

© Коллектив авторов, 2018
УДК 611.438.018:612.65:615.277.4:612.017.11

Г. Ю. Стручко, Е. Г. Драндрова, Л. М. Меркулова, О. Ю. Кострова, М. Н. Михайлова

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП ТИМУСА ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ В УСЛОВИЯХ ВРОЖДЕННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

Кафедра нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией (зав. — проф. Л. М. Меркулова),
ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова», г. Чебоксары

Цель — гистологический и иммуногистохимический анализ тимуса у потомства крыс с врожденным иммунодефицитом при постнатальном введении канцерогена.

Материал и методы. В работе использовали общегистологический метод с окраской гематоксилином — эозином, иммуногистохимические методы с использованием моно- и поликлональных антител к панцитокератину, CD3, CD68, синаптофизину, белкам S-100, p53, bcl-2, Ki-67.

Результаты. Установлено, что в тимусе у потомства иммунодефицитных самок при постнатальном введении канцерогена происходит уменьшение всех морфометрических показателей доли, значимое снижение клеточной пролиферации в корковом и мозговом веществе, уменьшение числа эпителиальных клеток в структурах доли, увеличение клеток тимопозитического микроокружения, экспрессирующих S-100, CD68 и синаптофизин. Кроме того, в структурах тимуса отмечается изменение количества клеток, экспрессирующих белки-регуляторы апоптоза: увеличение числа p53⁺ и снижение содержания bcl-2⁺-клеток.

Выводы. Иммунодефицитное состояние у крыс-самок до беременности приводит к серьезным морфофункциональным изменениям тимуса у потомства. Вероятно, в результате этого развивающаяся опухоль быстро ускользает от иммунного надзора за счет выделяемых ею факторов иммунорезистентности и становится более агрессивной с развитием ранних отдаленных метастазов.

Ключевые слова: тимус, дендритные клетки, эпителиоциты, врожденный иммунодефицит, канцерогенез

Как известно, из всех органов иммунной системы только тимус подвергается инволютивным изменениям. Достаточно хорошо изучены морфофункциональные изменения в этом органе при возрастной инволюции [13]. Помимо этого, многие стрессогенные факторы вызывают развитие острой атрофии тимуса [5, 12]. Акцидентальная инволюция может наблюдаться в результате действия физического и психоэмоционального стресса [7], под влиянием ряда химических веществ [13], а также на фоне инфекционных заболеваний, травм и оперативных вмешательств [5, 8]. Отличительной особенностью акцидентальной инволюции является её обратимость, т.е. структура железы восстанавливается после завершения действия стрессового агента до уровня возрастной нормы [3, 9].

Опухолевые заболевания также сопровождаются развитием акцидентальной инволюции тимуса и, как следствие, формированием Т-клеточного иммунодефицита [5]. Механизмы этого процесса до сих пор остаются невыясненными. Одни

авторы считают пусковым фактором прямую индукцию апоптоза тимоцитов и уменьшение доли Т-клеток в S-стадии клеточного цикла [6, 15]. Другие — считают наиболее значимым недостаточное поступление в тимус клеток-предшественников. При этом в костном мозге они сохраняются в достаточном количестве и являются функционально полноценными. Вероятно, это может быть следствием миграции клеток-предшественников из костного мозга в селезенку или опухоль [4]. Есть мнение, что индукторами инволюции могут выступать глюкокортикоидные гормоны и цитокины [6, 10].

Установлено, что активация иммунной системы материнского организма животных в ранние сроки беременности приводит к снижению противоопухолевого иммунного ответа у потомства [13]. Показано, что развитие опухоли в организме животных приводит к серьезному дисбалансу эндокринной системы, сопровождается выраженной атрофией вилочковой железы с дезорганизацией эпителиальных клеток, структур

Сведения об авторах:

Драндрова Елена Геннадьевна (e-mail: drandrov@yandex.ru), Меркулова Лариса Михайловна (e-mail: merkulova192@mail.ru), Михайлова Марина Николаевна (e-mail: mar3007@mail.ru), кафедра нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Стручко Глеб Юрьевич (e-mail: glebstr@mail.ru), Кострова Ольга Юрьевна (e-mail: evkbiz@yandex.ru), кафедра инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова», 428015, г. Чебоксары, Московский пр., 15

нетимопоэтического окружения коркового и мозгового вещества, а также угнетением тимопоэза [6]. В то же время, много данных о том, что сам иммунодефицит способствует формированию более агрессивной опухоли с развитием ранних отдаленных метастазов [12].

Несмотря на это, практически отсутствуют данные о состоянии иммунных органов при канцерогенезе в условиях врожденного иммунодефицита. Поэтому исследование органов иммуно-эндокринной системы в этих условиях является актуальным и представляет научный интерес для широкого круга специалистов.

Цель настоящей работы — гистологический и иммуногистохимический анализ тимуса потомства крыс с врожденным иммунодефицитом при постнатальном введении канцерогена.

Материал и методы. Работа выполнена на белых нелинейных крысах ($n=80$). Животные содержались в виварии, уход за ними осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». На проведение данного исследования получено разрешение локального этического комитета (№ 8, 09.11.2016 г.). Животные были разделены на 4 группы: интактного контроля (потомство здоровых самок, $n=20$), контрольную (потомство спленэктомированных крыс, $n=20$), 1-ю подопытную (потомство здоровых самок, которым через 1 мес после рождения начинали внутрибрюшинно вводить канцероген (1,2-диметилгидразин) из расчета 20 мг/кг 1 раз в неделю в течение 4 нед, $n=20$), 2-ю подопытную (потомство спленэктомированных самок, которым через 1 мес после рождения начинали внутрибрюшинно вводить 1,2-диметилгидразин из расчета 20 мг/кг 1 раз в неделю в течение 4 нед, $n=20$). Сроки и дозы введения канцерогена были выбраны в соответствии с моделью индукции опухолей толстой кишки [14].

Выведение из эксперимента осуществляли через 6 мес после окончания курса введения канцерогена путем декапитации.

При аутопсии животных подопытных групп проводили ревизию органов брюшной полости с вскрытием толстой кишки. При патоморфологическом исследовании учитывали частоту развития новообразований, их морфологические особенности, локализацию. Животные, у которых не произошло формирования опухоли, в исследование не включены.

При исследовании тимуса использовали следующие методы.

1. Окраска гематоксилином — эозином. Материал фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине в течение 24 ч, промывали проточной водой, затем выполняли стандартную проводку на тканевом гистопроцессоре Leica ASP 200 (Leica, Германия) и заливали в парафин. Парафиновые срезы материала толщиной 3 мкм наносили на отрицательно заряженные стекла (Mentzel Glasses super frost, Германия) и окрашивали гематоксилином — эозином по стандартной методике.

2. Иммуногистохимический метод [2]. Исследования выполняли в соответствии со стандартными протоколами. Парафиновые срезы толщиной 3 мкм наносили на высокоадгезивные стекла, обработанные полилизинном, высушивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Проводили имму-

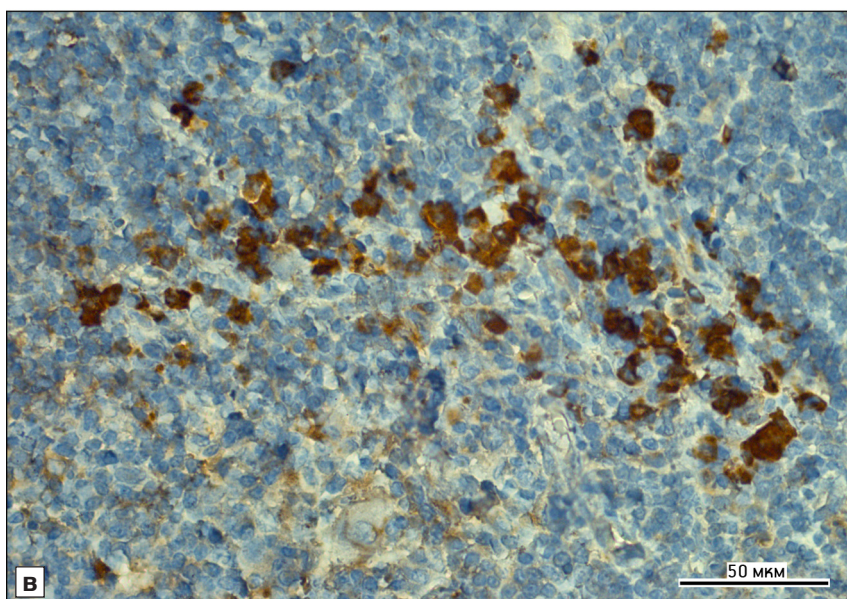
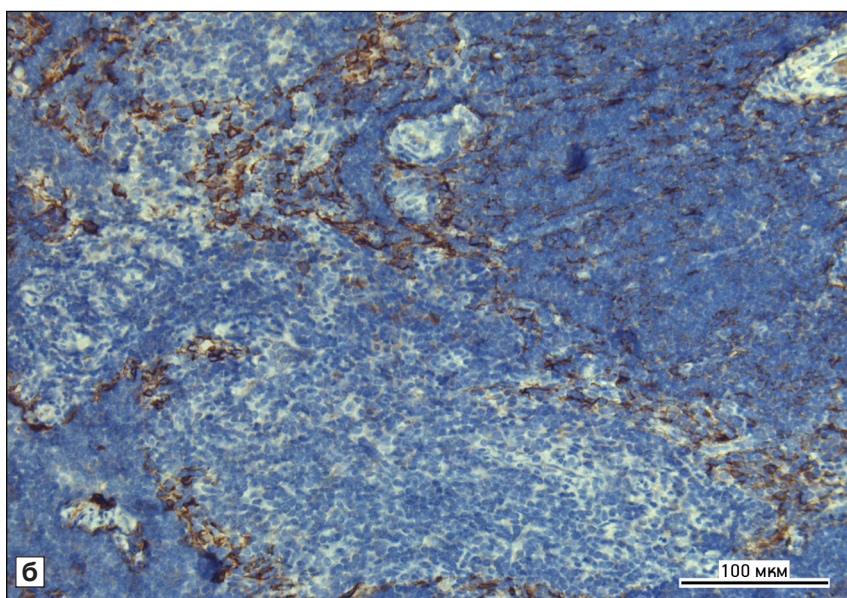
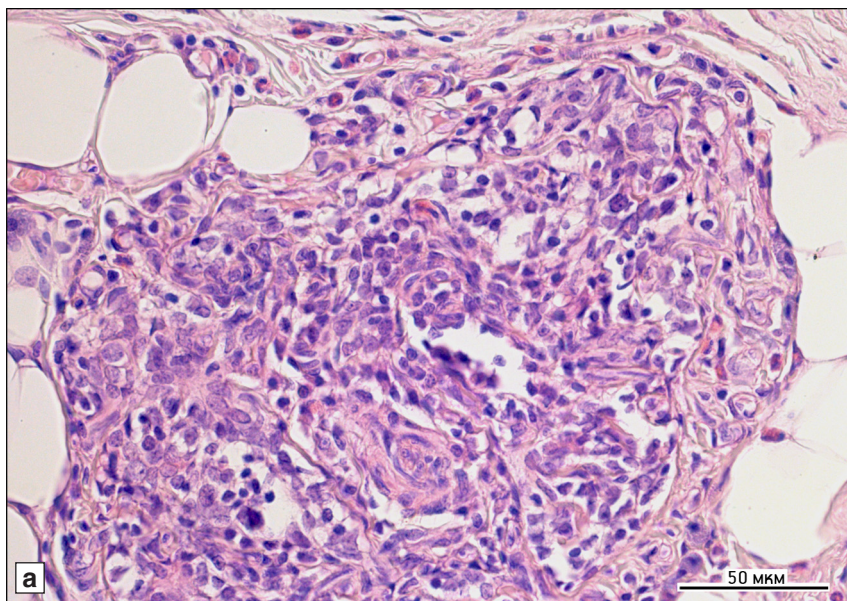
ногистохимические реакции ручным и аппаратным способом с использованием иммуногистохимических автостейнеров Autostainer-360 (Thermo, Великобритания) и Leica Bond-Max (Leica, Германия) с применением систем визуализации En-vision (DAKO, Дания) и NovoLink polymer (NovoCastra, Великобритания). Для иммуногистохимического исследования использовали моно- и поликлональные антитела (МКАТ и ПКАТ) (Santa Cruz, США и NovoCastra, Великобритания): 1) МКАТ к панцитокератину для неселективной идентификации эпителиальных клеток тимуса; 2) МКАТ к CD3 для идентификации зрелых тимоцитов; 3) ПКАТ к белку S-100 для идентификации клеток нейроэктодермального гистогенеза и дендритных клеток; 4) ПКАТ к синаптофизину для идентификации клеток нейроэндокринного происхождения; 5) МКАТ к CD68 для идентификации макрофагов в дольках тимуса; 6) ПКАТ к белку p53 для идентификации апоптотически измененных клеток в структурах дольки тимуса; 7) ПКАТ к белку bcl-2 для идентификации долгоживущих клеток и определения направленности апоптотических реакций в структурах дольки тимуса; 8) МКАТ к маркеру клеточной пролиферации Ki-67 для идентификации клеток, находящихся в митотической, G1-, S- и G2-фазах клеточного цикла.

3. Компьютерная морфометрия. Цифровые снимки микропрепаратов получали с применением системы архивирования на базе микроскопа Leica DM4000B (Leica, Германия) с использованием цветной фотокамеры Leica DFC 425 и лицензионной программы Leica Application Suite 3.6.0 (Leica, Германия). Микрофотографии для проведения морфометрических измерений были получены при увеличениях 50, 100 и 400 с обозначением градуировочной линейки на каждом снимке. Линейные морфометрические измерения площади мозгового вещества и толщины коркового вещества долек выполнены с использованием лицензионной программы Leica Application Suite 3.6.0. Измерения интенсивности мембранных и цитоплазматических иммуногистохимических реакций выполнены с применением лицензионной программы МикроАнализ (ТелеМедТехника, Россия), а также демо-версии программы Sigma Scan Pro (Systant Software Inc, Япония).

Интенсивность мембранной и цитоплазматической иммуногистохимической реакции оценивали методом автоматического выделения и подсчета интересующего цветового спектра (окрашенного DAB) по отношению к площади снимка. Затем определяли долю площади структур, обладающих позитивной иммуногистохимической реакцией, по отношению к общей площади фотографии. Для каждого среза измерения выполнены не менее чем в 10 презентативных полях зрения при увеличении 400.

Статистическую значимость полученных данных определяли по t-критерию Стьюдента. Данные представляли в виде средней арифметической величины ($\bar{x}$) и ее средней ошибки ($s_{\bar{x}}$).

Результаты исследования. Через 6 мес после воздействия тимус у потомства спленэктомированных самок значительно отличается от такового у животных контрольной и 1-й подопытной группы. Тимус уменьшен в размерах, паренхима железы частично замещена жировой тканью, граница коркового и мозгового вещества долек определяется с трудом. В периферических отделах тимуса вместо долек имеются скопления эпителиальных клеток без лимфоцитов,



окруженные жировой тканью (рисунок, а).

В центральных отделах органа определяются небольшие дольки, в мозговом веществе которых отчетливо визуализируются скопления эпителиоцитов. В дольках отмечается уменьшение площади мозгового вещества в 2,4 раза и толщины коркового вещества на 28,6%. Масса тимуса уменьшается незначительно (на 14%), что связано с увеличением жировой ткани органа. Кроме того, при иммуногистохимическом исследовании выявлено увеличение числа $CD3^{+}$ -тимоцитов в 1,86 раза и снижение их экспрессии в мозговом веществе в 1,72 раза (табл. 1).

Установлено, что количество эпителиальных клеток коркового вещества, дающих положительную реакцию к панцитокератину, значимо снижается в 1,6 раза, в мозговом веществе — почти в 2 раза (табл. 2). Эпителиоциты коркового вещества обычно располагаются компактными группами и формируют густую сеть, между петлями которой расположены скопления тимоцитов. Медуллярные эпителиоциты смещаются к границе между корковым и мозговым веществом, при этом в центральной области мозгового вещества они отсутствуют (см. рисунок, б).

Тимус потомства спленэктомированной крысы через 6 мес после окончания введения канцерогена.

а — долька тимуса среди жировой ткани; б — скопления эпителиальных клеток на границе коркового и мозгового вещества и сохраненная сеть кортикальных эпителиальных клеток; в — увеличение числа макрофагов в кортико-медуллярной зоне дольки. а — окраска гематоксилином — эозином; б — иммуногистохимическая реакция на панцитокератин; в — иммуногистохимическая реакция на CD68. Ув.: а, в — 400; б — 200

Таблица 1

**Масса тимуса, морфометрические характеристики долики и экспрессия CD3
в структурах тимуса у крыс интактного контроля, контрольной и подопытных групп**

Исследованные показатели	Интактный контроль	Контрольная группа	1-я подопытная группа	2-я подопытная группа
Масса тимуса, мг	216,2±14,7	213,3±23,4	172,3±17,6*	190,4±18,4
Площадь мозгового вещества, мм ²	0,61±0,007	0,51±0,017	0,39±0,08*	0,25±0,04**
Толщина коркового вещества, мкм	247,5±19,0	236,2±13,6	275,3±19,6	192,4±13,1*
CD3 ⁺ -тимocyты коркового вещества, %	28,1±2,0	32,2±5,4	41,7±1,7**	52,2±1,5**
CD3 ⁺ -тимocyты мозгового вещества, %	47,4±1,9	44,3±3,2	37,4±1,6*	27,5±2,4**

Здесь и в табл. 2: * p<0,01; ** p<0,001 различия значимы по сравнению с таковыми у крыс интактного контроля.

Таблица 2

**Экспрессия панцитокератина, CD68, белка S-100, синаптофизина, Ki-67, bcl-2 и p53
в структурах тимуса у крыс интактного контроля, контрольной и подопытных групп**

Исследованные показатели	Интактный контроль	Контрольная группа	1-я подопытная группа	2-я подопытная группа
Кортикальные эпителиоциты, %	30,2±2,9	28,7±2,6	15,9±1,3**	18,8±1,6**
Медуллярные эпителиоциты, %	23,1±1,8	25,6±1,2	15,0±1,2*	11,7±1,7**
CD68 ⁺ , ед. в п/з	24,9±4,37	36,3±3,4*	38,16±3,4*	44,7±3,9**
S-100, ед. в п/з	53,2±2,98	51,8±1,86	45,6±2,7	75,6±4,2**
Синаптофизин, ед. в п/з	5,6±3,05	5,9±2,8	31,3±2,3**	32,8±6,9**
Ki-67 в корковом веществе, %	29,5±1,7	82,3±2,3**	37,8±1,2*	15,8±1,3**
Ki-67 в мозговом веществе, %	13,9±1,2	23,3±2,3*	10,2±1,1	10,5±1,2
bcl-2, ед. в п/з	52,6±7,3	59,4±7,2	27,3±1,9**	36,0±3,4*
p53, ед. в п/з	6,54±0,7	9,36±0,85*	12,6±1,7**	21,4±1,9**

При постановке иммуногистохимической реакции к синаптофизину установлено, что численность клеток APUD-серии увеличивается в 5,9 раза (см. табл. 2). Эти клетки располагаются в области кортико-медуллярной зоны, мозговом веществе и междольковых промежутках.

Численность дендритных клеток, дающих положительную реакцию на белок S-100, и CD68⁺-макрофагов возрастает в 1,4 и 1,8 раза соответственно (см. рисунок, в). Расположение этих клеток не отличается от такового в группе интактного контроля: они локализируются и в мозговом веществе, и в кортико-медуллярной зоне, а также формируют скопления вокруг сосудов в корковом веществе.

В тимусе у потомства крыс 2-й подопытной группы значимо снижается число клеток, позитивных к белкам-регуляторам апоптоза (bcl-2), которые располагаются как среди клеток мозгового вещества, так и среди кортикальных тимocyтов. Количество p53⁺-клеток в корковом, мозговом веществе и на их границе увеличивается более чем в 3 раза. Они формируют периваскулярные скопления вокруг сосудов коркового вещества и междольковых септ.

Параллельно с этим отмечается снижение числа делящихся Ki-67-позитивных клеток как в корковом, так и в мозговом веществе долек (см. табл. 2).

Обсуждение полученных данных. Было установлено, что в тимусе у потомства иммунодефицитных самок с постнатальным введением канцерогена происходят перестройка цитоархитектоники и иммуногистохимического фенотипа клеток, а также изменение соотношения разных популяций тимocyтов и их клеточного микроокружения. Это проявляется уменьшением всех морфометрических показателей долики, значимым снижением клеточной пролиферации в корковом и мозговом веществе, уменьшением числа эпителиальных клеток в структурах долики, увеличением клеток тимопоэтического микроокружения, экспрессирующих S-100, CD68 и синаптофизин. Кроме того, в структурах тимуса отмечается увеличение количества клеток, экспрессирующих белки-регуляторы апоптоза p53 и снижение bcl-2⁺-клеток.

В процессе акцидентальной инволюции тимуса выделяют пять фаз [5, 6]. Все выявленные нами изменения характерны для 2–3-й фазы акцидентальной инволюции тимуса, которые,

как известно, являются пока еще обратимыми [5]. Кроме того, основным структурным отличием акцидентальной инволюции от возрастной является уменьшение долек тимуса, а вследствие этого массы органа за счет потери лимфоцитов корковой зоны с последующей атрофией органа [6, 11].

В наших предыдущих исследованиях было установлено, что введение канцерогена потомству самок именно с иммунодефицитной беременностью приводит к развитию аденокарциномы толстой кишки с более агрессивным морфологическим фенотипом [12].

В настоящее время доказано, что вилочковая железа и опухоль оказывают друг на друга взаимное влияние. Развитие опухоли влечет за собой запуск акцидентальной инволюции тимуса, большинство опухолей являются тимусзависимыми. Это характерно для злокачественных новообразований различного происхождения, в том числе индуцированных с помощью канцерогенов [6]. Существует гипотеза, что при росте опухоли усиливается выход из тимуса незрелых тимоцитов, которые мигрируют в опухоль, где поддерживают рост трансформированных клеток — лимфоузависимая фаза роста [1]. Поступление тимоцитов в опухоль может способствовать как усилению роста самих опухолевых клеток, так и сосудов путем продукции Т-лимфоцитами фактора роста сосудов [4].

Таким образом, изучив морфологическую картину и иммуногистохимический фенотип тимуса, с уверенностью можно сказать, что развивающееся иммунодефицитное состояние у крыс-самок до беременности приводит к серьезным морфофункциональным изменениям тимуса у потомства. Вероятно, в связи с этим развивающаяся опухоль быстро ускользает от иммунного надзора, по-видимому, за счет факторов иммунорезистентности опухоли и становится более агрессивной с развитием ранних отдаленных метастазов.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования: О. Ю. К.

Сбор и обработка материала: Е. Г. Д.

Статистическая обработка данных: М. Н. М.

Анализ и интерпретация данных: Л. М. М., Г. Ю. С.

Написание текста: Г. Ю. С.

Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гранов А.М., Шутко А.Н. Парадоксы злокачественного роста и тканевой несовместимости. СПб.: Гиппократ, 2002. 224 с. [Granov A.M., Shutko A.N. Paradoxes of malignant growth and tissue incompatibility. St Petersburg: Gippokrat, 2002. 224 p. In Russ.].
2. Иммуногистохимические методы: руководство / Пер. с англ. под ред. Г.А.Франка. М.: ЗАО Амтео, 2011 [Immunohistochemical methods: Education Guide. Translated from English, G.A. Frank, Ed. Moscow: Amteo, 2011. In Russ.].
3. Кашенко С.А., Захаров А.А. Современные представления о строении тимуса // Перспективы медицины и биологии. 2010. Т. 2, № 1. С. 22–32 [Kashchenko S.A., Zakharov A.A. Modern ideas about the structure of the thymus // Perspektivy meditsiny i biologii. 2010. Vol. 2, № 1. P. 22–32. In Russ.].
4. Киселева Е.П. Механизмы инволюции тимуса при опухолевом росте // Успехи современной биологии. 2004. Т. 126, № 6. С. 102–114 [Kiseleva E.P. Mechanisms of thymus involution in tumor growth // Uspekhi sovremennoi biologii, 2004. Vol. 126, № 6. P. 102–114. In Russ.].
5. Киселева Н.М., Кузьменко Л.Г., Нкане-Нкоза М.М. Стресс и лимфоциты // Педиатрия. 2012. № 1 (91). С. 137–143 [Kiseleva N.M., Kuz'menko L.G., Nkane-Nkoza M.M. Stress and lymphocytes // Pediatriya. 2012. № 1 (91). P. 137–143. In Russ.].
6. Кострова О.Ю., Михайлова М.Н., Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Бессонова К.В., Драндрова Е.Г., Стоменская И.С. Акцидентальная инволюция тимуса крыс на фоне развития аденокарциномы толстой кишки, индуцируемой 1,2-диметилгидразином на фоне удаления селезенки // Вестник Чувашского университета. 2012. № 3. С. 416–423 [Kostrova O.Yu., Mikhailova M.N., Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Bessonova K.V., Drandrova E.G., Stomenskaya I.S. Accidental involution of rat thymus against the background of development of colon adenocarcinoma induced by 1,2-dimethylhydrazine against the background of spleen removal // Vestnik Chuvashskogo universiteta. 2012. № 3. P. 416–423. In Russ.].
7. Кузнецов С.Л., Капитонова М.Ю., Дегтярь Ю.В., Загребин В.Л. Стресс и нейроэндокринная система: современные морфофункциональные аспекты // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2008. № 2 (26). С. 9–14 [Kuznetsov S.L., Kapitonova M.Yu., Degtyar' Yu.V., Zagrebin V.L. Stress and neuroendocrine system: modern morpho-functional aspects // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2008. № 2 (26). P. 9–14. In Russ.].
8. Москвичев Е.В. Сравнительная характеристика атрофии тимуса при экспериментальном канцерогенезе и возрастной инволюции (морфологическое и иммуногистохимическое исследование) // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 1. С. 153 [Moskvichev E.V. Comparative characteristics of thymus atrophy in experimental carcinogenesis and age involution (Morphological and immunohistochemical study) // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2013. № 1. P. 153. In Russ.].
9. Москвичев Е.В., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Михайлова М.Н., Кострова О.Ю. Иммуногистохимическая характеристика акцидентальной инволюции тимуса после спленэктомии // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. 2012. Т. 7, № 2. С. 40–43 [Moskvichev E.V., Merkulova L.M., Struchko G.Yu., Mikhailova M.N., Kostrova O.Yu. Immunohistochemical characteristics of the accidental involution of the thymus after splenectomy // Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova. 2012. Vol. 7, № 2. P. 40–43. In Russ.].
10. Пинегин Б.В., Хаитов Р.М., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний

- иммунной системы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352 с. [Pinegin B.V., Khaitov R.M., Yarilin A.A. Manual of Clinical Immunology. Diagnosis of diseases of the immune system: a handbook for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 352 p. In Russ.].
11. Сивоконюк О.В., Даниленко А.И. Патоморфологические особенности тимуса экспериментальных животных при остром токсическом гепатите // Одесский медицинский журнал. 2010. № 1 (117). С. 34–37 [Sivokonyuk O.V., Danilenko A.I. Pathomorphological features of the thymus of experimental animals in acute toxic hepatitis // *Odesskii meditsinskii zhurnal*. 2010. № 1 (117). P. 34–37. In Russ.].
 12. Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Москвичев Е.В., Кострова О.Ю., Михайлова М.Н., Драндрова Е.Г., Мухаммад З. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика опухолей желудочно-кишечного тракта на фоне иммунной недостаточности // Вестник Чувашского университета. 2011. № 3. С. 450–456 [Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Moskvichev E.V., Kostrova O.Yu., Mikhailova M.N., Drandrova E.G., Mukhammad Z. Morphological and immunohistochemical characteristics of tumors of the gastrointestinal tract against the background of immune deficiency // *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2011. № 3. P. 450–456. In Russ.].
 13. Яглова Н.В., Обернихин С.С. Влияние активации иммунной системы материнского организма в ранние сроки беременности на постнатальный морфогенез органов иммунной системы потомства // Проблемы репродукции. 2013. № 1. С. 73–77 [Yaglova N.V., Obernikhin S.S. Effect of activation of the immune system of the maternal organism in the early stages of pregnancy on the postnatal morphogenesis of the immune system of the offspring // *Problemy reproduksii*. 2013. № 1. P. 73–77. In Russ.].
 14. Jacoby R.F., Lior X., Teng B.B., Davidson N.O., Brasitus T.A. Mutations in the K-ras oncogene induced by 1,2-dimethylhydrazine in preneoplastic and neoplastic rat colonic mucosa // *J. Clin. Invest.* 1991. Vol. 87, № 2. P. 624–630.
 15. Strauss G., Osen W., Debatin K. Induction of apoptosis and modulation of activation and effector function in T cells by immunosuppressive drugs // *Clin. Exp. Immunol.* 2002. № 2. P. 255–266.

Поступила в редакцию 13.11.2017
Получена после доработки 13.02.2018

MORPHOLOGICAL PICTURE AND IMMUNOHISTOCHEMICAL PHENOTYPE OF THE THYMUS IN CARCINOGENESIS UNDER CONDITIONS OF CONGENITAL IMMUNODEFICIENCY

G. Yu. Struchko, Ye. G. Drandrova, L. M. Merkulova, O. Yu. Kostrova, M. N. Mikhailova

Objective — histological and immunohistochemical analysis of the thymus of the offspring of the rats with congenital immunodeficiency affected by postnatal injection of carcinogen.

Materials and methods. The study used a general histological method with hematoxylin and eosin staining, immunohistochemical methods using the mono- and pycloal antibodies against pancytokeratin, CD3, CD68, synaptophysin, S-100, p53, bcl-2, Ki-67.

Results. The study showed that the thymus of the offspring of the immunodeficient female rats after postnatal carcinogen injection demonstrated a reduction of all lobular morphometric parameters, a significant decrease in cell proliferation both in the cortex and medulla, a decline in the number of epithelial cells in the lobular structures, an increase in the numbers of thymopoietic microenvironment cells expressing S-100, CD68 and synaptophysin. Moreover, the thymic structures were characterized by the changes in the number of cells expressing the apoptosis regulatory proteins: an increase in p53⁺ and a decrease in bcl-2⁺ cells.

Conclusions. The immunodeficiency state in female rats before pregnancy lead to serious morpho-functional changes in the thymus in the offspring. This may be the reason for the rapid escape of the developing tumor from the immune surveillance, probably, due to the release of immune resistance factors of and for the increased tumor aggressiveness with the development of early distant metastases.

Key words: *thymus, dendritic cells, epithelial cells, congenital immunodeficiency, carcinogenesis*

Department of Normal and Topographic Anatomy with Operative Surgery, I. N. Uliyanov Chuvash State University, 15 Moskovskiy Pr., Cheboksary, 428015