МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ С ВОЗРАСТОММАЙБОРОДИН И.В.¹, АГЗАЕВ М.К.¹, РАГИМОВА Т.М.¹, МАЙБОРОДИН И.И.², ЗМАШАК С.В.³**THE AGE MORPHOLOGICAL CHANGES OF LYMPHOID ORGANS**

МАЙБОРОДИН I.V., AGZAEV M.K., RAGIMOVA T.M., МАЙБОРОДИН I.I., MASHAK S.V.

¹Центр новых медицинских технологий (зав. центром - профессор А.И. Шавела) ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, г. Новосибирск; ²Лаборатория клинической морфологии, гастроэнтерологии и гепатологии (зав. лабораторией - профессор Д.Л. Непомнящих) ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии», г. Новосибирск, Россия; ³ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Многочисленные и часто противоречивые результаты исследований указывают на то, что механизм повышенной восприимчивости к болезням в старости не имеет удовлетворительного объяснения до настоящего времени. Вместе с этим в литературе практически полностью отсутствуют сравнительные данные об особенностях влияния хирургических операций и травм на состояние лимфоидных органов у больных разных возрастных групп. Однако, именно лимфатические узлы являются маркером выраженности воспалительного процесса в регионе, по их изменениям можно точно оценивать результативность проведения тех или иных лечебных мероприятий, предсказывать развитие многих осложнений, а, значит, и успешно принимать меры по их профилактике. Все это особенно важно и актуально в свете постоянного подъема среднего возраста населения, увеличения продолжительности жизни человеческой популяции и усиления хирургической активности у больных пожилого и преклонного возраста.

Ключевые слова: *возрастные изменения, лимфоидные органы, иммунитет*

Numerous and often contradictory research results specify that the mechanism of increased susceptibility to diseases in old age has no satisfactory explanation so far. Together with it in literature almost completely there are no comparative data on features of surgery and injury influence on a structure and functions of lymphoid organs at patients of different age groups. However, lymph nodes are a marker of activity of inflammatory process in the region, on their changes it is possible to estimate precisely productivity of different medical actions, to predict

development of many complications, and, thus, successfully to take actions for their prophylaxis. All this is especially important and actual because of constant increase in average age, in life expectancy of human population and strengthening of surgical activity at patients of advanced and old age.

Key words: *age changes, lymphoid organs, immunity*

Введение. Актуальность и целесообразность изучения возрастной динамики лимфоидных органов. Нормальные процессы старения существенно изменяют физическое и психическое здоровье. Супрессия иммунной системы с возрастом способствует увеличенной заболеваемости и смертности, особенно у лиц старше 65 лет. В то же время эффективность вакцинаций у пожилых людей уменьшена, это приводит к возрастанию частоты инфекционных болезней, даже несмотря на проведение хороших программ иммунизации. Кроме того, изменения иммунной системы при старении способствуют возникновению рака при увеличении возраста [1-10].

Лимфатические узлы (ЛУ) играют ключевую роль в иммунной системе организма, а также участвуют в детоксикации лимфы и ее дренаже, в связи с этим целесообразны морфологические исследования возрастной динамики данных органов. Для успешного изучения ЛУ без метастатического поражения при злокачественных опухолях необходимо исключить гендерные и геронтологические изменения. Динамика возрастных изменений регионарных ЛУ очень важна при лимфедеме, что позволяет уточнить диагноз заболевания, определить прогноз и назначит адекватную коррекцию. Для успешного проведения различных процедур, таких как интранодулярная вакцинация или трансплантация ЛУ, становится актуальным знание их дегенеративных процессов. Инволютивные изменения также необходимо принимать во внимание при проведении диагностических и терапевтических процедур в клинической практике. Установленные онтогенетические пути оттока лимфы, топография регионарных ЛУ и связи между лимфатическими сосудами различных тканевых регионов могут быть использованы при определении хирургических доступов к внеорган-

ным лимфатическим коллекторам и при разработке методов эндолимфатической терапии [11-16].

Данные возрастных морфометрических показателей разных ЛУ и их топография у животных могут использоваться при проведении ветеринарно-санитарной экспертизы. Знание возрастных изменений ЛУ помогает исключить инфекционную, опухолевую и другие патологии и более точно определить возраст животного во время санитарно-эпидемиологической инспекции мясных продуктов [17].

При изучении изменений, обусловленных возрастом, следует учитывать, что дегенеративные изменения ЛУ не просто зависят от прожитых годов, но часто отличаются от общего описания, содержащегося в учебниках [14].

Морфологические результаты изучения органов и структур лимфатической системы при старении организма. Научные работы, посвященные изменениям ЛУ, обусловленных возрастом, впервые появились в 40-е годы XX века [18-20]. После небольшого перерыва подобные исследования возобновились в 60-е годы [21-24].

У людей одних и тех же возрастных групп остается относительно постоянным содержание ретикулярных клеток, средних и малых лимфоцитов в корковом плато, первичных и вторичных лимфоидных узелках и мозговых тяжах ЛУ. С возрастом увеличивается число малых и уменьшается – средних лимфоцитов. Клеточный состав изменяется в зависимости от возраста и симметрии органов. Количество ретикулярных клеток не меняется в течение жизни [25, 26].

В процессе анализа возрастных изменений Т- и В-лимфоцитов сравнивали их субсеты на парафиновых срезах ЛУ молодых и пожилых людей. Относительное число CD8+ Т-клеток уменьшается с возрастом, но процент CD4+ Т-лимфоцитов не меняется. Имеется также в сильной степени зависимое от возраста снижение содержания CD45RA+ наивных Т-клеток. Число и размер лимфоидных узелков, а также и процент CD20+ В-лимфоцитов было сравнимым у молодых и пожилых обследованных. Кроме того найдена очевидная дисрегуляция взаимодействий Т- и В-лимфоцитов в старости [27].

Сходные возрастные изменения были отмечены в лимфоцитах селезенки и ЛУ крыс Wistar и мышей CBA/Ca, а также в лимфоцитах периферической крови человека. Такие изменения заключались в потере крист митохондрий, которые были замещены миелопоподобными фигурами или филаментными структурами. В некоторых случаях лимфоциты содержали электронно-прозрачный материал и гигантские митохондрии. Перечисленные находки были характерны для Т-клеток. По мнению авторов, лимфоциты представляют собой

адекватную модель для исследования процессов старения и для тестирования факторов, влияющих на него [28].

Возрастные изменения инволютивного плана (уменьшение количества лимфоидной ткани, разрастание жировой) в ЛУ наблюдаются уже в юношеском возрасте. Морфометрическое исследование тонких гистологических срезов глубоких нижних шейных, апикальных подмышечных, верхних и нижних трахеобронхиальных и локтевых ЛУ взрослого человека продемонстрировало, что общее количество соединительной ткани увеличивается с возрастом. Разрастается соединительная ткань в строме и паренхиме органов, появляются группы жировых клеток. Одновременно объем лимфоидной паренхимы в ЛУ несколько уменьшается, корреляция между мозговым и корковым веществом также изменяется. Параллельно этому уменьшается количество ЛУ в регионарных группах. Многие ЛУ небольших размеров полностью замещаются соединительной тканью и перестают существовать как органы иммунной системы. Рядом лежащие ЛУ срастаются друг с другом и образуют более крупные органы сегментарной или лентовидной формы. Возрастные и сезонные изменения соединительной ткани ЛУ коррелируют с динамикой их цитоархитектоники. Указанные изменения строения ЛУ способствуют снижению их детоксикационных свойств [13, 29-31].

На основании изучения поверхностных паховых ЛУ 41 пациента от 17 до 98 лет (срочная судебно-медицинская аутопсия, чтобы избежать иммунологических и посмертных изменений) было сделано заключение, что дегенерация органов состояла в изменении численности лимфоцитов, состоянии высокого эндотелия венул, степени фиброза и липоматоза. Была найдена тенденция к замене областей ЛУ с преобладанием иммуноцитов соединительной тканью. Как это ни парадоксально, аналогичные изменения были также обнаружены в некоторых ЛУ младших возрастных групп [13, 14].

По результатам магнитно-резонансной терапии сравнивали размеры (максимальный аксиальный диаметр) латеральных заднеглоточных ЛУ у 120 здоровых людей различных возрастных групп (6-19; 20-38 и 42-74 года). Обнаружено, что с возрастом размеры ЛУ уменьшаются и составляли для указанных групп $9,0 \pm 1,6$ мм; $6,6 \pm 1,7$ мм и $5,3 \pm 1,6$, соответственно [32].

С возрастом уменьшается размер поверхностных ЛУ по данным ультразвукового исследования, статистически достоверно это заметно у обследуемых после 72 лет и с высоким индексом массы тела (более 27,8). Жировая инволюция может быть похожа на метастатическое поражение и вызывать затруднения как при пальпации, так и

при сонографии [33].

Методом световой микроскопии изучали подмышечные ЛУ 74 относительно здоровых женщин (аутопсия женщин, умерших от причин, не связанных с патологией молочной железы и не имеющих на коже груди и верхней конечности рубцов, свидетельствующих о перенесенных в прошлом травмах и хирургических вмешательствах) и 364 больных при раке молочной железы. Все обследованные были разделены на возрастные группы: до 50 и старше 50 лет. Частота склеротической трансформации ЛУ возрастает с увеличением возраста обследованных: у пациенток старших возрастных групп мозговое вещество в аксиллярных ЛУ отсутствует в 2,1 раза чаще, чем у больных до 50 лет: $16 \pm 1,72\%$ против $7,48 \pm 0,971\%$ ($p < 0,05$), соответственно; у здоровых женщин старшего возраста мозговое вещество не было найдено в 7,7% случаев, тогда как группе до 50 лет – только в 2,9% (различие в 2,7 раза). В структурных отделах данных органов возрастает число ретикулярных клеток и тканевых базофилов при одновременном снижении митотической активности. Когда лимфоток из пораженной молочной железы сохранен, более-менее сохранена и структурная организация регионарных ЛУ. С возрастом, особенно с наступлением менопаузы, ткани молочной железы подвергаются атрофии и склерозу, соответственно, параллельно этому снижается лимфоток от таких измененных тканей. Скорее всего, именно с этим связана более высокая частота склеротической трансформации мозгового вещества ЛУ у женщин старших возрастных групп. Степень выраженности склероза в таких случаях, видимо, прямо коррелирует и с длительностью и со степенью нарушений притока лимфы к ЛУ [11].

Закрытые переломы костей, разорванные мышцы и сухожилия являются «внутренними ранами». Продукты распада клеток поврежденных тканей и форменные элементы крови, расположенные вне сосудов, поглощаются фагоцитами и транспортируются по лимфатическим сосудам в ЛУ, где происходит элиминация антигенов. Клинически не наблюдается гипертрофии ЛУ после закрытых переломов и травм мягких тканей. Была проведена лимфосцинтиграфия у двух групп пациентов: с быстрым неосложненным заживлением переломов ноги и с длительным восстановлением с хирургическими реконструкциями. Показано расширение поверхностных лимфатических сосудов и паховых ЛУ при неосложненных переломах. При длительно незаживающих переломах у большинства пациентов на фоне уменьшения размеров паховых ЛУ отмечена визуализация глубоких лимфатических сосудов и подколенных ЛУ. Не было найдено корреляции между возрастом пациентов, продолжительностью репарации,

хирургическими вмешательствами и лимфосцинтиграфическими изменениями. Ткани области перелома являются доминирующим источником сигналов для ЛУ, запуская различные клеточные и гуморальные регулирующие факторы. Согласно данным авторов, ЛУ в значительной степени реагируют на переломы, что, по мнению этих же исследователей, не проявляется клинически [34].

Проведено сравнительное экспериментальное исследование дренажа лимфы и структурной организации паховых ЛУ у 160 крыс Вистар в возрасте 3–5 и 12–15 месяцев. Показано, что с возрастом меняется топография паховых ЛУ, связанная с редукцией среднего органа и направленностью лимфоотока к полярным ЛУ паховой группы. У старых животных замедлены лимфоток и пассаж лимфы через лимфатический узел из-за их возрастной структурной трансформации, для которой характерны развитие соединительной ткани, разная степень компактизации структурно-функциональных зон, разрежение структуры паракортикальной зоны и снижение лимфоцитопоза в герминативных центрах. Полученные данные указывают на развитие функциональной напряженности данных органов с возрастом [35].

На нормальных и голых бестимусных мышах было показано, что и число недавно сформированных и долгоживущих малых лимфоцитов ЛУ и тимуса уменьшается с возрастом. Однако большее количество и тех и других лимфоцитов присутствовало в костном мозге и селезенке старых животных. Воспроизводство малых лимфоцитов в костном мозге голых мышей, уменьшалось с возрастом и было ниже, чем в соответствующих возрастных группах нормальных мышей [36].

Сравнительное исследование вторичных реакций подколенных ЛУ юных и взрослых крыс было выполнено с использованием бычьего сывороточного альбумина или пероксидазы хрена в сочетании с адьювантом Фрейнда. Было установлено, что индекс подколенных ЛУ при реакции, вызванной альбумином, не изменяется по мере увеличения возраста. Количество производящих антитела клеток оставалось без изменений у молодых и взрослых крыс, но в цитоплазме и митохондриях таких клеточных элементов наблюдали дегенеративные изменения. После введения пероксидазы в локализации интрацитоплазматических антител у молодых и взрослых животных не было найдено различий [37].

Исследована структурная организация брыжеечных ЛУ байкальской нерпы и определены особенности их возрастных изменений. Было выявлено, что в постнатальном онтогенезе увеличивается относительная площадь соединительной ткани (капсула, трабекулы), сокращаются площади коркового и мозгового вещества. В корковом

веществе происходит снижение доли вторичных лимфоидных узелков и паракортикальной зоны. Кортиково-мозговой индекс имеет тенденцию к уменьшению с увеличением возраста. Выявленные закономерности указывают на то, что в постнатальном онтогенезе брыжеечные ЛУ байкальской нерпы претерпевают инволюцию и происходит снижение их лимфопоэтической функции. Снижение корково-мозгового индекса у животных в возрасте от 1 месяца до 4 лет можно объяснить увеличением доли мозгового вещества, связанным с усиленной моторной функцией ЛУ [38].

Можно заключить, что с увеличением возраста ЛУ претерпевают инволюцию и происходит снижение их лимфопоэтической функции. В постнатальном онтогенезе увеличивается относительная площадь различных типов соединительной ткани, расширяются капсула и трабекулы, сокращаются площади коркового и мозгового вещества. В корковом веществе происходит снижение доли вторичных лимфоидных узелков и паракортикальной зоны. Кортиково-мозговой индекс имеет тенденцию к уменьшению с увеличением возраста. В структурах данных органов изменяется соотношение различных типов иммунокомпетентных клеток, в них появляются ультраструктурные признаки повреждений, приводящие к нарушениям специфических функций. При старении практически все ткани организма подвергаются атрофии и склерозу, из-за чего там постепенно снижается скорость обменных процессов и, соответственно, интенсивность лимфообразования. Соответственно, параллельно этому снижается лимфоток к регионарным ЛУ. Не исключено, что степень выраженности склероза в ЛУ в таких случаях прямо коррелирует и с длительностью и со степенью уменьшения к нему лимфопритока.

Динамика изменений функциональной активности лимфоидных органов в онтогенезе. Хорошо известная возрастная инволюция тимуса может являться основной причиной снижения способности иммунной системы продуцировать функционирующие Т-клетки при старении. CD8⁺ Т-лимфоциты крайне важны для противовирусного и антиканцерогенного иммунитета. Возможно, что основной эффект возрастных изменений связан с процессами дифференцирования Т-лимфоцитов, поэтому сначала старение отражается на более зрелых Т-лимфоцитах, и только затем – на менее дифференцированных Т-клетках. В тимусе во время пролиферации неполноценные и имеющие погрешности в активации CD8⁺ Т-клетки выходят на периферию органа и удаляются результате запуска процессов апоптоза, к индукции которых более чувствительны старые лимфоциты. По-видимому, с возрастом также сокращаются хоминг Т-лимфоцитов в лимфоидные органы,

ответ на аллогенный трансплантат и выживание при сепсисе. Не исключено, что старение в какой-то степени моделирует воспалительный процесс легкой степени [4, 10, 39-41].

Сниженный ответ на вакцинацию при старении организма происходит частично из-за уменьшения ответа герминативного центра лимфоидных узелков ЛУ, вызванного ослабленным воздействием Т-хелперов на В-лимфоциты. В светлом центре Т-хелперы представлены специализированным подмножеством CD4⁺ Т-лимфоцитов – узелковыми Т-хелперами. Такие клетки передают релизы В-лимфоцитам герминативного центра для их миграции из лимфоидных узелков и дифференцировки в зрелые плазматические клетки или В-лимфоциты памяти, которые обеспечивают пожизненную защиту против инфекции. Клеточные и молекулярные изменения узелковых Т-хелперов и В-лимфоцитов центров размножения, происходящие с возрастом, приводят к сниженной реакции герминативного центра и менее эффективному ответу на иммунизацию [7].

Определяли чувствительность к гидрокортизону у лимфоцитов от старых и молодых мышей. Было установлено, что активированные антигеном лимфоциты ЛУ молодых животных реагируют на гидрокортизона ацетат, тогда как лимфоциты старых особей устойчивы к такому воздействию. Сделано предположение, что иммунокомпетентные клетки, первыми реагирующие с антигеном, различны у старых и молодых мышей [42].

Плотность всех Ig и отдельно IgM, IgG1, IgG2 и IgA на поверхности В-лимфоцитов селезенки взрослых мышей была измерена методом быстрой проточной микрофлюидометрии. Кроме того, определяли сравнительную плотность всех Ig и IgM на В-лимфоцитах костного мозга, ЛУ и бляшек Пейера у взрослых и новорожденных мышей. В-клетки селезенки и ЛУ взрослых особей характеризуются присутствием значительного числа клеток с низкой и средней плотностью всех поверхностных Ig. Такая картина формируется только к 4 неделе жизни животных, когда уменьшается количество клеток с относительно высокой концентрацией поверхностного IgM. Кроме того, у взрослых мышей возможно появление IgD на поверхности зрелых В-лимфоцитов селезенки, тогда как клетки костного мозга демонстрируют недостаток такого IgD [43].

D.K. Dunn-Walters с соавт. [2] считают, что изменения гуморального иммунного ответа с возрастом являются качественными, а не количественными, то есть это – чувствительность и качество продуцируемых антител, но не их количество, объем. Следует учитывать, что у диких мышей к возрасту в 1 год формируется толерантность В-клеток к некоторым антигенам, что, возможно,

обусловлено экспрессией рецепторов к комплексу человека (CR2, CD21) [44].

При старении ослабевают и первичный и вторичный ответы иммунной системы, связанные с выработкой антител. Одним из самых известных изменений при связанном с возрастом иммунодефиците является сниженная реакция герминативных центров, когда уменьшается созревание антител, развитие В-лимфоцитов памяти и блокируется созревание долгоживущих клеток, способных к формированию антител, в костном мозге. Депрессированный в связи с возрастом ответ герминативных центров мышей может быть значительно восстановлен иммунизацией с применением иммунных комплексов. Было достигнуто существенное улучшение ответа В-лимфоцитов памяти и долгоживущих плазматических клеток, что может являться новой стратегией преодоления возрастного иммунодефицита в целом [45].

Лимфоциты селезенки, тимуса и ЛУ молодых зрелых (3-4 месяца) и пожилых (26-30 месяцев) мышей NMRI стимулировали митогенами (Конкалавин-А, фитогемагглютинин и липополисахарид). У животных в возрасте снижена пролиферативная активность лимфоцитов, их меньшее число может быть активировано, по сравнению с более молодыми мышами. Кроме того, имеют место возрастные различия в распределении клеток, чувствительных к активации митогеном, по разным лимфоидным органам [46].

Изучали иммунный ответ клеток ЛУ и тимуса мышей различного возраста (6; 20 и 30 месяцев). Клетки ЛУ продемонстрировали возрастное снижение выраженности ответа непосредственно на стимуляцию аллогенными клетками и способности к синергизму с тимоцитами. С возрастом ответ клеток тимуса усиливается в ответ на прямую стимуляцию, но отсутствует четкое изменение способности к синергизму. В течение длительного срока жизни имеется, по крайней мере, одна причина возрастного снижения клеточного иммунитета - постепенно развивающийся дефицит рециркулирующих лимфоцитов, возможно, T2-клеток [47].

Старение организма сопряжено со снижением функциональной активности лимфоцитов и атрофией узелковых дендритных клеток, которые фильтруют и сохраняют небольшие иммунные комплексы, генерируют только немного В-лимфоцитов памяти, вызывают формирование очень небольшого числа герминативных центров и недостаточную продукцию Ig. Было обнаружено, что дефекты в старых Т- и В-клетках отсутствуют, с возрастом повреждаются именно дендритные клетки. Нарушено соединение их с иммунными комплексами и представление антигенов В-лимфоцитам. Вместе с этим было показано

увеличение числа CD11c⁺ дендритных клеток в ЛУ, селезенках и печени, но не легких, а также значительное возрастание пропорции плазмоцитоподобных и CD4-CD8 α ⁺ дендритных клеток в ЛУ и печени. Другие изменения включали изменения активности и увеличенное содержание липидов в плазмоцитоподобных и CD4-CD8 α ⁺ дендритных клетках. Кроме того увеличивается экспрессия ключевых медиаторов поглощения липидов, включая липазу липопротеина, в большинстве тканей. Дефицит в синтезе антител к внешним антигенам, таким как возбудители пневмонии и вакцины против гриппа, на фоне смодулированной активации некоторых дендритных клеток может быть отражением их некоторых внутренних дефектов (например, накопление липидов) или изменения их взаимодействия с В-лимфоцитами, что способствует уменьшению иммунного ответа на вакцинацию и инфекцию с возрастом [48-50].

Эпидермальные клетки Лангерганса принадлежат к пулу дендритных клеток и играют ключевые роли в иммунных ответах кожи. Количество и степень дифференцировки клеток Лангерганса значительно уменьшаются у мышей C57BL/6J, начиная с 12-месячного возраста. При этом экспрессия лангерина (Langerin) и способность к фагоцитозу декстрана были больше, чем у 6-месячных животных. Миграция этих клеток к дренирующим ЛУ была сопоставима у старых и молодых мышей. Функции таких клеточных элементов, относительно индукции пролиферации CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток в ответ на введение альбумина яичного белка, ослабевают с возрастом [9].

Кролики различного возраста были иммунизированы внутривенно суспензией эритроцитов овец, изучали Т- и В-лимфоциты тимуса, селезенки и брыжеечных ЛУ. Результаты гистохимического исследования и трансмиссионной электронной микроскопии продемонстрировали, что В-лимфоциты 6-месячных животных наиболее интенсивно преобразовывались в плазматические клетки. В условиях антигенной стимуляции происходят определенные изменения поверхности лимфоидных клеток, а также ферментативной активности, характерной для Т- и В-зависимых зон [51].

Наличие множества изменений, связанных с возрастом, радикально воздействует на фактически все аспекты функционирования системы иммунитета. При старении организма в иммунных органах могут происходить разнонаправленные изменения, нарушается производство цитокинов, и некоторые из них играют свою роль в старении организма. Иммунными ответами, наиболее затронутыми старением, наиболее вероятно, являются функции Т- и В-лимфоцитов. Изменения клеточной системы защиты могут быть следствием внутренних дефектов иммунокомпетентных клеток

или нарушения процессов их взаимодействия друг с другом, релизами, внешними и внутренними антигенами. В процессе старения снижается митотическая активность лимфоцитов, меньшее число их остается способным к активации. Кроме того, все большее значение приобретают возрастные различия в распределении иммунокомпетентных клеток по отдельным лимфоидным органам и другим тканям, постепенно меняется соотношение и уменьшается количество рециркулирующих лимфоцитов. В целом, можно говорить о нарастающей дисрегуляции иммунной системы с возрастом.

Эндокринные влияния на возрастные изменения функций лимфоидных органов. Эндокринная система также участвует в процессах возрастной динамики иммунного ответа, одним из наиболее существенных изменений является уменьшение секреции соматотропина. Лимфоциты селезенки и аксиллярных ЛУ от старых (24 месяца) крыс-самцов породы Вистар использовали для исследования эффекта соматотропина (2 мг/кг ежедневно в течение 10 недель) на хемотаксис, пролиферативный ответ на митоген Конкалавин-А, выброс Интерлейкина-2 (IL-2) и активность в качестве естественных клеток-киллеров. Введение соматотропина может уменьшить или даже обратить возрастные изменения, происходящие в указанных ключевых параметрах иммунных функций. Кроме того, возможно достижение даже уровня молодых животных (6 месяцев), используемых в качестве контроля. Таким образом, так как иммунная система является маркером здоровья и предиктором долговечности, гормональные заместительные терапии с использованием соматотропина, усиливая иммунные функции, могут задерживать или замедлять некоторые аспекты процесса старения [1].

Соматотропин модулирует миграцию клеток в тимусе, в это вовлечены экстраклеточный матрикс и различные хемокины. В связи с этим исследовали миграцию лимфоцитов в других органах иммунной системы. Относительное число клеток (на 1 г веса органа) в селезенке и ЛУ было выше у трансгенных по соматотропину мышей различного возраста (2-3; 7 и 12 месяцев), по сравнению с диким штаммом соответствующего срока жизни. Миграция лимфоцитов, вызванная ламинином или фибронектином, была усилена у трансгенных животных независимо от органа-источника этих клеток. Но статистически значимые показатели были получены только для CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов брыжеечных ЛУ. Экспрессия рецепторов, расположенных на клеточных мембранах и во внеклеточном матриксе, для хемокинов в периферических лимфоидных органах трансгенных мышей не обязательно коррелировала с изменениями

миграции. Сделано заключение, что соматотропин меняет миграцию лимфоцитов в периферических органах иммунитета [52].

Снижение фолатного статуса довольно широко распространено у населения пожилого возраста. Используя 11- и 23-месячных самцов крыс Fisher 344 исследовали эффекты диеты с добавлением фолатов (35,7 мг/кг) в течение 3 недель на иммуноциты брыжеечных ЛУ и селезенки. Концентрации в сыворотке фолата и витамина В12 были увеличены, это сопровождалось усиленным пролиферативным ответом на митогены в обоих органах. Пропорция Т-лимфоцитов в ЛУ, но не селезенке, была значительно увеличена после добавления фолатов. В селезенке фолатная диета предотвратила связанное с возрастом уменьшение продукции Интерферона- α (IFN- α) нестимулированными клетками и уменьшение ответа Т-хелперов после стимуляции форбол миристатом (phorbol myristate acetate) и иономицином (ionomycin). Однако, в мезентериальных ЛУ такая диета не влияла на возрастное увеличение синтеза IL-2, фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и IFN- γ после стимуляции, но усиливала продукцию IL-4. Старение, по-видимому, связано с изменениями пропорции Т-лимфоцитов, способности иммуноцитов к пролиферации и секреции цитокинов в ответ на стимуляцию. Добавление фолатов в диеты улучшает пролиферативный ответ на митогены Т-лимфоцитов, миграцию их в брыжеечные ЛУ и нивелирует возрастные изменения в синтезе цитокинов в селезенке. Содержание фолатов в питании должно быть выше у пожилых людей для поддержания функций иммунитета [53].

Существуют многофакторные взаимодействия между гормонами щитовидной железы и иммунной системой в процессе старения. В эксперименте тироксин (0,2; 1 и 5 мкг) подкожно вводили мышам BALB/c (старше 18 месяцев) в течение 30 дней. Это сопровождалось значительным подъемом уровня сывороточного тироксина, общего количества лейкоцитов периферической крови, общего числа клеток в тимусе, селезенке, периферических и брыжеечных ЛУ, а также в костном мозге. Кроме этого, тироксин вызвал резкое увеличение содержания клеток в перитонеальном экссудате и небольшое возрастание фагоцитарной активности макрофагов из этого экссудата. Также тироксин способствовал выраженному усилению клеточных реакций, связанных с формированием розеток и бляшек. *In vitro* добавление тироксина 0,001; 0,005 или 0,025 мкг на лунку существенно потенцирует способность спленоцитов от старых мышей к пролиферации в присутствии Конкалавина-А. Гистологическое исследование тимуса после воздействия тироксином показало расширение коркового вещества с восстановле-

нием популяции незрелых тимоцитов. Сделано заключение, что гормоны щитовидной железы могут быть вовлечены в возрастное снижение иммунной активности, и что тироксин в состоянии восстановить иммунную эффективность [54].

С возрастом меняется и симпатическая иннервация лимфоидных органов, в частности, тимуса, селезенки и брыжеечных ЛУ. Симпатическая норадренергическая иннервация и уровень норэпинефрина возрастают при старении в тимусе, но уменьшаются в селезенке и мезентериальных ЛУ самок крыс Fischer 344 (3; 8-9; 24-25 и 30-31 месяцев). Это сопровождалось заметным сокращением активности естественных киллерных клеток, продукции IL-2 и IFN- γ , пролиферации Т- и В-клеток. У животных 8-9 месяцев уровень норэпинефрина и продукция IFN- γ в области ворот селезенки не менялись, в то время как в хвосте органа концентрация норэпинефрина и секреция IL-2 были уменьшены [8].

Небольшое число публикаций, посвященных такой важной теме, как различные гормональные влияния на процессы возрастной динамики функций иммунных и лимфоидных органов, однозначно свидетельствует о необходимости продолжения этого направления научных изысканий. Не исключено, что посредством изменения деятельности эндокринных органов станет возможным воздействие на процессы старения как системы иммунитета, так и всего организма в целом.

Гендерные особенности строения и функций лимфатической системы. Также считаем необходимым отметить изменяющиеся с возрастом некоторые половые различия морфологии и функций органов иммунной системы.

Существуют некоторые половые различия в конструкции соединительнотканного остова ЛУ. Общее количество соединительной ткани в ЛУ мужчин на 2-3% больше, чем у женщин, но у женщин больше жировой ткани [30]. Приводятся результаты исследований, что половой диморфизм проявляется как колебания абсолютного числа и размера самих ЛУ, так и соотношения и степени развития их структурных компонентов [55]. Имеется сообщение, что в лимфоидных структурах аппендикса мужчин герминативных центров несколько больше, чем у женщин [56].

Методом полихромной интерстициальной инъекции массы Герота в слизистую оболочку гортани с последующим анатомическим препарированием внеорганных лимфатических сосудов и ЛУ исследованы ткани 21 женщины и 23 мужчин, умерших в возрасте от 17 лет до 91 года и не имевших к моменту смерти патологических изменений в органах дыхания. Среднее число экстраларингеальных лимфатических сосудов было минимальным в старческом возрасте, их

содержание было асимметрично в 70,5% случаях, в 30,6% наблюдениях преобладала левосторонняя асимметрия. Также отмечена половая асимметрия: у мужчин значительное снижение численности лимфатических сосудов происходит от подросткового до старческого периода, тогда как величина значения этого показателя у лиц женского пола имеет тенденцию к росту во 2-м зрелом периоде [12].

В процессе изучения морфологии десны было найдено, что между здоровыми мужчинами и женщинами достоверные различия в структурной организации десны отсутствуют, также как между пациентами различного пола с периодонтитом. Однако было отмечено более быстрое нарастание изменений тканей слизистой оболочки десны по мере увеличения возраста у мужчин, что может быть связано с половыми различиями образа жизни: курение, крепкие спиртные напитки, твердая, горячая и острая пища и т.п. Такие особенности могут приводить к более частым и глубоким травмам слизистой оболочки с последующим формированием в ней рубцов, что в дальнейшем реализуется в сокращение числа и размеров лимфатических сосудов. Следует учитывать и гормональные различия между мужчинами и женщинами [57].

У крыс (возраст 2; 6; 12; 14; 18; 22 и 24 месяца) обоего пола с возрастом в подмышечных ЛУ и селезенке обнаружено снижение хемотаксиса лимфоцитов, пролиферации Т-клеток в ответ на воздействие митогеном Конкалавином-А, синтеза IL-2 и активности естественных киллерных клеток. Причем, были получены данные, что иммунная система работает более активно у особей женского пола, чем у самцов соответствующего возраста. Также было обнаружено, что у самцов в 12 месяцев эффективность иммунитета подобна таковой у овариэктомированных самок [3].

Воздействие некоторых загрязнителей внешней среды может вызвать различные реакции органов иммунной системы, выраженность некоторых из них может быть связана с полом. У потомства мышей C57BL/6, которые получали во время беременности перорально 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, на 24 неделе после родов обнаружено снижение веса тимуса и процента CD4+CD8+ тимоцитов, относительное содержание CD4+CD8- тимоцитов увеличилось. У самцов сократилось число CD4-CD8+ Т-клеток, а увеличилось V β 3+ и V β 17a+ Т-лимфоцитов селезенки. Также у самцов был более высоким процент костномозговых CD24-B220+ предшественников В-лимфоцитов. Титры антител к dsDNA, ssDNA и кардиолипину имели тенденцию к увеличению у обоих полов [58].

На две иммунологически различные

линии мышей C57BL/6 и SNF(1) в середине срока беременности воздействовали 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Число аутореактивных V β +CD4+17a и V β +D3+ T-лимфоцитов увеличилось у потомства мышей C57BL/6 в возрасте 24 недель, больше у самок, чем у самцов. Уровень IFN- γ стал выше у самок, тогда как IL-10 – у самцов. Кроме того, в В-клетках костного мозга и селезенки присутствовали фенотипические изменения, и была увеличена концентрация циркулирующих антител. В потомстве SNF(1) также было обнаружено увеличение численности периферических V β + клеток, секреции IFN- γ у самок и рост продукции аутоантител у обоих полов. В почках самцов обеих линий диагностированы депозиты из связанных с антигеном IgG и комплемента, что может свидетельствовать о начале аутоиммунного процесса [59].

Продукция IL-2 и IL-4 тимоцитами и лимфоцитами селезенки и аксиллярных ЛУ мышей в ответ на воздействие твердыми частицами, адсорбированными из воздуха, зависела от способа воздействия, возраста и пола животных. Гиперпродукция IL-2 при длительной экспозиции была отмечена независимо от пола, но повышение секреции IL-4 наблюдали только у самцов [60].

Гендерные различия морфологии и функций лимфоидных органов могут быть обусловлены половыми особенностями образа жизни, что у мужчин может приводить к более частым и выраженным воздействиям на заинтересованные ткани, развитию их склероза и соответствующим реакциям органов и систем защиты организма на повреждение и присутствие антигенов. У животных, в первую очередь, следует учитывать и гормональные отличия между особями разного пола.

Заключение. Таким образом, многочисленные и часто противоречивые результаты исследований указывают на то, что механизм повышенной восприимчивости к болезням в старости не имеет удовлетворительного объяснения до настоящего времени. Вместе с этим можно заключить, что в литературе практически полностью отсутствуют сравнительные данные о влиянии хирургических операций и травм на состояние лимфоидных органов у больных разных возрастных групп. Было найдено только 1 сообщение с результатами исследования ЛУ пациентов различного возраста после переломов нижних конечностей. При этом не было обнаружено корреляции между возрастом пациентов, продолжительностью репарации, объемом хирургических вмешательств и состоянием регионарных ЛУ. Авторы сначала сообщают, что ЛУ в значительной степени реагируют на переломы, но далее делают вывод об отсутствии клинических проявлений таких реакций. По мнению этих исследователей, ткани области перелома явля-

ются доминирующим источником сигналов для ЛУ и, вследствие этого, маскируется возрастная динамика данных органов [53]. Однако, именно ЛУ являются маркером выраженности воспалительного процесса в регионе, по их изменениям можно точно оценивать результативность проведения тех или иных лечебных мероприятий, предсказывать развитие многих осложнений, а, значит, и успешно принимать меры по их профилактике. Все это особенно важно и актуально в свете постоянного подъема среднего возраста населения, увеличения продолжительности жизни человеческой популяции и усиления хирургической активности у больных пожилого и преклонного возраста.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Baeza I., Alvarado C., Ariznavarreta C. et al. Effect of growth hormone treatment on lymphocyte functions in old male rats // *Neuroimmunomodulation*. 2008. Vol. 15. № 4-6. P. 279-284.
2. Dunn-Walters D.K., Banerjee M., Mehr R. Effects of age on antibody affinity maturation // *Biochem. Soc. Trans.* 2003. Vol. 31. № 2. P. 447-448.
3. Fuente de la M., Baeza I., Guayerbas N. et al. Changes with ageing in several leukocyte functions of male and female rats // *Biogerontology*. 2004. Vol. 5. № 6. P. 389-400.
4. Gillette R.W., Fox A. Changes with age in the homing properties and mitogen responses of lymphocytes from normal and leukemia-prone mice // *Cell. Immunol.* 1980. Vol. 51. № 1. P. 32-41.
5. Humphreys N.E., Grecis R.K. Effects of ageing on the immunoregulation of parasitic infection // *Infect. Immun.* 2002. Vol. 70. № 9. P. 5148-5157.
6. Kolar G.R., Mehta D., Wilson P.C., Capra J.D. Diversity of the Ig repertoire is maintained with age in spite of reduced germinal centre cells in human tonsil lymphoid tissue // *Scand. J. Immunol.* 2006. Vol. 64. № 3. P. 314-324.
7. Linterman M.A. How T follicular helper cells and the germinal centre response change with age // *Immunol. Cell. Biol.* 2014. Vol. 92. № 1. P. 72-79.
8. ThyagaRajan S., Madden K.S., Teruya B. et al. Age-associated alterations in sympathetic noradrenergic innervation of primary and secondary lymphoid organs in female Fischer 344 rats // *J. Neuroimmunol.* 2011. Vol. 233. № 1-2. P. 54-64.
9. Xu Y.P., Qi R.Q., Chen W. et al. Aging affects epidermal Langerhans cell development and function and alters their miRNA gene expression profile // *Aging (Albany NY)*. 2012. Vol. 4. № 11. P. 742-754.
10. Yung R., Mo R., Grolleau-Julius A., Hoeltzel M. The effect of aging and caloric restriction on murine CD8+ T cell chemokine receptor gene expression // *Immun. Ageing*. 2007. Vol. 4. P. 8.
11. Майбородин И.В., Майбородина В.И., Бабаянц Е.В. и др. Некоторые особенности изменений под-

- мышечных лимфатических узлов без метастазов после химиотерапии при раке молочной железы // *Антибиотики и химиотерапия*. 2009. Т. 54. № 9-10. С. 42-47.
12. Сергей О.И. Внеорганные лимфатические сосуды гортани в постнатальном онтогенезе // *Морфология*. 1998. Т. 114. № 5. С. 78-80.
13. Ahmadi O., McCall J.L., Stringer M.D. Does senescence affect lymph node number and morphology? A systematic review // *ANZ J. Surg.* 2013. Vol. 83. № 9. P. 612-618.
14. Hadamitzky C., Spohr H., Debertain A.S. et al. Age-dependent histoarchitectural changes in human lymph nodes: an underestimated process with clinical relevance? // *J. Anat.* 2010. Vol. 216. № 5. P. 556-562.
15. Kandeel A.A., Ahmed Younes J., Mohamed Zaher A. Significance of popliteal lymph nodes visualization during radionuclide lymphoscintigraphy for lower limb lymphedema // *Indian J. Nucl. Med.* 2013. Vol. 28. № 3. P. 134-137.
16. Vered M., Schiby G., Schnaiderman-Shapiro A. et al. Key architectural changes in tumor-negative lymph nodes from metastatic-free oral cancer patients are valuable prognostic factors // *Clin. Exp. Metastasis*. 2014. Vol. 31. № 3. P. 327-338.
17. Hunnam J.C., Wilson P.R., Heuer C. et al. Sensitivity, specificity and level of agreement of meat inspector detection of abnormal lymph nodes of farmed deer (*Cervus elaphus*) in New Zealand // *NZ Vet. J.* 2013. Vol. 61. № 3. P. 141-146.
18. Andrew W. Age changes in the deep cervical lymph nodes of 100 Wistar Institute rats // *Anat. Rec.* 1947. Vol. 97. № 3. P. 318.
19. Andrew W., Andrew N.V. Age changes in the deep cervical lymph nodes of 100 Wistar Institute rats // *Am. J. Anat.* 1948. Vol. 82. № 1. P. 105-165.
20. Denz F.A. Age changes in lymph nodes // *J. Pathol. Bacteriol.* 1947. Vol. 59. № 4. P. 575-591.
21. Жданов Д.А. Регионарные особенности и возрастные изменения конструкции лимфатических узлов человека // *Арх. анат. гистол. эмбриол.* 1968. Т. 55. № 8. С. 3-8.
22. Жданов Д.А. Регионарные особенности и возрастные изменения конструкции и цитоархитектоники лимфатических узлов человека // *Архив патологии*. 1970. № 3. С. 14-23.
23. Hwang Y.C., Sugimura M., Otaishi N., Kudo N. Structural and cellular changes in the lymph nodes of young mice // *Jpn. J. Vet. Res.* 1968. Vol. 16. № 2. P. 49-64.
24. Meneghelli V. On the different structure of the lymphatic tissues and ground substance of the superficial and deep lymph nodes in humans, with special reference to the changes caused by age // *Acta Anat. (Basel)*. 1961. Vol. 47. P. 164-182.
25. Булгакова Л.И. Клеточный состав глубоких шейных и верхушечных подмышечных лимфатических узлов у человека в зрелом и пожилом возрасте // *Арх. анат. гистол. эмбриол.* 1975. Т. 69. № 11. С. 56-60.
26. Jurina S.A. The cellular content of different structural components in the regional lymph nodes of the man in different age groups // *Anat. Anz.* 1977. Vol. 141. № 4. P. 313-330.
27. Lazard L., Jenewein B., Wolf A.M. et al. Age-related loss of naive T cells and dysregulation of T-cell/B-cell interactions in human lymph nodes // *Immunology*. 2005. Vol. 114. № 1. P. 37-43.
28. Beregi E., Bíró J., Regius O. Age-related changes in the lymphocytes as a model of aging // *Morphol. Igazságügyi Orv. Sz.* 1981. Vol. 21. № 3. P. 183-187.
29. Заболотская Н.В. Ультразвуковая томография при заболеваниях лимфатической системы // *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии*. 1993. №2. С. 133-142.
30. Сапин М.П. Анатомия соединительнотканного остова лимфатических узлов взрослого человека // *Арх. анат. гистол. эмбриол.* 1977. Т. 72. № 4. С. 58-65.
31. Сапин М.П., Борзяк Э.И., Махмудов З.А. Анатомия и топография брыжеечных лимфатических узлов взрослого человека // *Арх. анат. гистол. эмбриол.* 1980. Т. 78. № 4. С. 60-64.
32. Ogura I., Kaneda T., Kato M. et al. MR study of lateral retropharyngeal lymph nodes at different ages // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2004. Vol. 98. № 3. P. 355-358.
33. Giovagnorio F., Drudi F.M., Fanelli G. et al. Fatty changes as a misleading factor in the evaluation with ultrasound of superficial lymph nodes // *Ultrasound Med. Biol.* 2005. Vol. 31. № 8. P. 1017-1022.
34. Szczesny G., Olszewski W.L., Gorecki A. Lymphoscintigraphic monitoring of the lower limb lymphatic system response to bone fracture and healing // *Lymphat. Res. Biol.* 2005. Vol. 3. № 3. P. 137-145.
35. Горчакова О.В., Горчаков В.Н. Структурно-функциональные особенности паховых лимфатических узлов и лимфотока при старении // *Морфология*. 2013. Т. 144. № 4. С. 25-29.
36. Röpke C. Age-related changes in numbers of newly-formed and long-lived small lymphocytes of normal and nude Balb/c mice // *Exp. Gerontol.* 1977. Vol. 12. № 3-4. P. 153-158.
37. Edit B., Judit K., Dezső S. Immunofluorescence and immunoelectron microscopic study of changes occurring in secondary reaction of popliteal lymph nodes in young and old rats // *Morphol. Igazságügyi Orv. Sz.* 1976. Vol. 16. № 3. P. 161-167.
38. Кутырев И.А., Ламажапова Г.П., Жамсаранова С.Д. Структурная организация брыжеечных лимфатических узлов байкальской нерпы *pusa sibirica gmel.* в постнатальном онтогенезе // *Известия*

- Росс. акад. наук. Сер. биол. 2008. № 4. С. 453-458.
39. Höpken U.E., Wengner A.M., Loddenkemper C. et al. CCR7 deficiency causes ectopic lymphoid neogenesis and disturbed mucosal tissue integrity // *Blood*. 2007. Vol. 109. № 3. P. 886-895.
40. Kay M.M. Effect of age on T cell differentiation // *Fed. Proc.* 1978. Vol. 37. № 5. P. 1241-1244.
41. Xiao S., Zhang X., Mann K.K. et al. Changes in sensitivity of peripheral lymphocytes of autoimmune gld mice to FasL-mediated apoptosis reveal a mechanism for the preferential deletion of CD4-CD8-B220+ T cells // *Int. Immunol.* 2004. Vol. 16. № 5. P. 759-66.
42. Popp D.M. Qualitative changes in immunocompetent cells with age: reduced sensitivity to cortisone acetate // *Mech. Ageing Dev.* 1977. Vol. 6. № 5. P. 355-362.
43. Scher I., Sharrow S.O., Wistar R. Jr. et al. B-lymphocyte heterogeneity: ontogenetic development and organ distribution of B-lymphocyte populations defined by their density of surface immunoglobulin // *J. Exp. Med.* 1976. Vol. 144. № 2. P. 494-506.
44. Twohig J.P., Pappworth I.Y., Sivasankar B. et al. Defective B cell ontogeny and humoral immune response in mice prematurely expressing human complement receptor 2 (CR2, CD21) is similar to that seen in aging wild type mice // *Mol. Immunol.* 2009. Vol. 46. № 10. P. 2002-2013.
45. Zheng B., Switzer K., Marinova E. et al. Correction of age-associated deficiency in germinal center response by immunization with immune complexes // *Clin. Immunol.* 2007. Vol. 124. № 2. P. 131-137.
46. Joncourt F., Bettens F., Kristensen F., Weck de A.L. Age-related changes of mitogen responsiveness in different lymphoid organs from outbred NMRI mice // *Immunobiology.* 1981. Vol. 158. № 5. P. 439-449.
47. Meredith P., Tittor W., DeLima M.G., Walford R.L. Age-related changes in the cellular immune response of lymph node and thymus cells in long-lived mice // *Cell. Immunol.* 1975. Vol. 18. № 2. P. 324-330.
48. Aydar Y., Balogh P., Tew J.G., Szakal A.K. Age-related depression of FDC accessory functions and CD21 ligand-mediated repair of co-stimulation // *Eur. J. Immunol.* 2002. Vol. 32. № 10. P. 2817-2826.
49. Aydar Y., Balogh P., Tew J.G., Szakal A.K. Follicular dendritic cells in aging, a "bottle-neck" in the humoral immune response // *Ageing Res. Rev.* 2004. Vol. 3. № 1. P. 15-29.
50. Gardner J.K., Mamotte C.D., McGonigle T. et al. Lipid-laden partially-activated plasmacytoid and CD4(-)CD8α(+) dendritic cells accumulate in tissues in elderly mice // *Immun. Ageing.* 2014. Vol. 11. P. 11.
51. Азнаурян А.В., Бакшинян М.З., Акопджанян Е.С. и др. Возрастные особенности лимфоидных клеток при антигенной стимуляции // *Арх. анат. гистол. эмбриол.* 1981. Т. 81. № 9. С. 92-98.
52. Smaniotto S., Mendes-da-Cruz D.A., Carvalho Pinto C.E. et al. Combined role of extracellular matrix and chemokines on peripheral lymphocyte migration in growth hormone transgenic mice // *Brain. Behav. Immun.* 2010. Vol. 24. № 3. P. 451-461.
53. Field C.J., Aerde van A., Drager K.L. et al. Dietary folate improves age-related decreases in lymphocyte function // *J. Nutr. Biochem.* 2006. Vol. 17. № 1. P. 37-44.
54. El-Shaikh K.A., Gabry M.S., Othman G.A. Recovery of age-dependent immunological deterioration in old mice by thyroxine treatment // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl)*. 2006. Vol. 90. № 5-6. P. 244-254.
55. Русских Т.Л. Макроскопическое строение нижних трахеобронхиальных лимфатических узлов гамадрилов *Pario hamadrias* // *Арх. анат. гистол. эмбриол.* 1981. Т. 81. № 9. С. 84-88.
56. Rahman M.M., Sultana S.Z., Mannan S. et al. Histomorphological study of germinal centre of vermiform appendix in Bangladeshi cadaver // *Mymensingh Med. J.* 2013. Vol. 22. № 1. P. 31-36.
57. Майбородин И.В., Гаврилова В.В., Колмакова И.А. и др. Возрастно-половые особенности тканей десны в норме и при хроническом верхушечном периодонтите // *Стоматология.* 2009. Т. 88. № 2. С. 29-33.
58. Mustafa A., Holladay S.D., Goff M. et al. An enhanced postnatal autoimmune profile in 24 week-old C57BL/6 mice developmentally exposed to TCDD // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2008. Vol. 232. № 1. P. 51-59.
59. Holladay S.D., Mustafa A., Gogal R.M. Jr. Prenatal TCDD in mice increases adult autoimmunity // *Reprod. Toxicol.* 2011. Vol. 31. № 3. P. 312-318.
60. Drela N., Zesko I., Biernat P. Cytokines production is altered in mice exposed to airborne suspended matter // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2002. Vol. 24. № 3. P. 497-525.

Авторская справка:

1. Майбородин Игорь Валентинович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории стволовой клетки, 630090, г. Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 8, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Телефон +7-913-753-0767. E-mail: imai@mail.ru

2. Агзаев Магомед Кюраевич, аспирант лаборатории стволовой клетки, 630090, г. Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 8, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Телефон +7-903-932-9596. E-mail: agzaev555@mail.ru

3. Рагимова Тамила Микаиловна, к.м.н., докторант лаборатории стволовой клетки, 630090, г. Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 8, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Телефон +7-913-916-0720. E-mail: tamila.mail@mail.ru

4. Майбородин Игорь Игоревич, к.м.н., научный сотрудник лаборатории клинической морфологии, гастроэнтерологии и гепатологии. 630117, г. Новосибирск, ул. акад. Тимакова, 2, Институт молекулярной патологии и патоморфологии. Телефон +42-0773-499-233. E-mail: m.i.igor@bk.ru

5. Машак Светлана Владимировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры гистологии, 630092, г. Новосибирск, Красный пр., 52, Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Телефон +7-913-710-5205.