

Научная статья

УДК 611.018.1

doi:10.18499/2225-7357-2024-13-2-71-78

1.5.22 – клеточная биология



Морфофункциональная организация тимуса плодов человека на поздних этапах фетального периода

В. Я. Юрчинский^{1✉}, Л. М. Ерофеева², О. А. Шистерова³¹Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия²Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия³Смоленский областной онкологический клинический диспансер, Смоленск, Россия

Аннотация. Цель исследования – выявить особенности морфофункциональной организации тимуса плодов человека на основе количественной оценки субпопуляций Т-лимфоцитов с фенотипом CD4⁺ и CD8⁺. **Материал и методы.** Материалом для исследования служили тимусы мертворожденных детей (n=16) в возрасте 35–40 недель, погибших вследствие асфиксии, причины которой не установлены. Весь секционный материал тщательно отбирали по анамнезу с целью исключения причин, которые могли бы повлиять на структуру тимуса. Исследование проводили с использованием стандартных методов световой микроскопии, гистологии и иммуногистохимии. Изучали корково-мозговой и митотический индексы, численную плотность тимоцитов в корковом и мозговом веществе, относительную площадь, занимаемую на срезе долей тимуса кровеносным руслом, волокнистой соединительной, жировой, а также лимфоидной тканями. Выявляли относительное количество тимусных телец (ТТ), а также количественное соотношение тимоцитов с иммунофенотипами цитотоксических (CD8⁺) и хелперных клеток (CD4⁺). **Результаты.** В тимусе плодов человека величина корково-мозгового и митотического индексов составила 4,8±0,63 и 2,69±0,36% соответственно. Численность молодых тимусных телец (ТТ I) преобладала над количеством зрелых (ТТ II) и стареющих телец (ТТ III) в 1,5 и 3 раза соответственно. На гистологическом срезе тимуса не выявлено жирового перерождения, относительное количество волокнистой соединительной ткани составило 5,22 (3,8464; 5,6330)%. Корково-мозговая граница имела четкие очертания. Т-лимфоциты совместно с клетками ретикуло-эпителиального микроокружения занимали более 90% площади гистологического среза. В корковом веществе тимуса обнаружена высокая численная плотность тимоцитов (679,95±46,9), среди которых преобладали клетки, экспрессирующие на поверхности мембраны корецептор CD8⁺ (72,64±5,05%). В мозговом веществе количество Т-лимфоцитов с фенотипами CD4⁺ и CD8⁺ не различалось (28,81±4,37% и 26,10±5,61% соответственно), численная плотность тимоцитов составила 403,61±28,9 клеток. **Заключение.** Состояние тимуса плодов человека на 35–40-й неделях фетального периода свидетельствует о высоком уровне его функциональной активности. Отсутствие заметных признаков акцидентальной инволюции тимуса указывает, что асфиксия, не отягощенная инфекционными воздействиями, а также не сопровождающаяся аномалиями развития, в силу своей скоротечности не оказывает существенного влияния на морфологию тимуса и его функции. Количественное соотношение субпопуляций тимоцитов с фенотипом CD8⁺ и CD4⁺ может свидетельствовать о различной скорости миграции данных клеток на периферию, либо указывать на отличающийся характер взаимодействия развивающихся Т-лимфоцитов с эпителиальными ретикулярными клетками-носителями комплексов МНС I и II классов.

Ключевые слова: тимус; лимфоидная ткань; митотический индекс; тимусные тельца; субпопуляции тимоцитов CD8 и CD4

Финансирование: исследование поддержано грантом РФФИ 11-04-97530 р-центр-а.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Юрчинский В.Я., Ерофеева Л.М., Шистерова О.А. Морфофункциональная организация тимуса плодов человека на поздних этапах фетального периода // Журнал анатомии и гистопатологии. 2024. Т. 13, №2. С. 71–78. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-2-71-78>

ORIGINAL ARTICLES

Original article

Morphofunctional Organization of the Thymus of Human Fetuses in the Late Stages of the Fetal PeriodV. Ya. Yurchinskii¹✉, L. M. Erofeeva², O. A. Shisterova³¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia²A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology of B.V. Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia³Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary, Smolensk, Russia

Abstract. The aim of the study was to identify the features of the morphofunctional organization of the thymus of human fetuses based on a quantitative assessment of subpopulations of T-lymphocytes with the CD4⁺ and CD8⁺ phenotype. **Material and methods.** The material for the study was the thymus of stillborn children (n=16) aged 35–40 weeks who died as a result of asphyxia, the cause of which was not established. All sectional material was carefully selected according to the anamnesis in order to exclude causes that could affect the structure of the thymus. The study was carried out using standard methods of light microscopy, histology and immunohistochemistry. The following characteristics of the thymus were studied: corticomedullary and mitotic indices, the numerical density of thymocytes in the cortex and medulla, the relative area occupied by the blood-stream, fibrous connective, adipose, and lymphoid tissues on a section of the thymus lobes. The relative number of thymic bodies, as well as the quantitative ratio of thymocytes with the immunophenotypes of cytotoxic (CD8⁺) and helper cells (CD4⁺) were identified. **Results.** In the thymus of human fetuses, the values of the corticomedullary and mitotic indices were 4.8 ± 0.63 and $2.69 \pm 0.36\%$, respectively. Young thymic corpuscles (TT I) quantitatively predominate over mature (TT II) and aging corpuscles (TT III), 1.5 and 3 times, respectively. A histological section of the thymus did not reveal fatty degeneration; the relative amount of fibrous connective tissue was $5.22 (3.8464; 5.6330)\%$. The cortical-cerebral boundary had clear outlines. T lymphocytes, together with cells of the epithelial microenvironment, occupied more than 90% of the area of the histological section. In the thymus cortex, a high numerical density of thymocytes was found (679.95 ± 46.9), among which cells expressing the CD8⁺ coreceptor on the surface of the membrane predominated ($72.64 \pm 5.05\%$). In the medulla, the number of T-lymphocytes with CD4⁺ and CD8⁺ phenotypes was the same ($28.81 \pm 4.37\%$ and $26.10 \pm 5.61\%$, respectively), the numerical density of thymocytes was 403.61 ± 28.9 cells. **Conclusion.** The state of the thymus gland in human fetuses at 35–40 weeks of the fetal period indicates a high level of its functional activity. The absence of noticeable signs of accidental involution of the thymus indicates that asphyxia, not aggravated by infectious influences, and also not accompanied by developmental anomalies, due to its transience, does not have a significant effect on the morphology of the thymus and its functions. The quantitative ratio of thymocyte subpopulations with the CD8⁺ and CD4⁺ phenotype may indicate different rates of migration of these cells to the periphery, or indicate a different nature of the interaction of developing T lymphocytes with epithelial cells carrying MHC class I and II complexes.

Keywords: thymus; lymphoid tissue; mitotic index; thymic corpuscles; thymocyte subpopulations CD8⁺ and CD4⁺

Funding: the study was supported by the grant of the Russian Foundation for Basic Research 11-04-97530 р-центр-а.

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Yurchinskii V.Ya., Erofeeva L.M., Shisterova O.A. Morphofunctional organization of the thymus of human fetuses in the late stages of the fetal period. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2024. V. 13, №2. P. 71–78. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-2-71-78>

Введение

В целях формирования пула компетентных периферических Т-лимфоцитов в тимусе происходят процессы, направленные на их пролиферацию и дифференцировку, что связано с большими энергозатратами [13, 16]. Функциональные особенности тимуса заключаются в том, что через него проходит значительный объем клеток лимфоидного ряда [19, 21]. Этим объясняется высокий уровень изменчивости морфологии тимуса в условиях воздействия на организм каких-либо экстремальных факторов, а также в условиях закономерных возрастных изменений [10, 12, 16]. Несомненно, в последнее время достигнут

значительный прогресс в изучении особенностей морфофункциональной организации тимуса. Однако в силу сложности наблюдаемых явлений, современная наука все же не располагает исчерпывающими данными по этой проблематике, что особенно касается процессов, связанных с формированием специфических субпопуляций тимоцитов в критические периоды фетогенеза [2, 11]. Изучение лимфоидного компонента тимуса человека на границе пре- и постнатального периодов онтогенеза весьма актуально для фундаментальной и клинической медицины.

Поэтому цель данной работы заключалась в выявлении особенностей морфофункциональной организации тимуса плодов

человека на основе количественной оценки субпопуляций Т-лимфоцитов с фенотипом CD4⁺ и CD8⁺.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования служили 16 тимусов мертворожденных детей женского пола (n=4) и мужского пола (n=12) в возрасте 35–40 недель, погибших вследствие асфиксии, причины которой не установлены. Использовали материал, набранный на базе отделения клинической патологии при Смоленском областном институте патологии с соблюдением требований Федерального закона Российской Федерации № 8-ФЗ от 12.01.1996 г. (ред. от 03.07.2016, с изм. от 19.12.2016) «О погребении и похоронном деле» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017, ст. 5). На проведение исследования получено разрешение этического комитета ФГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, протокол № 3 от 19 октября 2010 г.

Весь секционный материал тщательно отбирали по анамнезу с целью исключения причин, которые могли бы повлиять на структуру тимуса. К таким причинам относили: инфекции, пороки развития, заболевания обмена веществ у рожениц, а также употребление ими алкоголя и табакокурение.

Доли тимуса взвешивали, измеряли, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обезживали и заливали в парафин по стандартной методике. Срезы тимуса толщиной 5 мкм выполняли в сагиттальной и горизонтальной плоскостях на санном микротоме HM 430 (Thermo Shandon Limited; США), окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, азурином по Романовскому–Гимзе, а также альдегид-фуксином по Габу–Дыбану [4]. Определение иммунофенотипа лимфоцитов выполняли методом иммуногистохимического (ИГХ) исследования с антителами к CD4 и CD8. С этой целью изготавливали срезы толщиной 4 мкм и монтировали их на положительно заряженные предметные стекла для проведения ИГХ-исследования. Их высушивали при температуре 37°C в течение 12 часов, а затем – 1 час при температуре 60°C. ИГХ исследование с антителом CD8 (Leica, clone 4B11 RTU; Великобритания) осуществляли по стандартному протоколу F IHC на иммуностейнере Bond Max (Германия) с использованием готовой системы детекции Bond Polymer Refine Detection с высокой степенью усиления сигнала без биотина. Все этапы проводились автоматически. При проведении реакции с моноклональным антителом CD4 (4B12 Dako, RTU; Дания) выполняли предварительную депарафинацию и демаскировку готовым цитатным буфером Dako (pH=9) и использованием модуля PT Link высокотемпературным

методом (95°C) с последующим охлаждением в течение 20 мин до комнатной температуры. В дальнейшем окрашивание проводили в иммуностейнере Dako (Дания) с использованием готовой системы детекции EnVision Flex Dako, стандартного протокола и рекомендуемого времени инкубации на всех этапах. Докрашивание гематоксилином и заключение под покровное стекло проводили в гистостейнере CoverStainer Dako.

Съемку препаратов проводили с использованием системы визуализации Sony Tour Cam 5.1. («Touptek», Китай) на микроскопе Микромед-3 Professional («Микромед», Китай). Морфометрические исследования проводили на цифровых изображениях препаратов тимуса с помощью лицензионной программы обработки TourView (Touptek, Китай). Для каждого увеличения микроскопа средствами программного обеспечения осуществляли калибровку единиц измерения. С этой целью использовали объект-микрометр проходящего света с ценой деления 0,01 мм. Общую площадь гистологического препарата тимуса измеряли при увеличении окуляра ×10, объектива ×4. Измеряли площадь коркового и мозгового вещества тимуса (в мкм²) и рассчитывали корково-мозговой индекс (КМИ) как отношение площади коркового вещества к мозговому. С целью изучения особенностей морфологии тимуса осуществляли тотальную съемку всей поверхности гистологического препарата при увеличении окуляра ×7, ×10, объектива ×20, ×40. В дальнейшем с использованием возможностей прикладной компьютерной программы в десяти произвольно выбранных полях зрения измеряли и вычисляли процент площади, занимаемой на гистологическом срезе долей тимуса, волокнистой-соединительной, лимфоидной, жировой тканями, а также сосудистым руслом. Изучение цитоархитектоники тимуса заключалось в подсчете в корковом и мозговом веществе общего количества тимоцитов, а также тимоцитов, экспрессирующих корецепторы CD4 и CD8. Подсчет тимоцитов проводили на условной единице площади в 10 000 мкм² (ок. ×10, об. ×40 и ×60). Для каждого препарата оценивали 10 произвольно выбранных полей зрения. Интенсивность пролиферации тимоцитов оценивали по количеству фигур митоза. Количество фигур митоза в коре тимуса (митотический индекс – МИ) определяли на 1000 зарегистрированных клеток (ок. ×10, ×15, об. ×100 под масляной иммерсией).

При тотальном изучении всей площади препарата подсчитывали обнаруженные тимусные тельца (ТТ) разных стадий зрелости и определяли их площадь в мкм² (окуляр ×10, объектив ×60 и ×100 под масляной иммерсией). Обнаруженные ТТ разделяли на три группы: незрелые, зрелые и стареющие [15]. К незрелым ТТ относили клеточные скопления с началом накопления кератина и

формированием очагов лизиса (I фаза). К зрелым ТТ – образования в виде концентрических наслоений (II фаза). Старыми ТТ считали скопления с некрозом и гиалинозом центральной части (III фаза). В составе телец подсчитывали количество эпителиальных ретикулярных клеток, видимых на срезе. Далее проводили пересчет количества ТТ на условную единицу площади (1 мм^2). Показатели относительной площади ТТ представляли собой отношение площади среза к площади телец каждой группы.

Результаты обрабатывали статистически. Анализ распределения признаков на нормальность проводили с использованием критериев Лиллиефорса и Шапиро–Уилка, а условие равенства дисперсий выборок проверяли с помощью критерия Левена. Если изучаемые выборки не подчинялись закону нормального распределения, то значимость различий между сравниваемыми морфологическими параметрами оценивали методами непараметрической статистики (U-критерий Манна–Уитни и тест Краскела–Уоллиса). Для каждой выборки рассчитывали медиану (Me), верхний и нижний квартили (Q1 и Q3). Методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента) для сравниваемых морфологических параметров применяли в том случае, если изучаемые выборки подчинялись закону нормального распределения. Для каждой выборки рассчитывали среднюю арифметическую (M) и стандартное отклонение (σ).

Результаты и их обсуждение

Статистическая проверка выборок по всем изученным морфологическим параметрам тимуса плодов человека показала, что на уровне значимости $p=0,05$ выборки по большинству изученных нами морфологических параметров тимуса подчинялись закону нормального распределения. Отклонение от закона нормального распределения обнаружено при анализе выборок по таким морфологическим параметрам как относительная площадь кровеносного русла и волокнистой соединительной ткани тимуса, количество ТТ II и относительная площадь ТТ I.

В тимусе плодов, погибших вследствие асфиксии, не выявили жирового перерождения и каких-либо явлений, характерных для стресс-индуцированной атрофии. Т-лимфоциты, находящиеся на разных стадиях зрелости, совместно с клетками эпителиального ретикулярного микроокружения занимали более 90% площади гистологического среза. Площадь волокнистой соединительной ткани составляла $5,22 (3,8464; 5,6330)\%$. Толщина соединительнотканых септ достигала $19,8 \pm 4,4 \text{ мкм}$ при отсутствии эффектов гиперемии и отека стромы, а также ее жировой инфильтрации. Совокупная площадь кровеносного русла тимуса плодов человека со-

ставляла $1,83 (1,0450; 2,1730)\%$. В сосудах тимуса не обнаружено эффектов расширения их просветов и полнокровия. Сравнительно морфологические исследования, проведенные ранее, показали, что у млекопитающих животных, изъятых из природной среды, не нарушенной антропогенными воздействиями, относительная площадь кровеносного русла тимуса сопоставима с соответствующими показателями данного органа у плодов человека [7]. В тимусе исследованных плодов площадь коркового вещества в значительной степени преобладала над соответствующим показателем мозгового вещества при сохранении четких очертаний корково-мозговой границы. В сравнении с неполовозрелыми представителями позвоночных животных у плодов человека нами выявлены высокие показатели корково-мозгового индекса, величина которого составляла $4,8 \pm 0,63$ [5]. В тимусе плодов человека отсутствовали эффекты апоптоза тимоцитов, характерные для стресс-индуцированной атрофии этого органа. Напротив, выявлено сравнительно высокое количество тимоцитов на условной единице площади (10000 мкм^2) коркового и мозгового вещества. В коре тимуса этот показатель был равен $679,95 \pm 46,9$, тогда как в мозговом веществе – $403,61 \pm 28,9$. В корковом веществе отсутствовала типичная картина «звездного неба», характерная для тимуса, находящегося в условиях какого-либо стрессового воздействия [17]. При изучении митотической активности тимоцитов коры тимуса установлено, что величина МИ у неполовозрелого человека составляла $2,69 \pm 0,36\%$ на каждую 1000 зарегистрированных клеток. Сопоставимые величины КМИ тимуса, относительной численной плотности тимоцитов, а также МИ обнаружены в норме у неполовозрелых представителей различных отрядов класса млекопитающих: грызунов, насекомоядных, зайцеобразных и хищных [5]. Полученные нами данные о морфологии лимфоидного компонента тимуса неполовозрелого человека, согласуются с результатами других авторов [1, 20]. В мозговом веществе тимуса плодов человека присутствовали тимусные тельца, в образовании которых принимали участие до 12 эпителиальных ретикулярных клеток (рис. 1).

При этом количество ТТ по мере их созревания прогрессивно уменьшалось. Обнаружено, что на 1 мм^2 мозгового вещества тимуса приходилось $0,15 (0,1330; 0,1700)$ ТТ I, и $0,13 (0,0650; 0,1379)$ ТТ II, тогда как количество составляло ТТ III $0,06 (0,052; 0,0800)$, что практически втрое ниже соответствующего показателя ТТ I.

Аналогичная закономерность количественного соотношения ТТ показана в норме для тимуса грызунов, насекомоядных, зайцеобразных и хищных млекопитающих [6]. Однако в отличие от животных, в тимусе плодов человека выявлено увеличение относитель-

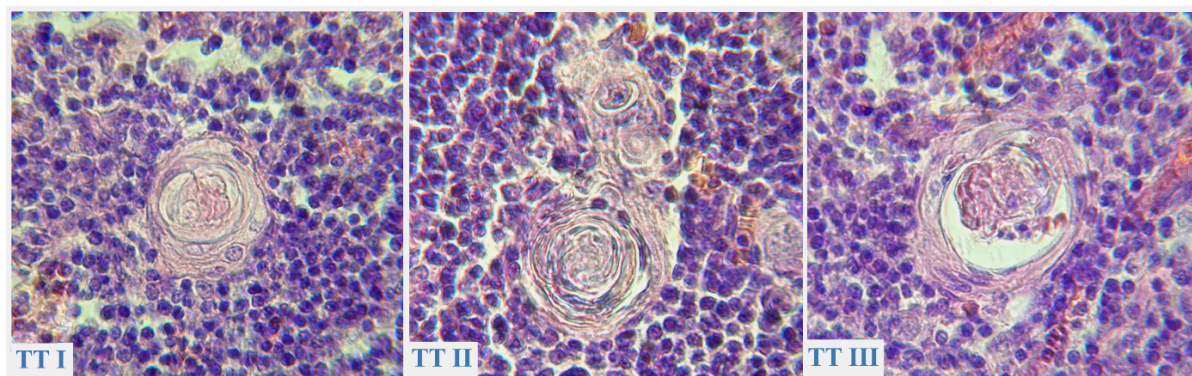


Рис. 1. Тимусные тельца в мозговом веществе тимуса плода женского пола в возрасте 38 недель. ТТ I – молодое тельце, ТТ II – зрелое тельце, ТТ III – стареющее тельце. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 600. Масштабный отрезок – 100 мкм.

Fig. 1. Thymic corpuscles in the thymic medulla of a female fetus at 38 weeks of age. TT I – young corpuscle, TT II – mature corpuscle, TT III – aging corpuscle. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 600$. Scale bar – 100 μm .

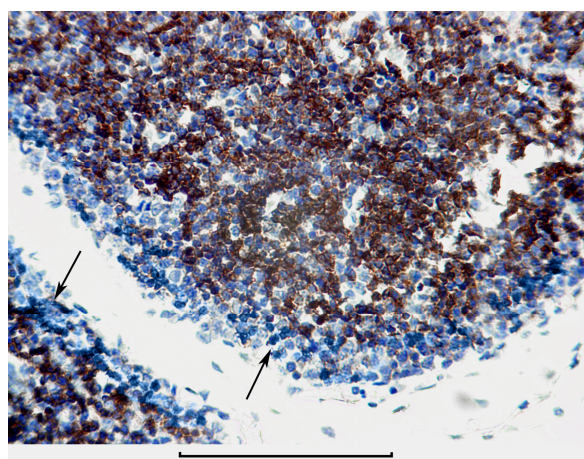


Рис. 2. CD8-позитивные Т-лимфоциты (метка коричневого цвета) в корковом веществе тимуса плода мужского пола в возрасте 37,5 недель. Стрелками указана субкапсулярная область, содержащая двойные нейтральные тимоциты. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к белку CD8, докрасивание ядер гематоксилином. Ув. 600. Масштабный отрезок – 100 мкм.

Fig. 2. CD8-positive T-lymphocytes (brown label) in the thymic cortex of a male fetus at the age of 37.5 weeks. The arrows indicate the subcapsular region filled with double neutral thymocytes. Immunohistochemical staining with antibodies to the CD8 protein, post-staining of nuclei with hematoxylin. Magnification $\times 600$. Scale bar – 100 μm .

ных размеров ТТ III в сравнении с аналогичными показателями ТТ I и ТТ II. При этом статистически значимыми оказались лишь различия относительных размеров ТТ I и ТТ III ($p < 0,05$). Такое изменение размеров ТТ характерно для нормального состояния тимуса человека и представляет собой видоспецифическую особенность, закрепленную в процессе дивергентной эволюции [8].

Общезвестно, что неблагоприятные факторы способны уже через 24–48 часов вызвать появление первых морфологических признаков стресс-индуцированной атрофии тимуса [12, 17]. Однако данные, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о со-

хранении нормального состояния изученных микроморфологических характеристик тимуса плодов, погибших от асфиксии, не сопровождавшейся инфекциями, аномалиями развития или другими дополнительными патологиями.

Исследование количественного соотношения кортикальных Т-лимфоцитов, экспрессирующих на поверхности мембран основные виды корцепторов, показало, что из общего количества тимоцитов коры $72,64 \pm 5,05\%$ клеток экспрессировали на поверхности мембран корцептор CD8⁺. К таким тимоцитам относятся двойные положительные клетки (CD4⁺CD8⁺-лимфоциты), а также более зрелые одинарные положительные клетки (CD4⁺CD8⁻-лимфоциты), представляющие субпопуляцию цитотоксических Т-лимфоцитов тимуса [9, 18, 21]. С другой стороны, $48,26 \pm 5,78\%$ Т-лимфоцитов экспрессировали на поверхности клеточной мембраны корцептор типа CD4⁺. Соответственно эта группа тимоцитов состоит из двух субпопуляций тимоцитов отличающихся друг от друга степенью зрелости: двойные положительные клетки (CD4⁺CD8⁺-лимфоциты), а также зрелые одинарные положительные клетки (CD4⁺CD8⁻-лимфоциты), развивающиеся в направлении Т-хелперной специализации [9, 18, 21]. Тем самым, с учетом разных стадий развития тимоцитов в корковом веществе тимуса плодов 35–40 недель удельная доля корцептора CD8⁺ превышала соответствующий количественный показатель альтернативного мембранного маркера дифференциации CD4⁺ в 1,5 раза ($p < 0,05$). В противоположность этому в норме в периферической крови человека и млекопитающих обнаружено обратное взаимоотношение, при котором количество CD4⁺CD8⁻-лимфоцитов оказывается выше соответствующего показателя лимфоцитов с фенотипом CD4⁺CD8⁺ [3, 14, 20].

Тимоциты, экспрессирующие на поверхности своих мембран альтернативные

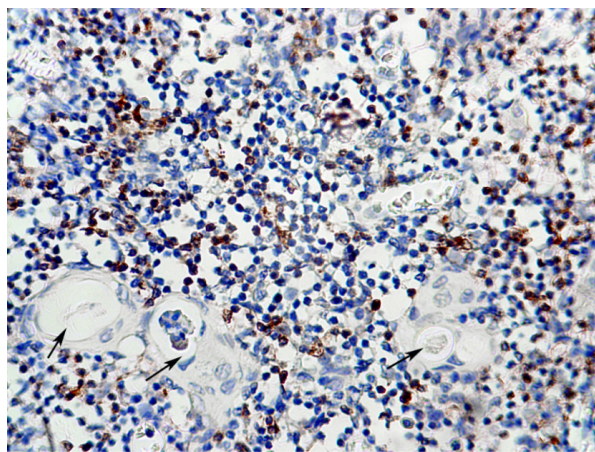


Рис. 3. CD4-позитивные Т-лимфоциты (метка коричневого цвета) и тимусные тельца (указано стрелкой) в мозговом веществе тимуса плода человека мужского пола в возрасте 40 недель. Иммуногистохимическое окрашивание антителом к белку CD4, докрашивание ядер гематоксилином. Ув. 600. Масштабная линейка – 100 мкм.
Fig. 3. CD4-positive T-lymphocytes (brown label) and thymic corpuscles (indicated by an arrow) in the thymic medulla of a of a human male fetus at the age of 40 weeks. Immunohistochemical staining with antibodies to the CD4 protein, post-staining of nuclei with hematoxylin. Magnification $\times 600$. Scale bar – 100 μm .

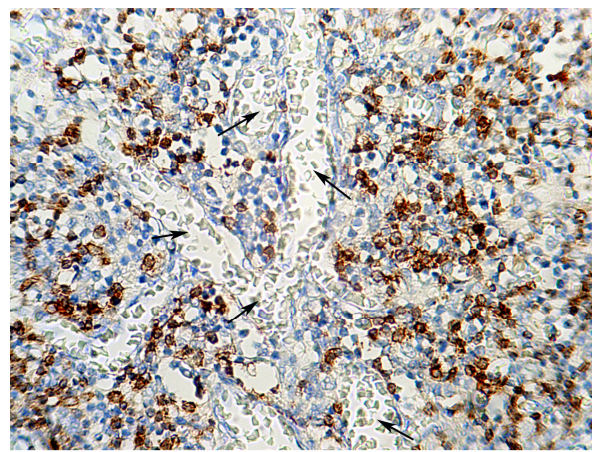


Рис. 4. CD8-позитивные Т-лимфоциты (метка коричневого цвета) и кровеносный сосуд (указано стрелкой) в мозговом веществе тимуса плода человека мужского пола в возрасте 40 недель. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к белку CD8, докрашивание ядер гематоксилином. Ув. 600. Масштабная линейка – 100 мкм.
Fig. 4. CD8-positive T-lymphocytes (brown label) and a blood vessel (indicated by arrow) in the thymic medulla of a human male fetus at the age of 40 weeks. Immunohistochemical staining with antibodies to the CD8 protein, post-staining of nuclei with hematoxylin. Ув. 600. Scale bar – 100 μm .

маркеры CD4⁺ и CD8⁺, располагались в толще коркового вещества тимуса диффузно. Исключение составлял лишь узкий слой клеток субкапсулярной области тимуса, которые не реагировали на использованные моноклональных антител и представляли, судя по всему, группу незрелых двойных нейтральных тимоцитов CD4⁺CD8⁺ (рис. 2). Исходя из общеизвестных данных, в мозговом веществе тимуса имеется две группы тимоцитов, экспрессирующих на поверхности мембран корцептор цитотоксических клеток (CD8) и лимфоцитов Т-хелперов (CD4). Среди них присутствуют зрелые одиночные позитивные рециркулирующие Т-лимфоциты (CD4⁺CD8⁺ и CD4⁺CD8⁺), пришедшие в тимус с периферии, а также тимоциты, завершившие свою дифференцировку и поступающие сюда из коры [9, 18, 21].

Результаты исследования показали, что в мозговом веществе тимуса, по сравнению с его корой, наблюдается близкое к равному соотношению клеток, экспрессирующих альтернативные корцепторы CD4⁺ и CD8⁺. В процентном отношении количество тимоцитов мозгового вещества с фенотипами CD4⁺CD8⁺ и CD4⁺CD8⁺ составляло $28,81 \pm 4,37\%$ и $26,10 \pm 5,61\%$ соответственно или 1:1. Данные клетки диффузно располагались по всей площади мозгового вещества без концентрации в области корково-мозговой границы (рис. 3, 4). Каких-либо закономерностей во взаимном расположении тимусных телец и тимоцитов с фенотипами цитотокси-

ческих и хелперных клеток не обнаружено (рис. 3).

Специфических особенностей пространственного взаиморасположения данных клеток (CD4 и CD8) и кровеносных сосудов мозгового вещества также не наблюдалось (рис. 4).

Заключение

Морфологические особенности лимфоидного компонента тимуса человека в конце плодного периода свидетельствует о высоком уровне функциональной активности данного органа. Величины корково-мозгового и митотического индексов, а также показатели численной плотности лимфоцитов в корковом веществе указывают на высокую интенсивность темпов миграции и созревания предшественников Т-лимфоцитов, что способствует формированию адекватных требованиям среды возможностей клеточного иммунитета. Преобладание в паренхиме коркового вещества тимуса клеток с фенотипом цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺) может свидетельствовать об ускоренной миграции субпопуляции клеток хелперов (CD4⁺) на периферию. Однако следует учитывать, что различный характер взаимодействий развивающихся лимфоцитов и молекул МНС I и МНС II классов также может оказывать влияние на морфофункциональную организацию лимфоидного компонента тимуса.

Список источников / References

- Бобрышева И.В. Морфофункциональные особенности тимуса крыс различных возрастных периодов после экспериментальной иммуносупрессии. Вестник ВГМУ. 2014;13(1):48–55. Bobrysheva IV. Morfofunktsional'nye osobennosti timusa krys razlichnykh vozrastnykh periodov posle eksperimental'noi immunosupressii. Vestnik VGMU. 2014;13(1):48–55 (In Russ.).
- Кулида Л.В., Перетятко Л.П. Критические периоды морфогенеза тимуса на эмбриональном и фетальном этапах развития. Вестник РУДН. Серия Медицина. 2009;7:278–84. Kulida LV, Peretyatko LP. Kriticheskie periody morfogeneza timusa na embrional'nom i fetal'nom etapakh razvitiya. RUDN Journal of Medicine. 2009;7:278–84 (In Russ.).
- Лагерева Ю.Г., Меньшиков С.В., Савинова Т.Л., и др. Оценка содержания различных Т-эффекторных субпопуляций у детей и взрослых методом внутриклеточного окрашивания цитокинов. Медицинская иммунология. 2012;14(4-5):295–304. Lagereva YuG, Menshikov SV, Savinova TL, et al. Evaluation of T-cell effector subpopulations distribution in children and adults by means of intracellular staining of cytokines. Medical Immunology. 2012;14(4-5):295–304 (In Russ.).
- Мавликеев М.О., Киясов А.П., Деев Р.В., Чернова О.Н., Емелин А.М. Гистологическая техника в патоморфологической лаборатории. М.: Практическая медицина; 2023. Mavlikeev MO, Kiyasov AP, Deev RV, Chernova ON, Emelin AM. Gistologicheskaya tekhnika v patomorfologicheskoi laboratorii. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2023 (In Russ.).
- Юрчинский В.Я., Ерофеева Л.М. Роль лимфоидного компонента в формировании ключевых макро- и микроморфологических характеристик тимуса позвоночных животных и человека. Иммунология. 2014;35(3):134–8. Yurchinskiy VYa, Erofeeva LM. The role of lymphoid component in forming the main macro-micromorphological parameters of thymus of vertebral animals and human. Immunologiya. 2014;35(3):134–8 (In Russ.).
- Юрчинский В.Я. Возрастные изменения морфологии тимусных телец разной стадии зрелости у позвоночных животных и человека. Успехи геронтологии. 2015;28(4):687–93. Yurchinskiy VJa. The Morphological Changes of Hassall Corpuscles of the Different Maturity in Vertebrate Animals and Human in Different Stages of Age. Advances in Gerontology. 2015;28(4):687–93 (In Russ.).
- Юрчинский В.Я. Возрастные изменения внутриорганных русла тимуса в сравнительно-морфологическом ряду позвоночных (Chordata, Vertebrata). Медицинская иммунология. 2018;20(4):571–6. doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-571-576 Yurchinskiy VYa. Age-Related Changes of Vascular Bed within Thymus Gland in Morphological Comparative Range of Vertebrate Animals (Chordata, Vertebrata). Medical Immunology (Russia). 2018 Jun 25;20(4):571–6 (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-571-576
- Якименко Л.Л., Луппова И.М., Мацинович А.А., Якименко В.П., рушин В.Н. Морфофункциональные особенности телец Гассалья тимуса позвоночных. Ученые Записки УО ВГАВМ. 2012;48(1):150–3. Yakimenko LL, Luppova IM, Matsinovich AA, Yakimenko VP, Grushin VN. Morphofunctional Features of Taurus Thymic Eosinophils Thymus Vertebrates. ransactions of the educational establishment “Vitebsk the Order of “the Badge of Honor” State Academy of Veterinary Medicine. 2012;48(1):150–3 (In Russ.).
- Baßler K, Schmidleithner L, Shakiba MH, Tarek Elmzzahi, Köhne M, Floess S, et al. Identification of the novel FOXP3-dependent Treg cell transcription factor MEOX1 by high-dimensional analysis of human CD4+ T cells. *Frontiers in immunology*. 2023 Jul 25;14:1107397. doi: 10.3389/fimmu.2023.1107397
- Duah M, Li L, Shen J, Lan Q, Pan B, Xu K. Thymus Degeneration and Regeneration. *Frontiers in Immunology*. 2021 Sep 1;12:706244. doi: 10.3389/fimmu.2021.706244
- Locher V, Park S, Bunis DG, Makredes S, Mayer M, Burt TD, et al. Homeostatic cytokines reciprocally modulate the emergence of prenatal effector PLZF+CD4+ T cells in humans. *JCI insight*. 2023 Nov 22;8(22):e164672. doi: 10.1172/jci.insight.164672
- Luo M, Xu L, Qian Z, Sun X. Infection-Associated Thymic Atrophy. *Frontiers in Immunology*. 2021 May 25;12:652538. doi: 10.3389/fimmu.2021.652538
- Marx A, Yamada Y, Simon-Keller K, Schalke B, Willcox N, Ströbel P, et al. Thymus and autoimmunity. *Seminars in Immunopathology*. 2021;43(1):45–64. doi: 10.1007/s00281-021-00842-3
- Nunes-Cabaço H, Ramalho-dos-Santos A, Pires AR, Martins LR, Barata JT, Sousa AE. Human CD4 T Cells From Thymus and Cord Blood Are Convertible Into CD8 T Cells by IL-4. *Frontiers in Immunology*. 2022 Feb 11;13:834033. doi: 10.3389/fimmu.2022.834033
- Raica M, Encică S, Motoc A, Cîmpean AM, Scridon T, Bârsan M. Structural heterogeneity and immunohistochemical profile of Hassall corpuscles in normal human thymus. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*. 2006 Jul;188(4):345–52. doi: 10.1016/j.aanat.2006.01.012
- Sharma H, Moroni L. Recent Advancements in Regenerative Approaches for Thymus Rejuvenation. *Advanced Science*. 2021 May 7;8(14):2100543. doi: 10.1002/advs.202100543
- Savino W, Durães J, Maldonado-Galdeano C, Perdigon G, Mendes-da-Cruz DA, Cuervo P. Thymus, undernutrition, and infection: Approaching cellular and molecular interactions. *Frontiers in Nutrition*. 2022 Sep 26;9:948488. doi: 10.3389/fnut.2022.948488
- Savage PA, Klawon DEJ, Miller CH. Regulatory T Cell Development. *Annual Review of Immunology*. 2020 Apr 26;38(1):421–53. doi: 10.1146/annurev-immunol-100219-020937
- Sun J, Li MX, Xie YM, Zhang YR, Chai YR. Thymic tuft cells: potential “regulators” of non-mucosal tissue development and immune response. *Immunologic research*. 2023 Mar 24;71(4):554–64. doi: 10.1007/s12026-023-09372-6
- Yang L, Jin R, Lu D, Ge Q. T cell Tolerance in Early Life. *Frontiers in Immunology*. 2020 Nov 20;11:576261. doi: 10.3389/fimmu.2020.576261
- Yin C, Pei XY, Shen H, Gao YN, Sun XY, Wang W, et al. Thymic homing of activated CD4+ T cells

induces degeneration of the thymic epithelium through excessive RANK signaling. Scientific Re-

ports. 2017 May 25;7(1):2421. doi: 10.1038/s41598-017-02653-9

Информация об авторах

✉ Юрчинский Владислав Янович – канд. биол. наук, доцент кафедры биологии Смоленского государственного медицинского университета; ул. Крупской, 28, Смоленск, 214019, Россия; zool72@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3019-3053>

SPIN 8067-8250

Ерофеева Людмила Михайловна – д-р. биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского; gystology@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2949-1432>

SPIN 7217-5030

Шистерова Оксана Александровна – канд. мед. наук, доцент, заведующая патологоанатомическим отделением Смоленского областного онкологического клинического диспансера;

shisterova.oksana@gmail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4890-1698>

SPIN 9708-2331

Information about the authors

✉ Vladislav Ya. Yurchinskii – Cand. Sci. (Biol.), associate professor of the Department of biology of Smolensk State Medical University; ul. Krupskoi, 28, Smolensk, 214019, Russia; zool72@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3019-3053>

SPIN 8067-8250

Lyudmila M. Erofeeva – Doct. Sci. (Biol.), professor, leading researcher of Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Center of Surgery;

gystology@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2949-1432>

SPIN 7217-5030

Oksana A. Shisterova – Cand. Sci. (Med.), associate professor, head of the Department of Pathology of Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary;

shisterova.oksana@gmail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4890-1698>

SPIN 9708-2331

Статья поступила в редакцию 5.04.2024; одобрена после рецензирования 16.06.2024; принята к публикации 28.06.2024.
Submitted 5.04.2024; Revised 16.06.2024; Accepted 28.06.2024.