ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТКАНЕВОЙ СТРУКТУРЫ И КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ТИМУСА ЧЕЛОВЕКА

Ерофеева Л.М.

Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Россия, Московский филиал Медицинского университета РЕАВИЗ, Москва, Россия, e-mail: gystology@mail.ru

THE AGE CHANGES OF THE TISSUE STRUCTURE AND THE CELLULAR COMPOSITION OF THE HUMAN THYMUS

Erofeeva LM

Research Institute of the Human Morphology, Moscow Branch of Medical University REAVIZ, Moscow, Russia, e-mail: gystology@mail.ru

Для цитирования:

Ерофеева Л.М. Возрастные особенности тканевой структуры и клеточного состава тимуса человека// Морфологические ведомости.- 2017.- Том 25.- № 2.- С. 21-26. https://doi.org/10.20340/mv-mn.17(25).02.03

For the citation:

Erofeeva LM. The age changes of the tissue structure and the cellular composition of the human thymus. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological Newsletter. 2017 Jun 30;25(2):21-26. https://doi.org/10.20340/mv-mn.17(25).02.03

Резюме. С использованием гистологических, морфометрических и иммуногистохимических методов установлено, что возрастные преобразования тканевой структуры тимуса характеризуются развитием волокнистой соединительной и жировой ткани в корковых перегородках, что приводит к фрагментации коркового вещества, а затем к разобщению фрагментов коркового и мозгового вещества. Наибольшее прогрессирование процессов инволюции в тимусе отмечается в течение второго зрелого возрастного периода от 36 до 60 лет. У людей пожилого и старческого возраста остаются небольшие островки паренхимы без дифференцировки на корковое и мозговое вещество, окруженные жировой тканью. В процессе возрастной инволюции уменьшается содержание лимфоцитов, снижается их митотическая активность и уменьшается доля клеток, способных к пролиферации как в корковом, так и в мозговом веществе. Это, по-видимому, обусловлено как отсутствием притока в тимус костномозговых предшественников, так и уменьшением количества эпителиальных ретикулярных клеток, создающих микроокружение для Т-лимфоцитов. Возрастные изменения сопровождаются уменьшением количества тимусных телец, среди которых возрастает доля зрелых форм. В тимусе людей старческого возрастного периода тимусные тельца не обнаруживаются. Скорость процессов возрастной инволюции носит индивидуальный характер и варьирует в широких пределах, что согласуется с продолжительностью жизни людей.

Ключевые слова: ***тимус, иммуноморфология, клеточный состав, возрастная инволюция***

Summary. With the use of histological, morphometric and immunohistochemically methods, it is established that the age transformations of the tissue structure of the thymus are characterized by the development of fibrous connective and adipose tissue in cortical partitions, which leads to fragmentation of the cortex, and then to the disjunction of fragments of the cortical substance and the marrow substance. The greatest progression of the processes of involution in the thymus is noted during the second mature age period from 36 to 60 years. In old and elderly people remain small islands of parenchyma without differentiation into cortical and brain matter, surrounded by fat tissue. In the process of age-related involution, the lymphocyte count decreases, their mitotic activity decreases, and the proportion of cells capable of proliferation decreases, both in cortical and in brain substance. This, apparently, is due to both a lack of inflow into the thymus of the marrow progenitors, and a decrease in the number of epithelial reticular cells creating a microenvironment for T-lymphocytes. Age changes are accompanied by a decrease in the number of thymic bodies, among which the share of mature forms increases. In the thymus of people of the senile age, thymic bodies are not found. The rate of processes of age involution is individual and varies widely, which is consistent with the life expectancy of people.

Key words: ***thymus, immunomorphology, cell composition, age involution***

Введение. Наметившаяся в последние десятилетия в экономически развитых странах тенденция к старению населения в связи с увеличением средней продолжительности жизни до 85 лет среди женщин и до 80 лет среди мужчин требует разработки новых профилактических и лечебных технологий с целью снижения уровня заболеваемости и продления периода активной трудоспособности. Одной из важнейших при этом проблем является определение биологического возраста по состоянию систем гомеостаза, клеточных и молекулярных сдвигов, определяющих темпы старения и разработка на этой основе индивидуальных подходов к профилактике преждевременного старения. Установлено, что при физиологическом старении у человека нарушаются регуляторные механизмы гомеостатических систем и уменьшается степень сбалансированности адаптационно-приспособительных реакций [1]. Органы иммунной системы, наряду с эндокринной и нервной системами, являются своеобразными биологическими часами, контролирующими репродуктивный, адаптационный и энергетический гомеостазы, и определяют биологический возраст человека. В свою очередь, возрастные изменения в этих видах гомеостаза вносят определенный вклад в функционирование самой иммунной системы. Несмотря на то, что достигнуты определённые результаты в изучении возрастных изменений функций иммунокомпетентных клеток, органы иммунной системы, продуцирующие эти клетки и осуществляющие очистку крови и лимфы от чужеродных агентов, у людей старших возрастных групп изучены недостаточно [2-4]. Более того, до настоящего времени нет удовлетворительного объяснения механизма повышенной восприимчивости к болезням людей преклонного возраста [5]. В связи с этим представляет интерес изучение особенностей морфологии органов иммунной системы и, в первую очередь, тимуса, продуцирующего Т-лимфоциты – клетки, осуществляющие и регулирующие иммунные реакции и гомеостаз в стареющем организме.

Цель исследования - изучить количественные параметры тканевой структуры и клеточного состава функциональных зон тимуса у практически здоровых людей старших возрастных групп от 1-го зрелого периода до старческого.

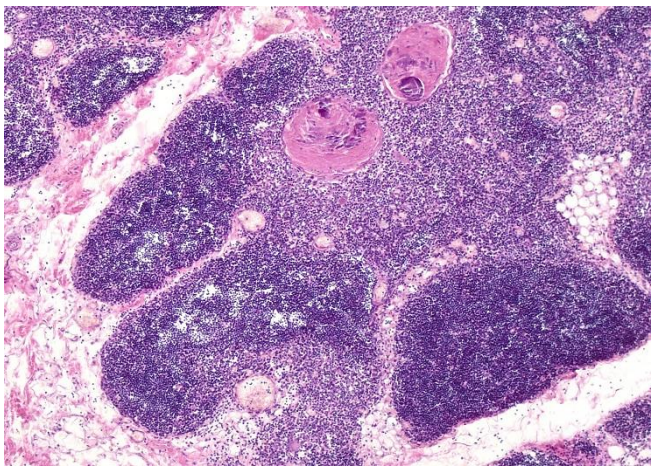
Материалы и методы исследования. Материалом для исследований послужили образцы тканей тимуса, взятые во время аутопсии 34 трупов людей (24 мужчин и 10 женщин), погибших в результате несчастных случаев и (или) скоропостижно скончавшихся в результате сердечно-сосудистой недостаточности. Материал получен в отделении судебно-медицинской экспертизы № 2 при Российском национальном медицинском университете им. Н.И. Пирогова (Москва) 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). Распределение материала по группам приведено в таблице 1. Материал был распределен по группам, согласно возрастной периодизации В.В. Бунака: 1-й зрелый возраст (21-35 лет), 2-й зрелый (36-55 лет женщины, 36-60 лет мужчины), пожилой (56-74 лет женщины, 60-74 лет мужчины) и старческий возраст (75-90 лет) [6]. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине с последующей спиртовой проводкой и заливкой в парафин по стандартной гистологической методике. Гистологические срезы толщиной 6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, азуром-II-эозином, по методу Ван-Гизон. Белки Ki67 и PCNA выявляли непрямым иммунопероксидазным иммуногистохимическим методом. Для иммунофенотипирования использовали мышиные моноклональные антитела фирмы Vision Bio Systems Novocastra (Великобритания) и пероксидазную систему Novocastra Peroxidase Detection System производства «LeicaMicrosystems» (Германия), включающую вторичные универсальные биотинилированные антитела и стрептавидин-пероксидазный комплекс. Визуализация реакции осуществлялась DAB-хромогеном. Докраску ядер проводили гематоксилином. Подсчитывали абсолютное количество различных клеточных форм на условной единице площади гистологического среза (1 мм²) в структурно-функциональных компартментах тимуса (подкапсульная зона, глубокие слои коркового вещества, мозговое вещество). Подсчитывали все клетки лимфоидного ряда, стромы, гранулоцитарные лейкоциты, макрофаги, клетки в состоянии митоза и клетки в состоянии деструкции. Относительное содержание клеточных форм выражали в %. Подсчет клеток проводили с помощью микроскопа Leica DM 2500 (Германия) при увеличении окуляра x10 и объектива x100 под масляной иммерсией. Для подсчета клеток использовали 25-узловую сетку (с шагом 10 мкм), встроенную в окуляр микроскопа. Вариационно-статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Значимыми считали различия, если порог вероятности ошибочного прогноза был менее 0,05.

Распределение исследованного материала по возрастным группам

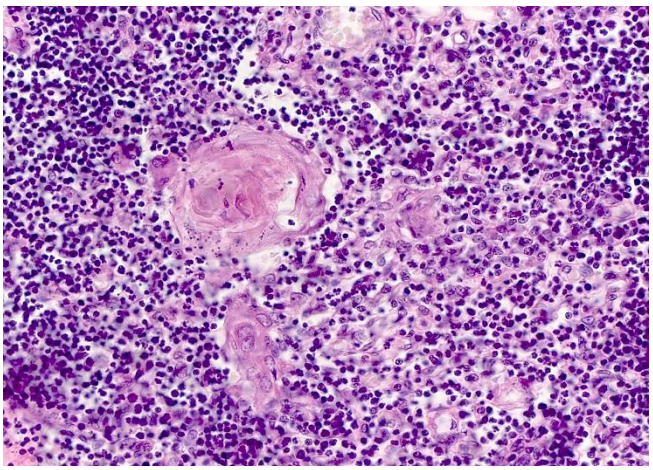
Возрастной период	Средний возраст (лет)	Размах (min – max)	Количество наблюдений
1 зрелый	29±4	24-35	10
2 зрелый	51±7	37-60	7
пожилой	65±5	60-73	13
старческий	80±5	76-86	4
всего:			34

Результаты исследования и обсуждение. Гистологическая структура тимуса у людей 1-го зрелого возраста претерпевает значительные изменения, которые можно характеризовать как возрастную инволюцию органа. Ранее нами было показано, что первые признаки возрастной инволюции в тимусе, такие как разрастания жировой ткани в междольковых перегородках, стирание кортико-медуллярной границы, снижение митотической активности клеток и уменьшение числа лимфоцитов в корковом веществе, появляются у детей во втором детском возрастном периоде [7]. При этом в мозговом веществе тимуса, наоборот, была отмечена активизация пролиферативных процессов. В тимусе людей 1-го зрелого возраста наблюдаются дольки с выраженной фрагментацией коркового вещества (рис. 1-а), однако встречаются и дольки, имеющие нормальную гистологическую структуру. Корковые перегородки расширены, волокна образующей их соединительной ткани разделены, в ней много жировых клеток. Такая фрагментация коркового вещества в результате развития волокнистой соединительной и жировой тканей в корковых перегородках продемонстрирована также в подростковом и юношеском возрасте [8]. В тимусе людей 1-го зрелого возраста наблюдается расширение просветов и полнокровие кровеносных сосудов. Следует отметить, что жировая ткань заполняет также и внутридольковые периваскулярные пространства и внедряется по ним в мозговое вещество. В результате корковое вещество отделяется от мозгового в виде изолированных фрагментов. Нередко корковое вещество сгруппировано в виде узелков, мозговое вещество преобладает над корковым по площади. Уменьшение корково-мозгового индекса отмечается по некоторым данным также и в подростковом возрасте [8]. В мозговом веществе определяется более густая сеть кровеносных сосудов, чем в корковом, встречаются тяжи клеток фибробластического ряда. На ряде срезов в области кортико-медуллярной границы наблюдаются участки опустошенной стромы из эпителиальных ретикулярных клеток в виде их пластов. В мозговом веществе встречаются многочисленные тимусные тельца с оксифильным гомогенным содержимым, инфильтрированные лимфоцитами. Существует предположение, что тимусные тельца участвуют в позитивной и негативной Т-клеточной селекции и способны уничтожать аутоиммунные клоны Т-лимфоцитов путем их фагоцитоза и дальнейшего лизиса [9-12]. Количество тимусных телец в дольке колеблется от 1 до 17, из них более 60% находится в зрелой стадии, примерно 40% - в созревающей, 2% составляют формирующиеся тимусные тельца. Размеры телец варьируют в пределах от 10-20 мкм до 200 мкм, наиболее крупные инкапсулированные формы телец достигают 500 мкм в диаметре (рис. 1-б).

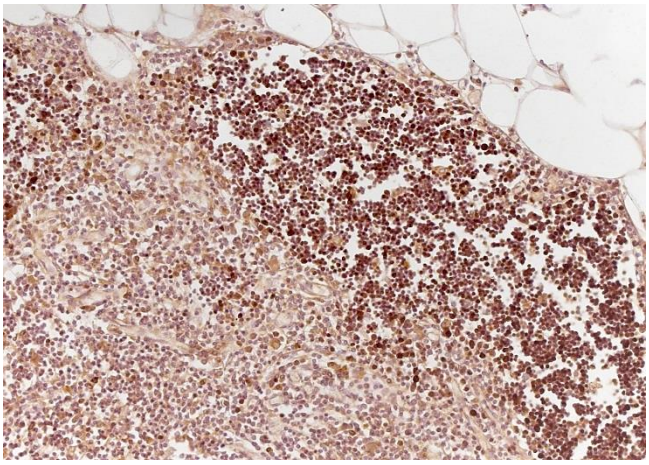
Несмотря на выраженные процессы жирового перерождения органа, клеточный состав его структурных компонентов изменяется незначительно. Абсолютное количество клеток на единицу площади среза достаточно велико: в подкапсульной зоне – 71,4±0,2 клетки, в корковом веществе – 78,0±7,2 клетки и в мозговом веществе - 51,3±2,5 клетки. Из них более 60% приходится на малые лимфоциты, более 10% - на средние лимфоциты. Достаточно значительным является содержание малодифференцированных клеток, бластных клеток и больших лимфоцитов: 3,08±0,42% - в подкапсульной зоне, 2,79±0,57% - в корковом веществе и 1,37±0,26% - в мозговом веществе. Однако уровень митотической активности клеток в корковом веществе в целом не превышает 1%, в мозговом веществе составляет всего 0,2%.



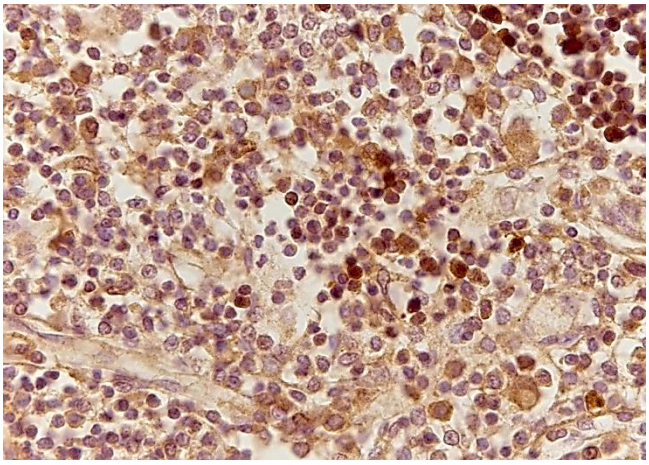
1-а



1-б

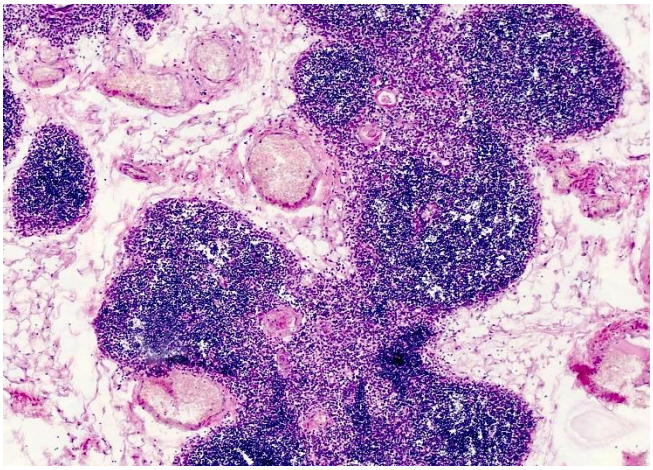


1-в

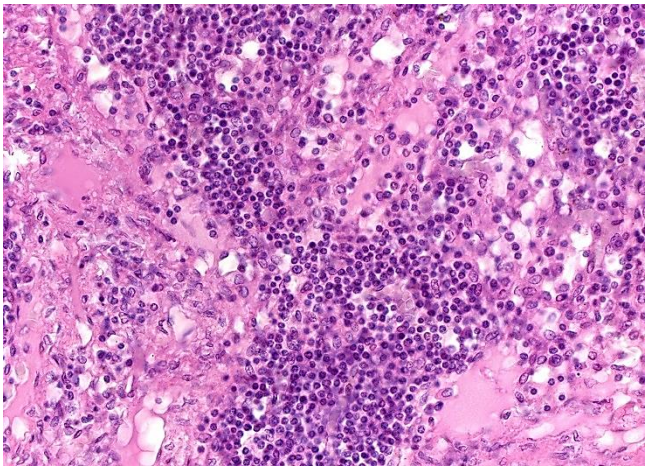


1-г

Рис. 1. Тимус мужчины 26 лет; а - фрагментация коркового вещества, в мозговом веществе гигантские инкапсулированные тимусные тельца; б - тимусные тельца на разных стадиях зрелости; в, г – PCNA-положительные клетки в корковом (в) и мозговом (г) веществе тимуса (маркер реакции – коричневого цвета). Окраска а, б - гематоксилином и эозином, в, г – иммуногистохимическая реакция на антитела к PCNA, докраска ядер гематоксилином. Ув.: а, в - х100; б х400; г - х650.



2-а



2-б

Рис. 2. Тимус мужчины 50 лет. Долька с чётко определяющейся кортико-медуллярной границей, широкие корковые перегородки с жировой тканью (а), врастание волокнистой соединительной и жировой ткани в дольку тимуса (б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: а - х100; б – х400.

При окрашивании гистологических срезов иммуногистохимическими методами наибольшее количество PCNA-позитивных клеток также выявлено в корковом веществе (рис. 1-в, 1-г), число Ki67+-клеток незначительно. В этом возрастном периоде отмечается высокий уровень деструктивных процессов в тимусе, количество разрушенных клеток составляет в подкапсульной зоне – 3,36±0,27%, в корковом веществе – 6,16±2,87% и в мозговом веществе – 8,56±3,73%. В периваскулярных зонах выявляются плазматические клетки и эозинофильные лейкоциты.

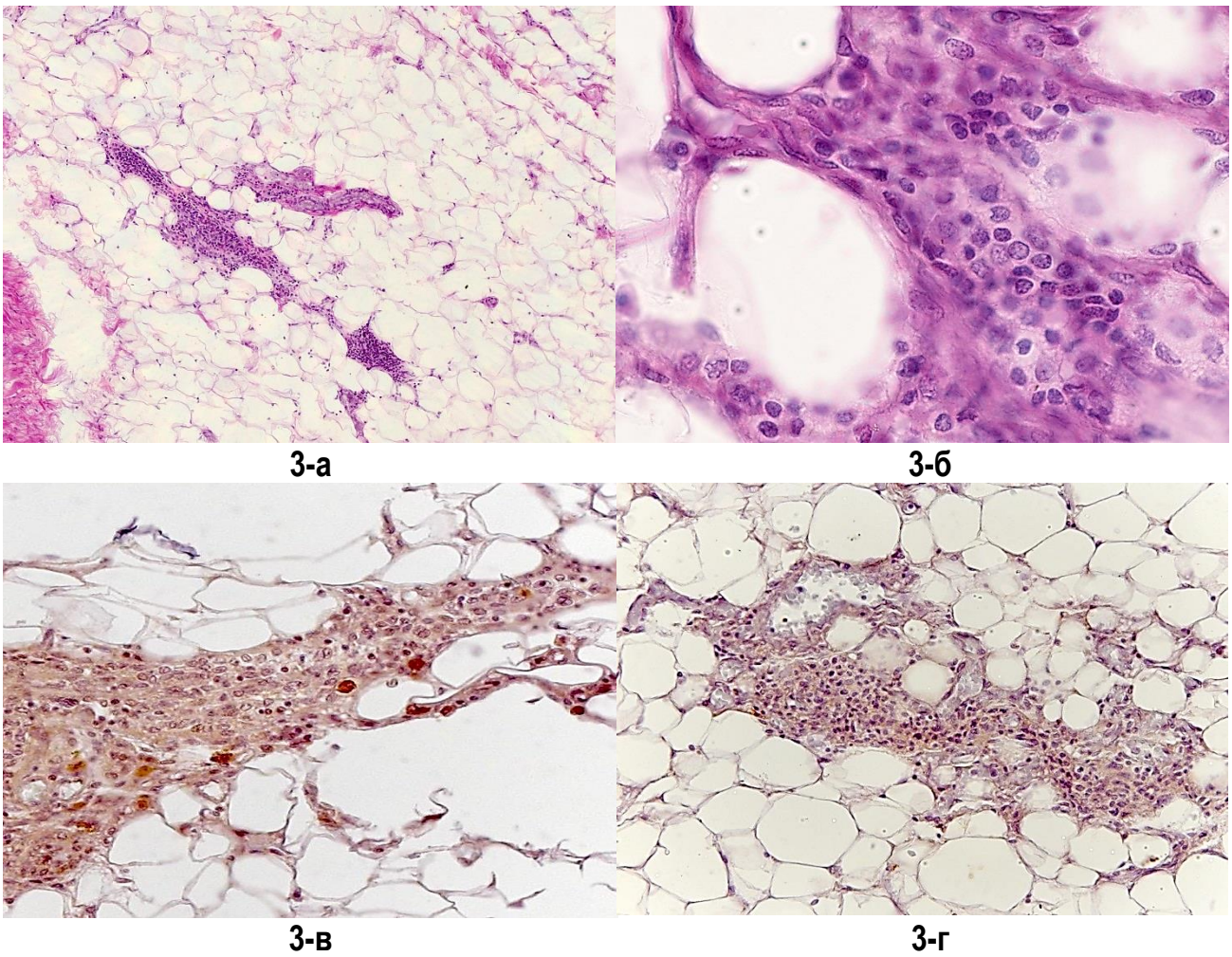


Рис. 3. Тимус женщины 68 лет; а, б - островки паренхимы тимуса в жировой ткани; в - единичные PCNA-позитивные клетки в дольке тимуса (маркер реакции – коричневого цвета); г – отсутствие Ki67-позитивных клеток в дольке тимуса. Окр.: а, б - гематоксилином и эозином; в – иммуногистохимическая реакция на антитела к PCNA, докраска ядер гематоксилином, г – иммуногистохимическая реакция на антитела к Ki67, докраска ядер гематоксилином. Ув.: а - х100; б - х600; в - х100; г – х100.

В течение 2-го зрелого периода процессы возрастной инволюции в тимусе наиболее прогрессируют. В начале возрастного периода гистологическая структура тимуса незначительно отличается от таковой у людей 1-го зрелого возраста. Фрагментация коркового вещества приводит к тому, что оно полностью отделяется от мозгового вещества. Вместе с волокнистой соединительной тканью в дольки внедряется жировая ткань (рис. 2-а), в мозговом веществе отмечается большое количество клеток фибробластического ряда, тимусные тельца немногочисленны, в основном зрелой стадии. У людей старше 50 лет тимус представлен в виде отдельных фрагментов коркового и мозгового вещества, разобщенных жировой тканью. В сохранившихся островках коркового вещества невозможно определить подкапсульную зону. В фрагментах мозгового вещества встречаются единичные тимусные тельца, около 80% из них - в зрелой стадии. Также наблюдаются многочисленные дольки с полностью замещённой волокнистой соединительной и жировой тканью паренхимой, в которых сохраняются кровеносные сосуды с утолщенными разрыхленными стенками (рис. 2-б). Вместе с тем следует отметить, что процесс инволюции имеет разную скорость течения у разных людей, наряду с замещёнными жировой тканью дольками тимуса у людей 50 лет встречаются также хорошо сохранившиеся дольки с типичной тканевой структурой (рис. 2-а). Изучение цитоархитектоники тимуса в этом возрасте показало, что абсолютное содержание клеток на единицу площади органа уменьшилось по сравнению с показателями 1-го зрелого возраста почти в 2 раза и составило в подкапсульной зоне – 37,52±2,47, в корковом веществе – 60,68±8,86 и в мозговом веществе – 41,88±1,67. Уменьшилось процентное содержание малых лимфоцитов, по-видимому, за счет усиления процессов деструкции клеток, поскольку доля разрушенных клеток в мозговом веществе превышает 11%. Следует отметить, что содержание малодифференцированных клеток остаётся в этом возрасте ещё достаточно высоким: 3,37±1,35% - в подкапсульной зоне, 2,45±0,84% - в корковом веществе и 1,6±0,3% - в мозговом веществе. Значительно возрастает доля плазматических клеток особенно в мозговом веществе, в котором эти клетки составляют более 6% (2,98±2,23% - незрелых форм и 3,96±4,49% - зрелых форм).

У людей пожилого возраста тимус представляет собой полностью замещённый жировой тканью дольчатый орган. Изредка встречаются небольшие островки лимфоидной ткани, в основном вблизи кровеносных сосудов, разделение паренхимы на корковую и мозговую зоны отсутствует. В некоторых островках видны единичные тимусные тельца, что свидетельствует о том, что тимус у людей пожилого возраста ещё имеет и корковую, и мозговую зоны, однако они

изолированы друг от друга. Клеточный состав таких островков включает в себя, кроме лимфоцитов, эпителиальные ретикулярные клетки, макрофаги, плазматические клетки.

Абсолютное содержание клеток на единицу площади среза составляет 44,8±10,15, доля малых лимфоцитов равна 66,77±29,62%, средних лимфоцитов – 8,33±1,57%, малодифференцированные клетки и клетки в состоянии митоза отсутствуют. У людей старческого возраста тимус также представлен небольшими островками лимфоидной ткани, отдельно лежащими среди долек жировой ткани (рис. 3-а). Нередко можно наблюдать островки лимфоидной ткани вблизи кровеносных сосудов. Определить, какой структурно-функциональной зоне тимуса принадлежат островки паренхимы, не представляется возможным. Однако, учитывая, что в этих островках отсутствуют тимусные тельца, можно предположить, что обнаруживаемые фрагменты паренхимы принадлежат корковому веществу тимуса. Абсолютное содержание клеток на единицу площади среза в таких островках составляет в среднем 35 клеток, концентрация клеток лимфоидного ряда в них низкая (рис. 3-б). В органе выявляются стромальные клетки (в среднем 48,58±5,75%), среди которых значительное количество клеток фибробластического ряда (17,71±2,38%), на долю малых лимфоцитов приходится чуть больше 25% (25,67±3,46), содержание средних лимфоцитов не превышает 7%.

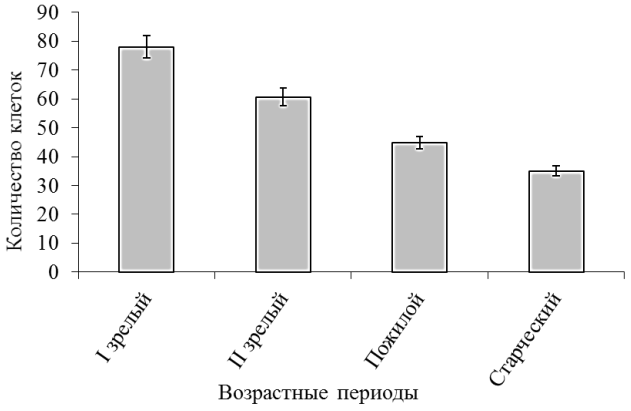


Рис. 4. Возрастные изменения абсолютного содержания клеток на единицу площади гистологического среза тимуса человека.

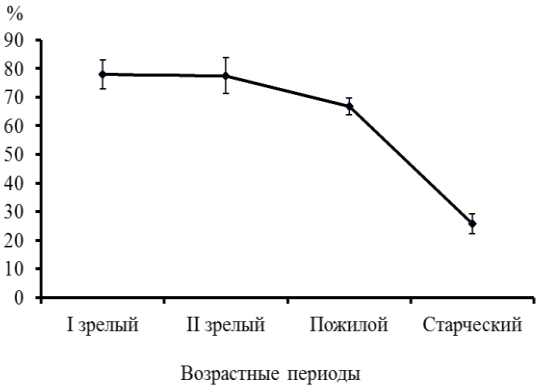


Рис. 5. Возрастные изменения относительное содержания малых лимфоцитов в тимусе человека.

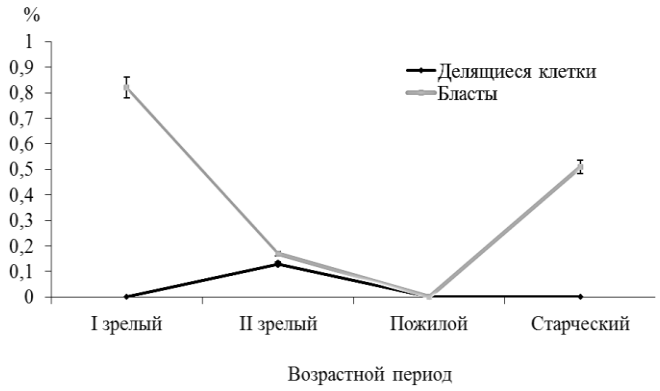


Рис. 6. Возрастные изменения относительного содержания малодифференцированных клеток в тимусе человека.

На диаграммах, отражающих выявленные изменения видно, что абсолютное содержание клеток на единицу площади среза в корковом веществе неуклонно уменьшается от 1-го зрелого до старческого возраста (рис. 4), а содержание малых лимфоцитов на протяжении 1-го и 2-го зрелого периодов оставалось практически неизменным (рис. 5). Резкое уменьшение доли малых лимфоцитов отмечается у людей пожилого возраста, а в старческом периоде количество этих клеток более чем в 3 раза меньше показателей людей 2-го зрелого возраста. Этому способствуют рост числа гибнущих клеток и низкая пролиферативная активность лимфоцитов (рис. 6). Доля деструктивно измененных клеток в тимусе людей старческого возраста составляет 10,69±1,48%, число макрофагов не превышает 1%, отмечается высокое содержание гранулоцитарных лейкоцитов и плазматических клеток. Суммарное содержание плазматических клеток составляет 5,46±0,88%, из них на долю плазмобластов приходится более 3%, малодифференцированные виды лимфоцитов - бластные клетки и большие лимфоциты встречаются редко, их суммарное содержание составляет 1,29±0,39%. PCNA-позитивные клетки выявляются в небольшом количестве (рис. 3-в). Клетки, экспрессирующие белок Ki67, в тимусе людей старческого возраста не выявляются (рис. 3-г). Отсутствие делящихся клеток, по-видимому, является следствием уменьшения притока предшественников из костного мозга, с одной стороны, и, с другой – следствием уменьшения количества эпителиальных ретикулярных клеток микроокружения. Известно, что у старых мышей уменьшается число ядросодержащих клеток в костном мозге и существенно снижается концентрация в крови тимулина – высокоактивного гормона тимуса, который влияет на дифференцировку костномозговых предшественников Т-лимфоцитов в костном мозге [13]. По данным литературы, в тимусе, селезенке и лимфатических узлах у пожилых мышей (26-30 месячных) по сравнению с молодыми (3-4 месячных) снижено число лимфоцитов, которые могут быть активированы митогенами (конканавалином-А, фитогемагглютинином и липополисахаридами), поэтому снижена пролиферативная активность лимфоцитов [14]. Учитывая, что уменьшение числа делящихся лимфоцитов нами было отмечено не только в корковом, но и в мозговом веществе, можно предположить, что с возрастом происходит сокращение рециркулирующего пула Т-лимфоцитов, т.е. Т-клеток памяти.

Наши данные согласуются с результатами авторов, которые показали, что с возрастом усиливается ответ клеток тимуса на прямую стимуляцию, но отсутствует чёткое изменение способности к синергизму [15]. Причину возрастного снижения клеточного иммунитета некоторые из них видят также в дефиците рециркулирующих лимфоцитов [11].

Заключение. Процессы возрастной инволюции тимуса, характеризующиеся развитием волокнистой соединительной и жировой ткани в корковых перегородках, у людей старших возрастных периодов активизируются и приводят вначале к фрагментации коркового вещества, а затем к разобщению фрагментов коркового и мозгового вещества. Наибольшее прогрессирование процессов инволюции в тимусе отмечается в течение периода 2-го зрелого возраста (от 36 до 60 лет). Это приводит к тому, что в пожилом и старческом возрасте в тимусе отмечаются лишь небольшие островки лимфоидной ткани, окруженные со всех сторон жировой тканью. Одновременно уменьшается количество тимусных телец, среди которых преобладают зрелые формы, а в тимусе у людей старческого возрастного периода тимусные тельца не обнаруживаются. Скорость процессов возрастной инволюции носит индивидуальный характер и варьирует в широких пределах, выраженное замещение паренхимы тимуса жировой тканью можно наблюдать у людей 1-го зрелого возраста и, наоборот, хорошо сохранившиеся дольки с типичной тканевой структурой - у людей 2-го зрелого возраста. От 1 зрелого до старческого возрастного периода прогрессивно снижается митотическая активность лимфоцитов и уменьшается доля клеток, способных к пролиферации как в корковом, так и в мозговом веществе. Отсутствие в тимусе людей пожилого возраста клеток в состоянии митоза и уменьшенное количество клеток, способных к делению, по-видимому, обусловлено отсутствием притока предшественников из костного мозга и уменьшением количества эпителиальных ретикулярных клеток, создающих микроокружение для Т-лимфоцитов и выделяющих гемопоэтические факторы, стимулирующие их пролиферацию. В процессе инволюции волокнистая соединительная ткань замещает ретикуло-эпителиальную строму долек тимуса.

ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES

1. *Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Веремчук Л.В. Особенности взаимосвязей гомеостатических систем как показателей адаптивных перестроек у пожилых. Успехи геронтологии. 2015;28(2):290-293.*
2. *Мирошниченко И.В., Столпникова В.Н., Левашова Т.В., Сорокина Е.А., Топорова С.Г. Характеристика иммунитета долгожителей и выбор маркеров иммуностарения. Успехи геронтологии. 2014;27(3):452-456.*
3. *Майбородин И.В., Агзаев М.К., Рагимова Т.М., Майбородин И.И. Возрастные изменения структуры лимфоидных органов: Обзор литературы. Успехи геронтологии. 2016;29(2):229-238.*
4. *Чуров А.В. Регуляторные Т-клетки и старение организма. Успехи геронтологии. 2013;26(4):603-609.*
5. *Ярилин А.А. Старение иммунной системы и тимус. Клиническая геронтология. 2003;9(3):8-17.*
6. *Бунак В.В. Выделение этапов онтогенеза и хронологические границы возрастных периодов. Советская педагогика. 1965;11:105-119.*
7. *Ерофеева Л.М. Возрастная динамика гистотопографии и цитоархитектоники тимуса детей. Российские морфологические ведомости. 2001;1-2:24–28.*
8. *Ерофеева Л.М. Строение и цитоархитектоника тимуса человека в подростковом и юношеском возрастных периодах. Морфология. 2002;122(6):37–40.*
9. *Bodey B, Siegel SE, Kaiser HE. Immunological Aspects of Neoplasia - The Role of the Thymus. Springer Science&Business Media. 2006;17:93-114.*
10. *Nedjic E, Aichinger M. Autophagy in thymic epithelium shapes the T-cell repertoire and is essential for tolerance. Nature. 2008;455:396–400.*
11. *Klein L. Antigen presentation in the thymus for positive selection and central tolerance induction. Nature Reviews Immunology. 2009;9: 833-844. DOI: 10.1038/nri2669*
12. *Юрчинский В.Я., Ерофеева Л.М. Количественная характеристика тимусных телец у неполовозрелых позвоночных животных и человека. Журнал анатомии и гистопатологии. 2016;5(1):76–82.*
13. *Лабунец И.Ф. Возрастные особенности изменений клеточного состава костного мозга, мелатонинобразующей функции эпифиза и эндокринной функции тимуса у мышей разных линий. Успехи геронтологии. 2013;26(3):425-431.*
14. *Joncourt F, Bettens F, Kristensen F, De Weck AL. Age-related changes of mitogen responsiveness in different lymphoid organs from outbred NMRI mice. Immunobiology. 1981;158(5):439-449. DOI: org/10.1016/SO171-2985(81)80014-9*
15. *Meredith P, Pittor W, Gerbase-Delima M, Walford RL. Age-related changes in the cellular immune response of lymph node and thymus cells in long-lived mice. Cell. Immunol. 1975;18(2):324-330.*

Авторская справка
Ерофеева Людмила Михайловна, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Россия; e-mail: gystology@mail.ru