

ОСОБЕННОСТИ ТЕЛЕЦ ГАССАЛЯ ТИМУСА ЧЕЛОВЕКА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Коржавов Шерали Облакулович

Хусанов Эркин Уктамович

Шермамедова Кохира Техроновна

Самаркандский государственный медицинский университет


Самарканд, Узбекистан

Аннотация. Известно, что тимус представляет собой первичный орган иммунной системы, в котором происходит дифференцировка предшественников Т-лимфоцитов в зрелые клетки. Процесс дифференцировки обеспечивается сложным трехмерным микроокружением тимуса, состоящим из различных клеточных популяций, активно взаимодействующих как между собой посредством ряда хемокинов, адгезионных молекул и иных механизмов. Одним из наименее изученных компонентов тимуса являются тельца Гассаля, которые представляют собой концентрические скопления эпителиальных клеток в мозговом веществе долек тимуса. Тельца Гассаля взаимодействуют с различными типами клеток, но их взаимодействие с тимоцитами до настоящего времени остается недостаточно изученным. Так, Blau считал, что тельца обладают фагоцитарной активностью и способны разрушать гибнущие тимоциты.

Ключевые слова: вилочковая железа, тельца Гассаля, тимус человека, гистология, тимоцит, морфология, иммунитет.

Введение. Эта теория получила широкое распространение и явно, или неявно поддерживается большим количеством исследователей. Bodey [3] объясняет зернистость в эпителиальных клетках фрагментами разрушенных тимоцитов, не приводя удовлетворительных доказательств в поддержку этой точки зрения. Также в пользу его предположения интерпретировались такие факты как быстрое попадание ДНК тимоцитов в просвет телец и высокая активность лизосомальных ферментов в клетках телец Гассаля [3]. Несмотря на многочисленные исследования, так и не был описан механизм попадания тимоцитов в тельца Гассаля. Наряду с описанной теорией, существуют и противоположные мнения, которые доказывают, что тельца Гассаля напротив, способствуют созреванию тимоцитов. Некоторые исследователи обращают





внимание на высокую плотность тимоцитов возле телец Гассалья. Senelar [12] описал контакты клеток телец с тимоцитами и выдвинул предположение, что тельца являются местами дозревания тимоцитов. Таким образом, существует ряд противоречий в описании как структурных особенностей взаимодействия тимоцитов с тельцами Гассалья, так и в интерпретации полученных данных.

Целью настоящего исследования было выявление закономерностей взаимодействия тимоцитов и телец Гассалья тимуса человека и интерпретировать полученные результаты в свете современных научных данных.

Материалы и методы. Объектом исследования служил операционный материал тимуса, удаленный по хирургическим показаниям. Операции проводились в Самаркандском кардиохирургическом центре по поводу минимальных сердечно-сосудистых пороков у детей в возрасте 1–4 месяца, в анамнезе которых отсутствовали инфекционные заболевания, иммунодефицитные состояния, прием стероидных гормонов, иммунодепрессантов. Микроскопическое исследование проводилось с помощью компьютерного анализатора изображения на базе цифровой камеры. Образцы тимуса (20 случаев) фиксировали в нейтральном формалине, заливали в парафин, готовили серийные срезы толщиной 7 мкм. Окраска препаратов проводилась гематоксилин-эозином (с модификациями для лучшей визуализации эозинофилов), по Романовскому-Гимза, кислым фуксин-альциановым синим-гематоксилином и по методу Пачини (с модификациями автора, позволяющими выявить кератиновое ядро телец Гассалья). Иммуногистохимическое исследование проводилось с антителами к CD3, CD5, CD25, CD30, CD68. Ядра клеток докрашивались гематоксилином. Электронно-микроскопическое исследование проводилось на электронном микроскопе JEM 100 CX. Образцы фиксировались в 2,5% растворе глutarальдегида и 1% растворе четырехоксида осмия и заливались в аралдит. Срезы изготавливали на ультратоме ЛБК и контрастировали цитратом свинца.


Полученные результаты. Использование маркера CD3, который является общим для всех Т-лимфоцитов, показало, что лимфоциты в мозговом веществе распределены достаточно равномерно, однако периферический слой телец Гассалья окружен лимфоцитами плотно. В полости телец тимоциты, за редким исключением, отсутствуют. Часто можно обнаружить CD3-положительные клетки между эпителиоцитами телец. Таким образом, тимоциты не вносят существенного вклада в строение телец и структурное взаимодействие между ними выражено незначительно. Тем не менее,



исследование определенных субпопуляций тимоцитов показало их концентрацию возле телец Гассалья. Плотность тимоцитов субпопуляций CD25 и CD30 встречаются возле телец Гассалья намного чаще, чем в других отделах мозгового вещества. При ультраструктурном исследовании на периферии тельца Гассалья обнаруживается тесное взаимодействие тимоцитов с микроворсинками эпителиальных клеток. Ультрамикроскопическое исследование выявило большое количество тимоцитов возле периферических клеток, причем отростки тимоцитов контактируют с микроворсинками эпителиальных клеток и мембраной многочисленных дендритных клеток. Часто можно наблюдать непосредственный контакт клеточных мембран. Данные наблюдения могут свидетельствовать о тесном взаимодействии данных типов клеток. Следующим важным наблюдением было обнаружение большого количества тимоцитов на различных стадиях апоптоза. Апоптотические тимоциты встречаются возле телец Гассалья намного чаще, чем в других отделах мозгового вещества. При гистологических методах окраски, хорошая визуализация апоптоза достигается при использовании гистохимических методов окраски на нуклеиновые кислоты. Ультрамикроскопически можно обнаружить апоптотические тимоциты как в виде отдельных апоптотических телец, так и в виде клеток с конденсированным хроматином. Топография апоптотических тимоцитов различна: преимущественно они встречаются непосредственно возле периферического слоя телец Гассалья, реже – между эпителиальными клетками и еще реже – в полости телец регрессивного типа. При этом часто обнаруживаются апоптотические тельца в цитоплазме макрофагов. Ранее мы упоминали, что CD 68-положительные макрофаги в мозговом веществе сконцентрированы возле телец Гассалья всех стадий развития, а не только возле стареющих форм, в разрушении которых они принимают участие. Таким образом, объяснением этого наблюдения, может быть фагоцитоз макрофагами погибающих апоптозом тимоцитов. Плотность макрофагов в мозговом веществе намного ниже, чем в корковом веществе, что, на наш взгляд, отражает различия в интенсивности апоптоза в данных зонах.


Обсуждение полученных результатов. Полученные результаты подтверждаются данным исследования апоптоза в тельцах с помощью TUNEL-метода [7]. Он показал, что все CD3-положительные клетки в тельцах являются апоптотическими, причем принадлежат они различным субпопуляциям (CD4+ CD8+ CD4+CD8+).





Выводы. Таким образом, тельца участвуют в утилизации различных типов аутореактивных тимоцитов. Doulek также показал, что тельца – это единственное место апоптоза в мозговом веществе тимуса. Движение тимоцитов *in vivo* с помощью двухфотонной микроскопии позволяет проследить движение отдельных клеток. Показано, что после взаимодействия с дендритными клетками, тимоцит не сразу подвергается апоптозу а еще некоторое время мигрирует по мозговому веществу. Для объяснения полученных данных необходимо привлечь исследования по хемокинам, регулирующим миграцию тимоцитов. Тельца Гассалья секретируют несколько важных для движения тимоцитов хемокинов [2, 8]. К их числу относятся MDC (macrophage-derived chemokine, хемоаттрактант для CD4+CD30+ клеток) и Mig (хемоаттрактант для CD8 клеток и NK-клеток). Они действуют следующим образом. Так, при попадании тимоцитов в мозговое вещество, тимоцит проходит процесс негативной селекции, взаимодействуя с дендритными клетками. Если тимоцит несет Т-клеточный рецептор, потенциально реактивный к своим антигенам, то при взаимодействии с дендритной клеткой, происходит его активация. Тимоциты, активированные аутогеномными пептидами продуцируют ИЛ-4, который ауто- и паракринно вызывает высокую экспрессию рецептора CD30, относящегося к суперсемейству TNF-рецепторов. Тимоциты, экспрессирующие CD30 становятся чувствительны к действию MDC и мигрируют непосредственно к тельцам Гассалья. Клетки, входящие в состав телец Гассалья и единичные эпителиоциты мозгового вещества продуцируют большие количества CD30L. Взаимодействие CD30L\CD30 индуцирует апоптоз аутореактивных тимоцитов, который и происходит непосредственно возле телец Гассалья [8]. Отметим, что нарушение экспрессии CD30 приводит к развитию аутоиммунных заболеваний. Таким образом, описанный механизм позволяет объяснить наблюдаемые морфологические особенности взаимодействия тимоцитов с тельцами Гассалья. Однако не все аутореактивные тимоциты погибают, часть из них дифференцируется в Т-регуляторы, клетки, которые эффективно регулируют активность иммунного ответа на периферии и являются дополнительным механизмом поддержания центральной толерантности, так как тельца Гассалья играют важную роль в дифференцировке Т-reg. Тельца Гассалья синтезируют TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин) [13]. Этот хемокин вызывает созревание дендритных клеток, ответственных за образование Т-регуляторов из высоко- и средне- аутореактивных тимоцитов. Отметим, что антигены Т-регуляторам предоставляются напрямую





эпителиальными клетками телец, без межклеточного переноса антигенов и участия дендритных клеток. Таким образом, тельца Гассалья играют главную роль во вторичной позитивной селекции из высоко- и средне- аутореактивных тимоцитов, результатом которой является образование CD4+CD25+ регуляторных Т-лимфоцитов в тимусе, которое в большой степени определяет и периферический репертуар Treg в организме. Таким образом, наблюдаемая нами концентрация CD25-положительных клеток возле телец Гассалья также получила полное объяснение. Хемокин Mig [9] также синтезируется клетками телец Гассалья, но привлекает другие субпопуляции тимоцитов (зрелые CD8 клетки и NK-клетки). Так как тельца синтезируют IL-7 и TGF- β , которые стимулируют выживание и пролиферацию зрелых тимоцитов, то их взаимодействие с тельцами может способствовать активации указанных субпопуляций тимоцитов [10]. IGF-1 также демонстрирует высокий уровень экспрессии, который оказывают антиапоптотический эффект на развивающиеся тимоциты [13].

Заключение. Таким образом, при исследовании взаимодействия телец с тимоцитами было выявлено несколько структурных закономерностей взаимодействия телец Гассалья и тимоцитов.

Тимоциты принимают незначительное участие в морфогенезе телец Гассалья, редко встречаясь между эпителиальными клетками телец, и, еще реже, в полости телец. Обнаружены ультраструктурные данные, свидетельствующие о тесном взаимодействии эпителиальных клеток телец и тимоцитов. Концентрация CD25+ и CD30+ субпопуляций тимоцитов возле телец Гассалья выше, чем в других отделах мозгового вещества. Наблюдался высокий уровень апоптоза тимоцитов возле телец Гассалья и поглощение апоптотических телец макрофагами. Следовательно, результаты настоящего исследования и данные литературы свидетельствуют о том, что тельца Гассалья оказывают разнообразное влияние на развивающиеся тимоциты. Они являются компонентом системы по утилизации аутореактивных клеток, синтезируют хемокины, влияющие на миграцию тимоцитов, осуществляют прямую антигенпрезентацию. Предлагаемый алгоритм взаимодействия клеток в рамках негативной селекции позволяет интерпретировать полученные экспериментальные данные и укладывается в рамки современных представлений о процессах позитивной и негативной селекции в мозговом веществе тимуса человека.



ЛИТЕРАТУРА:

1. Ахмедова С.М. и др. Антропометрические показатели физического развития у детей до 5 лет в Самаркандской области//Научные исследования в XXI веке. – 2020. – Страница 250-258.
2. Ахмедова Ш.М.//Морфометрические Изменения Возрастных Особенности Тимуса// "Тиббиот Янги Кун" 3 (43) 126-130 стр.
3. Давлятовна К. Г., Джуракулович У. А., Уктамович Т. С. Герпес инфекцияси билан касалланган болаларни даволашда алломедин гидроцелининг ацикловир малхами билан клиник самарадорлигини таккослаш//Инновации современного научного развития в эпоху глобализации: проблемы и решения. – 2023. – Т. 1. – № 4. – Стр. 34-39.
4. Карабаев А. Г. Взаимосвязь реактивности вегетативной нервной системы и морфофункциональной активности базофильных клеток аденогипофиза в постренимационном периоде //Наука и мир. – 2020. – № 3. – стр. 79.
5. Коржавов Ш.О., О.И. Исмоилов, Ш.А. Султанбаев. Морфологическое строение тимуса у новорожденных с врожденной различной вирусной инфекцией//Центрально азиатский медицинский и естественнонаучный журнал. – 2023. – Т. 4. – № 5. – С. 527-534.
6. Коржавов Ш.О. и др. Морфологическая и анатомо-гистологическая особенность Тимуса у детей в период новорожденности //Центральноазиатский медицинский и естественнонаучный журнал. – 2023. – Т. 4. – № 5. – с. 602-605.
7. Коржавов Ш. и др. Антропометрические и физиологические особенности тимуса у новорожденных и детей раннего возраста (обзор литературы)// Евразийский журнал медицинских и естественных наук. – 2022. – Т. 2. – № 6. – с. 118-130.
8. Коржавов Ш.О. и др. Проблемы судебно-медицинского установления возраста (обзор литературы)//Наука и мир. – 2020. – Т. 1. – № 3. – с. 62-65.
9. Коржавов Ш.О. и др. Роль латыни в медицине и в современном мире//Международная научно-практическая конференция World science. РОСТ. – 2017. – Т. 5. – № 6. – с. 40-42.
10. Михайлова М.Н. Морфофункциональные изменения тимуса и показателей крови после введения циклофосфана, иммунофана и их



комбинации: автореф. дис.... канд. мед. наук. ... канд. мед. наук. медицинские науки. М., 2004. 23 страницы)

11. Облакулович К. Ш., Исмоилович И. О., Бахтиеровна О. К. Эрта йошдага болар айрисимон безнинг морфологик хусусиятлар //Журнал универсальных научных исследований. – 2023. – Т. 1. – № 9. – С. 68-75.

12. Пащенко М.В., Пинегин Б.В. Роль дендритных клеток в регуляции иммунного ответа//Иммунология. 2002. Т. 23. Стр. 313-320.)

13. Рахмонов З.М. и др. Компенсаторно-приспособительная реконструкция сосудистого русла внутренних органов при резекции желудка//Международная научно-практическая конференция World science. – РОСТ, 2017. – Т. 5. – № 6. – с. 42-44.

14. Садинович У. С., Облакулович К. С., Муродуллаевна К. Л. Морфология и морфометрические характеристики ткани печени белых крыс четвертой группы //Журнал биомедицины и практики. – 2023. – Т. 8. – № 3.

15. Силантьев И.В., Ю.И. Ровда, О.С. Бадьин, И.Г. Хасанов. Анатомо-морфологические особенности и способы оценки поперечной величины и объема вилочковой железы у детей//Мать и дитя в Кузбассе. 2011.№ 2(45). Стр. 11-16.)

16. Тешаев Ш.Ж., Ахмедова Ш.М. Сравнительный анализ морфологических изменений, происходящих в тимусе при легкой черепно-мозговой травме. "Тиббиот Янги Кун" 3 (41). 148-152 С.

17. Торбек В.Е., А.С. Семенов. Реактивные изменения лимфоцитов и ретикулярный эпителиоцит тимуса потомства при нейроиммунизации матерей в эксперименте//Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Симферополь, 2010. Т. 146, часть 5. Стр. 157-159.)

18. Талаев В.Ю., О.Н. Бабайкина, М.А. Ломунова, М.Е. Цатуров, А. В. Матвейчев, М.Ф. Никонова, Е.Б. Талаева. Функциональные свойства дендритных клеток моноцитарного происхождения новорожденных в краткосрочных культурах//Иммунология. 2008. Т. 29, № 3. Стр. 141-147.)

19. Хусанов Е.У., Ортикбаева Н.Т., Коржавов Ш.О. Апудоциты пилорической части желудка при действии химических средств защиты растений//Достижения науки и образования. – 2020. – № 11 (65). – Стр. 63-66.

20. Эсмурзиева З.И. Ультразвуковая характеристика тимуса плодов разных сроков вынашивания и детей первого года жизни: Автореф. дис.... канд. мед. наук. ... окантовка. медицинские науки. М., 2008. 25 страниц)

