

## РАЗДЕЛ 2 – ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ PART 2 – SCIENTIFIC REVIEWS

### МОРФОЛОГИЯ АКЦИДЕНТАЛЬНОЙ ИНВОЛЮЦИИ ТИМУСА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Котелкина А.А., Меркулова Л.М., Кострова О.Ю., Стручко Г.Ю.

Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия, e-mail: ds6426@chebnet.com

### THE MORPHOLOGY OF THE ACCIDENTAL INVOLUTION OF THE THYMUS AT THE EXPERIMENTAL CANCEROGENESIS

Kotyolkina AA, Merkulova LM, Kostrova OYu, Struchko GYu

Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia, e-mail: ds6426@chebnet.com

#### Для цитирования:

Котёлкина А.А., Меркулова Л.М., Кострова О.Ю., Стручко Г.Ю. Морфология акцидентальной инволюции тимуса в экспериментальном канцерогенезе // Морфологические ведомости. - 2019. - Том 27. - № 1. - С. 30-35. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.19\(27\).01.30-35](https://doi.org/10.20340/mv-mn.19(27).01.30-35)

#### For the citation:

Kotyolkina AA, Merkulova LM, Kostrova OYu, Struchko GYu. The morphology of the accidental involution of the thymus at the experimental cancerogenesis. *Morfologicheskie Vedomosti – Morphological Newsletter*. 2019 March 31;27(1):30-35. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.19\(27\).01.30-35](https://doi.org/10.20340/mv-mn.19(27).01.30-35)

**Резюме:** Развитие опухолей в организме является мощным фактором нарушения функции иммунной системы. Особенности инволютивных процессов в тимусе в экспериментальном канцерогенезе обусловлены нарушением метаболизма в организме в целом и продукцией лимфоидных клеток с измененными функциями. Цель исследования – обобщить данные современной литературы и собственных исследований об акцидентальной трансформации тимуса и реакции его клеточных структур на фоне экспериментального канцерогенеза с развитием опухоли молочной железы, стресса и сочетанного влияния этих факторов. На основе анализа установлено, что наиболее активно на рост опухоли и стрессового воздействия реагируют дендритные и тучные клетки тимуса. Морфометрические показатели и изменение цитоархитектоники органа соответствуют фазам развития акцидентальной инволюции, которая наиболее ярко выражена при сочетанном воздействии двух факторов. Существенная роль в этих процессах принадлежит биогенным аминам и гормонам. Введение канцерогенов приводит к структурной перестройке железы: дольки становятся более вытянутыми, увеличиваются междольковые промежутки, толщина коркового и площадь мозгового вещества возрастают. Наблюдается уменьшение количества S-100+–клеток, рост числа тучных клеток с преобладанием дегранулированных и полностью опустошенных форм. Уровень гистамина в клетках премедуллярной зоны снижается в 1,3 раза, тимоцитах коркового и мозгового вещества в 1,7 раза. Наряду с изменением уровня биогенных аминов, происходит уменьшение показателя их соотношения, что свидетельствует об увеличении функциональной активности клеток. На фоне стрессового воздействия, как дополнительного фактора, угнетающего иммунную систему, наблюдается выраженная дезорганизация долек тимуса: уменьшение толщины коркового и площади мозгового вещества, расширение и заполнение жировой тканью междольковых соединительнотканых септ. Также уменьшается количество дендритных клеток и растет содержание дегранулированных и полностью опустошенных форм тучных клеток, уровень гистамина значительно снижается во всех структурах. Таким образом, данные литературы и собственных исследований свидетельствуют о том, что сочетанное влияние канцерогенеза и стресса приводят к более выраженным изменениям структуры тимуса в процессе акцидентальной инволюции и структурной специфичности ее проявлений.

**Ключевые слова:** тимус, акцидентальная инволюция, канцерогенез, биогенные амины, тучные клетки

**Summary:** The development of tumors in the body is a powerful factor in the dysfunction of the immune system. The features of involution processes in the thymus in experimental carcinogenesis are due to impaired metabolism in the body as a whole and the production of lymphoid cells with altered functions. The purpose of the study is to summarize data from modern scientific literature and own research on the accidental transformation of the thymus and the reaction of its cellular structures against the background of experimental carcinogenesis with the development of a mammary gland tumor, stress and the combined effect of these factors. Based on the analysis, it was found that dendritic and mast cells of the thymus respond most actively to tumor growth and stress. Morphometric parameters and changes in organ's cytoarchitecture correspond to the phases of the development of accidental involution, which is most pronounced with the combined effect of two factors. A significant role in these processes belongs to biogenic amines and hormones. The introduction of carcinogens leads to a structural reorganization of the gland: the lobules become more elongated, the interlobular spaces increase, the thickness of the cortical and the area of the medulla increase. There is a decrease in the number of S-100+–cells, an increase in the number of mast cells with a predominance of degranulated and completely devastated forms. The level of histamine in the cells of the pre-medullar area decreases in 1,3 times, in the thymocytes of the cortex and medulla in 1,7 times. Along with the change in the level of biogenic amines, there is a decrease in the ratio of their ratio, which indicates an increase in the functional activity of cells. Against the background of stress, as an additional factor that depresses the immune system, there is a pronounced disorganization of the thymus lobes: a decrease in the thickness of the cortical and the area of the medulla, expansion and filling of the interlobular connective tissue septa with adipose tissue. The number of dendritic cells also decreases and the content of degranulated and completely devastated forms of mast cells increases, the level of histamine significantly decreases in all structures. Thus, data from the literature and our own research indicate that the combined effect of carcinogenesis and stress leads to more pronounced changes in the structure of the thymus in the process of accidental involution and the structural specificity of its manifestations.

**Key words:** thymus, accidental involution, carcinogenesis, biogenic amines, mast cells

Частота онкологических заболеваний в стране и в мире, а также неутешительные показатели смертности от онкологической патологии продолжают ставить перед исследователями и врачами задачи для углубленного и тщательного

изучения процессов канцерогенеза. Данные литературы свидетельствуют о росте заболеваемости женщин раком молочной железы на 20%, а смертности от этой патологии – на 14% [1-2]. Насчитывается множество причин пусковых процессов в малигнизации клеток. К ним относят наследственный компонент, гормональные сдвиги, вирусы, острый и хронический стресс, экологическую среду, возраст и дисбаланс в иммунной системе. К ним также относятся канцерогены химической, физической и биологической природы, продукты питания с химическими красителями и нитрозамины, содержащиеся в почве, воде и активно используемые в качестве консервантов [3-4]. Исследования иммунного статуса больных со злокачественными новообразованиями показали, что рост опухоли приводит к изменениям со стороны иммунной и эндокринной систем. Подобные научные данные повлекли активное развитие и становление таких направлений как онкоиммунология и нейроиммуноэндокринология [5]. **Цель исследования** - обобщить данные современной литературы и собственных исследований об акцидентальной трансформации тимуса и реакции его клеточных структур на фоне экспериментального канцерогенеза с развитием опухоли молочной железы, стресса и сочетанного влияния этих факторов.

**Материалами для мета-анализа** послужили результаты собственных исследований авторов и данные современной литературы о морфологии процессов акцидентальной инволюции тимуса в экспериментальном канцерогенезе. Собственные результаты авторов были получены с помощью общегистологических, люминесцентно-гистохимических и иммуногистохимических методов изучения структуры тимуса нелинейных крыс - самок, разделенных на 4 группы: интактных животных; крыс с индуцированной опухолью молочной железы, вызываемой подкожным введением в основание одной и той же молочной железы слева канцерогена N-метил-N-нитрозомочевина из расчета 2,5 мг на крысу 1 раз в неделю в течение 5 недель; крыс, подвергавшихся водно-иммобилизационному стрессу по 5 часов в течение 10 дней; крыс с введением канцерогена по этой же схеме, которых после окончания инъекций подвергали водно-иммобилизационному стрессу по 5 часов в течение 10 дней. Состояние структур тимуса оценивалось через 30, 60 и 90 суток после окончания воздействия исследуемых факторов.

Являясь центральным органом иммунной системы, тимус обеспечивает созревание и дифференцировку тимоцитов, которые составляют 90% всей ткани органа [6]. Как любой паренхиматозный орган, тимус состоит из долек, разделенных соединительнотканнвыми перегородками. В дольке тимуса выделяют корковое вещество - темное из-за густо расположенных тимоцитов, и светлое мозговое вещество - более бедное по клеточному составу с расположенными тимусными тельцами и ретикулярными клетками [7]. Некоторые авторы выделяют субкапсулярную, внутреннюю кортикальную, мозговую (медуллярную) зоны и периваскулярные внутридольковые пространства [6, 8]. В субкапсулярной зоне происходят начальные этапы дифференцировки и пролиферации претимоцитов, поступающих из костного мозга. Клеточный состав данной зоны представлен сетью эпителиальных ретикулоцитов, включающих пре-Т-лимфоциты, лимфобласты и макрофаги [9]. Внутренняя кортикальная зона состоит из ретикулоэпителиальных клеток. В ней подходит к завершению антиген-независимая стадия дифференцировки Т-лимфоцитов, селекция и элиминация аутоагрессивных тимоцитов и распределение зрелых Т-лимфоцитов либо в мозговое вещество, либо в кровеносное русло. В медуллярной зоне, в свою очередь, осуществляется антиген-зависимая дифференцировка Т-клеток, результатом которой является созревание высокодифференцированных тимоцитов – Т-хелперов, Т-киллеров и Т-супрессоров. Из этой зоны клетки попадают в кровоток и направляются в тимус-зависимые зоны иммунной системы. Наряду с Т-клетками, мозговое вещество представлено эпителиальными ретикулоцитами и тимусными тельцами (тельцами Гассала) [6, 10-11]. Особое место в тимусе занимают клетки APUD-серии. Они способны образовывать биогенные амины и продуцировать соматостатин, паратгормон, адренокортикотропный гормон, мелатонин, кальцитонин и др. К этой группе клеток некоторые авторы относят люминесцирующие гранулярные клетки премедуллярной, субкапсулярной зон и тучные клетки. Все эти клетки создают биоаминное микроокружение тимуса, формируют систему, обеспечивающую местный нейрогуморальный гемостаз органа [12-13].

Известны процессы возрастной инволюции тимуса, возникающей в результате старения организма, и акцидентальной инволюции, которая может быть спровоцирована различными факторами. В обоих случаях эти процессы ведут к угнетению иммунной реактивности организма, что является одной из причин высокого роста онкологической заболеваемости [14]. Действие отрицательных факторов, таких как стресс, токсическое воздействие внешних физических и химических агентов ведут к развитию акцидентальной инволюции железы, которая служит временным и обратимым процессом, развивается быстро. При этом в структуре органа прослеживаются многочисленные изменения: исчезает четкая граница между корковым и мозговым веществом дольки, происходит выброс большого количества Т-лимфоцитов в периферическое кровеносное русло, запустевает вещество долек из-за массовой гибели и фагоцитоза макрофагами нормальных Т-лимфоцитов, разрастаются эпителиальные клетки и увеличивается их объем [15-16]. По данным литературы весь процесс акцидентальной инволюции можно разделить на 4 стадии [17-18]. Так, 1-й и 2-й стадии начинаются с пролиферации лимфоцитов, гипертрофии макрофагов, усиления апоптоза и миграции тимоцитов через внутридольковые периваскулярные пространства. Характерным признаком 2-й стадии служит усиленная пролиферация и гипертрофия макрофагов, что создает при микроскопии характерную картину «звездного неба». Конечные стадии акцидентальной инволюции проявляются активным апоптозом Т-лимфоцитов, делимитатизацией коркового вещества, сглаживанием границы между корковым и мозговым веществом, увеличением количества тимусных телец в мозговом веществе [19].

Воздействие на организм острого стресса приводит к активации периферической нервной системы, что стимулирует выброс различных гормонов. Дисбаланс в биохимических процессах приводит к нарушению функций органов и тканей. Высокое содержание в крови глюкокортикоидов ведет к подавлению функций иммунных органов [20]. В современном мире особую роль играет влияние хронического стресса, при котором постоянная активность гормонов коры надпочечников ведет к снижению функциональной активности клеток иммунитета. Все это приводит к активному росту злокачественных новообразований [21]. Результатом длительного воздействия стрессового фактора является развитие адаптационного синдрома, описанного Г. Селье. Адаптационный синдром разделяют на три стадии: первая стадия –

тревоги, она заключается в мобилизации адаптационных ресурсов организма; вторая стадия резистентности или сопротивления, когда происходит сбалансированный расход резервов в условиях повышенных требований к адаптационным свойствам организма; третья – истощения, эта фаза характеризуется утратой резистентности и истощения физических и психических резервов организма [22]. При сопоставлении стадий адаптационного синдрома при стрессе и стадий акцидентальной инволюции известно, что стадия тревоги сопоставима с начальными стадиями инволютивной трансформации, стадия резистентности соответствует третьей фазе – нарастания признаков инволюции. Стадия истощения – 4-й стадии инволюции, которая завершается развитием атрофии, склероза и формированием микрокальцинатов [18]. Результаты собственных исследований авторов сопоставимы с данными литературы. При сочетанном воздействии канцерогена и стресса уже на ранних сроках исследования авторы наблюдали стирание границы между корковым и мозговым веществом, что сопровождалось замещением жировой и соединительной тканью паренхимы тимуса.

Известно, что при некоторых локализациях рака, таких, как, например, опухоли молочной железы, щитовидной железы, аденокарцинома ободочной кишки, канцерогенез сочетается с недостаточностью клеточных механизмов элиминации раковых клеток, что подтверждается моноцитопенией, падением уровня в крови высокодифференцированных лимфоцитов. Следует отметить, что при подобных локализациях новообразований и некоторых других состояниях выявляется увеличение суммарно отрицательного заряда мембран лимфоцитов, вследствие чего происходит дисбаланс их контактного взаимодействия [23-25]. Воздействие стресса также приводит к глубоким изменениям в иммунном статусе, при этом ответ иммунной системы, как правило, зависит от характера стрессового фактора [26]. Из литературы известно, что даже стресс, перенесенный в детстве, способен изменять пост-стрессовые реакции в организме взрослого человека. Это может оказывать влияние на развитие патологических процессов, изменять метаболизм опухолевых клеток [26-27].

Тимус способен взаимодействовать с эндокринной системой как благодаря тимическим гормонам, так и Т-лимфоцитам, которые продуцируют лимфокины, воздействующие на гипоталамус и оказывающие регуляторное действие на продукцию аутоантител к гормонам и их рецепторам [28]. Увеличение в тимоцитах уровня таких биогенных аминов, как гистамин и серотонин, что наблюдалось в наших исследованиях при сочетанном воздействии канцерогена и водно-иммобилизационного стресса в 2 и более раза, способствует запуску необратимой запрограммированной гибели клеток [26]. Серотонин, катехоламины, а также гистамин играют значительную роль в физиологических процессах, протекающих в тканях и органах. Серотонин усиливает активность и взаимодействие клеток иммунной системы, их миграцию, а также активирует фагоцитоз и продукцию интерлейкинов. Катехоламины способны активировать Т-хелперы, запускать процесс образования антител, повышать функциональную активность тучных клеток и клеток моноцитарно-макрофагальной системы, индуцировать гуморальный и клеточный иммунитет, влиять на продукцию противовоспалительных цитокинов [30-31]. Гистамин, напротив, оказывает угнетающее действие на фагоцитоз и дегрануляцию тучных клеток, снижает активность клеток гуморального иммунитета, усиливает цитотоксичность Т-клеток [30, 32]. По данным других авторов известно, что волнообразное изменение уровня гистамина может зависеть от степени агрессивности канцерогенного процесса. Выявлено, что гистамин снижался на фоне развития более агрессивной опухоли с метастазированием [33]. Повышение уровня серотонина и гистамина наблюдается при воздействии на организм острого или хронического стресса. Подобные изменения приводят к развитию целого ряда патофизиологических процессов, сопровождающихся симпатической гиперреактивностью, сосудистому спазму и нарушению микроциркуляции в тканях и органах [34].

Данные собственных исследований авторов по введению в организм экспериментальных животных канцерогена свидетельствуют о снижении уровня гистамина в клеточных структурах тимуса через 90 суток после окончания исследования. В клетках премедуллярной зоны его уровень уменьшается в 1,3 раза, в тимоцитах коркового и мозгового вещества – в 1,7 раза. Уровень серотонина и катехоламинов, напротив, увеличивается по сравнению с контрольной группой животных. Для определения функционального состояния клеток тимуса определялось соотношение (серотонин+гистамин)/катехоламины. Вычисленные показатели снижались в клетках премедуллярной и субкапсулярной зон в 1,5 раза, в тимоцитах коркового вещества - в 2 раза, что свидетельствует о повышении функциональной активности клеток [30]. При сочетанном влиянии канцерогена и стресса выраженные изменения наблюдаются уже на ранних сроках исследования. Так уровень гистамина в биоаминсодержащих структурах тимуса значительно снижался. В клетках премедуллярной и субкапсулярной зоны он уменьшается в 3 раза, в тимоцитах коркового вещества – в 6 раз, в тимоцитах мозгового вещества снижается более чем в 2 раза. Соотношение биогенных аминов свидетельствует о повышении функциональной активности клеток органа. И при введении канцерогена, и при сочетанном воздействии двух факторов наблюдаются сходные изменения, однако, они более выражены при сочетанном воздействии стрессового фактора.

Дендритные клетки также способны секретировать иммунорегулирующие факторы и биогенные амины. Они являются посредниками во взаимодействии иммунной и эндокринной систем, а также выполняют роль активных антиген-презентирующих клеток. В тимусе эти клетки участвуют в процессах позитивной и негативной селекции. Зрелые дендритные клетки могут располагаться в региональных лимфатических узлах или, наряду с Т-лимфоцитами, распределяться по периферии злокачественного новообразования. В работах ряда авторов встречаются данные о том, что дендритные клетки, экспрессирующие МНС II, в основном распределяются в строме опухоли. Их высокое содержание в злокачественном новообразовании взаимосвязано с сокращением выживаемости при онкопатологии [35-36]. Для обнаружения дендритных клеток используются белки S-100, которые преимущественно экспрессируются в нервной ткани. По данным литературы известно, что увеличение количества дендритных клеток может быть связано с увеличением антигенной стимуляции, связанной с процессом опухолевого роста [38]. По данным собственных исследований и при воздействии канцерогена, и при сочетанном воздействии канцерогена и стресса количество S-100+клеток в корковом веществе снижалось на всех исследуемых сроках. Уменьшение дендритных клеток в тимусе может быть связано с их миграцией в лимфатические узлы для презентации захваченных опухолевых антигенов специфическими Т-клетками [38].

В тимусе обнаруживаются также и тучные клетки. Эти клетки располагаются по ходу нервных волокон и визуализируются в междольковых септах, периваскулярных пространствах, соединительнотканной капсуле. Известно, что различные типы воздействия на организм провоцируют ответную реакцию тучных клеток в виде их количественного изменения и выброса медиаторов из их гранул. Эти процессы характеризуются разнонаправленным действием и зависят от продолжительности и силы воздействия, а также от возрастных и индивидуальных особенностей организма [39]. Есть данные о способности тучных клеток выделять ряд биологически активных веществ, участвовать в процессе тимопоэза, влиять на межклеточные взаимодействия, проницаемость гемато-тимического барьера, миграцию лимфоцитов [40]. Еще одна из важных способностей тучных клеток - активация ангиогенеза и ремоделирования соединительной ткани. Данные процессы протекают благодаря продукции TNF- $\alpha$ , IL-8, факторам роста, стимулирующим пролиферацию эндотелиальных и других включенных в процесс клеток, а также гистамину, который повышает проницаемость сосудов микроциркуляторного русла [41]. Описаны регуляторные свойства тучных клеток, которые заключаются в их способности активировать дендритные клетки, приводя к их созреванию и миграции в регионарные лимфатические узлы [42-43]. На фоне развивающейся инволюции популяция тучных клеток тимуса увеличивается, и локализуются они по всей строме органа. В них наблюдается повышение секреции фактора роста нервов, что способствует их выживанию и дифференцировке [30]. Тучные клетки участвуют в процессе разрушения тимоцитов коркового вещества на фоне развивающихся инволютивных процессов [19]. Данные наших исследований показали, что на фоне возрастания общего количества тучных клеток прослеживается достоверное увеличение числа дегранулированных и полностью опустошенных форм во всех группах и на всех сроках исследования. На фоне этих изменений почти в 2 раза возрастает и индекс дегрануляции. Наибольшие изменения наблюдаются в группе сочетанного воздействия двух факторов.

**Заключение.** Таким образом, анализ результатов различных исследований и сопоставление с ними полученных собственных данных позволяет сделать заключение о том, что наблюдаемый при экспериментальном канцерогенезе дисбаланс уровня биогенных аминов, дегрануляция тучных клеток, перестройка тимусной дольки с заполнением междольковых септ жировыми включениями выявляются также и при сочетанном воздействии канцерогенов и стресса или при их введении на фоне стресса. Но при этом акцидентальная трансформация в тимусе начинается на более ранних сроках формирования опухоли и характеризуется определенной специфичностью. Это может быть связано с тем, что стресс, обладая подавляющим воздействием на клеточный иммунитет, приводит к более агрессивному выражению процессов канцерогенеза, что способствует раннему истощению функциональных возможностей иммунной системы.

#### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu*. M.: MNIIOI im. P.A. Gertsena - filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2018. 236s.
2. Ganusevich O.N., Nesterovich T.N., Fedorkevich I.V. *Sovremennye podkhody k lecheniyu raka molochnoy zhelezy. Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2018;11-18.
3. Denishev R.R., Chirin A.S. *Sovremennye predstavleniya o faktorakh razvitiya raka zheludka, formirovanie grupp riska dannoy onkopatologii. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2016;6(5):1043.
4. Il'tinbaeva Kh.I., Kurmanova S.A. *Biokhimicheskie aspekty razvitiya raka molochnoy zhelezy. Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik*. 2018;4.
5. Csaba G. *The immunoendocrine thymus as a pacemaker of lifespan. Acta Microbiologica et Immunologica*. 2016;63(2):139-158.
6. Brusenko D.V., Dimov I.D., Klimenko E.S., Karelina N.R. *Sovremennye predstavleniya o morfologii timusa. Pediatr*. 2017;8(5):91-95.
7. Yang Q, Jeremiah Bell J, Bhandoola A. *T-cell lineage determination. Immunol Rev*. 2010;238(1):12-22
8. Sapin M.R., Nikityuk D.B. *Immunnaya sistema, stress i immunodefitsit. M.: Dzhangar, 2000. 184s.*
9. Hendrix TM et al. *Thymic nurse cells exhibit epithelial progenitor phenotype and create unique extra-cytoplasmic membrane space for thymocyte selection. Cell Immunol*. 2010;261(2):81-92.
10. Edelmann SL, Marconi P, Brocker T. *Peripheral T cells re-enter the thymus and interfere with central tolerance induction. Immunol*. 2011;186(10):5612-9.
11. Love PE, Bhandoola A. *Signal integration and crosstalk during thymocytemigration and emigration. Nat Rev Immunol*. 2011;11(7):469-477.
12. Sergeeva V.E., Gordon D.S. *Lyuminestsentno-gistokhimicheskaya kharakteristika ranney reaktsii monoaminsoderzhashchikh struktur timusa na antigennyye vozdeystviya. Cheboksary: Izd-vo Chuvash. un-ta, 1992. 353s.*
13. Tatsuta M, Yamamura H, Ichii M. *Am Rev Respi Dis*. 2005;677-680.
14. Moskvichev E.V., Merkulova L.M., Struchko G.Yu., Mikhaylova M.N., Kostrova O.Yu. *Vozrastnaya involyutsiya i ostraya atrofiya timusa pri eksperimental'nom kantserogeneze. Vestnik Volgogradskogo meditsinskogo universiteta*. 2014;3:127-130.
15. Kashchenko S.A., Bobrysheva I.V. *Gistologiya, tsitologiya, embriologiya. Chast' II. Lugansk: Noulidzh, 2013. 228s.*
16. Uvarova I.A., Rodzaevskaya E.B., Romanova T.P., Medvedeva A.V. *Osobnosti aktsidental'noy involyutsii vilochkovoy zhelezy pri peroral'nom primenenii atsetata svintsa v eksperimente. Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»*. 2017;5:28-31.
17. Turitsyna E.G. *Morfologicheskie i etiologicheskie aspekty aktsidental'noy involyutsii timusa ptits. Agrarnyy vestnik Urala*. 2009;12:74-76.
18. Kiseleva N.M., Kuz'menko L.G., Nkane Nkoza M.M. *Stress i limfotsity. Peditriya*. 2012;91(1):137-143.

19. Rodzaevskaya E.B., Uvarova I.A., Romanova T.P., Zhuravleva G.F., Medvedeva A.V. Osobennosti aktsidental'noy involyutsii vilochkovoy zhelezy pri peroral'nom primenenii atsetata svintsya v eksperimente. *Estestvennye nauki*. 2017;4:166-171.
20. Kalinina N.M. Travma: vospalenie i immunitet. *Tsitokiny i vospalenie*. 2005;4:28-35.
21. Bulgakova O.S. Immunitet i razlichnye stadii stressovogo vozdeystviya. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2011;4:31-35.
22. Kholodov O.M. Stress, kak adaptatsionnyy sindrom/ V kn.: *Mediko-biologicheskie i pedagogicheskie osnovy adaptatsii, sportivnoy deyatel'nosti i zdorovogo obraza zhizni: Sb. nauchn. statey IV Vserossiyskoy zaochn. nauchn.-prakt. konf. s mezhdunarodnym uchastiem. Pod redaktsiey G.V. Bugaeva, I.E. Popovoy*. 2015. S.158-165.
23. Chesnokova N.P., Morrison V.V., Barsukov V.Yu., Panukalina E.V., Agabekov A.I. Sovremennyye kontseptsii kantserogeneza: znachenie nedostatochnosti mekhanizmov eliminatsii malignizirovannykh kletok v progressiruyushchem razvitiі neoplaziy razlichnykh lokalzatsiy. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2016;12(1):33-35.
24. Stolbovskaya O.V., Khairullin R.M., Kostishko B.B., Pchelintseva E.S., Krasnikova E.S., Fomin A.A., Skaptsov A.A. The study of the structural features of the lymphocytes in patients with diabetes using atomic force microscopy/ V sbornike: *Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE 3. Ser. "Saratov Fall Meeting 2015 - Third International Symposium on Optics and Biophotonics; and Seventh Finnish-Russian Photonics and Laser Symposium (PALS)" 2016*. S. 99171P.
25. Stolbovskaya O.V., Khayrullin R.M., Kulikova T.K., Snezhkina A.V., Sadritdinova A.F. Issledovanie vyazko-elasticheskikh svoystv tsitoplazmaticheskoy membrany limfotsitov krovi cheloveka metodom atomno-silovoy mikroskopii. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;4-5:1149-1152.
26. Kapitonova M.Yu., Krayushkin A.I., Fedorova O.V., Muraeva N.A., Zagrebin V.L., Khuda Salekh T.A. Aktsidental'naya involyutsiya timusa pri deystvii neyrogennykh i psikhogennykh stressorov. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2005;6:46-47.
27. Stolbovskaya O.V., Khairullin R.M., Saenko Y.V., Krasnikova E.S., Krasnikov A.V., Fomin A.A., Skaptsov A.A. In vitro metabolism study of normal and tumor cells when exposed to red led light/ V sbornike: *Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE 3. Ser. "Saratov Fall Meeting 2015 - Third International Symposium on Optics and Biophotonics; and Seventh Finnish-Russian Photonics and Laser Symposium (PALS)" 2016*. S. 99171Q.
28. Kuz'menko L.G., Kiseleva N.M. Timus i stress v klinike i eksperimente. *Vestnik RUDN*. 2011;3:89-93.
29. Mikhaylova M.N., Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Kostrova O.Yu., Moskvichev E.V., Drandrova E.G., Stomenskaya I.S. Uchastie dendritnykh i neuroendokinykh kletok timusa v razvitiі ego involyutsii pri formirovaniі eksperimental'noy opukholi tolstoy kishki. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2011;3: 377-383.
30. Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Drandrova E.G., Kostrova O.Yu., Kotelkina A.A. Tchnokletochnaya populyatsiya timusa pri kantserogeneze patomstva samok so vtorichnym immunodefitsitom. *Vestnik novykh meditsinskiykh tekhnologiy*. 2018; 25(4):199-206.
31. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress System Organization, Physiology and Immunoregulation. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13: 257-267.
32. Moskvichev E.V. *Morfologicheskaya i immunogistokhimicheskaya kharakteristika vilochkovoy zhelezy pri eksperimental'nom kantserogeneze v usloviyakh vtorichnoy immunnoy nedostatochnosti: avtoref. dis. na soisk. uch. st. dokt. med. nauk. Orenburg, 2013. 30s.*
33. Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Kolesnikov E.N., Trepitaki L.K., Kozhushko M.A., Gorina I.I., Pogorelova Yu.A. Rol' biogenykh aminov v protsesse metastazirovaniya v eksperimente. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;4:292-297.
34. Tyuzikov I.A., Ivanov A.P., Chernyshev I.V. Vliyanie ostrogo stressa na obmen biogenykh aminov u krysa v eksperimente. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2012;2:1-7.
35. Nikipelova E.A., Kit O.I., Shaposhnikov A.V., Zlatnik E.Yu., Novikova I.A. Kolokantserogeneza: onkoimmunologiya lokal'nykh izmeneniy. *Zlokachestvennye opukholi*. 2016;4:81-86.
36. Pages F, Galon J, Dieu-Nosjean MC, Tartour E, Saut s-Fridman C, Fridman WH. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene*. 2010;29:1093-1102.
37. Drandrova E.G., Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Moskvichev E.V. *Morfologiya timusa pri eksperimental'nom kantserogeneze potomstva samok s vtorichnym immunodefitsitom. Cheboksary: Izd-vo Chuvash. un-ta, 2018. 140s.*
38. Keskinov A.A., Shchurin M.R., Bukhman V.M., Shprakh Z.S. Vliyanie sekretiruemykh opukhol'yu veshchestv na dendritnye kletki pri rake. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2017;16(1):12-23.
39. Omel'yanenko N.P., Kovalev A.V., Smorchkov M.M., Mishina E.S. Struktura sobstvennogo veshchestva rogovitsy glaza cheloveka. *Morfologiya*. 2017;151(3):93.
40. Yarilin A.A., Khavinson V.Kh., Polyakova V.O., Lin'kova N.S., Kvetnoy I.M. Izmeneniya differentsirovki, proliferatsii i apoptoza timotsitov pod vliyaniem sinteticheskikh peptidov. *Morfologiya*. 2011;140(4):23-26.
41. Faustino-Rocha A, Gama A, Neuparth M. et al. Mast Cells in Mammary Carcinogenesis: Host or Tumor Supporters. *Anticancer Res*. 2017;37(3):1013–1021.
42. Tsibul'kina V.N., Tsibul'kin N.A. Tchnaya kletka kak polifunktsional'nyy element. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2017;2:4-11.
43. Strauss-Albee D, Horowitz A, Parham P. Coordinated regulation of NK receptor expression in the maturing human immune system. *Immunol*. 2014;193(10):4871-4879.

#### Авторская справка

**Котелкина Анастасия Андреевна**, ассистент кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия; e-mail: ds6426@chebnet.com

**Меркулова Лариса Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия; e-mail: merkulova192@mail.ru

**Кострова Ольга Юрьевна**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия; e-mail: evkbiz@yandex.ru

**Стручко Глеб Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия; e-mail: glebstr@mail.ru