды.

Тимус во все периоды онтогенеза человека и животных претерпевает существенные изменения в связи с процессами возрастной и акцидентальной инволюции.

Возрастная трансформация вилочковой железы - генетически запрограммированный процесс, в котором важную роль играют гормональные влияния других эндокринных желез, прежде всего надпочечников, эпифиза, гонад и щитовидной железы.

Этиология и патогенез возрастной инволюции тимуса до конца не раскрыты. Ранее полагали, что данный процесс только гормонозависим. В настоящее время общепринятое положение, утверждающее совпадение сроков инволюции железы с периодом половой зрелости, исследователи подвергли пересмотру. Сведения о возрастной трансформации тимуса в ранний период постнатального онтогенеза указывают, что данный процесс обусловлен, прежде всего, внуритимическими факторами и генетически запрограммирован. Скорость

инволютивных процессов у разных видов животных коррелирует с продолжительностью их жизни.

Согласно теории Г.Селье, инволюция тимуса связана с повышением уровня секреции АКТГ гипофиза и глюкокортикоидных гормонов надпочечников. Ведущую роль в пептидэргической регуляции процесса старения органа играют также многообразные гормоны тимуса. В том числе, интраорганным источником глюкокортикоидов могут быть эпителиальные клетки, продуцирующие прегненолон, который локально метаболизируется до гидрокортизона, что в свою очередь способствует запуску механизма апоптоза.

Апоптоз представляет собой генетически запрограммированную гибель клеток в ответ на тот или иной сигнал извне или вследствие реализации внутриклеточной программы гибели. Процесс осуществляется путем запуска собственных внутренних механизмов и представляет собой в сущности самоубийство клетки. В тимусе покоящиеся зрелые лимфоциты апоптозу не подвержены. Однако они становятся чувствительными к индукции апоптоза после активации: гибнет значительная часть лимфоцитов при развертывании иммунного ответа и все эффекторные клетки – в определенные сроки после выполнения функций. Среди форм лимфоцитов, индуцированных в результате антигенной стимуляции, лишь клетки памяти не подвергаются апоптозу или подвергаются ему спустя длительный срок после их возникновения.

Апоптоз может быть вызван различными индукторными факторами. Для органов иммунной системы характерны три основные формы апоптоза: гибель клеток вследствие дефицита факторов роста; апоптоз, вызванный глюкокортикоидами или другими агентами со сходным действием; «активационный» апоптоз. Последняя разновидность свойственна именно зрелым лимфоцитам. «Активационный» апоптоз развивается в результате дисбаланса активационных сигналов или вследствие экспрессии и последующего связывания специализированных рецепторов для индукторов апоптоза.

Роль апоптоза в функционировании тимуса заключается в регуляции численности клеточных популяций, селекции клеток (при формировании клональной структуры популяций лимфоцитов). Апоптические процессы препятствуют участию в иммунном ответе «отработавших» эффекторных клеток и, в конечном итоге, предотвращают опасность возникновения аутореактивных, а так же злокачественных клонов.

Макроморфологически возрастная атрофия тимуса, с учетом видовых особенностей, сопровождается постепенным уменьшением его линейных размеров, объема, абсолютной и относительной массы, изменением формы и топографии, некоторым уплотнением консистенции органа, а так же приобретением серо-желтого оттенка из-за развития жировой ткани. Возрастные изменения цвета и консистенции железы в ходе постнатального онтогенеза млекопитающих и птиц отражают характер возрастной перестройки его интраорганных кровеносных сосудов и реорганизацию междольковой соединительной ткани. Процесс аплазии тимуса обычно начинается с краниальных частей шейных участков железы, постепенно распространяясь на грудную часть органа.

Микроскопически одним из критериев возрастной трансформации тимуса служат изменения волокнистого компонента долек, сопровождающиеся увеличением количества ретикулярных, коллагеновых и эластических волокон, постепенным проникновением их в паренхиму органа, нарастающим фиброзом. Иногда часть аргиророфильных волокон подвергается деструкции. В результате постепенного утолщения соединительнотканных междольковых перегородок и наружной капсулы органа происходит прогрессирующий рост удельного объема стромы за счет сокращения паренхиматозных элементов. Для инволюирующего органа характерно так же последовательное частичное замещение стромальных и паренхиматозных элементов органа жировой тканью. Снижается митотическая активность тимоцитов и плотность их расположения, истончается корковое вещество за счет расширения мозговой зоны с последующим уменьшением диаметра долек. В мозговой зоне сокращается количество телец Гассаля. Однако, лимфоидная ткань тимуса, в том числе и особей геронтологического периода, сохраняется в виде отдельных островков, что доказывает по-

жизненную морфофункциональную активность органа на фоне постепенного значительного ослабления его физиологической функциональной направленности.

Изучение закономерностей морфогенеза вилочковой железы в возрастном аспекте затруднено в связи с наличием явления акцидентальной инволюции.

Гаммаром (J.A.Hammar) в 1903 году для отличия от возрастной инволюции, являющейся в любом случае необратимой, был предложен термин «акцидентальная» (случайная) инволюция, развивающаяся в тимусе под влиянием чрезмерно сильных, экстремальных воздействий экзо- и эндогенной природы.

Причинные факторы акцидентальной трансформации разнообразны. Инволютивные явления в вилочковой железе исследователи наблюдали при острых и хронических болезнях неинфекционного, инфекционного и инвазионного происхождения, нарушении режима кормления, сезонных изменениях, тяжелых травмах, облучении, интоксикации, голодании, необоснованном и нерациональном применении химиопрепаратов, в том числе кортикостероидов и половых гормонов, воздействии ксенобиотов, гипергравитации, неблагоприятной экосистемы и других. Вышеуказанное свидетельствует об отсутствии какой-либо специфичности по отношению к агенту, вызвавшему реакцию тимуса, а так же подтверждает стереотипность указанного явления.

Патогенез акцидентальной инволюции сложен и до конца не изучен. Наиболее распространенное положение о развитии данного процесса свидетельствует, что акцидентальная трансформация является проявлением адаптационного синдрома Г. Селье в ответ на стрессовые воздействия. Степень деструктивного влияния стрессора на иммунную систему зависит не только от его природы и продолжительности действия, но и от исходного состояния организма, которое изменяется в онтогенезе в течение года, сезонно, а так же подвержено циркадным и ультрадианным биоритмам, в соответствии с природными явлениями и реализацией периодических программ.

Выраженность структурных изменений инволюирующего органа очень индивидуальна и варьирует в широких пределах. Анализ многочисленных светооптических исследований позволил гистологически выявить определенные структурно-функциональные изменения в железе, соответствующей пяти последовательно развивающимся стадиям акцидентальной трансформации органа.

Морфологически акцидентальная инволюция тимуса у млекопитающих и птиц сопровождается массовой миграцией тимоцитов в кровоток, интенсивным цитолизом лимфоцитов в железе, увеличением числа дегенеративных клеток. Отмечается расширение соединительнотканных элементов органа, стирание границ между корой и медуллой, вплоть до отсутствия зональности, инверсия слоев, уменьшение размеров долек, первоначальное увеличение и последующее снижение количества телец Гассаля, отдельные из которых превращаются в кистозные полости, а позже обызвествляются. Возможен преждевременный жировой метаморфоз. Дистрофические изменения лимфоидного компонента тимуса, находящегося в состоянии чрезмерного функционального напряжения, обусловлено нарушениями микроциркуляции, которые заключаются в расширении просвета капилляров, усилении активности эндотелиоцитов и расширении плазмоцитарно-макрофагальной инфильтрации периваскулярных пространств. В результате вилочковая железа значительно уменьшается в линейных размерах, объеме и массе. Таким образом, инволюция железы, сопровождаясь развитием всех стадий акцидентальной трансформации, характеризуется атрофическими, дистрофическими и склеротическими процессами, приводящими к иммунодефицитному состоянию.

В отличие от возрастной инволюции при акцидентальной трансформации органа в случае завершения действия стрессора возможно полное восстановление цитоархитектоники тимуса и его дальнейшее биологического развитие. Реституция развивается достаточно быстро и сопровождается возрастанием митотического индекса тимоцитов, заселением железы предшественниками лимфоцитов костномозгового происхождения. В случае далеко зашедшей атрофии органа, инволютивные процессы являются необратимыми. Необходимо отметить, что в связи с наличием явления акцидентальной трансформации, обусловленной

действием экстремальных факторов, значительно затруднено выявление закономерностей морфогенеза вилочковой железы в возрастном аспекте.

Биологический смысл акцидентальной инволюции окончательно не установлен. Предположительно авторы указывают, что:

- процесс имеет определенное значение с точки зрения мобилизации защитных сил организма;
- гибнущие лимфоциты становятся донорами ДНК, которая транспортируется макрофагами в очаг поражения и используется там пролиферирующими клетками и тканями органов;
- массовая гибель лимфоцитов в тимусе является проявлением селекции и элиминации Т-лимфоцитов, имеющих рецепторы против собственных тканей и направлена на предотвращение возможной аутоагрессии;
- гиперплазия эпителиальной основы железы, синтез тимозина и других гормоноподобных веществ способствуют повышению функциональной активности периферических лимфоидных органов, усилению метаболических и регенераторных процессов в пораженных тканях, а также нормализации секреторной деятельности коры надпочечников.

Таким образом, развитие возрастной и акцидентальной трансформации цитоархитектоники тимуса млекопитающих и птиц, несмотря на различие этиологических факторов и патогенетического механизма, сопровождается значительным снижением структурных резервов органа и преждевременным угасанием его функций.

Использование широкого спектра современных биометрических, гистологических и гистохимических исследований с целью расширения видового спектра изучаемой проблемы с учетом сопутствующих в процессе онтогенеза особей явлений, позволило нам впервые установить всесторонние морфологические аспекты возрастной и акцидентальной инволюции тимуса представителей двух прогрессивных классов, произошедших в процессе морфологической эволюции в конце триаса от рептилий: птиц (индейка домашняя – *Meleagris*) и млекопитающих (нутрия – *Myocastor coypus*).

Сравнительный анализ выявленных нами макро- и микроскопических морфофункциональных характеристик обратимых и необратимых инволютивных трансформаций железы четко свидетельствует, что при наличии общего плана гистологического строения органа у исследуемых биологических видов, на различных уровнях живой материи тимуса прослеживаются однонаправленные тенденции общепринятых деструктивных морфологических изменений. Динамика цитоархитектоники тимуса, несмотря на различие этиологических факторов и патогенетического механизма, сопровождается значительным снижением структурных резервов органа и преждевременным угасанием его функций.

Таким образом, выявление трансформации стромально-паренхиматозных компонентов органа, с учетом видовой и индивидуальной вариабельности, следует расценивать как проявление общей неспецифической реакции организма, носящий дистрофический характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клейменов, И.С. Патоморфология тимуса новорожденных поросят при иммунодифицитах: автореф. дисс.... канд. ветеринарных наук: 16.00.02 / И.С. Клейменов. - Санкт-Петербургская гос. акад. вет. мед. - Санкт-Петербург, 2000. - 15 с.
2. Федоров, Ю.Н. Иммунодефициты домашних животных / Ю.Н. Федоров, О.А. Верховский. - Москва, 1996. - 96 с.
3. Кемилева, З. Вилочковая железа / З. Кемилева; под ред. Р.Х. Хаитова. - Москва: Медицина, 1984. - 256 с.
4. Воронин, Е.С. Иммунология: учебное пособие для студентов высших учебных заведений / Е.С. Воронин, А.М. Петров, М.М. Серых; под ред Е.С. Воронина. - Москва: Колос-Пресс, 2002. - 408 с.
5. Леонтюк, А.С. Основы возрастной гистологии / А.С. Леонтюк, Б.А. Слука. - Минск: Вышейшая школа , 2000. - 416 с.