

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ИМЕНИ И. К. АХУНБАЕВА**

МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСШАЯ ШКОЛА МЕДИЦИНЫ

На правах рукописи
УДК 612.017.1-092:619:612.223.3(575.2)

АБАЕВА ТАМАРА СУРАНАЛИЕВНА

**ТЕМПЫ ФОРМИРОВАНИЯ И СТАРЕНИЯ ОРГАНОВ ИММУННОЙ
СИСТЕМЫ У ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ, ОБИТАЮЩИХ В
РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТО-ГЕОГРАФИЧЕСКИХ И ЭКОЛОГИЧЕСКИХ
УСЛОВИЯХ КЫРГЫЗСТАНА**

14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Тухватшин Р. Р.

Бишкек – 2025

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр с-по
СОДЕРЖАНИЕ.....	2-3
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ.....	4-5
ВВЕДЕНИЕ.....	6-14
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ.....	15-62
1.1 Этапы развития и инволюции тимуса и его роль в организме человека и животных.....	15-23
1.2 Морфофункциональное состояние тимуса в различные возрастные периоды.....	23-34
1.3 Состояние иммунной системы в различные возрастные периоды...	34-43
1.4 Патогенетические особенности формирования возрастных изменений иммунной системы у жителей, проживавших в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана.....	43-62
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62-68
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ТЕМПЫ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У УМЕРШИХ С НОВОРОЖДЕННОГО ДО СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТО-ЭКОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ.....	68-183
3.1 Состояние красного и белого ростков костного мозга у умерших с новорожденного до старческого возраста, проживающих в различных климато-географических экологических условиях.....	68-84
3.2 Морфофункциональное состояние тимуса у умерших с новорожденного до старческого возраста, проживающих в различных климато-экологических условиях.....	84-169

3.3 Состояние иммунной системы у лиц с новорожденного до старческого возраста, проживающих в различных климато-экологических условиях Кыргызстана.....	169-183
ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ ТИМУСА У ЖИВОТНЫХ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТО-ГЕОГРАФИЧЕСКИХ И ЭКОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ	184-196
ГЛАВА 5. ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ БОЛЕЗНЕЙ У НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТО-ГЕОГРАФИЧЕСКИХ И ЭКОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ.....	197-216
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	217-218
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	219-219
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	220-261
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	262-265

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АИ	- апоптический индекс
Апоптический индекс	- апудоциты (Apud – клетки) диффузно расположенные секретирующие клетки
APUD	- кальцитонинген-родственный пептид
CGRP	- circuit switched data
CSD	- стимулирует пролиферацию остеобластов, синтез факторов роста - Ciccuit Switched Data
FTS	- сывороточный тимический фактор
IGF	- инсулиноподобный фактор роста
НАК ПКР	- Национальная аттестационная комиссия при Президенте Кыргызской Республики
HLA	- Human leukocyte antigen
PL	- пролактин
RTE	- недавние эмигранты из тимуса
SDF	- фактор из стромальных клеток
STH	- соматотропный гормон
STH	- соматотропный гормон
TCR	- Т-клеточные рецепторы
TASIS	- technical assistance for the Commonwealth of Independent
VIP	- вазоактивный интестинальный пептид
U308	- средняя немецкая подводная лодка
АИ	- акцидентальная инволюция
АКТГ	- адренокортикотропный гормон
ВГА	- вирусный гепатит А
ВПП	- внутридольковые периваскулярные пространства
ВПР	- Всероссийская проверочная работа

ВОЗ	- всемирная организация здравоохранения
ГАМК	- гаммааминомасляная кислота
ГКС	- глюкокортикостероиды
КР	- Кыргызская республика
ОП	- опиоиды
ОВГ	- организация виртуальных государств
ОКС	- острый коронарный синдром
ОКР	- обсессивно-компульсивное расстройство
ПРООН	- программа развития Организации Объединенных наций
РОСАТОМ РФ	- Росатом Российской федерации
РУДН	- Российский университет дружбы народов
CD	- кластеры дифференцировки
СМИ	- средство массового информации
СТА	- сывороточный тимический фактор, тимический гуморальный фактор
СТГ	- соматотропный гормон
ИС	- иммунная система
КМ	- костный мозг
T ₄	- тетраиодтиронин
T ₃	- трийодтиронин
ТЭК	- тимические эпителиальные клетки

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. Изучению вопросов патофизиологии и морфологии центральных органов иммунной системы посвящено достаточно много работ [И. И. Гринцевич, 1989; М. И. Китаев, 2013; К. А. Собуров, А. А. Казыбекова, 2014]. Однако, исследования в возрастном аспекте органов иммунной системы, начиная с новорожденного периода до старческого, в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана, встречаются редко.

Развитие антропоэкологического утомления как «третьего» состояния, находящегося между здоровьем и болезнью и охватывающего до 70% людей на Земле, создаёт постоянную угрозу для роста так называемых экологически зависимых болезней, экопатологии. Проблемы радиоэкологии и радиобиологии имеют большое научно-практическое значение. Ученые Кыргызстана на протяжении многих лет активно занимались проблемами радиобиологии, в частности, изучением действия высоких доз радиации на живой организм в условиях высокогорья [С. Б. Данияров, 1974; 1995; Г. А. Захаров, Л. Л. Ильина, 1999; А. А. Абдылдаев, 2002; Ю. Г. Быковченко соавт., 2005].

Для Кыргызской Республики они актуальны в двух аспектах - во-первых, в связи с соседством с приграничными странами, имеющими оружие массового поражения, во-вторых - наличие на территории республики радиоактивных хвостохранилищ и горно-обогатительных урановых предприятий [С. Б. Данияров, 1995; Р. Р. Тухватшин, 2005]. Действительно, вопросы радиационной безопасности [К. А. Каримов, 2000, Р. Р. Тухватшин, 2012] являются актуальными для Кыргызстана, в связи с тем, что страна ранее была основным поставщиком уранового сырья в виде оксидов урана и молибдена. После превращения добычи урана и республике осталось множество хвостохранилищ без надлежащего контроля. Они представляют потенциальную опасность для окружающей среды и здоровья населения.

Во всех имеющихся отвалах республики твердые отходы производства составляют около 4 млн. тонн, суммарная активность - более 88 тыс. кюри. Удельная активность отходов по радио-226 - от 28220 до 172000 Бк/кг, по торию-232 – от 372 до 660 Бк/кг.

В подземных водах Карабалтинской площади, на которой работает горнорудный комбинат, содержится хром, марганец, цинк, железо, молибден, концентрация некоторых превышает ПДК. Локальные накопления радионуклидов повышают радиоактивный фон до 4000 мкр/час, при этом, представляя постоянную угрозу для жителей г. Кара-Балта и близлежащих населенных пунктов [И. А. Васильев, 2006].

Необходимо иметь в виду, что средний период технических норм консервации хвостохранилищ, т.е. их гарантийный срок по нормам бывшего СССР, составляет 60-80 лет. Работа на рудниках были завершены в 1950 - 1955 гг. Следовательно, у некоторых из них гарантийный срок закончился в 2010 - 2020 гг. Серьезную обеспокоенность вызывают оползни, землетрясения и другие природные катаклизмы, часто развивающихся в Кыргызстане и приводящие к возникновению аварийных ситуаций на прилегающих к хвостохранилищам территориях республики.

Следует заметить, что данное обстоятельство требует проведения тщательных научных исследований и последующего систематического контроля не только за состоянием окружающей среды во всех регионах в Кыргызстане, но и здоровья людей, проживающих в этих районах. До сегодняшнего дня в нашей Республике с целью определения влияния вредных отходов, содержащихся в хвостохранилищах и отвалах, на здоровье проживающих в этих районах людей, проводились только единичные клинические исследования [З. П. Камарли, 2000; Э. Б. Камчыбеков, 2006].

При аварийных ситуациях создается опасность переноса огромного количества радиоактивных отходов на территории соседних государств. Анализ показывает, что в зоне потенциальной экологической катастрофы находится 26

тыс. человек - в Кыргызстане, более 2 млн. человек - в Узбекистане, 900 тыс. человек - в Казахстане и 700 тыс. человек - в Таджикистане.

В ранее проведенных оригинальных работах М. И. Китаева (2014) и К. А. Сабурова (2014), посвященных изучению иммунной системы человека и животных, изучались показатели иммунитета под влиянием различных климато-экологических факторов у лиц различного возраста (16 – 60 лет). Но, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению физиологии и морфологии органов иммунной системы в норме, при различных воздействиях и патологических состояниях, до сих пор сохраняется повышенный интерес к органам иммунной системе [И. И. Гринцевич, 1989].

В то время как иммунологические методы исследования и иммунологические методы лечения все шире внедряются в практику, морфофункциональные основы реакции иммунно-компонентной системы и, в первую очередь состояние тимуса, в ответ на различные воздействия на организм до конца не изучено, что делает на сегодняшний день проблему исследования функциональной морфологии центральных органов иммунной системы, весьма актуальной.

Тимус, как центральный орган иммунной системы, во многом определяет не только состояние периферических органов иммуногенеза, но и выраженность защитных реакций всего организма [М. Р. Сапин, Л. Е. Этинген, 1996; Anderson Getal, 1999; C. W. Lio and C. S. Hsreh, 2011 и мн. др.].

Для Кыргызстана имеющего несколько климато-географических зон с различным уровнем загрязнения окружающей среды, актуально изучение влияния окружающей среды на здоровье людей и закономерностей формирования экопатологии у людей всех возрастов, проживающих в регионах экологического риска. В частности, полученные нами предварительные данные показали, что у жителей г. Кара-Балта, прилегающего своей территорией к урановому хвостохранилищу с функционирующим горно-металлургическим комбинатом, средние темпы роста заболеваемости новообразованиями,

врожденными аномалиями и др. значительно выше, чем в других регионах Кыргызстана.

Исходя из гипотезы, о роли иммунной системы в формировании реактивности и резистентности и, как в итоге, различных болезней, изучено ее состояние, начиная с костного мозга до показателей иммунной системы крови на фоне учета морфологических изменений в тимусе от новорожденного возраста до старческого, у лиц, проживавших в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана, в частности, г. Бишкек, г. Кара-Балта, г. Чолпон-Ата, г. Нарын.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Тема диссертационной работы является инициативной.

Цель исследования. Определить этиопатогенетические и морфологические особенности формирования и темпов старения кроветворной, иммунной систем у человека и животных для оценки развития заболеваний населения, проживающего в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана.

Задачи исследования:

1. Изучить темпы созревания красного ростка костного мозга у лиц различного возраста (8-10 дней до 75 лет), проживающих в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана.

2. Изучить темпы созревания белого ростка костного мозга у лиц различного возраста (8-10 дней до 75 лет), проживающих в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана.

3. Изучить морфофункциональное состояние и темпы созревания (инволюции) тимуса у лиц различного возраста (8-10 дней до 75 лет), проживающих в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана.

4. Определить состояние клеточного и гуморального иммунитета у лиц различного возраста (8-10 дней до 75 лет), проживающих в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана.

5. Оценить темпы развития и инволюции тимуса у животных в различных климато-географических и экологических условиях.

6. Уточнить возможные корреляционные взаимосвязи между состоянием клеток костного мозга, тимуса, показателями иммунной системы и средними темпами роста (снижения) заболеваемости и распространенности по 12 классам болезней.

Научная новизна полученных результатов.

Впервые получены данные по влиянию климато-экологических факторов на заболеваемость населения в различных регионах Кыргызстана в зависимости от темпов формирования красного и белого ростка костного мозга, созревания вилочковой железы, показателей иммунной системы с новорожденного возраста до старческого.

Установлено, что проживание в экологически неблагоприятном районе, в зоне уранового хвостохранилища г. Кара-Балта сопровождается замедлением темпов созревания красного ростка костного мозга с периода новорожденности, в период I и II детства (4 – 11 лет) и в подростковом возрасте, за исключением раннего детства (1 – 4 года), когда созревание клеток ускоряется во всех группах.

Впервые показано, что в белом ростке костного мозга у новорожденных преобладают клетки сегментоядерного типа, что указывает на возможные воспалительные процессы в организме ребенка.

Впервые установлено, что первые признаки инволютивных процессов в тимусе морфологически появляются у детей г. Кара-Балта в грудном возрасте, как отражение на негативное действие экологии.

Установлено, что в других группах обследуемых (г. Бишкек, г. Чолпон-Ата, г. Нарын) инволютивные проявления в тимусе развиваются позднее – в первом детстве (4-7 лет).

Впервые показано, что патологические процессы, имевшие место со стороны костного мозга и тимуса в новорожденном возрасте у детей г. Кара-Балта, приводят к развитию иммунодефицитного состояния, включая грудной возраст. Аналогичное состояние развивается в этой же группе и в пожилом возрасте, тогда как в других группах – в старческом.

Впервые показано, что проживание в Жайильском районе характеризуется высокими показателями средних темпов роста заболеваемости: новообразованиями, врожденными аномалиями, болезнями мочеполовой системы, что является отражением патологической реактивности иммунной системы на неблагоприятную для организма экологию.

Установлен факт цикличности структурных изменений в тимусе в зависимости от возраста и климато-географических условий, в процессе высокогорной адаптации животных.

Практическая значимость полученных результатов.

Полученные данные, в процессе выполнения диссертации, позволили установить, что среди обследуемого контингента умерших в г. Бишкек, г. Кара-Балта, г. Чолпон-Ата и г. Нарын население г. Кара-Балты находится в зоне риска, связанного с воздействием экологии. Нарушения в созревании красного и белого ростков костного мозга, преждевременная инволюция тимуса приводит к развитию иммунодефицитного состояния, начиная с грудного возраста. В итоге, по г. Кара-Балта среди детей отмечается высокая заболеваемость новообразованиями, рост врожденных аномалий, патология мочеполовой системы, что требует практических действий со стороны системы здравоохранения по оздоровлению населения, внедрение экологических и социально-политических программ по снижению действия негативных факторов, решение вопросов по рекультивации хвостохранилища и т.д.

Внедрения результатов исследований.

Результаты работы внедрены на кафедре патологической физиологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева, при чтении лекций «Кроветворная система» и «Иммунная система» (акт внедрения

от 18.03.2024г) и в Жайылской территориальной больнице Чуйской области (акт внедрения от 04.09.2024г) для оздоровления населения.

Экономическая значимость полученных результатов.

Внедрение полученных результатов позволяет оптимизировать процесс профилактики заболеваемости новообразованиями, врожденных аномалий и патологии мочеполовой системы, обусловленных иммуннодефицитным состоянием организма, снизит экономические затраты на лечения пациентов и социальные программы в различных возрастных группах.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Темпы созревания красного и белого ростков костного мозга определяются не только наследственными факторами, но и зависят от климато-географических и экологических условий проживания.

2. Степень морфофункционального созревания и процессы инволюции у умерших лиц, зависели в г. Кара-Балта от негативного действия экологии, в г. Нарын – воздействия резко-континентального климата и горной гипоксии (2200 м над ур. моря)

3. Активность иммунной системы определяется темпами созревания красного и белого ростков костного мозга, формирование структур тимуса под действием климато-географических и экологических факторов.

4. Высокая частота заболеваемости новообразованиями, врожденными аномалиями и патологией мочеполовой системы в г. Кара-Балта в большей степени обусловлена иммуннодефицитным состоянием организма у населения, проживающего в экологически неблагоприятных условиях.

5. Темпы развития тимуса у экспериментальных животных определяются высотой местности их нахождения.

Личный вклад соискателя.

Весь базовый материал собран, обработан, проанализирован лично исполнителем работы, в результате чего сформулированы основные положения и выводы.

Апробация результатов диссертации.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на:

1. Межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Инновации в сфере медицинской науки и образования», посвященной 25-летию МУК, 15-летию МВШМ и 70-летию юбилею д.м.н., проф. Ш. М. Чынгышпаева (Бишкек, 2018);
2. Международной научно-практической конференции «Конституциональная анатомия: теория и приложения» (Москва, 2019);
3. III Международной научно-практической конференции «Современное состояние и перспективы развития судебной медицины и морфологии в условиях становления ЕАЭС-2019» (Чолпон-Ата, 2019);
4. Международной межвузовской научно-практической конференции «Инновация в сфере медицинской науки и образования» (Чолпон-Ата, 2019);
5. XV Конгрессе международной ассоциации морфологов (Ханты-Мансийск, 2020);
6. IV Международной межвузовской научно-практической конференции на тему “Инновации в медицинской науке и образовании” 23-24 октября 2020 г. (Чолпон-Ата, 2020);
7. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Достижения современной морфологии - практической медицине и образованию», посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета 26 марта 2021 г. (Курск, 2021);
8. Международной онлайн конференции, посвященной 95-летию рождения академика Комилжана Зуфарова “Медицинская морфология вчера, сегодня и завтра” (Ташкент, 2021);
9. Программе Научно-практической конференции с международным участием “Актуальные проблемы Морфологии в условиях реформы медицинского образования” 28 апреля 2023 г. (Алматы, 2023);
10. XV Евроазиатском симпозиуме «Проблемы саногенного и патогенного эффектов эндо- и экзозекологического воздействия на внутреннюю среду организма» посвященного 30-летию образования ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянского университета им. Первого Президента России Б. Н. Ельцина (Чолпон-Ата, 2023);
11. Третьей международной научно-практической конференции “3D-технологии в морфологии и клинической медицине” СамГМУ (Самара, 2023);
12. VI Ежегодной международной научно-практической конференции «Инновации в области

медицинской науки и образования» посвященной 20-летию Международной высшей школы медицины (Бишкек, 2023); 13. Республиканской научно-практической конференции с Международным участием «Актуальные проблемы и решение вопросы Морфологии», 8-10 октября 2024 г. (Узбекистан, Термиз, 2024).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 11 – в рекомендованных Национальной аттестационной комиссией при Президенте Кыргызской Республики изданиях, 3-Scopus 1- Web of Science, 1- монография, 4- другие журналы.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 265 страницах. Работа иллюстрирована – 92 фотографиями, 23 таблицами. Указатель литературы содержит 396 источников, из них 196 - отечественных и стран ближнего зарубежья и 200 – стран дальнего зарубежья.

ГЛАВА 1.

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Этапы развития и инволюции тимуса и его роль в организме человека и животных

Несмотря на то, что тимус, как отдельный орган, был известен человечеству из практики бальзамирования со времен египетских фараонов, о нем, позже, знали Гиппократ и Гален, однако значение этого органа для живых существ оставалось не понятным вплоть до 60-х годов XX века, когда [307;308] применивший новую методику тимэктомии у новорожденных мышей [10, 33, 34, 43, 84, 89, 128, 212, 223, 250, 315, 316] показал, что он является центральным регулятором иммунитета. В последующем из тимуса и плазмы крови было выделено более 40 биологически активных экстрактов белковой и липополисахаридной природы [5, 12, 14, 15, 84, 104, 145, 151, 153, 155, 156, 162, 171] оказывающих влияние на систему иммунитета. Лучше других были изучены несколько пептидов, получивших название гормонов тимуса. Из них наиболее высокой активностью обладают $\alpha 1$ -тимозин, тимостимулин, тимический гуморальный фактор, тимический сывороточный фактор, 5-я фракция тимозина, тактивин и тималин [15, 31, 55, 100, 145, 151, 153, 185, 186, 193, 215, 232, 258, 260, 266, 267].

Было установлено, что тимические факторы вырабатываются постоянно, не требуя антигенной или митогенной стимуляции, т.е. они запрограммированы в геноме клеток [100, 102, 103, 233]. Мишенью для тимических факторов является Т-лимфоцит. Влияние тимического фактора не распространяется на генетическое детерминирование Т-лимфоцита, а ограничивается обеспечением дополнительного активизирующего сигнала для дифференцировки Т-клеток [256].

Вскоре после этих открытий появились работы, показавшие, что тимус «работает» не изолированно, а входит в систему гипоталамус – гипофиз [79, 81]. В последующем в первом десятилетии XXI века были проведены экспериментальные исследования, продемонстрировавшие участие тимуса в уравнивании деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси путем ограничения стресс-повреждающего эффекта при чрезмерной ее активации [60, 242, 357, 369, 384].

Более того, на рубеже XX и XXI вв., благодаря успехам гистохимии, было открыто, что одни и те же сигнальные молекулы, обнаруживаются в клетках эндокринной, нервной и иммунной систем, и эти системы «разговаривают» между собой на одном языке – языке сигнальных молекул [56, 62, 91, 97, 204, 287, 323, 328]. Таким образом, тимус не изолированный орган, а структурная единица единой нейроиммуноэндокринной системы [339, 361, 364, 382, 386].

Все эти данные указывают на огромное значение тимуса для живых организмов. Однако прижизненное исследование этого органа у человека представляет собой сложную задачу, поскольку он, с одной стороны, может быстро изменить свою величину, с другой – отсутствуют доступные методы исследования его функциональной активности. Последнее и послужило поводом для проведения настоящего исследования [205, 197, 392].

Со временем, значительно возрос интерес исследователей к проблемам морфологии, физиологии и патологии, связанных с иммунной системой [206, 208, 255, 299, 305, 335]. Это обусловлено, прежде всего, с запросами клинической медицины [14, 19, 69, 79, 112, 142, 145, 153, 181, 190, 191, 195].

Позднее, возникло понимание, что иммунная система – это система органов, существующая у позвоночных животных и объединяющая органы и ткани, которые защищают организм от заболеваний, идентифицируя и уничтожая опухолевые клетки и патогены [174, 200, 228, 229, 244, 245, 248, 264]. Иммунная система распознаёт множество разнообразных возбудителей - от вирусов до паразитических червей и отличает их от биомолекул собственных клеток. Распознавание возбудителей усложняется их адаптацией и

эволюционным развитием новых методов успешного инфицирования организма-хозяина [241, 252, 335, 339].

Конечной целью иммунной системы является уничтожение чужеродного агента, которым может оказаться болезнетворный микроорганизм, инородное тело, ядовитое вещество или переродившаяся клетка самого организма. Этим достигается биологическая индивидуальность организма [253, 259, 274, 286, 294].

В иммунной системе развитых организмов существует множество способов обнаружения и удаления чужеродных агентов: этот процесс называется иммунным ответом [261, 268, 336].

Центральные органы обеспечивают первичный иммуногенез (образование иммунокомпетентных клеток независимо от антигена), периферические органы трансформируют их в эффекторные клетки в присутствии антигена [135, 269, 270, 279, 302, 305].

Таким образом, главная и самая важная характеристика иммунной системы заключается в том, что, фактически, самостоятельно, создавая необходимые клетки, ИС способна в кратчайшие сроки определить причину, выработать стратегию по удалению вредителя и предоставить организму максимальную защиту от последующего его проникновения [336, 338, 340, 344, 355, 356]. Являясь, по сути, уникальным комплексом взаимосвязанных органов и клеток, иммунная система, при должной поддержке со стороны организма человека, способна справиться практически с любой угрозой [2, 15, 283, 288, 293, 296].

Закладка тимуса человека происходит на 4-й неделе внутриутробного развития. В этот период тимус представляется двумя тяжами многослойного эпителия, который образуется из вентральной части III, реже из дорсальной части IV пары жаберных карманов краниального отдела головной кишки [127, 164, 172, 358]. У эмбрионов длиной 8-11 мм закладка тимуса представляет собой выпячивание, которое сохраняет связь с жаберным карманом посредством ductus thymici-pharyngeus. Тяжи постепенно теряют полости,

быстро увеличиваются в объеме, дистальные концы их сближаются, и они образуют так называемый бронхиальный комплекс, в состав которого включаются зачатки щитовидной и паращитовидных желез и телебронхиальные тельца [309]. Этот комплекс к середине 8-й недели спускается вниз, в область шеи. В течение 2-го месяца эмбриогенеза дистальные концы закладок опускаются в область средостения. Они располагаются за грудиной и часто касаются верхних отделов париетальной части сердечной сорочки. В ряде случаев ductus thymici-pharyngeus полностью не облитерируется, и тогда на его месте остаются кисты, выстланные многослойным плоским или однорядным кубическим эпителием. Такие кисты чаще локализуются не шее, реже – в средостении. В стенках этих кист может обнаруживаться ткань тимуса [172, 263, 265].

Установлено, что на 6-й неделе эмбриогенеза в тимусе появляются первые лимфоидные клетки [127], с 8–9-й недели он становится местом активного лимфопозза, и у эмбриона 9-10 недельного возраста в тимусе уже можно различить корковое и мозговое вещество. Последующее заселение тимуса лимфоцитами является важнейшим этапом гистогенеза этого органа [284, 317, 321].

Считается, что уже к этому времени (т.е. к 4-5-й неделе эмбрионального развития) эпителий тимуса плода человека начинает синтезировать тимические гормоны, хотя нельзя исключить, что появление первых Т-лимфоцитов у плода обусловлено действием тимических гормонов матери, которые легко проходят через трофобласт [44].

Первые Т-лимфоциты в тимусе появляются на 7-й неделе эмбриогенеза. Предполагают существование на предшественниках этих клеток (гипотетических стволовых клетках) определенных хоминг-рецепторов для поступления их в тимус [132, 358, 387]. Заселение лимфоцитов клетками-предшественницами происходит волнообразно, с определенным ритмом и продолжается постоянно [99, 195, 285, 375].

На 8-й неделе эмбриогенеза в тимусе появляются миоэпителиальные (миоидные) клетки, располагающиеся в мозговой зоне [196], на 9-10-й неделе – дендритные клетки и макрофаги, к 9-12-й неделе происходит разграничение субкапсулярной зоны и глубокой коры тимуса, к 14-17-й неделе формируется мозговая зона, к моменту рождения формирование тимуса завершается [127, 358]. Важно отметить, что период внутриутробного формирования тимуса для него является критическим [88, 212, 348, 358], особенно на фоне действия экзо- и эндогенных патогенных факторов.

Об эмбриогенезе эпителиального компонента единое мнение о происхождении отсутствует, а данные об эктодермальном их происхождении получить не удалось. С помощью моноклональных антител были идентифицированы, клонированы и детально исследованы стволовые эпителиальные клетки мышиног тимуса, которые несут маркеры медуллярных и кортикальных ТЭК и являются производными энтодермы [91, 131, 373, 379]. Установлено также, что в третьем глоточном кармане под влиянием транскрипционных факторов роста *Nox 3* или *Rax 1* образуется закладка, из которой развивается тимус и парашитовидные железы.

Дальнейшее развитие тимуса определяется транскрипционным фактором *Foxn 1*. Мутация этого гена, обозначаемая как *whn/Hfn11*, служит основой дефекта развития тимуса у мышей «nude» [77, 97, 275, 278, 378].

Большая роль в развитии тимуса принадлежит провизорному органу – нервному гребню, имеющему эктодермальное происхождение. Его удаление в эксперименте приводит к дисгенезии тимуса при синдроме Ди Джорджи. Производными нервного гребня являются миоидные клетки тимуса и, возможно, секреторные субкапсулярные и медуллярные ТЭК [48, 95, 97, 182, 203, 235].

Другие структуры тимуса также появляются в этом органе на ранних этапах. В зачатке тимуса рано появляются волокна блуждающего нерва, которые к 16-20-й неделе в мозговой зоне тимуса формируют сплетения этого нерва. В мозговой же зоне тимуса присутствуют нервные волокна, содержащие

ацетилхолинэстеразу. Норадренергические волокна в тимусе сопутствуют сосудам и образуют сплетения в субкапсулярной и кортикомедуллярной зонах. Стимуляция этих нервов подавляет пролиферацию тимоцитов и усиливает экспрессию на них маркеров дифференцировки, химическая же симпатикэктомия у новорожденных экспериментальных животных вызывает усиление пролиферации тимоцитов

В субкапсулярной зоне коры локализуются бластные клетки, ближе к центру дольки располагаются клетки с ультраструктурными признаками незрелых Т-лимфоцитов. До 12-й недели внутриутробного развития лимфоцитов больше в центральной части зачатка тимуса. С 13-14-й недели малые лимфоциты собираются преимущественно в центре долек, образуя мозговое вещество и глубокие зоны коры, а крупные (бластные) формы остаются в субкапсулярной зоне [61, 71, 127, 358]. Число лимфоцитов в тимусе наиболее интенсивно нарастает в периоды 12 – 15-я и 18 – 22-я недели. С 12-й недели начинается заселение Т-лимфоцитами периферических лимфоидных органов, начиная с селезенки [25, 57, 138].

У здоровых доношенных новорожденных кровотоков в вилочковой железе характеризуется снижением сосудистого сопротивления к концу раннего неонатального периода и постепенным повышением скоростных показателей к концу позднего неонатального периода. У недоношенных детей кровотоков в вилочковой железе характеризуется снижением сосудистого сопротивления к концу 2 суток жизни и постепенным повышением скоростных параметров кровотока к концу неонатального периода [29, 67, 121, 146, 170, 225, 226].

Так, в работе И. Б. Барановской и соавт. (2019) представлены результаты динамического анализа избранных ретикулоцитарных показателей. Согласно полученным данным, при рождении (1-й день жизни) и к концу периода наблюдения (7-й день жизни) максимально высокие абсолютные значения показателя эффективности эритропоэза зарегистрированы у здоровых доношенных новорожденных (1-я группа) [10, 33, 34, 43, 44].

У доношенных, но маловесных для гестационного возраста детей

на 3–5-е сутки зарегистрированы наименьшие значения показателя эффективности эритропоэза (ЭЭ) по сравнению с новорожденными 1-й и 3-й групп.

У недоношенных детей с признаками недостаточности питания максимально высокое производство эритроцитов зарегистрировано на 2–3-й дни жизни (различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой, $p \leq 0,05$). Начиная с 4-го дня жизни, значения показателя ЭЭ достоверно не различались у здоровых новорожденных и детей с признаками морфофункциональной незрелости [71, 72, 105].

С возрастом количество Т-лимфоцитов снижается, но не доходит до контрольного уровня. В более поздние сроки (30–42 сутки) увеличиваются размеры лимфоидных узелков, диаметр центральных артерий. Расширяются периартериальные зоны, соответствующие Т-клеточным зонам органа [62, 65, 97, 89, 100, 122, 177, 181].

Несмотря на успехи иммуноморфологии, макро-микроскопическая анатомия тимуса человека в возрастном аспекте освящена недостаточно.

Выявлены особенности эхографической картины вилочковой железы плодов разных сроков гестации и доношенных новорожденных детей. Сформулированы критерии врожденной гипоплазии вилочковой железы и врожденной тимомегалии [35, 40, 53, 94, 124, 173, 193, 202].

Возрастной инволюцией тимуса у человека (и животных) обозначается уменьшение объема и паренхимы органа, сопровождающееся снижением продукции тимических гормонов и уменьшением количества Т-лимфоцитов.

Долгое время начало возрастной инволюции тимуса относили к постпубертатному периоду. Однако в последнее время точка зрения о начале возрастной инволюции тимуса кардинально изменилась. Это обусловлено тем, что ранее не учитывались некоторые компоненты, о чем стало известно лишь в последней четверти XX века [13, 74, 106]. С учетом всех существующих факторов в настоящее время выделяют 4 этапа возрастной инволюции тимуса.

У человека эти этапы приходятся на возраст 1-10, 10-25, 25-40 лет и старше 40 лет. Важные процессы для понимания возрастной инволюции тимуса происходят во внутридольковых периваскулярных пространствах [83, 120].

Помимо возрастной инволюции тимус подвержен еще и акцидентальной, т.е. случайной (лат. *accidens*, *-entis* – случайность) инволюции, о чем сообщил J. Hammar в опубликованных им работах [177, 181, 263]. При акцидентальной инволюции (АИ) тимуса также происходит уменьшение его величины, но он (в большинстве случаев) способен вновь её восстанавливать.

Разными исследователями было установлено, что АИ [18, 49, 60, 75, 154] тимуса наиболее отчетливо прослеживается у детей. Указанный процесс формируется на фоне разных заболеваний (как инфекционной, так и не инфекционной этиологии), при опухолях, нарушениях обмена веществ, белковом голодании, истощении, врожденных обменных нарушениях и других патологических состояниях [6, 51, 53, 136, 149, 396]. У экспериментальных животных акцидентальная инволюция тимуса возникала на фоне охлаждения и гипоксии [175, 210, 212, 271]. Аналогичное состояние выявлялось при терапии стероидными и цитостатическими препаратами, после рентгеновского облучения [100, 112, 126, 239].

АИ тимуса [84] является фазовым процессом и включает в себя 5 фаз [6,53]. В настоящее время считается доказанным, что 1-я фаза (первые 2 – 3 дня от начала болезни) в условиях антигенной стимуляции характеризуется усилением процессов пролиферации лимфобластов в субкапсулярной зоне и увеличением массы органа. В последующем (начало реконвалесценции, совпадающее с 3-й фазой) [75] орган уменьшается в размерах не только по сравнению с величиной в 1-й фазе, но и со средней величиной покоящегося тимуса в интерморбидном периоде [76]. При этом важно отметить, что при воздействии на тимус цитостатических препаратов, рентгеновского облучения, воздействия ионизирующей радиации первая фаза отсутствует [162, 168, 213].

Сейчас установлено, что инволютивные процессы, начинаясь со 2-й фазы, последовательно, прогрессируют, и в 5-ю фазу от тимических долек остаются

лишь узкие тяжи ретикулоэпителия с включёнными в них обызвестлённых тимических телец и единичных лимфоцитов. Сосуды и капсула склерозированы. Наблюдается практически полное угасание функции органа. Фаза является необратимой [6, 52] и, картина, развивающаяся в эту фазу, аналогична таковой при экстирпации тимуса [63, 65, 138].

В возрастном дисбалансе иммунитета наибольшее значение имеет инволюция тимуса и снижение уровня тимусных гормонов [127]. Изменения касаются главным образом функции активных Т-клеток и в особенности их иммунорегуляторных свойств. При старении повышается также микровязкость мембранных белков лимфоцитов в связи с увеличением молярного соотношения холестерина. Процесс старения квалифицируют как сбалансированный Т-иммунодефицит [36, 45, 56, 64, 72, 133, 134, 142, 152, 167, 177, 183, 188, 195].

В литературе имеются работы о функциональной значимости тимуса во все периоды постнатальной жизни [43, 64, 69, 130, 134, 184].

Данные о возрастной характеристике структурных компонентов тимуса человека разноречивы, что прежде всего связано с различной градацией исследователями возрастных групп и изучением этого органа [4, 120, 128].

Таким образом, этапы развития тимуса имеют характерные черты формирования функционирования и инволюции.

1.2 Морфофункциональное состояние тимуса в различные возрастные периоды

Вилочковая железа – лимфоэпителиальный орган, один из центральных органов нейроиммуноэндокринной системы. Вилочковая железа образована своеобразными пластами многослойного эпителия, представляющими основу ее паренхимы, и большим количеством лимфоцитов (timoцитов) более многочисленных в корковом и менее густо расположенных в мозговом слое долек. В центральной части мозгового вещества находятся эпителиальные тельца Гассалья, состоящие из 1-2 набухших эпителиальных клеток или

имеющих слоистое строение [103, 216, 220, 223, 246, 247, 273, 277, 282, 295, 298].

В работе Л.М. Ерофеевой [301, 303, 306, 308, 347] объемная доля коркового и мозгового вещества тимуса является надежным индикатором его функционального состояния. В настоящее время накоплено достаточно фактов, свидетельствующих о зависимости корково-мозгового соотношения от возраста. Представлены неоспоримые доказательства трансформации обсуждаемого параметра при влиянии на организм различного рода стрессовых воздействий: чрезмерная физическая нагрузка и гиподинамия, заболевания и травмы, экологические факторы физической и химической природы. В основе таких изменений лежат сложные процессы, связанные с пролиферацией, созреванием и дифференцировкой лимфоцитов [204, 298]. Вместе с этим очевиден дефицит работ, в рамках которых морфология тимуса изучается в сравнительном плане у широкого спектра позвоночных животных естественной среды обитания в сравнении с человеком, что может приводить к ошибочному мнению о сходстве ключевых морфологических характеристик тимуса у всех позвоночных [284, 310].

Согласно полученным результатам у всех амниот с возрастом происходит одинаково сильное (двукратное) снижение МИ тимоцитов коры. При этом у половозрелых птиц МИ коры ниже соответствующего показателя неполовозрелых представителей в 3,5 раза, тогда как у человека такое снижение оказывается пятикратным [147]. В мозговом веществе тимуса холоднокровных позвоночных с возрастом темпы пролиферации лимфоцитов изменяются мало (недостовверные различия). Данный показатель птиц хотя и незначительно (в 1,3 раза), но достоверно уменьшается, тогда как у млекопитающих (грызуны и землеройки-бурозубки) его значения снижены уже вдвое. Для человека характерно самое существенное снижение темпов пролиферации лимфоцитов в мозговом веществе тимуса [237, 264, 317, 318].

Таким образом, корково-мозговое соотношение в тимусе позвоночных в значительной степени зависит от процессов, связанных с пролиферацией,

созреванием и рециркуляцией лимфоцитов, что справедливо для всех представителей сравнительно-морфологического ряда. Тимус представляет собой звено сложной системы, на состояние которой существенный отпечаток накладывает уровень организации и специфические особенности среды обитания [66, 368].

Вопросы нормальной гистофизиологии тимуса в отечественной литературе освещены недостаточно. Согласно современным представлениям, в дольках паренхимы тимуса различают 4 структурно-функциональные зоны [102, 108, 223, 367].

Первая - субкапсулярная зона коркового вещества, где происходят встреча костномозговых предшественников Т-лимфоцитов с нелимфоидными клеточными популяциями тимуса, пролиферация и ранние этапы созревания Т-лимфоцитов.

Вторая зона - внутренняя кортикальная, в ней путем прямого контакта с эпителием и макрофагами, несущими антигены I и II классов системы HLA, под действием гуморальных факторов, тимических гормонов, интерлейкинов, происходит дальнейшее созревание Т-лимфоцитов, приобретение ими рецепторов, но при этом в данной зоне подвергаются апоптозу до 95% Т-лимфоцитов.

Третья зона - медуллярная (мозговое вещество), является «хранилищем» для зрелых Т-лимфоцитов,

Четвёртая зона представлена внутридольковыми периваскулярными пространствами, которые пронизывают корковое и мозговое вещество. В корковом веществе данные структурные единицы четвертой зоны не являются истинной паренхимой тимуса, а выполняют функцию гематотимического барьера в области кортико-медуллярной границы, обеспечивают транспорт лимфоцитов [240, 265]. В фетальном периоде в междольковых септах и внутридольковых периваскулярных пространствах наблюдается интенсивный гемопоэз [131, 144, 181, 187, 201, 214].

Корковое вещество тимуса содержит клетки:

I. эпителиального происхождения:

1. Опорные клетки: формируют «каркас» ткани, образуют гематотимусный барьер;
2. Звездчатые клетки: секретируют растворимые тимические (или тимусные) гормоны тимопоэтин, тимозин и другие, регулирующие процессы роста, созревания и дифференцировки Т-клеток и функциональную активность зрелых клеток иммунной системы.
3. Клетки-«няньки»: имеют инвагинации, в которых развиваются лимфоциты;

II. гематopoэтические клетки:

1. лимфоидного ряда: созревающие Т-лимфоциты;
2. макрофагального ряда: типичные макрофаги, дендритные и интердигитирующие клетки.

В мозговом веществе в основном содержатся дозревающие Т-лимфоциты. Отсюда они мигрируют в кровоток венул с высоким эндотелием и расселяются по организму. Предполагается также наличие здесь зрелых рециркулирующих Т- лимфоцитов [139, 151, 192].

После рождения ребенка по мере увеличения массы его тела продолжала увеличиваться и масса его тимуса. Наибольшие размеры абсолютная масса тимуса приобретает в подростковом возрасте. По достижении пубертатного периода она постепенно (сначала медленно, а затем все быстрее) начинает уменьшаться. Уменьшение массы тимуса связано с возрастной инволюцией этого органа. Данное явление относится к числу физиологических состояний [6, 84, 181, 211, 214, 353].

У новорожденных и у детей грудного возраста в ней выделяются два слоя. В возрасте с одного года до восьми лет в капсуле тимуса хорошо различимы 3 слоя, которые к подростковому возрасту уплотняются единым толстым трудноразделяемым листком, к юношескому возрасту наступает жировая имбибиция капсулы, она вновь становится трехслойной. Начиная с периода зрелого возраста капсула приобретает однослойное строение, но при

этом сама она с трудом отделяется от жирового тела тимуса. Количество трабекул в дольках тимуса, начиная с плодного периода, постепенно увеличивается [5, 30, 54, 62, 83, 184].

Основная составляющая иммунной системы (ИС) – это лимфоидная ткань, а главными действующими факторами являются макрофаги и популяции В- и Т-лимфоцитов. Появляются они из стволовых клеток, затем, по мере необходимости, преобразуются в центральных органах ИС в соответствующие ситуации разновидности клеток, далее они попадают в кровь, и, перемещаясь с ней по организму, работают как защитные клетки иммунной системы [7, 18, 90].

Начиная с первого года жизни и до возраста 40-45 лет ВПП увеличиваются в объеме, после чего их размер быстро уменьшается. Рост ВПП, наблюдающийся у человек вплоть до 40-45 лет, имитирует рост тимуса в целом [308], приводя к увеличению максимальной массы органа к пубертатному периоду [40, 43, 48].

Как уже отмечалось, на первом этапе в возрасте 1-10 лет атрофия паренхимы тимуса происходит со скоростью 1,5% в год [6, 90, 177]. Тем не менее, рост ВПП, наблюдающийся в этот период, и рост междольковой стромы сопровождается общим увеличением органа. В этот период в междольковых септах и в ВПП появляются небольшие группы лимфоцитов. Продукция гормонов тимуса и Т-лимфоцитов в этот период максимальная, а в эпителиальных клетках медуллярной зоны увеличиваются размеры вакуолей с микроворсинками, содержащих гликозамингликаны [84, 89, 234].

В этот период микроскопически тимус представлен крупными дольками паренхимы с широкими субкапсулярной и внутренней кортикальной зонами, четко отграниченными от мозгового вещества. В мозговом веществе содержится умеренное количество средних тимических телец. ВПП густо заселены лимфоцитами, они не широкие, за исключением кортикомедуллярной границы. Междольковые пространства представлены узкими соединительнотканнми септами с проходящими по ним сосудами, небольшими

группами липоцитов и содержат лимфоциты, макрофаги, лаброциты, эозинофилы [50, 51].

Второй этап (10-25 лет) характеризуется усиливающейся атрофией тимуса, скорость которой сравнивается с ростом ВПП. Это поддерживает общую массу тимуса, но продолжается склероз и липоматоз ВПП, начинает уменьшаться количество тимических гормонов и Т-лимфоцитов.

После 20 лет масса тимуса постепенно уменьшается вследствие инволюции. У пожилых людей и стариков масса тимуса 13-15 г. По мере увеличения возраста изменяется микроскопическое строение тимуса [73, 74, 91, 106, 112]. После рождения (примерно до 10 лет) в тимусе преобладает корковое вещество. Паренхима тимуса занимает до 90% объема органа. К 10 годам размеры коркового и мозгового вещества примерно равны. В дальнейшем зона коркового вещества становится тоньше, уменьшается количество тимоцитов. В органе разрастается жировая ткань вместе с соединительной тканью, у людей старше 50 лет она составляет до 90%. Паренхима тимуса в процессе возрастной инволюции полностью не исчезает, а сохраняется в виде островков, окруженных жировой тканью, лежащей позади грудины [85, 90, 108].

Гистологически к концу этого периода тимус имеет вид достаточно крупных паренхиматозных долек, рассеянных среди жировой клетчатки междольковой стромы. В большинстве долек уменьшается количество кортикальных лимфобластов и Т-лимфоцитов. Это ведет к сужению коры и некоторому стиранию границ с мозговым веществом. Тимические тельца достигают максимального развития [50, 51, 313].

В мозговом веществе тимуса, наоборот, была отмечена активизация пролиферативных процессов. В тимусе людей 1-го зрелого возраста наблюдаются дольки с выраженной фрагментацией коркового вещества, 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 [18, 68, 73, 100]. В тимусе людей 1-го зрелого возраста наблюдается расширение просветов и полнокровие кровеносных сосудов. Следует отметить, что жировая ткань заполняет также и внутريدольковые 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. 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 аутоимунные клоны Т-лимфоцитов путем их фагоцитоза и дальнейшего лизиса [189]. 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 .

На третьем этапе (25-40 лет) атрофия паренхимы органа достигает скорости 5% в год. Уменьшается объем ВПП, нарастает их склероз и липоматоз, резко снижается продукция тимических гормонов и Т-лимфоцитов, убывает число клеток «нянек». В части долек расширенные ВПП окружают фрагменты корковой зоны, что производит впечатление инверсии слоев. Среди тимических телец начинают встречаться обызвествленных формы, что

указывает на перенесенные в течение жизни неблагоприятные ситуации, в том числе и заболеваний [50, 51, 103].

Четвертый этап (старше 40 лет) отличается медленной атрофией тимуса со скоростью 0,1% в год.

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, в мозговом веществе отмечается большое количество клеток фибробластического ряда, тимусные тельца немногочисленны, в основном зрелой стадии [73, 100, 108, 112, 144, 242]. 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. 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. 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 - $37,52 \pm 2,47$, в корковом веществе - $60,68 \pm 8,86$ и в мозговом веществе - $41,88 \pm 1,67$. 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: $3,37 \pm 1,35\%$ - в подкапсульной зоне, $2,45 \pm 0,84\%$ - в корковом веществе и $1,6 \pm 0,3\%$ - в мозговом веществе. Значительно возрастает доля плазматических клеток особенно в мозговом веществе, в котором эти клетки составляют более 6% ($2,98 \pm 2,23\%$ - незрелых форм и $3,96 \pm 4,49\%$) [133, 128, 176, 213, 216].

Несмотря на указанные изменения, электронно-микроскопическими и гистохимическими методами доказано, что и на этом этапе по периферии долек всегда остается слой субкапсулярных эпителиальных клеток, продуцирующих тимические гормоны, и сохраняется гемато-тимический барьер. Крошечные островки эпителиальных клеток с небольшим количеством лимфоцитов, расположенных вокруг мелких сосудов, сохраняются и в возрасте 80-100 лет [6, 50, 51].

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 [49, 63, 68, 102, 108].

У людей старческого возраста тимус также представлен небольшими островками лимфоидной ткани, отдельно лежащими среди долек жировой ткани. 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. В органе выявляются стромальные клетки (в среднем $48,58 \pm 5,75\%$), среди которых значительное количество клеток фибробластического ряда ($17,71 \pm 2,38\%$), на долю малых лимфоцитов приходится чуть больше 25% ($25,67 \pm 3,46$), содержание средних лимфоцитов не превышает 7% [60, 66, 106, 354].

Проявлениями возрастных атрофических процессов вилочковой железы является замещение ее междольковых прослоек волокнистой соединительной ткани жировой клетчаткой. Параллельно идет уменьшение величины и количества долек. При избыточном разрастании жировой клетчатки в строме ее вес и размеры могут оставаться без существенных изменений и даже увеличиваться. Таким образом, не имея достаточно четких представлений о количественном содержании паренхимы в вилочковой железе, нельзя судить об ее состоянии и функциональной активности. Вилочковая железа весьма чувствительна к различным гормональным влияниям. При этом глюкокортикоиды и половые гормоны являются ее антагонистами, тогда как тироксин оказывает на нее стимулирующее действие. В соответствии с этим повышение выработки тироксина при базедовой болезни, понижение или прекращение выработки глюкокортикоидов или половых гормонов, что наблюдается при атрофии коры надпочечников или при кастрации, закономерно приводят к гиперплазии вилочковой железы [119, 186, 187, 189].

Математический расчет показал, что полная инволюция паренхимы тимуса у человека должна наступать примерно в возрасте 120 лет [308]. Однако, нужно иметь в виду, что, несмотря на возникновение возрастной инволюции тимуса, общий объем органа, включая жировую клетчатку в пределах его капсулы, не изменяется на протяжении всей жизни [162, 168, 170, 184, 308].

Причины возрастной инволюции тимуса не установлены. Полученные данные о ее начале с первого года жизни указывают, что она, скорее всего, обусловлена внутритимическими факторами и генетически запрограммирована.

Нужно также заметить, что жировая трансформация тимуса протекает синхронно с возрастной жировой трансформацией костного мозга длинных трубчатых костей. При этом, несмотря на происходящую возрастную трансформацию в них всегда сохраняются стволовые клетки, обладающие регенерационной способностью, которые при определенных состояниях могут стать источником репарации. Сходство в постнатальном онтогенезе возрастных изменений тимуса и костного мозга длинных трубчатых костей указывает на возможность существования в них общих регуляторных механизмов и тесной функциональной взаимосвязи [51, 154, 188, 331, 354, 391].

Первым изученным органом, в котором эти системы «работают» в тесном взаимодействии, был тимус.

Нейроиммуноэндокринные сигнальные молекулы тимуса вырабатываются разными клетками. Среди них различаются, собственно, тимические гормоны, короткоранговые пептиды мессенджеры (к числу которых относятся цитокины, хемокины, интегрины, молекулы и гормоны, синтезируемые клетками APUD-системы, а также сигнальные молекулы лимфоцитов и клеток микроокружения.

Такой широкий спектр гормонально-активных молекул, синтезируемых в тимусе, отражает его центральную роль в нейроиммуноэндокринной регуляции гомеостаза. На сегодняшний день, однако, не известно о степени их специфичности для тимуса и о соотношении их функций, реализуемых в не тимуса и внутри его. Однако достоверно доказано, что гормоны тимуса не могут не только заменить отсутствующий тимус, но и реализовать его ключевые функции, связанные с развитием Т-лимфоцитов [256, 357, 359].

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) [120, 320, 326, 354]. 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 [151, 154, 316, 353]. 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 [167, 168, 215, 223, 237].

1.3 Состояние иммунной системы в различные возрастные периоды

В красном костном мозге происходит антигеннезависимая дифференцировка В-лимфоцитов, в ходе дифференцировки В-лимфоциты приобретают на своей поверхности разные рецепторы к различным антигенам. Созревшие В-лимфоциты покидают красный костный мозг и заселяют В-зоны периферических органов иммунопоэза [16, 20, 46, 101, 115, 198, 366, 375].

До 75 % В-лимфоцитов образующихся в красном костном мозге здесь же и погибают (апоптоззапрограммированная в генах гибель клеток). Наблюдается так называемая селекция или отбор клеток, она может быть:

"+" селекция позволяет выживать клеткам с нужными рецепторами;

"-" селекция обеспечивает гибель клеток, обладающих рецепторами к собственным клеткам. Погибшие клетки фагоцитируются макрофагами.

Костный мозг занимает одно из первых мест в организме по своим репродуктивным свойствам. С возрастом объем и масса костного мозга изменяются. Если у новорожденных на его долю приходится примерно 1,4% массы тела, то у взрослого человека - 4,6% [15, 24, 34, 48, 49, 75, 108, 109, 111, 210, 217, 218, 312, 351] Костный мозг участвует также в разрушении эритроцитов, реутилизации железа, синтезе гемоглобина, служит местом накопления резервных липидов. Поскольку в нем [290, 292, 297, 345] содержатся лимфоциты и моноклеарные фагоциты, он принимает участие в реакции иммунного ответа [219, 221, 222, 257]. Деятельность костного мозга как саморегулирующейся системы контролируется по принципу обратной связи (число зрелых клеток крови влияет на интенсивность их образования). Эта регуляция обеспечивается сложным комплексом межклеточных и гуморальных (поэтины, лимфокины и монокины) воздействий [200, 254, 268, 269, 355, 390].

Главной рабочей клеткой иммунной системы является лимфоцит. Лимфоцит происходит из стволовой полипотентной клетки. Выделяют две популяции лимфоцитов Т-лимфоциты и В-лимфоциты, Предшественники Т-лимфоцитов мигрируют в тимус из костного мозга, но благодаря гематотимическому барьеру своей цели достигают не более 5% клеток. Поступившие в корковый слой тимуса лимфоциты называются тимоцитами. Решающее событие в развитии Т-лимфоцитов - формирование антигенраспознающего рецептора, которое может произойти в условиях тимического микроокружения. Под тимическим микроокружением понимают наличие пула клеток, в окружении которого Т-лимфоциты дифференцируются под действием выделяемых ими биологически активных веществ [73, 84, 102].

Периоду новорожденности свойственна функциональная лабильность и быстрая истощаемость костного мозга. Под влиянием неблагоприятных воздействий: острых и хронических инфекций, тяжелых анемий и лейкозов - у детей раннего возраста может возникнуть возврат к эмбриональному типу кроветворения. Регуляция гемопоэза осуществляется под влиянием нервных и гуморальных факторов [34, 67, 90]. Существование прямой связи между нервной системой и органами кроветворения может быть подтверждено наличием иннервации костного мозга. Постоянство морфологического состава крови является результатом сложного взаимодействия процессов кроветворения, кроворазрушения и кровораспределения [16, 38, 115, 352, 365].

Большое число эритроцитов, повышенное содержание в них гемоглобина, наличие большого количества молодых форм эритроцитов указывают на усиленный гемопоэз у новорожденных и связанное с этим поступление в периферическую кровь молодых, еще не созревших форменных элементов. Эти изменения вызваны тем, что гормоны, циркулирующие в крови беременной женщины, и стимулирующие ее кроветворный аппарат, переходя в тело плода, повышают работу его кроветворных органов [181, 214]. После рождения поступление в кровь ребенка этих гормонов прекращается, вследствие чего быстро падает количество гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов [48, 72, 181].

Труднее объяснить нарастание количества лейкоцитов и особенно нейтрофилов в первые часы внеутробной жизни. Возможно, имеет значение разрушение эмбриональных очагов кроветворения в печени, селезенке и поступление из них молодых элементов крови в периферическое кровяное русло. Нельзя исключить влияния на гемопоэз и рассасывания внутритканевых кровоизлияний. Колебания со стороны остальных элементов белой крови сравнительно невелики. Число кровяных пластинок в период новорожденности в среднем составляет $150 \times 10^9/\text{л}$ - $400 \times 10^9/\text{л}$. Отмечается их анизоцитоз с наличием гигантских форм пластинок [43, 359].

Непосредственно под капсулой в клеточном составе преобладают делящиеся Т-лимфобласты. Глубже находятся созревающие Т-лимфоциты,

постепенно мигрирующие к мозговому веществу [377, 389, 394]. Процесс созревания занимает примерно 20 суток. В ходе созревания их происходит реаранжировка генов и формирование гена, кодирующего TCR (Т-клеточный рецептор) [201, 220, 250, 368].

Далее они претерпевают положительную селекцию: во взаимодействии с эпителиальными клетками отбираются «функционально пригодные» лимфоциты, которые способны взаимодействовать с HLA; в ходе развития лимфоцит дифференцируется в хелпер или киллер, то есть на его поверхности остаётся либо CD4, либо CD8. Далее в контакте с эпителиальными клетками стромы отбираются клетки, способные к функциональному взаимодействию: CD8⁺ лимфоциты, способные к рецепции HLA I, и CD4⁺ лимфоциты, способные к рецепции HLA II [200, 341, 384].

Следующий этап - отрицательная селекция лимфоцитов - протекает на границе с мозговым веществом. Дендритные и интердигитирующие клетки - клетки моноцитарного происхождения - отбирают лимфоциты, способные к взаимодействию с антигенами собственного организма, и запускают их апоптоз [193, 267, 328, 392].

В мозговом веществе в основном содержатся дозревающие Т-лимфоциты. Отсюда они мигрируют в кровоток венул с высоким эндотелием и расселяются по организму. Предполагается также наличие здесь зрелых рециркулирующих Т-лимфоцитов.

Клеточный состав мозгового вещества представлен опорными эпителиальными клетками, звездчатыми клетками, макрофагами. Имеются также выносящие лимфатические сосуды и тельца Гассала [266, 287, 364].

Основная роль тимуса - дифференцировка и клонирование Т-лимфоцитов. В тимусе Т-лимфоциты проходят селекцию, в результате чего в кровоток и ткани выходят клетки, которые могут вовлекаться в иммунный ответ против определённых чужеродных антигенов, но не собственного тела. Вырабатывает гормоны: тимозин, тимулин, тимопоэтин, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), тимусный гуморальный фактор - все они являются белками

(полипептидами). При гипопункции тимуса - снижается иммунитет, так как снижается количество Т-лимфоцитов в крови [253, 279, 349].

Рядом исследований продемонстрирован мнемотропный эффект пептидов тимуса: показано активирующее влияние интраназального введения тактивина и тимозина фракции 5 на процесс формирования условного рефлекса активного избегания, их стресспротекторные свойства и ноотропный эффект от введения в экспериментах на крысах. Влияние пептидов тимуса на функциональную активность центральной нервной системы также заключается в снижении тревожности и увеличении исследовательской активности крыс. Получены интересные результаты о связи состояния тимуса с долголетием человека: в ходе применения препаратов для продления деятельности вилочковой железы снизился биологический возраст девяти испытуемых.

Известно, что с возрастом учащаются случаи различных инфекционных заболеваний, аутоиммунных процессов и опухолей. Возможно, это частично обусловлено возрастными дефектами иммунной системы [224, 253, 276, 311]. Связь столь широкого круга зависимых от возраста патологических процессов с дефектами иммунной системы привела к появлению предположения, что старение иммунной системы может ограничивать продолжительность жизни. Однако, несмотря на то, что выполнено множество экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих о возрастном истощении иммунной системы, имеющихся данных все же недостаточно для объяснения всех проявлений старения [49, 120, 168].

Самая высокая продукция Т-лимфоцитов сохраняется до двух лет. Именно в эти годы происходят первичные контакты с инфекционными агентами и формируются долгоживущие Т-клетки памяти, которые живут более 20 лет и воспроизводят сами себя [169, 224, 260, 287, 324]. В дальнейшем, поступление новых патогенов становится более редким событием, в связи с чем, содержание организмом целого тимуса становится нецелесообразным и тимус подвергается возрастной инволюции скоростью 3% в год от истинно тимической ткани [74, 106]. Созданный с большими энергетическими затратами

пул зрелых периферических Т-лимфоцитов (в последующем мигрирующих из тимуса в ткани) включает относительно долгоживущие клетки, способные отвечать клональной экспансией (пролиферацией) на встречу с антигеном. Поэтому возрастная инволюция тимуса не приводит к катастрофическому снижению иммунитета. Кроме того, иммунная система располагает некоторыми компенсаторными возможностями замещения отдельных функций недостающих Т-лимфоцитов. С функциональной точки зрения тимус можно подразделить на два компартмента: паренхиму и строму. Клеточный состав паренхимы представлен: Т-лимфоцитами, дендритными клетками, макрофагами и В-клетками, то есть клетками гемопоэтического ряда [90, 114]. Клеточный состав стромы: дендритные клетки, макрофаги, клетки эндотелия, фибробласты и тимические эпителиальные клетки (ТЭК). В целом, строма представляет собой организованную трехмерную сеть, обуславливающую строение всего органа, которая способствует осуществлению процессов созревания дифференцировки Т-лимфоцитов. Незаменимость ТЭК при дифференциации Т-клеток подтверждается тем, что какие-либо генетические мутации в этих клетках вызывают иммунодефицитные состояния и нарушения аутоиммунного характера [7, 85, 144, 162, 168].

Считается, что инволюция тимуса, начинающаяся при половом созревании, является главным возрастным изменением иммунной системы. Такая инволюция состоит в прогрессивной потере клеточности с истощением лимфоидного пула клеток в зонах коры и кистозными изменениями эпителиальных клеток. Они являются источником различных пептидов, вовлекаемых в дифференцирующиеся лимфоидные клетки (Т-клетки) из более молодых лимфоидных клеток. Выход дифференцированных Т-клеток снижается с увеличением возраста [6,13]. Зрелые Т-клетки, лимфоциты (В-клетки) костного мозга и естественные клетки-киллеры (NK-клетки) могут быть определены в крови и лимфоидных органах с помощью специфических моноклональных антител. У человека с помощью этого метода не выявлено серьезных изменений соотношения различных субпопуляций лимфоцитов.

Однако обнаружены серьезные изменения функционирования Т-лимфоцитов. В то время как общее количество Т-клеток в периферической крови в старости заметно не изменяется, наблюдаются четкие различия в относительном количестве подтипов Т-клеток. Количество незрелых лимфоцитов Т-предшественников увеличивается с возрастом, так же как и процент частично активированных Т-лимфоцитов, несущих маркеры незрелого фенотипа тимуса. Имеет место относительное увеличение цитотоксических супрессорных Т-клеток и уменьшение количества хелперов/индукторов Т-клеток. Функциональные дефекты клеточно-опосредованного иммунитета коррелируют с уменьшением популяции хелперов/индукторов. Клетки, полученные от старых людей или лабораторных животных, менее способны к ответу на аллогенные лимфоциты, фитогемагглютинин, конканавалин А и растворимый антиген. Лимфоциты более старых мышей обладают меньшей способностью вызывать реакции отторжения, чем те, которые получены от более молодых особей тех же инбредных линий [15, 49, 108, 109, 163, 168].

Абсолютное содержание клеток на единицу площади среза в корковом веществе неуклонно уменьшается от 1-го зрелого до старческого возраста, а содержание малых лимфоцитов на протяжении 1-го и 2-го зрелого периодов оставалось практически неизменным. 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 [128, 133, 142, 391]. Этому способствуют рост числа гибнущих клеток и низкая пролиферативная активность лимфоцитов. Доля деструктивно измененных клеток в тимусе людей старческого возраста составляет $10,69 \pm 1,48\%$, число макрофагов не превышает 1%, отмечается высокое содержание гранулоцитарных лейкоцитов и плазматических клеток [49, 60, 74, 112] Суммарное содержание плазматических клеток составляет $5,46 \pm 0,88\%$, из них на долю плазмобластов приходится более 3%, малодифференцированные виды лимфоцитов - бластные клетки и большие лимфоциты встречаются редко, их суммарное содержание составляет $1,29 \pm 0,39\%$. PCNA-позитивные клетки

выявляются в небольшом количестве. Клетки, экспрессирующие белок №67, в тимусе людей старческого возраста не выявляются. 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 ядродержащих 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 [110]. 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 [131]. 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 [168].

Установлено, что развивающееся по мере увеличения возраста истощение иммунной системы, проявляющееся, прежде всего, уменьшением числа Т-лимфоцитов и нарушением дифференцировки В-лимфоцитов в продуцирующие антитела плазматические клетки, способствует развитию аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований [224, 276, 300, 311, 319, 322, 346]. Снижению иммунной функции Т-клеток способствуют такие факторы как: дефекты стволовых клеток, инволюция тимуса, дефекты в вырабатывающих антигены клетках, старение покоящихся иммунных клеток, репликативное истощение клонально размножающихся клеток. Подчеркивается, что одним из наиболее значимых возрастных нарушений в популяции Т-клеток является изменение соотношения долей естественных Т-клеток, которое уменьшается, и долей, обладающих иммунной памятью

сопутствующих Т-клеток, которое увеличивается. Возрастная инволюция тимуса сопровождается снижением секреции гормонов тимуса и продукции множества медиаторов иммунного ответа, таких как тимопоэтины, тимозин, тимулин, тимический гуморальный фактор и др. [51]. Следует отметить, что у лиц, проживших более 100 лет и сохранивших относительное здоровье, уровень ряда иммунологических показателей соответствует показателям 50-60-летних. Результаты математического моделирования возрастной динамики иммунологического старения показали, что среднее время жизни Т-клеток памяти с возрастом увеличивается, а их способность реагировать на антигены снижается [55]. Уменьшение антигенной нагрузки организма повышает его резистентность в среднем возрасте. Замедление инволюции тимуса, с одной стороны, обеспечивает резистентность к новым инфекциям в пожилом возрасте, но, с другой - приводит к значительному уменьшению силы и продолжительности иммунной памяти [106, 370, 374, 377]. Снижение репликативного потенциала клеток-предшественников Т-лимфоцитов рассматривается как фактор, обуславливающий снижение эффективности методов иммунокоррекции в старших возрастах. При старении десятикратно снижается пролиферативная активность Т- и В-клеток [26, 73, 106, 391].

По данным М.С. Бедный (1987), здоровье населения, равно как и его жизнеспособность (фактически являющиеся синонимами), одна из существенных характеристик народонаселения, определяемая в этом отношении количественным и качественным характером воспроизводства новых поколений. Здоровье новых поколений сегодня в меньшей степени зависит от влияния материальных условий жизни, и в большей, определяется здоровьем родителей, влиянием производственно-профессиональных, психосоциальных, медицинских факторов, а также экологическими особенностями среды, в которой живут люди [3, 8, 17, 47, 92, 199]. Поэтому задачи демографической политики, предусматривающей упрочение семьи как важнейшей ячейки социалистического общества, создание лучших условий для сочетания материнства с активным участием женщин в трудовой и общее

венной деятельности, осуществление системы мер по увеличению продолжительности жизни и трудовой активности людей, не полнимы без укрепления здоровья населения [98, 125, 135, 148, 150].

Демографическая политика - это комплекс широких социальных и экономических мер, направленных на достижение нормальной численности, наиболее благоприятной социальной, и профессиональной, возрастной структуры населения, его рационального размещения при обеспечении высокого уровня здоровья и трудовой активности людей. Важно, чтобы демографическое развитие нашего общества было сбалансировано с народохозяйственными задачами, в этом - сущность и цели эффективной демографической политики [160,166,204,178,207,270].

1.4 Патогенетические особенности формирования возрастных изменений иммунной системы у жителей, проживавших в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана

Как известно, по данным Всемирной организации здравоохранения (2010), в результате глобального потепления, увеличивается количество случаев сердечнососудистых и респираторных, инфекционных заболеваний и смертей среди населения [112, 362, 364, 385, 381, 371, 350, 360]. Изменение климата воздействует на самое дорогое – жизнь и здоровье человека. При технической поддержке Всемирной организации здравоохранения и Федерального министерства окружающей среды, охраны природы и ядерной безопасности Германии была разработана Программа сектора здравоохранения Кыргызской Республики по адаптации к изменению климата. Разработка стратегии по защите здоровья от изменений климата осуществляется в 7 странах Европейского региона ВОЗ, в том числе в Кыргызской Республике. Деятельность по разработке настоящей программы осуществляется также в рамках договора о сотрудничестве ВОЗ и Министерства здравоохранения Кыргызской Республики [137, 166].

Изменения структуры и характера патологии современных людей во многом связаны с глобальными техногенными преобразованиями и загрязнением окружающей среды. Организм человека, подвергаясь воздействию вредных факторов, вынужден постоянно мобилизовать свои компенсаторно-приспособительные механизмы, резервы которых ограничены и со временем могут истощаться [137, 165]. В итоге интенсивное и длительное воздействие экологически неблагоприятных факторов окружающей среды может вызывать перенапряжение и срыв адаптационных процессов организма и тем самым способствовать развитию предболезненных и различных патологических состояний человека, которые несут все более выраженные черты экологической обусловленности [6, 17, 98, 125, 166]. По аналогии с природно-очаговыми болезнями можно говорить об относительно новом и мало исследованном явлении – очаговости экологической патологии человека [2, 70, 141, 5, 73, 74]. Для хронической экзогенной патологии характерны атипичность клинических проявлений, полиорганный характер поражений, резистентность к проводимой терапии и наличие у ребёнка маркеров предрасположенности [50, 52]. Детский организм постоянно растёт и развивается. Если у взрослого человека функциональные показатели относительно постоянны, то у детей они определяются возрастом и значительно различаются в разных возрастных группах. Воздействие токсических веществ на детей с одной стороны будет определяться их анатомическими, физиологическими, метаболическими и функциональными характеристиками, изменяющимися с возрастом, а с другой стороны - природой самого токсического вещества, особенностями его токсикокинетики и токсикодинамики в возрастном аспекте [289, 291, 333, 334, 337, 344]. В периоде детства выделяют так называемые критические периоды, во время которых происходят активные процессы роста и развития органов и систем, дифференцировки тканей. Действие токсических веществ в критические периоды вызывает наиболее тяжёлые и необратимые изменения. Для ребёнка период воздействия токсического вещества также важен как факт влияния [60, 83, 281]. Токсические вещества могут поступать в организм

ребёнка через плаценту, кожу, лёгкие и желудочно-кишечный тракт. Воздействие некоторых ксенобиотиков начинается во внутриутробном периоде, когда токсическое вещество попадает в организм плода от матери, что вызывает задержку развития, ВПР, внутриутробную гибель плода, увеличивает частоту отклонений от нормального развития детей [144, 151]. С одной стороны, во время беременности создаются условия, способствующие действию токсикантов (снижение кишечной моторики у беременной женщины, снижение активности ферментов, метаболизирующих токсические вещества), а с другой стороны -уменьшающие это влияние (повышение уровня ренального кровотока игломерулярной фильтрации) [149]. Кроме этого, недостаток некоторых эссенциальных микроэлементов может способствовать поступлению токсических элементов и усиливать их негативное действие (недостаток кальция способствует всасыванию свинца). После рождения ребёнка некоторые токсические вещества могут попадать к ребёнку во время грудного вскармливания [209, 173, 195, 243, 249, 251]. У детей более высокая скорость дыхания, обменных процессов, большая площадь поверхности тела к весу, чем у взрослых, что приводит к более высокому содержанию токсических веществ в организме детей и активному их влиянию на обменные процессы [202, 9]. Так, было доказано, что доза токсического вещества, поступающая в лёгкие 2-3-х месячного ребёнка, будет в 2-4 раза превышать дозу в пересчёте на организм взрослого [80]. При возрастании концентрации свинца в воздухе на 1 мкг/м^3 его концентрация в крови взрослого человека увеличится на $1,8 \text{ мкг}\%$, а у ребёнка – на $4,2 \text{ мкг}\%$.

Учитывая, что площадь поверхности тела у детей больше относительно массы тела, чем у взрослых, доза токсического вещества, поступившая через кожу младенца, будет примерно в 2 раза больше дозы взрослого человека. Кроме этого, интенсивный водный обмен у детей по сравнению со взрослыми может увеличивать поступление ксенобиотиков в организм ребёнка [21]. Во взаимодействии организма и токсического вещества имеет значение генетический полиморфизм системы детоксикации ксенобиотиков. Эффекты

пренатального токсического влияния на рост обычно проявляются в уменьшенных размерах тела при рождении, малым для гестационного возраста весом. Задержке роста плода способствует загрязнение воздуха поллютантами с размером частиц менее 10 миллимикрон [41, 42]. Уровень загрязнения воздуха токсическими веществами ассоциируется с увеличением показателей смертности новорождённых и младенцев от респираторных причин, таких как пневмония, а также от синдрома внезапной смерти [32, 37, 39, 82, 104]. При рождении в результате воздействия токсических веществ могут наблюдаться выкидыши, низкий вес относительно гестации, ВПР, в периоде раннего детства – смертность новорождённых, неврологические поражения, развитие астмы, у подростков – преждевременное половое развитие или задержка пубертатного периода [66, 214, 181]. При этом необходимо подчеркнуть следующие особенности негативных изменений здоровья детей и подростков в современных условиях: стремительный рост числа хронических социально значимых болезней; снижение показателей физического развития (децелерация и трофологическая недостаточность), увеличение числа детей, относящихся к группам высокого медико-социального риска. Факторы окружающей среды существенно влияют на течение беременности, внутриутробное развитие плода, а также на состояние здоровья детей, родившихся в этих условиях [187, 214]. Состояние окружающей среды непосредственно связано с такими медико-демографическими показателями, как частота недоношенности, отклонение от средних значений массы тела 12 новорождённых, частота рождения детей с множественными стигмами дизэмбриогенеза, частота пороков развития у детей, частота хромосомных болезней у детей [41]. Характер пороков развития в значительной степени зависит от характера воздействия на организм беременной женщины. Так, в регионах, загрязнённых пестицидами, и в регионах с захоронениями радиоактивных отходов чаще наблюдаются расщелины твёрдого неба или скелетно-мышечные аномалии, дефекты нервной или пищеварительной систем, хромосомные аномалии [87, 93, 107, 116, 117, 238].

Существенное влияние факторы окружающей среды оказывают на состояние иммунной системы и, опосредованно, на частоту инфекционных, аллергических, аутоиммунных, онкологических заболеваний. В многочисленных исследованиях, посвящённых данной проблеме, было показано, что большинство токсичных химических веществ в той или иной степени действуют как на Т- и/или В-систему иммунитета, так и на моноцитарно-фагоцитарное звено и ряд других факторов, определяющих неспецифическую резистентность организма [167, 262]. Этим объясняется высокая заболеваемость инфекционными болезнями в этом контингенте детей (т.н. «часто болеющие дети»). В процессе дальнейшего развития детей в экологически неблагоприятных регионах наблюдаются ограничения их социальной адаптации, нарушение физического развития и морфофункционального состояния, отдельных систем организма, повышение риска возникновения хронической патологии [164, 172, 376].

Экологическая патология детского возраста, это, прежде всего, врождённые пороки развития, аллергические заболевания, хронические нервно-психические заболевания, соматические и онкологические заболевания [224, 280, 320, 325, 327, 332, 342, 377, 393, 383, 380]. Экологическую патологию определяют также появление необычных заболеваний, атипичность течения известных заболеваний у детей, «омолаживание» ряда нозологических форм [169, 180]. Клинический спектр экологически детерминированных синдромов и болезней чрезвычайно широк, 13 поэтому их распознавание и дифференциальный диагноз связаны с большими трудностями. Негативное воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды на здоровье населения приобрело особую значимость для Кыргызстана [2, 21, 70, 141, 176, 179]. Состояние здоровья детей - один из наиболее чувствительных показателей, отражающих изменения качества окружающей среды.

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что в экологически неблагоприятных регионах регистрируется повышенная заболеваемость, как взрослых, так и детей. Изучение влияния макро- и микроэкологических риск-

факторов в двух экологически гетерогенных зонах Кыргызстана показало их значимую роль в развитии экоассоциированных заболеваний у детей [43, 44, 8, 17, 92, 125, 140].

В экологически гетерогенных регионах Кыргызстана выявляются значимые различия в антропометрических показателях и состоянии здоровья детей. В Кыргызстане в регионах экстремального экологического неблагополучия отмечается высокая заболеваемость матерей, неблагополучный акушерский анамнез, высокая заболеваемость и смертность детей [21,209,243,289]. Дефицит массы, свидетельствующий по ВОЗ о хроническом нарушении питания, отмечается у 28,8% детей, а острое нарушение питания, указывающее на истощение, голодание ребёнка – у 4,2%, смертность детей более чем в 2 раза выше (10,42% против 4,73%), чем в целом по регионам. Значимыми негативными факторами риска у матерей являются табаководство, заболеваемость, низкий образовательный ценз, неудовлетворительные материально-бытовые условия, короткий интергенетический интервал, многодетность, отягощённый акушерский анамнез по самопроизвольным выкидышам. В зонах экологического кризиса достоверно превышены показатели как младенческой, так и детской смертности, частоты невынашивания беременности, врождённых пороков развития (13-14%). В исследования Т.К. Федотова (2006) показано, что в 12 наиболее индустриально развитых регионах России, которые могут быть отнесены к зонам 14 экологического кризиса, уровень младенческой смертности на 25% выше по сравнению с благополучными областями. Более того, темпы снижения этого показателя в зонах экологического напряжения значительно отстают от его динамики в относительно «чистых» районах.

В структуре причин младенческой смертности в городах с развитой промышленностью врождённые пороки развития и опухоли составляют 36-40% и занимают первое место. В крупных промышленных городах с загрязнением атмосферного воздуха оксидом углерода, оксидами азота, сернистым газом, пылью основными причинами ранней детской смертности являются асфиксия,

родовая травма, врождённые пороки развития, при этом перинатальная смертность в 2 раза превышает таковую в «чистых» зонах.

Наиболее высокие показатели детской смертности установлены в возрастной группе детей старше 1 месяца вследствие врождённых пороков, а после года жизни на первое место выходят онкологические заболевания [230, 224, 276, 300, 311, 332].

Несмотря на достижения в области охраны окружающей среды, особое место в группе потенциально опасных загрязнителей занимают пестициды. Применение пестицидов имеют серьёзные отрицательные последствия в отношении окружающей среды и здоровья человека [65, 52]. Пестициды, циркулируя в воздухе, воде и почве попадают в организм человека и вызывают различные структурные изменения в органах и тканях [75, 97, 2, 327, 350, 385].

На юге Кыргызской республики используются запрещённые и снятые с производства ядохимикаты [225, 236]. Получены патоморфологические подтверждения негативного влияния на организм ребёнка хлорорганических соединений, используемых при выращивании табака и хлопка, главными из которых следует считать накопление их в жизненно-важных органах.

Подтверждён факт высокой частоты железодефицитной анемии у детей раннего возраста в Ошской области в зонах интенсивного использования хлорорганических пестицидов в сельскохозяйственном производстве [227].

Радиоактивное загрязнение территории, расположенных вблизи бывших горнометаллургических предприятий по переработке урана, является одной из 15 серьёзнейших проблем в Кыргызской Республике. Во всех имеющихся отвалах республики твёрдые отходы производства составляют около 4 млн. тонн, суммарная активность - более 88 тыс. Кюри. Удельная активность отходов порадию-226 – от 28220 до 172000 Бк/кг, по торию – 232 – от 372 до 660 Бк/кг [97]. Необходимо иметь в виду, что средний период технических норм консервации хвостохранилищ, т.е. их гарантийный срок по нормам бывшего Союза составляет 60-80 лет [104]. После завершения работ на рудниках в 1950-1955 гг. их гарантийный срок заканчивается в 2010-2020 гг.

Серьёзную обеспокоенность вызывают природные катаклизмы – оползни, землетрясения и другие явления, часто развивающиеся в Кыргызстане и приводящие к возникновению стихийных и аварийных ситуаций на прилегающих к хвостохранилищам территориях республики [1, 32, 37, 39, 70, 141, 179, 97].

Урановое месторождение Майлуу-Суу эксплуатировалось с 1946 по 1968 гг. За более чем двадцатилетний период функционирования Западного горно-химического комбината в районе Майлуу-Суу было получено 10 тыс. тонн конечного продукта – закись-окиси урана (U₃O₈). В настоящее время на территории бывшего предприятия, в том числе непосредственно в городской черте, расположены 23 хвостохранилища и 13 горных отвалов. Общий объем отходов уранового производства, уложенных в хвостохранилищах, составляет около 2 млн. м³. Объем отходов в хвостохранилищах значительно превышает объем отвалов. Особое внимание к данной проблеме связано с тем, что большая часть хвостохранилищ расположены на берегах р. Майлуу-Суу, которая является одним из притоков р. Сыр-Дарья в верховьях Ферганской долины. Опасения в том, что оползневая деятельность может привести к выносу материала хвостохранилищ в реку Майлуу-Суу и, соответственно, способствовать расширению зоны загрязнения. Международные эксперты сделали вывод, что из многих хвостохранилищ в регионе наибольшую потенциальную опасность представляют хвостохранилища г. Майлуу-Суу [214].

Согласно данным многочисленных измерений, показатели средней мощности экспозиционной дозы (МЭД) гамма-излучения на поверхности покрытых хвостохранилищ находятся в пределах от 60 до 100 мкР/ч (до 1 мкЗв/ч). На участках хвостохранилищ, где покрытие нарушено, наблюдаются высокие потоки эксхалации радона, а мощность экспозиционной дозы гамма-излучения достигает 1500 мкР/ч (15 мкЗв/ч) [214].

Основной вклад в радиоактивное загрязнение материала хвостохранилищ вносит активность радия, радона и их дочерних продуктов. Данных о

загрязнении подземных вод в районе расположения хвостохранилищ Майлуу-Суу экспертами пока не было предоставлено. Некоторые оценки приведены в отчётах международных проектов, в частности, МНТЦ КР-766, которые показали, что дренажные воды, стекающие в реку, имеют высокое содержание ^{238}U и ^{234}U от 0,6 до 2,0 мг/л (15-50 Бк/л) [214].

В 2000-2002 годах в районе г. Майлуу-Суу группой специалистов были проведены геоэкологические исследования в районе г. Майлуу-Суу, включавшие гео- и гидрохимические анализы образцов грунта, почв, воды, донных отложений, растительности и биосубстратов людей (волосы, ногти). В результате этих исследований было установлено, что основными элементами загрязнителями, присутствующими практически во всех природных средах района г. Майлуу-Суу является селен, уран и хром [214].

В течение 2005-2008 гг. в районе г. Майлуу-Суу проводились противооползневые мероприятия при финансовой поддержке программы Всемирного банка. На большинстве хвостохранилищ, которые были признаны в качестве аварийных, был проведён комплекс работ по отводу поверхностных и дренажных вод, очищены дренажные каналы, сооружены селеотводящие конструкции и выполнены противопаводковые мероприятия.

Как известно, основными источниками радиоактивного загрязнения окружающей среды в районах добычи и переработки урана и других радиоактивных руд являются: не рекультивированные горные отвалы, плохо содержащиеся хвостохранилища, демонтированные шахты и законсервированные горные выработки. В последние годы авторитетные международные организации при определении влияния радиоактивности на человека исходят из концепции безпорогового действия ионизирующего излучения. В настоящее время известны многие онкогенные факторы, их природа и этиологическая роль. К ним относятся химические канцерогенные вещества, ионизирующее излучение, а также комплекс факторов, которые характеризуются как «образ жизни» (питание, курение, употребление алкоголя, другие привычки). Эти факторы можно считать экологическими, поскольку

большинство онкогенных агентов возникают или циркулируют в природе, сочетаясь с внешними факторами. В заболевании детей и взрослых немалую роль играет неблагоприятная окружающая среда. Геоэкологическими исследованиями в регионе хвостохранилищ ядерных отходов (г. Майлуу-Суу) было установлено, что основными элементами-загрязнителями природных сред района (воды, почвы, растительности, биосубстратов людей), селен, уран, хром. Кроме них в природных средах отмечаются повышенные концентрации молибдена, никеля, цинка, стронция и мышьяка, совокупное влияние которых с радионуклидами оказывает негативное воздействие на состояние здоровья местного населения. В действительности, причиной повышенной заболеваемости местного населения может служить не столько радиоактивность хранилищ радиоактивных отходов, сколько вода из реки, в которую сбрасываются канализационные стоки посёлка Сары-Бия, расположенного выше города, и которую используют для питья и орошения жители нижележащих поселков [97, 116, 329, 363].

Кроме того, в водах реки Майлуу-Суу обнаружены повышенные концентрации хрома, кобальта, селена, кадмия которые своим происхождением обязаны наличию природной геохимической провинции этих элементов. Это, может свидетельствовать о том, что ни одна из болезней не может быть отнесена исключительно к радиации. Однако не исключено, что некоторые из болезней связаны не только с неблагоприятными экологическими, но и с социально-психологическими условиями, которые могут также повлиять на иммунную систему жителей.

Научная и практическая экспедиции по изучению состояния здоровья населения города и в том числе детей проведена в 1995 году при поддержке медицинского Центра Канзасского университета сотрудниками Института онкологии и радиологии [99]. По результатам исследования здоровья населения в г. Майлуу-Суу установлено, что 70,1% взрослого населения и 40,4% детского населения оказались больными. По данным Института медицинских проблем ЮО НАН КР частота врождённых пороков развития у детей, родившихся с

1992 по 2002 годы в городе Майлуу-Суу колебалась от 2,5 до 8,7; в разные годы, тогда как в городе Ош она составляла от 0,88 до 2,4%. В исследованиях В.С. Кононова и соавт. (1989) установлено, что в структуре ВПР первое место занимали пороки сердечно-сосудистой системы (48.3%), тогда как в городе Бишкек – пороки опорно-двигательного аппарата (19,48%). Статистические данные Мамажакып уулу Ч., Камчыбековой Э.Б., Магазовой Ч. М. (1997) по [90] заболеваемости детей до 14 лет за 1992-1997 года в городе Майлуу-Суу свидетельствуют о том, что в динамике отмечался рост заболеваемости крови и кроветворных органов, причём показатели по посёлку превышали областные в 1,3-2 раза. Кроме того, в этих регионах отмечался рост и других экологически обусловленных заболеваний, таких как астма, острые и хронические бронхолёгочные заболевания, хронические расстройства питания, перинатальные заболевания. Вышеперечисленные обстоятельства способствовали в проведении тщательных научных исследований и последующего систематического контроля за состоянием здоровья детей, проживающих в районе хвостохранилищ ядерных отходов [90]. Изучена динамика клинических показателей крови и иммунного статуса у детей, проживающих в зоне радиоактивного загрязнения, сравнительно значений детей, проживающих вне территории загрязнения [50, 256]. В структуре и распространённости неинфекционных заболеваний у детей, проживающих в районе хвостохранилища, наблюдается достоверный прирост выявленных заболеваний, особенно органов кроветворения, процент которых был выше, чем у детей, проживающих в соседнем к хвостохранилищу районе.

У детей, проживающих на территории хвостохранилища, выявлено снижение показателей Т-клеточного иммунитета, дисбаланс В-системы иммунитета и повышение фагоцитарной активности нейтрофилов по сравнению с детьми, проживающими в сёлах, расположенных вне зоны влияния радиоактивных отходов [100, 21, 37, 70, 337]. Загрязнение окружающей среды токсичными металлами в первую очередь сказывается на детях, так как интенсивное накопление различных вредоносных элементов происходит ещё в

плаценте. Это приводит к появлению врождённых уродств, снижению иммунитета, развитию множества болезней, зачастую с хронизацией патологического процесса, задержке умственного и физического развития, высокому риску развития хронических неинфекционных заболеваний и онкопатологии.

Таким образом, загрязнение окружающей среды вносит весьма Весомый вклад в развитие предболезненных и патологических состояний. В развитии этих состояний играют роль универсальные механизмы нарушения гомеостаза: активация свободнорадикального окисления наряду со снижением резерва эндогенных антиоксидантов, снижение иммунитета, дефицит эссенциальных микроэлементов и др. [112, 129].

Основные последствия экологически обусловленных нарушений выделяют в три основных блока: 1) Экологически обусловленное увеличение частоты осложнений беременности и родов, спонтанных абортов, врождённых аномалий развития и генетических дефектов, пренатальной, перинатальной и младенческой смертности; 2) Экологически обусловленный рост иммунодефицитных состояний и заболеваемости детей хроническими болезнями органов дыхания и пищеварения, онкологическими и аллергическими заболеваниями, болезнями крови, печени и почек; 3) Экологически обусловленный рост частоты онкологических процессов, профессиональных заболеваний, химической гиперчувствительности и скрытых хронических отравлений, вторичных иммунодефицитов, хронических заболеваний систем органов дыхания и кровообращения, болезней печени и крови, дистрофических процессов.

Осознание значимости влияний окружающей среды на здоровье детей нашло своё отражение в документах ООН по правам ребёнка, проведении Всемирных саммитов по экологически обусловленному здоровью детей и декларациях по выживанию, защите и развитию детей для их безопасного и здорового будущего [10, 157]. Анализ состояния здоровья и вариантов течения различных форм патологии в современных условиях показал, что при

хронической патологии демографическая ситуация проявляется замедленной сменой поколений, отсутствием прироста населения, небольшой средней продолжительностью жизни и изменённым патоморфозом [183]. Поэтому правительства должны обеспечить повышение благосостояния населения особенно в экологически опасных регионах и осуществлять там специализированную защиту уязвимых групп населения. Это особенно справедливо в отношении детей, которые не имеют возможности выбора своей среды обитания, условий проживания и рациона питания. Кроме того, они обладают ограниченной способностью понимания долгосрочных последствий критических эффектов нездоровой среды обитания.

Экологическая патология детского возраста, по определению академика ,это, прежде всего, врождённые пороки развития, аллергические заболевания, хронические нервно-психические заболевания, соматические и онкологические заболевания. Экологическую патологию определяют также появление необычных заболеваний, атипичность течения известных болезней у детей, а также «омоложение» ряда нозологических форм (язвенная болезнь, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда).

Дети обладают гиперчувствительностью к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, особенно в критические периоды развития и роста. Наиболее высокая чувствительность к неблагоприятным факторам внешней среды у эмбриона, новорождённого и у детей раннего возраста.

Основные причины повышенной возрастной чувствительности:

- 1) высокая интенсивность пролиферативных процессов и дифференцирование клеток в процессе роста (вероятность мутагенных влияний неблагоприятных факторов возрастает в интенсивно пролиферирующих клетках);
- 2) особенности обмена веществ растущего организма, напряжённость основного обмена, незрелость ряда ферментных систем, систем детоксикации в раннем возрасте;
- 3) ограничение функциональных возможностей печени и почек, направленных на очищение организма и выведение загрязняющих веществ;
- 4) интенсивные

процессы формирования межнейрональных связей в мозге и миелинизации нейронов, повреждение которых тяжёлыми металлами, токсичными радикалами или нейротропными пестицидами влечёт за собой задержку нервно-психического развития; Дети с различными проявлениями диатезов (аллергического, лимфатического, дисметаболического, сомато- и нейродиаатезов) составляют контингент наивысшего риска развития экпатологии [187].

Известны не только возрастные и индивидуальные различия реакций на ксенобиотики, но также этнические вариации. Они могут быть обусловлены этническими особенностями антигенов тканевой совместимости HLA, которые генетически определяют подверженность или устойчивость человека по отношению к определенным заболеваниям, прежде всего аутоиммунным [144, 158]. Хроническая ксеногенная интоксикация. Поражение различных систем и органов (нервная, сердечно-сосудистая, печень, почки и др.) может проявляться синдромами хронической ксеногенной интоксикации в результате продолжительного действия на организм ксенобиотиков (тяжелые металлы, диоксины, полихлорированные бифенилы). Обычно речь идет о химических агентах, которые медленно выводятся из организма. Они накапливаются в костной, жировой тканях и мозге, который отличается значительным содержанием липидов. При хронической ксеногенной интоксикации повреждающее действие химических агентов проявляется на уровне клеток и тканей вплоть до некроза, и тогда патологический процесс может стать необратимым [1, 58, 209, 289]. При этом экологическая педиатрия рассматривает в основном хронические формы интоксикации, тогда как острые отравления – предмет токсикологии. При длительном воздействии токсинов в малых концентрациях первоначально также могут появляться неспецифические реакции преимущественно нервной и эндокринной систем, и только спустя годы развиваются специфические проявления интоксикации. Общим признаком интоксикации служит задержка развития ребенка.

Кроме того, выполнение Стратегии по экологическому устойчивому развитию, позволит добиться существенных шагов по интеграции идей Кыргызстана в образовательные программы на всех уровнях – от дошкольного до послевузовского, и достижению ее конечной цели:

- создание условий для обеспечения граждан Кыргызстана такими знаниями и навыками, которые позволят им в будущем принимать индивидуальные и коллективные решения в интересах устойчивого развития, способствующие достойному качеству жизни настоящих и будущих поколений в пределах сохранения уникальной природы Кыргызстана и ее способности к самовосстановлению.

В последние годы проблема гипоксии привлекает все более пристальное внимание экспериментаторов и клиницистов, поскольку изучение различных аспектов гипоксии показало универсальную роль кратковременного или более продолжительного действия дефицита кислорода в регуляции деятельности организма и развитии патологии [14, 27, 59, 76, 96, 113, 343, 372, 388]. Большое значение имеет использование дозированной гипоксии в качестве достаточно эффективного метода тренировки и способа, повышающего неспецифическую резистентность организма к широкому спектру неблагоприятных воздействий, а также с целью лечения и профилактики ряда соматических и вегетативных заболеваний.

Возрастающий интерес к клинико-физиологическим аспектам гипоксии обусловлен и тем, что человечество приступило к активному практическому освоению новых сред обитания – высокогорья, Мирового океана и космоса, сопряженному с длительным пребыванием в условиях измененной газовой среды. По данным Международной рабочей группы комиссии по устойчивому развитию (CSD, 1995) [123, 150, 159, 161, 165, 231, 254], горы занимают одну пятую поверхности земли, в них живет не менее 10% населения. XXI век будет характеризоваться резким увеличением территории обжитого высокогорья с возрастанием численности населения за счет миграции. Это ставит в качестве важнейшей задачи разработку проблемы высокогорной адаптации и

поддержания активной трудовой деятельности человека на больших высотах. Для Кыргызской Республики, где 94% территории расположено выше 1000 м над уровнем моря и развитие экономики связано с промышленным освоением высокогорных районов, эта проблема является приоритетной, требующей скорейшего решения [14, 59, 123, 276, 312].

Комплекс высокогорных факторов изменяет, как правило, деятельность всех функциональных систем организма. Важную роль в "борьбе за кислород" при гипоксической гипоксии играет сердечно-сосудистая система. Многочисленными исследованиями на разных этапах пребывания организма в условиях природной гипоксии установлены общие закономерности приспособительных реакций показателей системной гемодинамики [118, 272, 314, 63, 22, 23, 180]. Поскольку конечной целью кровообращения является поддержание адекватного кровоснабжения органов и тканей независимо от возмущающих факторов, механизмы регуляции регионарного сосудистого тонуса.

Для жителей высокогорья, в возрасте 32-47 лет характерно прогрессирующее возрастное снижение количества Т-лимфоцитов и их хелперных субпопуляции Т- лимфоцитов, а также существенное снижение В-лимфоцитов, несущих CD20+ антиген. В третьей группе отмечается уменьшение удельного содержания в крови цитотоксических Т-клеток (CD8+) по сравнению с таковыми в первой группе. Влияние инволюционных процессов в организме не ограничивается Т-клеточным звеном иммунитета; происходит снижение и активности естественной резистентности [18].

Таким образом, у жителей высокогорья по сравнению с жителями низкогогорья, развивающееся с возрастом истощение иммунной системы еще более усиливается. Наиболее значимыми у них оказались изменения в содержании Т-клеток. В среднем снижение Т- лимфоцитов в высокогорье колебалось от 32,9% до 27,5%, по сравнению с их содержанием у жителей низкогогорья (с. Таш-Добо).

Уменьшение количества фагоцитирующих клеток в высокогорье регистрировалось во всех возрастных группах по сравнению с низкогорьем (в 1 на 18,7%, во 2 на 30,6%, в 3 на 26,6%). При этом были выявлены повышенные концентрации ЦИК и существенное подавление поглотительной способности фагоцитов.

Самая низкая комплементарная активность сыворотки крови отмечалась у жителей высокогорья в третьей возрастной группе. Она была ниже, чем в других возрастных группах в высокогорье и на 34,1% ниже, чем в аналогичной группе в низкогорье.

У жителей высокогорья, напряжение иммунитета, по целому ряду показателей, ниже, чем у жителей низкогорья. Очевидно, можно говорить о своеобразной перестройке иммунной системы, соответственно экологическим особенностям высокогорной местности, и о формировании новой «нормы», адекватной новым средовым условиям [27, 59, 113, 156].

Выявленные нами изменения (супрессия) иммунной реактивности с возрастом свидетельствуют о разном уровне нарушений иммунного механизма, поддерживающего естественную защиту постоянства внутренней среды организма, которая существенно усугубляется у жителей горных районов [161, 231, 254].

Следовательно, снижение иммунологической реактивности с возрастом дает основание расценивать старость как наиболее распространенный тип иммунодефицита, что в свою очередь может приводить к развитию ряда заболеваний. Полученные результаты могут быть полезны при проведении иммунопрофилактических мероприятий в конкретной горной местности, а также при коррекции возникающих дизадаптационных сдвигов в различных возрастных группах обследуемых [17].

Комплекс климатогеофизических факторов высокогорья (гипоксия, низкие температуры, высокое ультрафиолетовое излучение и гидроаэроионизация воздуха и др.) вызывает значительное напряжение приспособительных и естественных защитных факторов, вплоть до появления

специфической горной патологии [12]. Важнейшим звеном в формировании адаптации человека к природным условиям высокогорья является иммунная система [36]. Поскольку в горных районах проживает значительная часть населения Кыргызстана, представляется важной оценка их иммунного статуса и неспецифической резистентности организма. Общеизвестно, что по мере увеличения высоты местности снижается загрязненность окружающей среды бактериальной флорой и растительными аллергенами. Поэтому предполагается, что постоянное проживание в высокогорье приводит к относительному снижению способности организма к иммунологической защите, возникает тенденция к снижению активности механизмов приобретенного и естественного иммунитета к отдельным патогенным микроорганизмам, что повышает вероятность заболеваемости коренных жителей гор, когда они попадают на равнину, т.е. в среду, богатую микробными агентами [8, 14, 27, 150, 161]. Не исключено, что именно с низким напряжением иммунитета связана у жителей гор (2600 м) относительно высокая частота и тяжесть неспецифических заболеваний легких. Поэтому одним из важных показателей состояния организма постоянных жителей горных регионов является характеристика параметров иммунитета и неспецифической резистентности организма.

Профиль подготовлен в рамках проекта ПРООН “Управление климатическими рисками в Кыргызстане”. Целью профиля является анализ первого этапа действий по адаптации к изменению климата. А именно, уровня наблюдаемых и ожидаемых климатических изменений, и степени их воздействия на Кыргызскую Республику для последующего эффективного выполнения необходимых действий по адаптации. Этот этап является оценкой уязвимости, которую во многом можно рассматривать как типовую для всех секторов. Настоящая публикация предназначена для повышения уровня специалистов и общественности при разработке секторальных планов действий по адаптации к изменению климата в Кыргызской Республике.

На протяжении тысячелетий человек адаптировался к погоде и климату, строил жилища, производил продовольствие, вырабатывал энергию, организуя свой образ жизни в гармонии с климатом и условиями окружающей среды. Любой вид жизни на планете, так или иначе, адаптирован к местному климату, как части окружающей среды. Однако ожидаемые изменения климата в будущем ставят в центр внимания последствия для окружающей среды и социально-экономического развития, включая аспекты здоровья [86,8,98].

Известно, что резкие изменения метеорологических факторов существенно влияют на физиологические процессы в организме человека, вызывают развитие патологических состояний и обострение хронических заболеваний. Такой отклик организма на изменение погоды получил название метеотропных реакций. И хотя люди имеют большой потенциал адаптации к условиям изменяющегося климата и окружающей среды, тем не менее, они становятся уязвимыми, когда в окружающих их метеоусловиях происходят серьезные изменения.

Изменения климата и погоды также неблагоприятно сказываются на больных с сердечно-сосудистыми, бронхолегочными заболеваниями, патологией костно-суставного аппарата, перинатальной патологией.

Уровень общей заболеваемости среди детей (0–14 лет) увеличился в среднем на 5% в год, в основном за счет осложнений беременности, родов и послеродового периода (в 30 раз); болезней эндокринной системы (в 3,4 раза); новообразований (в 2 раза); отдельных состояний перинатального периода (на 41%); инфекционных и паразитарных заболеваний, болезней крови и кроветворных органов, моче-половой системы, костно-мышечной системы (на 25–33%). Рост остальных нозологий составил в среднем 5–10%, уровень заболеваемости нервной системы увеличился в 2,5 раза, психических расстройств – на 15% уменьшился. Начиная с 1998 г. наблюдается тенденция к снижению заболеваний органов дыхания в среднем на 3,5% в год, по сравнению с 1996 г. уровень бронхолегочных болезней снизился на 3,7%.

В структуре заболеваемости детского населения республики (по усредненным данным за 5 лет) наибольший удельный вес составляют болезни органов дыхания – 35,2%, на втором месте болезни эндокринной системы и инфекционные заболевания, на третьем – болезни пищеварения, крови и кроветворных органов.

ГЛАВА 2.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования. Исследование костного мозга и тимуса по возрастному аспекту выполнено на 641 трупах: из них 163 - г. Бишкек, 162 - г. Кара-Балта, 159 - г. Чолпон-Ата и 157 - г. Нарын (рисунок 2.1). Причины смерти и основные заболевания определялись по заключению судебно-медицинского исследования трупов и гистолого-анатомических исследований. Забор материала производился в течение суток после смерти. Препараты окрашивались и изучались на микроскопе «Бинокулярный биологический N-117 Novel M», при увеличении (об.10, ок.8; об. 40, ок. 20; об10,ок.100).

Исследование иммунного статуса проводили в лаборатории Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии при Министрестве здравоохранения Кыргызской Республики у 1132 лиц из различных регионов: 305 - г. Бишкек, 292 - г. Кара-Балта, 273 - г. Чолпон-Ата и 262 - г. Нарын (рисунок 2.1).

Контрольная группа – это жители г. Чолпон-Аты, г. Бишкек, г. Нарын. Каждая группа подразделена на 11 возрастных подгрупп. Обследуемые лица основной группы проживали в г. Кара-Балта, в зоне уранового хвостохранилища.

Обследованные проживали в городских условиях. При этом, в климатическом плане г. Бишкек и г. Кара-Балта находились в одинаковой климатической зоне – резко-континентальный климат (г. Бишкек и г. Кара-Балта расположены на высоте 770 - 778 м над ур. моря), г. Нарын также имеет резко-континентальный климат, но с более суровой зимой (средняя температура зимой от -18 - -20° С), город расположен на высоте 2047 м над

ур. моря. г. Чолпон-Ата относится к умеренно-холодному климату, расположен на высоте 1630 м над ур. моря.

Согласно классификации, обследуемые разделены на 11 возрастных групп: новорожденные - до 10 дней, грудные - с 10 до 1 года, раннее детство - с 1 года до 3 лет, первое детство - с 3 лет до 7 лет, второе детство - с 7 лет до 12 лет, подростковый возраст - с 12 до 16 лет, юношеский возраст - с 17 по 20 лет, первый зрелый возраст - с 21 до 35 лет, второй зрелый - с 36 лет до 60 лет, пожилой возраст - с 61 до 74 лет и старческий возраст - с 75 лет

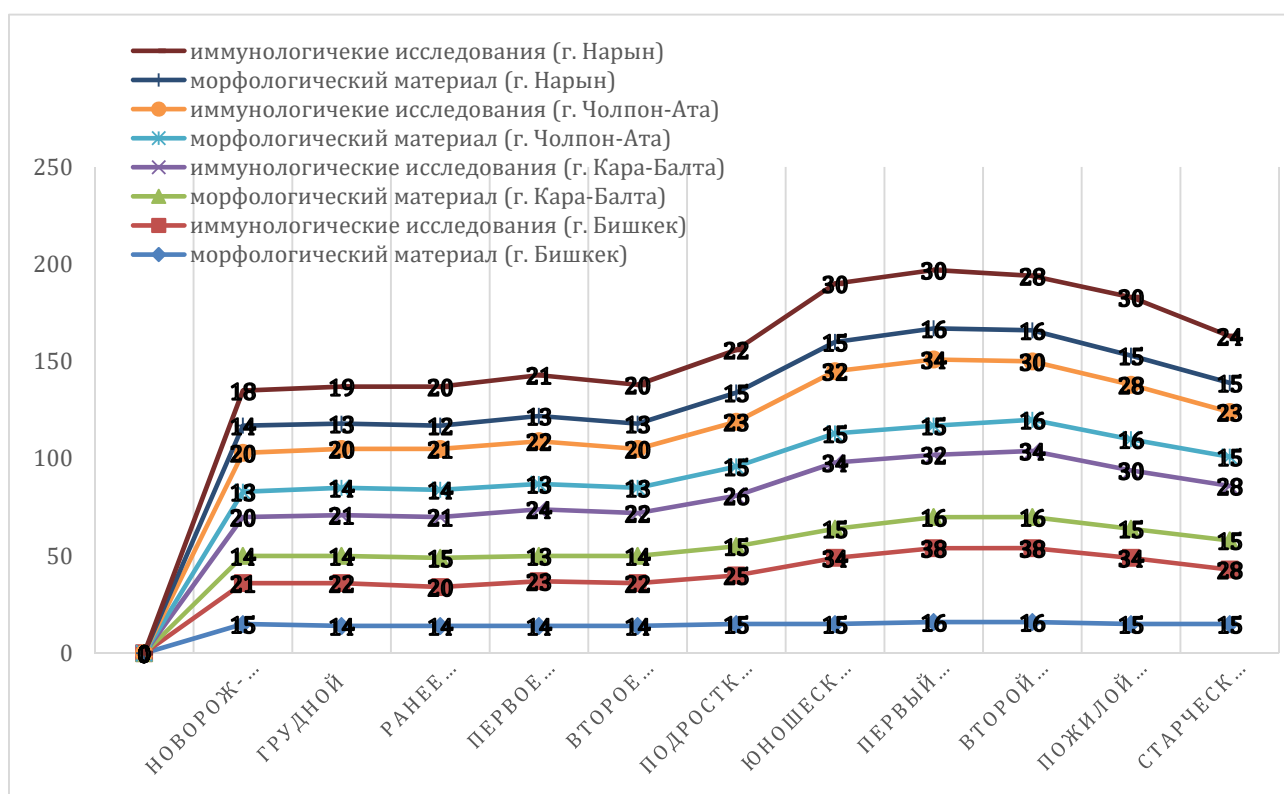


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования.

Предмет исследования. Изучение физиологических и патогенетических механизмов и темпов возрастного формирования органов иммунной системы у лиц и животных, проживавших в различных климато-географических и экологических условиях.

Методы исследования.

Морфологический анализ клеток костного мозга (подсчет миелограмм) произведен на 500 клетках костного мозга, из которых вычисляли процентное содержание каждого вида клеток.

Цитограмма костного мозга. Стернальная пункция выполнялась иглой И.А. Кассирского с предохранительным щитком по методу М.И. Аринкина (1927). Фиксированные и окрашенные препараты костного мозга исследованы под малым увеличением (об.10, ок.8; об. 40, ок. 20) для оценки клеточности костного мозга.

Оценка иммунного статуса - проводится с помощью иммунологического лабораторного обследования – иммунограммы. Исследование – иммунограмма включает в себя комплексную оценку субпопуляционного состава лимфоцитов, уровня циркулирующих иммунных комплексов, основных классов иммуноглобулинов и С3-, С4-компонентов комплемента периферической крови.

Иммунологический статус – это состояние иммунной системы у конкретного пациента, в настоящий момент времени.

Для проведения анализа у пациента забирают кровь из вены в объеме до 5 мл.

Для оценки функционирования всех компонентов иммунной системы, Т и В системы иммунитета, фагоцитарной и системы комплемента, должны быть включены количественные и функциональные методы. Для оценки гуморального звена иммунитета выполняют следующие исследования: определение продукции иммуноглобулинов разных классов в сыворотке крови; определение относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов и их субпопуляций, компонентов комплемента и циркулирующих иммунных комплексов, функциональные тесты (реакция бласттрансформации с митогенами), определение специфических антител, кожные пробы.

Для оценки Т-клеточного звена проводят исследования с определением относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций (Т-хелперов, ЦТЛ), натуральных киллеров, их активационных маркеров, функциональные тесты (реакция бласт-трансформации с митогенами), определение продукции цитокинов.

Состояния фагоцитарной системы оценивают по многим тестам: адгезивная способность нейтрофилов по прилипанию к волокнам нейлона; миграция, хемотаксис в реакции торможения миграции нейтрофилов; метаболическая активность и образование активных форм кислорода по восстановлению нитросинего тетразолия; фагоцитарная активность нейтрофилов в тестах спонтанного и стимулированного микробными полисахаридами фагоцитоза; иммунофенотипирование нейтрофилов.

В центре в лаборатории иммунологии и клеточной биотехнологии иммунограмма выполняется методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител, сертифицированных для *in vitro* диагностики (IVD). Исследование иммунного статуса включает определение основных субпопуляций лимфоцитов:

Базовое исследование:	Расширенное исследование
Т-лимфоциты (CD45+CD3+), Т-хелперы (CD3+CD4+),	=
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+),	Базовое исследование
активированные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+),	+
В-лимфоциты (CD19+),	В1-лимфоциты (CD19+CD5+),
ЕК-клетки (CD3–CD16+/CD56+),	ЕК-клетки (CD3–CD16+/CD56+),
ЕКТ-клетки (CD3+CD16+/CD56+),	ЕКТ-клетки (CD3+CD16+/CD56+),
иммунорегуляторный индекс (соотношение CD4/CD8),	TCR $\gamma\delta$ +Т-лимфоциты,
фагоцитарный индекс, фагоцитарное число	CD28+Т-лимфоциты,
	Т-регуляторные клетки (CD4+CD25 ^{hi} CD127–)

Для оценки функционирования всех компонентов иммунной системы, Т и В системы иммунитета, фагоцитарной и системы комплемента, должны быть включены количественные и функциональные методы. Для оценки гуморального звена иммунитета выполняют следующие исследования: определение продукции иммуноглобулинов разных классов в сыворотке крови; определение относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов и их субпопуляций, компонентов комплемента и циркулирующих иммунных комплексов, функциональные тесты (реакция бласттрансформации с митогенами), определение специфических антител, кожные пробы.

Для оценки Т-клеточного звена проводят исследования с определением относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций (Т-хелперов, ЦТЛ), натуральных киллеров, их активационных маркеров, функциональные тесты (реакция бласт-трансформации с митогенами), определение продукции цитокинов.

Состояния фагоцитарной системы оценивают по многим тестам: адгезивная способность нейтрофилов по прилипанию к волокнам нейлона; миграция, хемотаксис в реакции торможения миграции нейтрофилов; метаболическая активность и образование активных форм кислорода по восстановлению нитросинего тетразолия; фагоцитарная активность нейтрофилов в тестах спонтанного и стимулированного микробными полисахаридами фагоцитоза; иммунофенотипирование нейтрофилов.

Для изучения морфологической характеристики тимуса проводились исследования на 160 самцах крыс, массой 150-300 граммов, которые были разделены на 4 группы (новорожденные, 3 месячные), которые на протяжении 1 месяца находились в разных по высоте регионах: I группа (n=20) – интактные животные в низкогорье (г. Бишкек, 760 м над уровнем моря), II группа (n=20) – в среднегорье (г. Чолпон-Ата, 1660 м над уровнем моря), III группа (n=20) – в высокогорье (г. Нарын, 2000 м над уровнем моря), IV группа (n=20) – в высокогорье Тоо-Ашу (3200 м над уровнем моря).

Гистологические препараты тимуса готовили по общепринятой методике, окрашивали гематоксилин-эозином. В тимусе определяли общую структуру корковой и мозговой зоны, содержание больших, средних и малых лимфоцитов в корковом и мозговом веществе долек, а также содержание телец Гассалья и др.

Гистологические препараты тимуса у умерших лиц готовили по общепринятой методике, окрашивали гематоксилин-эозином и по ван-Гизону.

Статистическая обработка материала. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета стандартных статистических программ STATISTICA 6.0. Нормальность распределения определялась по критериям Шапиро-Уилка, Лиллиефорса и Колмогорова-Смирнова, а также параметрического t-критерия Стьюдента. Изучение взаимосвязи между показателями проводилось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Различия считались достоверными при достижении вероятности $p < 0,05$.

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ТЕМПЫ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У УМЕРШИХ С НОВорожденного до старческого возраста в различных климато-географических и экологических условиях

3.1 Состояние красного и белого ростков костного мозга у умерших с новорожденного до старческого возраста, проживающих в различных климато-экологических условиях

У новорожденных г. Бишкек (I группа), г. Чолпон-Ата (III группа), г. Нарын (IV группа) красный росток костного мозга (КМ), отвечающий за продукцию эритроцитов, находится в состоянии высокой активности, поскольку ребенок проходит адаптацию к внематочному существованию, и его потребность в кислороде значительно возрастает (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1 – Показатели красного костного мозга, у умерших в новорожденном и грудном возрасте, в различных регионах Кыргызской Республики

Вид клеток, %	Возраст	г. Бишкек I группа	г. Кара- Балта, II группа	г. Чолпон- Ата, III группа	г. Нарын, IV группа
		$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
Эритроблас- ты	новорож	$1,9 \pm 0,1$	0*	$1,3 \pm 0,4^+$	$1,6 \pm 0,3^+$
	груд.	$1,6 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,4$	$0,6 \pm 0,04^{*+}$	$2,3 \pm 0,1$
Пронормо- бласты	новорож	$1,6 \pm 0,04$	0*	$1,3 \pm 0,04^{*+}$	$1,7 \pm 0,2^+$
	груд.	$1,0 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,5^*$

Нормоциты базоф.	новорож	5,5± 0,5	3,1± 0,3	5,6± 0,4	7,0± 1,0 ⁺
	груд.	4,4± 0,6	7,0± 1,1*	3,8 ±0,04 ⁺	4,5± 0,6 ⁺
Нормоциты полихромат	новорож	14,7± 2,1	9,6 ±0,01*	10,7± 1,4	16,7± 1,6
	груд.	11,9± 0,3	11,6± 1,4	10,3± 0,1	10,2± 1,4
Нормоциты оксифил	новорож	3,7± 0,4	3,2± 0,02	3,6 ±0,5	4,6 ±1,1
	груд.	3,2 ±0,7	3,7± 0,9	5,3± 0,3 ⁺	5,4± 0,2
Эритроид-ный росток	новорож	27,1± 3,0	16,9± 0,9*	22,4± 1,7 ⁺	27,7 ±3,7 ⁺
	груд.	21,9± 0,8	28,6± 2,7*	20,8± 0,5 ⁺	32,5 ±1,2 ⁺

Примечание: * - $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

+ - $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Эритроидный росток костного мозга новорождённых этих регионов представлен последовательно клетками, находящимися на различных стадиях дифференцировки, включая эритробласты, пронормобласты, полихроматофильные нормоциты и оксифильные нормоциты

Анализ костного мозга у новорожденных г. Кара-Балта показал угнетение эритроидного ростка, начиная с уровня эритробластов и пронормобластов в отличие от детей других групп. Наиболее частой причиной, как известно, является патогенное действие на стволовую клетку токсических веществ или облучения, что возможно и имело место в данном случае (табл. 3.1.2).

У новорождённых белый росток КМ (I, III, IV группах) активно действует, так как организм находится в периоде адаптации к внешней среде и требует усиленной защиты от ее воздействия (табл.3.1.2). Лейкопоз у новорождённых характеризуется высокой активностью и наличием всех форм клеток: от ранних предшественников до зрелых форм.

У детей г. Кара-Балта наблюдается сдвиг в сторону увеличения уровня сегментоядерных клеток в ущерб палочкоядерным. Количество лимфоцитов меньше, чем в группе г. Бишкек, практически во всех группах ($P < 0,05$).

Таблица 3.1.2 – Показатели белого ростка костного мозга у умерших в новорожденном и грудном возрасте, в различных регионах Кыргызской Республики

Вид клеток, %	Возраст	г. Бишкек I группа	г. Кара- Балта, II группа	г. Чолпон- Ата, III группа	г. Нарын, IV группа
		M ±m	M ±m	M ±m	M ±m
Бласты	новорож	1,9 ±0,02	0*	0,8 ±0,3* ⁺	1,9 ±0,5 ⁺
	грудной.	2,0 ±0,2	1,2 ±0,6	1,5 ±0,2	1,3±0,4
Промиело- бласты	новорож	3,6± 0,08	1,2 ± 0,01*	4,7±0,9 ⁺	3,7± 0,7
	грудной	5,3±1,9	3,2 ±1,0	3,9± 0,3	5,3±1,1
Миелоциты (нейтроф)	новорож	9,1± 0,3	4,7 ± 0,2*	7,9±0,2 ⁺	6,7±0,6 ⁺
	грудной	9,4 ±1,3	8,7 ±0,7	9,2± 1,8	10,1± 0,8 ⁺
Юные (мета- миелоциты)	новорож	11,0± 0,9	14,0± 0,7	11,7 ±0,7	11,5 ±0,2
	грудной	13,4 ±1,1	8,7 ±2,5*	14,4± 1,1	16,2±0,06* ⁺
Палочкоядерн ые	новорож	12,1 ±1,1	0*	13,8 ±0,9 ⁺	15,1 ±0,5 ⁺
	грудной	14,0± 1,3	10,8± 1,1	16,7± 1,3	15,9± 0,6
Сегменто- ядерные	новорож	16,4± 0,5	21,8 ±1,7*	17,5±0,7	17,5± 0,7 ⁺
	грудной	16,9±1,5	16,8± 3,4	17,8 ±1,6	15,3 ±1,4
Базофилы	новорож	0,3 ±0,1	0,4±0,01	0,9 ±0,05* ⁺	0,8 ±0,09* ⁺
	грудной	0,9±0,2	0,6 ±0,3	1,0±0,4	0,7 ±0,01
Эозинофилы (всех генераций)	новорож	5,2± 0,1	0,8± 0,01*	3,1 ±0,1 ⁺	2,8 ±0,2* ⁺
	грудной	3,2±0,4	2,8±0,3	2,6 ±0,7	2,3± 0,2 ⁺
Гранулоцитар ный росток	новорож	57,8± 2,7	60,3 ±1,3	59,6 ±1,4	58,2 ±1,8
	грудной.	62,9± 1,8	56,7± 2,6	65,9± 0,8* ⁺	66,0± 1,3* ⁺

Примечание: * - $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

+ - $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

В грудном возрасте красный росток КМ у детей I, III группы остается активно работающей системой, но постепенно меняется от состояния КМ у

новорождённых. Происходит переход к стабильному эритропоэзу с менее выраженным стресс-ответом, характерным для новорождённых (табл. 3.1.1).

При гипоксии, в грудном возрасте у детей г. Нарын (IV группа), происходит активация эритропоэза, чтобы компенсировать недостаток кислорода. Это приводит к увеличению числа эритробластов и пронормобластов, а также к усилению перехода к полихроматофильным и оксифильным нормоцитам.

Красный росток КМ в грудном возрасте у детей г. Кара-Балта постепенно адаптируется к стабильному функционированию, но остается уязвимым для негативных экологических факторов. Нарушения эритропоэза в этом возрасте могут оцениваться как анемия, повышение количества незрелых клеток или гиперплазия при гипоксии, что требует своевременной коррекции и предотвращения воздействия вредных факторов.

В грудном возрасте состояние белого роста КМ у детей отражает продолжающуюся адаптацию организма к окружающей среде и положению иммунной системы. Состав ростка КМ меняется по сравнению с новорожденными, что связано со снижением стресса новорождённого периода и переходом к более зрелому состоянию (табл. 3.1.2).

У детей г. Кара-Балта показатели КМ увеличиваются в сравнении с данными других групп, за исключением более высоких уровней нормоцитов базофильного ряда, пронормобластов у детей г. Нарын. Видимо на этапе синтеза пронормобластов происходит насыщение этих клеток гемоглобином и, в данном случае, это является необходимой реакцией, вкуче с высокими показателями эритроидного ростка. Возможно, раздражающим стимулом костного мозга являются тяжелые металлы, которые по пищевой цепочке с пылью воздуха попадают в организм ребенка.

Лимфоцитарный росток стабилизируется во всех группах и постепенно начинает играть основную роль в иммунной защите по мере активного развития адаптивного иммунитета у грудных детей, но при этом, гипоксия (г. Нарын) может провоцировать продукцию бластных клеток и тормозить выработку

лимфоцитов, что приводит к незрелости иммунной системы в грудном возрасте.

В период раннего детства (от 1 до 3 лет) в I, III группах состояние активного роста КМ у детей претерпевает дальнейшую стабилизацию и адаптацию, постепенно приближаясь к взрослым. В отличие от новорождённых и детей грудного возраста в раннем детстве наблюдается снижение скорости пролиферации эритроидных клеток, так как потребность в быстрой адаптации к кислородной среде уже минимальна. Уровень эритробластов и пронормобластов снижается по сравнению с новорождёнными и детьми грудного возраста, а также уменьшается потребность в быстрых темпах кроветворения.

В раннем детстве число полихроматофильных нормоцитов также снижается, но остается стабильным для поддержания нормального уровня эритропоэза. Оксифильные нормоциты составляют до 5–10% красного КМ и продолжают содержать достаточное количество зрелых клеток.

У детей г. Нарын в раннем детстве происходит ускоренное созревание клеток на уровне нормоцитов оксифильного ряда, тогда как в других группах нормоциты, на последней стадии, т.е. перед входом в кровеносное русло, резко снижают темпы созревания.

В первом и втором детстве в красном ростке КМ в I, III, IV группах продолжают изменения, связанные с постепенным снижением скорости пролиферации клеток и стабилизацией кроветворной функции по мере взросления. В этот период уровни клеток красного роста - такие как эритробласты, пронормобласты, нормоциты, полихроматофильные и оксифильные - становятся более близкими к показателям, характерным для более зрелого возраста, что способствует организму поддерживать постоянное количество эритроцитов для транспорта и питания тканей (таблица 3.1.3).

Таблица 3.1.3 – Показатели красного роста костного мозга, у умерших в раннем, первом и втором детстве, в различных регионах Кыргызской Республики

Вид клеток	Возраст	г. Бишкек	г. Кара-Балта	г. Чолпон-Ата	г. Нарын
		М ±m	М ±m	М ±m	М ±m
Эритроблас-ты	ранее детство	1,1± 0,2	1,1± 0,2	1,2± 0,08	0,8 ±0,02
	первое детство	1,1± 0,5	1,05± 0,2	0,7± 0,1* ⁺	1,1 ±0,3
	второе детство	1,0± 0,3	0,05± 0,04*	0,6± 0,05*	0,8 ±0,2
Пронормо-бласты	ранее детство	1,8± 0,4	1,8± 0,6	1,4± 0,3	2,2± 0,01
	первое детство	1,5± 0,5	2,0± 0,1	0,8± 0,3*	1,6± 0,5
	второе детство	1,0± 0,4	0,2± 0,05*	0,7± 0,2	1,2± 0,2 ⁺
Нормоциты базоф.	ранее детство	6,1± 1,7	5,2± 0,5*	4,1 ±0,5	3,0± 0,01* ⁺
	первое детство	4,9± 0,6	5,6± 0,4	3,7 ±0,8 ⁺	5,2± 1,5
	второе детство	5,3± 0,9	4,0± 0,7	3,6 ±0,5	5,1± 0,8
Нормоциты полихромат	ранее детство	12,2± 1,8	7,8± 0,1*	12,7± 1,7 ⁺	12,4± 0,03 ⁺
	первое детство	8,8± 1,7	12,9± 2,5	10,4± 2,6	10,1± 2,0
	второе детство	15,9± 2,7	9,3± 0,3*	10,8± 2,4	13,0± 1,2 ⁺
Нормоциты оксифил	ранее детство	8,9 ±3,8	3,7± 0,05*	7,9± 2,2 ⁺	16,2± 0,02* ⁺
	первое детство	4,5 ±0,9	4,7± 0,4	6,8± 1,5* ⁺	7,0±1,3* ⁺
	второе детство	4,6 ±0,4	4,5± 1,3	6,6± 1,3	5,0±0,5
Эритроид-ный росток	ранее детство	30,0± 4,3*	19,6± 0,7*	27,2± 3,6 ⁺	34,6 ±0,02* ⁺
	первое детство	20,8±1,1	26,2± 2,3*	22,4±2,4	24,9 ±3,3
	второе детство	27,9±4,4	18,0± 2,2*	22,2±2,4	27,6 ±0,7*

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек
⁺ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Доля полихроматофильных и оксифильных нормоцитов увеличивается, так как костный мозговой акцент делается на поддержании зрелых клеток.

По сравнению с КМ новорождённых и грудных детей, структура белого ростка у детей раннего детства I, III, IV групп становится более зрелой, клетки проходят менее интенсивное деление. Основные изменения касаются уровней зрелости клеток гранулоцитарного и лимфоцитарного ростков (таблица 3.1.4).

Таблица 3.1.4 – Показатели белого ростка костного мозга у умерших в раннем, первом и втором детстве, в различных регионах Кыргызской Республики

Вид клеток	Возраст	г. Бишкек	г. Кара-Балта	г. Чолпон-Ата	г. Нарын
		М ±m	М ±m	М ±m	М ±m
Бласты	раннее детст	1,5 ±0,8	0,9 ±0,05	1,4 ±0,2	1,8±0,01 ⁺
	первое детство	1,8 ±0,2	1,2 ±0,2	1,5 ±0,3	2,1±0,4
	второе детство	1,3 ±0,7	0,4 ±0,2*	1,6 ±0,2 ⁺	0,6±0,1
Промиело-бласты	раннее	3,4±0,5	3,5 ±0,4	3,2± 0,4	4,0±0,01
	первое	3,8±0,9	4,1 ±0,9	4,1± 0,6	5,1±0,8
	второе	4,7±0,7*	2,1 ±0,6*	3,8± 0,4	4,4±0,5 ⁺
Миелоциты (нейтроф)	раннее детство	6,3 ±1,6	7,2 ±1,4	8,0± 1,7	4,0± 0,01* ⁺
	первое детство	9,8 ±1,7	8,9 ±0,7	10,1± 1,3	8,1±1,1
	второе детство	10,6 ±2,0	6,5 ±0,5*	9,1± 2,2 ⁺	7,0±1,0
Юные (метамиело-циты)	раннее детство	8,4 ±2,3	8,1 ±2,3	9,8± 1,1	10,4±0,02
	первое детство	11,1 ±0,6	9,4 ±0,8	12,4± 1,3	13,3±1,2
	второе детство	10,0±0,6*	11,7 ±0,2	13,6± 1,2 ⁺	12,2±1,1
Палочкоядерные	раннее детство	14,5± 2,1	16,6± 0,3	15,6± 1,7	10,6± 0,01* ⁺
	первое детство	17,2± 1,8	14,6± 1,5	13,4± 0,4	14,4± 1,0
	второе детство	11,7± 1,1	15,6± 1,9	14,4± 1,2	15,7± 0,8 ⁺

Сегментоядерные	раннее детство	18,1±1,5	23,2± 1,8*	18,6 ±1,3* ⁺	16,8 ±0,01 ⁺
	первое детство	19,0±3,0	14,5± 1,1*	17,2 ±2,1*	17,3 ±2,3
	второе детство	13,1±1,3	18,3± 2,7	17,7 ±1,7 ⁺	18,7 ±0,9 ⁺
Базофилы	раннее детство	0,7±0,1	0,7 ±0,05	0,4±0,1* ⁺	0,6 ±0,001
	первое детство	0,8±0,5	0,4 ±0,09	0,6±0,4	0,5 ±0,2
	второе детство	1,0±0,6	1,6 ±0,3	0,8±0,5 ⁺	0,5 ±0,1* ⁺
Эозинофилы (всех генераций)	раннее детство	2,6±0,2	6,0±0,9*	2,4 ±0,5 ⁺	2,4± 0,01 ⁺
	первое детство	3,2±0,5	2,3±0,6	2,2 ±0,8	2,2± 0,3*
	второе детство	4,7±0,5	3,2±0,2	2,4 ±0,8*	1,9±0,4* ⁺
Гранулоцитарный росток	раннее детство	54,1±2,8	65.3± 2,1*	57,2± 4,2*	48,8± 0,1* ⁺
	первое детство	65,0±2,2	54.1± 2,7*	60,1± 3,5	60,7± 3,8
	второе детство	55,8±3,9	58.8±4,2	61,8± 3,5	60,2±1,7

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек

+ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Уровень промиелоцитов и миелоцитов постепенно снижается в сравнении с грудным возрастом, их доля составляет 1–2% от общего количества клеток белого роста, что свидетельствует о снижении показателя интенсивной пролиферации.

В отличие от показателей других групп, у детей г. Кара-Балта, в раннем детстве в белом ростке КМ отмечаются превалирование сегментоядерных клеток и эозинофилов всех генераций, что свидетельствует, как о воспалительных процессах, так и аллергических, начавшихся в организме детей ($P \leq 0,05$). При гипоксии в КМ активизируется гранулоцитарный росток для

усиления защиты от воздействия и возникновения кислородного голодания. Это приводит к повышению уровня юных нейтрофилов у детей г. Нарын, что может временно создать «сдвиг влево» формулу крови. Гипоксия также замедляет быстрое увеличение количества лимфоцитов, так как ресурсы организма направляются на поддержание гранулоцитарной активности ($P \leq 0,05$).

В период первого и второго детства количество полихроматофильных эритроцитов постепенно снижается, особенно во второй группе, так как КМ становится более стабильным в производстве зрелых эритроцитов, и процесс кроветворения начинает переходить в более зрелую фазу.

В подростковом возрасте (I, III, IV группах) красный костный мозг претерпевает изменения, связанные с гормональной перестройкой и активным ростом организма, в виде ускоренного обмена веществ и изменения кроветворной активности, что отражается на показателях эритроидного роста и общего состава КМ. Уровень эритробластов и пронормобластов снижается по сравнению с показателями первого и второго детства, так как организм стабилизирует эритропоэз и переходит к сохранению постоянного уровня клеток. Количество базофильных нормоцитов также снижается, учитывая, что КМ менее активно вырабатывает незрелые клетки в стабильных условиях, и эти клетки переходят на стадию полихроматофильных и оксифильных нормоцитов. Доля полихроматофильных нормоцитов снижена в меньшей степени, так как они необходимы для поддержания адекватного уровня ретикулоцитов и зрелых эритроцитов, что особенно важно в условиях возросшего физического и метаболического образа жизни.

В подростковом возрасте (г. Кара-Балта) картина красного ростка КМ характеризуется низкими темпами созревания клеток, в сравнении с другими группами ($P \leq 0,05$).

В юношеском возрасте (в I, III, IV группах) КМ продолжает адаптироваться к завершающему этапу физического и гормонального развития, но на этом этапе процессы кроветворения становятся более

стабилизированными, поскольку организм завершает активный рост. Это влияет на показатели основного роста КМ, которые становятся более зрелыми и эффективными в плане поддержания нормального уровня клеток. Так, количество эритробластов снижается по сравнению с подростковым возрастом (в I, III, IV группах) (таблица 3.1.5).

Таблица 3.1.5 – Показатели красного костного мозга, у умерших в подростковом и юношеском возрасте, в различных регионах Кыргызской Республики

Вид клеток	Возраст	г. Бишкек	г. Кара-Балта	г. Чолпон-Ата	г. Нарын
		$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
Эритроблас-ты	подростковый	$0,4 \pm 0,01$	0*	$1,04 \pm 0,2^*$	$0,6 \pm 0,001^+$
	юношеский	$0,2 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,3^*$	$0,9 \pm 0,2^*$	$0,5 \pm 0,1^+$
Пронормобласты	подростковый	$0,2 \pm 0,01$	$0,2 \pm 0,001$	$1,4 \pm 0,1^{*+}$	$1,0 \pm 0,01^{*+}$
	юношеский	$0,9 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,7^*$	$1,4 \pm 0,3^*$	$0,5 \pm 0,1^+$
Нормоциты базоф.	подростковый	$2,7 \pm 0,01$	$3,6 \pm 0,5$	$8,4 \pm 1,6^{*+}$	$4,8 \pm 0,01^{*+}$
	юношеский	$5,3 \pm 0,2$	$3,4 \pm 1,0$	$5,4 \pm 1,0$	$4,9 \pm 1,1$
Нормоциты полихромат	подростковый	$14,0 \pm 0,01$	$8,7 \pm 0,09^*$	$13,7 \pm 0,6^+$	$14,8 \pm 0,001^+$
	юношеский	$11,0 \pm 1,9$	$9,4 \pm 0,7$	$12,7 \pm 1,1$	$14,8 \pm 1,9$
Нормоциты оксифил	подростковый	$8,5 \pm 0,01$	$2,7 \pm 0,5^*$	$4,9 \pm 0,3^{*+}$	$6,2 \pm 0,01^+$
	юношеский	$6,0 \pm 0,8$	$5,3 \pm 0,6$	$6,4 \pm 1,0$	$5,6 \pm 0,6$
Эритроидный росток	подростковый	$28,9 \pm 0,01$	$18,8 \pm 4,6^*$	$29,4 \pm 1,8^+$	$27,4 \pm 0,01^+$
	юношеский	$23,4 \pm 2,3$	$22,3 \pm 2,4$	$26,9 \pm 3,0$	$26,7 \pm 3,5$

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.
+ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Со стороны белого ростка в подростковом возрасте запаздывание процесса созревания клеток наблюдается на уровне бластов в группе г. Кара-Балта. Все эти изменения свидетельствуют о влиянии внешних факторов на темпы созревания КМ, где наряду с патологическими реакциями присутствуют и адаптационные процессы (таблица 3.1.6).

Таблица 3.1.6 – Показатели белого ростка костного мозга у умерших в подростковом и юношеском возрасте, в различных регионах Кыргызской Республики

Вид клеток	Возраст	г. Бишкек	г. Кара-Балта	г. Чолпон-Ата	г. Нарын
		$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
Бласты	подростковый	$0,6 \pm 0,02$	$0,1 \pm 0,04^*$	$1,2 \pm 0,09^{*+}$	$0,8 \pm 0,04^+$
	юношеский	$0,8 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,3^*$	$0,7 \pm 0,5^+$	$0,6 \pm 0,3^+$
Промиелобласты	подростковый	$4,3 \pm 0,009$	$3,6 \pm 1,0$	$3,8 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,04^{*+}$
	юношеский	$3,9 \pm 0,8$	$6,7 \pm 1,0^*$	$3,8 \pm 0,6^+$	$3,4 \pm 0,09^+$
Миелоциты (нейтроф)	подростковый	$5,7 \pm 0,01$	$6,0 \pm 0,01$	$5,5 \pm 0,05$	$7,4 \pm 0,01^*$
	юношеский	$7,8 \pm 1,1$	$9,0 \pm 1,0$	$7,9 \pm 1,2$	$7,2 \pm 1,3$
Юные (метамиелоциты)	подростковый	$8,5 \pm 0,01$	$12,0 \pm 0,01$	$11,0 \pm 0,3$	$13,0 \pm 0,01^*$
	юношеский	$10,04 \pm 1,2$	$12,6 \pm 1,5^*$	$13,0 \pm 1,1$	$10,9 \pm 1,8$
Палочкоядерные	подростковый	$20,0 \pm 0,02$	$18,8 \pm 0,01$	$16,2 \pm 0,9$	$16,4 \pm 0,1^{*+}$
	юношеский	$17,7 \pm 1,7$	$14,8 \pm 1,2$	$16,6 \pm 0,2$	$17,3 \pm 0,9$
Сегментоядерные	подростковый	$20,6 \pm 0,01$	$22,6 \pm 0,02$	$18,5 \pm 0,5$	$18,2 \pm 0,2$
	юношеский	$22,02 \pm 1,4$	$16,0 \pm 1,3^*$	$18,5 \pm 0,6$	$19,3 \pm 0,7$

Продолжение таблицы 3.1.6

Базофилы	подростковый	0,08±0,04	1,4 ±0,02*	0,92±0,3 ⁺	0,8 ±0,2 ⁺
	юношеский	0,5±0,3	0,6 ±0,08	0,5±0,1	1,0 ±0,6*
Эозинофилы (всех поколений)	подростковый	1,3±0,01	2,9±0,1*	2,5 ±0,3*	3,2± 0,01*
	юношеский	2,2±0,3	2,7±1,0	2,1 ±0,3	3,1± 1,0
Гранулоцитарный росток	подростковый	60,4±0,01	64.9±0,6	58,4± 1,5	61,0±0,01
	юношеский	64,2±2,2	62.4±2,4	62,4± 3,1	62,0±3,9

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

+ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

В подростковом возрасте в I, III, IV группах уровень бластов, промиелоцитов и миелоцитов снижается по сравнению с показателями в детстве.

Увеличение зрелых клеток (палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов) становится более выраженным, что отражает зрелость системы и позволяет эффективно реагировать на инфекцию.

Количество юных форм (палочкоядерных нейтрофилов) стабилизируется по мере того, как увеличивается количество зрелых сегментоядерных нейтрофилов, что подтверждает зрелость нейтрофильного ряда и улучшение иммунного ответа в этих группах.

Уровень лимфоцитов в подростковом возрасте стабилизируется. Лимфоциты начинают функционировать более эффективно, так же, как в этом возрасте запускается процесс развития и дифференциации иммунной системы.

Юношеский возраст - этот период включает в себя половую нестабильность, учитывая костную структуру и сохранение всех систем организма. В это время организм стабилизирует гормональные уровни, и продолжает поддерживать устойчивость иммунной системы, осуществляя адаптацию к внешним воздействиям. С завершением роста организма и стабилизацией обменных процессов, костный мозг адаптируется к новым

условиям, опираясь на стабильный уровень клеток крови. Эритропоэз становится более совершенным и ориентированным на поддержание текущего уровня клеток, необходимого для нормальной жизнедеятельности организма.

В этот период (зрелого возраста) уровень эритробластов и пронормобластов в норме низкий, поскольку активное производство клеток на этом этапе замедляется. В отличие от детского и юношеского возраста, где кроветворение активно, в первом зрелом возрасте этот процесс стабилизируется и ориентирован на поддержание уже сформированных клеток (рисунок 3.1.1).



Примечание: * - $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек
+ - $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Рисунок 3.1.1 – Показатели красного костного мозга, у умерших в первом и втором зрелом возрасте, в различных регионах Кыргызской Республики.

Во втором зрелом возрасте наблюдаются явления раздражения красного ростка КМ в группах г. Кара-Балта и г. Нарын. В первом случае, это вызвано, видимо, негативным действием экологических факторов, а во-втором, гипобарической гипоксией, учитывая, что г. Нарын расположен в горной местности. В этом возрасте, в белом ростке КМ, во всех группах, в сравнении с

группой г. Кара-Балта в первом зрелом возрасте нет статистической разницы между показателями (таблица 3.1.7). Взрослый КМ сохраняет красную ткань только в осевых костях (таз, грудина, позвонки, ребра). Количество стволовых клеток остается стабильным, и кроветворение поддерживается на уровне, достаточном для нормальных потребностей организма.

Таблица 3.1.7 – Показатели белого ростка костного мозга у умерших в первом и втором зрелом возрасте, в различных регионах Кыргызской Республики

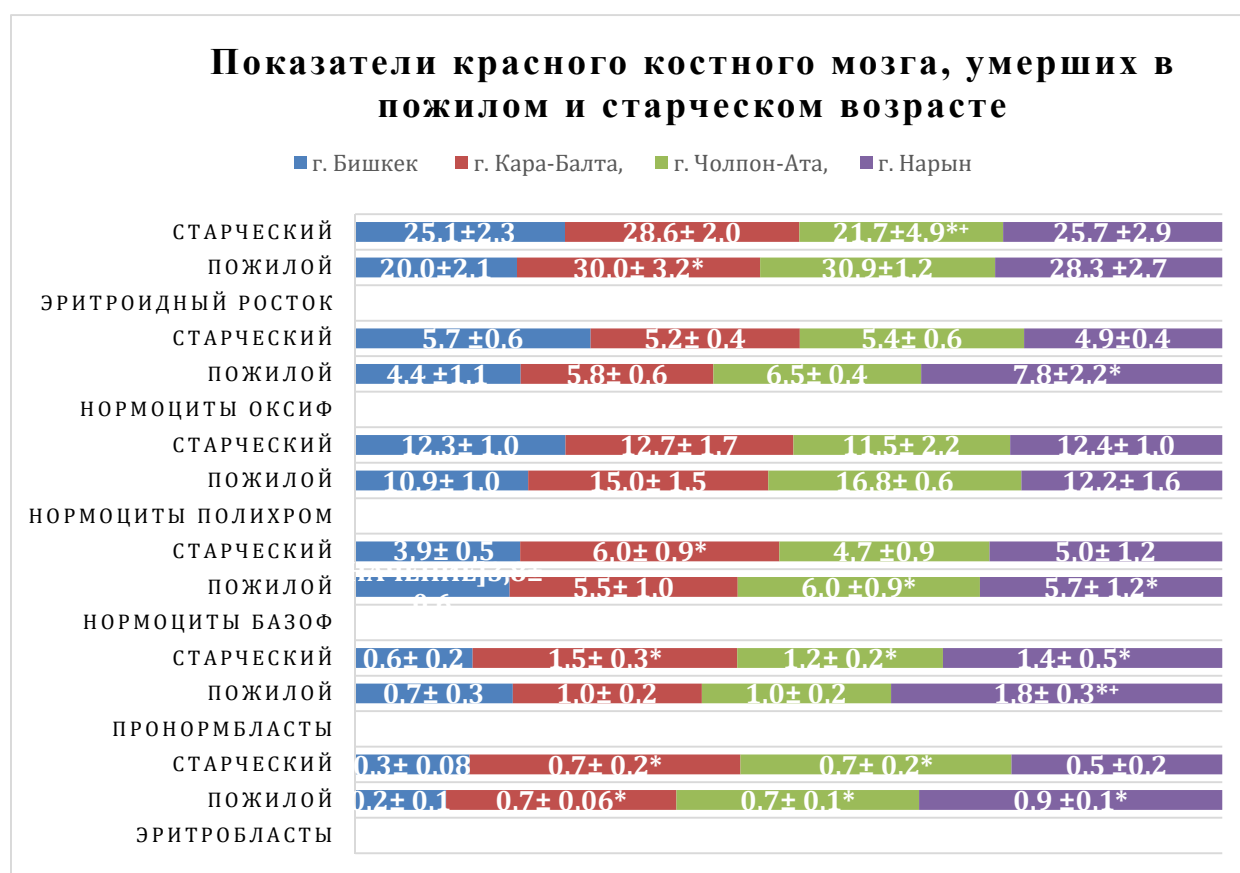
Вид клеток, %	Возраст	г. Бишкек I группа	г. Кара-Балта, II группа	г. Чолпон-Ата, III группа	г. Нарын, IV группа
		M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
Бласты	первый зр	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,7 ± 0,4
	второй зр	0,3 ± 0,1	0,5 ± 0,08	0,5 ± 0,2	0,2 ± 0,1 ⁺
Промиелобласты	первый зр	4,5 ± 0,7	3,3 ± 0,5	2,3 ± 0,4*	6,3 ± 1,7
	второй зр	2,6 ± 0,6	3,5 ± 0,4	3,7 ± 0,9	2,0 ± 0,4
Миелоциты (нейтроф)	первый зр	9,5 ± 1,0	8,1 ± 0,7	8,0 ± 1,5	8,7 ± 1,8
	второй зр	8,5 ± 1,1	6,6 ± 0,8	8,0 ± 1,2	5,6 ± 1,1
Юные (метамиелоциты)	первый зр	11,5 ± 0,7	12,0 ± 1,1	12,0 ± 1,3	10,5 ± 1,9
	второй зр	18,2 ± 0,6	11,1 ± 0,5*	11,4 ± 1,2*	10,7 ± 0,8*
Палочкоядерные	первый зр	12,6 ± 0,5	15,5 ± 0,6*	17,9 ± 0,9* ⁺	13,0 ± 1,0*
	второй зр	17,2 ± 0,8	15,5 ± 1,0	12,1 ± 3,1	16,0 ± 1,4
Сегментоядерные	первый зр	17,5 ± 0,6	17,9 ± 0,8	20,9 ± 0,8* ⁺	18,2 ± 1,0
	второй зр	18,4 ± 1,1	18,0 ± 0,5	19,0 ± 1,2	18,7 ± 1,3
Базофилы	первый зр	1,2 ± 0,5	0,4 ± 0,1*	0,9 ± 0,3	0,5 ± 0,2*
	второй зр	0,8 ± 0,2*	0,3 ± 0,1*	0,4 ± 0,1	1,1 ± 0,5
Эозинофилы (всех генераций)	первый зр	2,1 ± 0,3	1,6 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,8 ± 1,0
	второй зр	3,2 ± 0,3	2,3 ± 0,3	1,7 ± 0,5 ⁺	2,5 ± 0,3
Гранулоцитарный росток	первый зр	59,3 ± 1,1	58,8 ± 1,6	46,3 ± 3,4* ⁺	59,9 ± 1,4
	второй зр	62,8 ± 1,9	56,7 ± 1,8	60,3 ± 1,8	56,4 ± 1,3*

Примечание: * - $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек
⁺ - $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

В зрелом возрасте уровень полихроматофильных эритроцитов находится в пределах нормы, если нет патологий.

В пожилом возрасте красный КМ продолжает замещаться жировой тканью, и количество стволовых клеток уменьшается, что ведет к ограничению регенераторной способности КМ (рисунок 3.1.2).

Снижение уровня гормонов, таких как эритропоэтин и гормон роста, и уменьшение активности стволовых клеток приводит к убыли числа эритроцитов и иммунных клеток.



Примечание: *- $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек

+ - $P \leq 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Рисунок 3.1.2 – Показатели красного костного мозга, умерших в пожилом и старческом возрасте, в различных регионах Кыргызской Республики.

У пожилых людей в I, II, III, IV группах уровень полихроматофильных эритроцитов ниже, чем в группе предыдущего возраста, так как КМ постепенно

утрачивает свою активность в кроветворении (инволюция), и его способность к производству эритроцитов ослабевает.

С возрастом, в результате «экологического отбора» остаются лица со схожими показателями в трех группах – г. Кара-Балта, г. Чолпон-Ата и г. Нарын. Показатели в этих группах сравниваются, но они уже меньше по абсолютному значению с предыдущим возрастом. Наиболее низкие темпы созревания красного ростка костного мозга отмечены в г. Бишкек.

Динамика показателей белого ростка КМ носит флюктуирующий характер в различные периоды жизни человека (наиболее низкий в конце жизни). Но из этих показателей КМ наиболее наглядной является низкая динамика созревания лимфоцитов и моноцитов, из которых первые попадают в тимус, превращаясь в иммунокомпетентные клетки, а вторые в тканевые макрофаги, формируя защиту организма от антигенного воздействия.

3.2 Морфофункциональное состояние тимуса у умерших с новорожденного до старческого возраста, проживающих в различных климато-географических и экологических условиях

Тимус, к моменту рождения доношенного плода является полностью структурно и функционально сформированным органом. Форма отдельной доли вилочковой железы имеет преимущественно конусовидную форму, с узкой верхней частью и широким основанием, реже цилиндрическую или усеченного конуса. Верхушки долей расходятся, напоминая двузубую вилку.

Внешне, вилочковая железа новорожденных г. Бишкек (I группа) розовато-серого цвета. Доверительный интервал (ДИ) продольных размеров правой доли колеблется от 4,7 до 7,6 см ($M_e - 6,0 \pm 0,3$), левой доли – от 5,0 до 5,7 см ($M_e - 5,0 \pm 0,1$). ДИ поперечных размеров правой доли колеблется от 1,8 до 2,4 см ($M_e - 2,0 \pm 0,01$), левой - от 1,5 до 3,3 см ($M_e - 2,0 \pm 0,01$). ДИ толщины правой доли колеблется от 0,7 до 1,3 см ($M_e - 1,0 \pm 0,02$). Верхняя граница вилочковой железы находится на

вырезке рукоятки грудины или на 1,5 до 2,5 см выше её ($1,8 \pm 0,03$). Граница правой доли несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины - справа ДИ от 0,6 до 2,0 см ($Me - 1,0 \pm 0,001$), слева ДИ от 1,0 до 1,25 см ($Me - 1,0 \pm 0,02$).

Вилочковая железа характеризуется нежной тонкой соединительнотканной капсулой, состоящей преимущественно из эластических волокон, среди которых выявляются коллагеновые волокна (при окраске по Ван-Гизон) (рисунок 3.2.1).

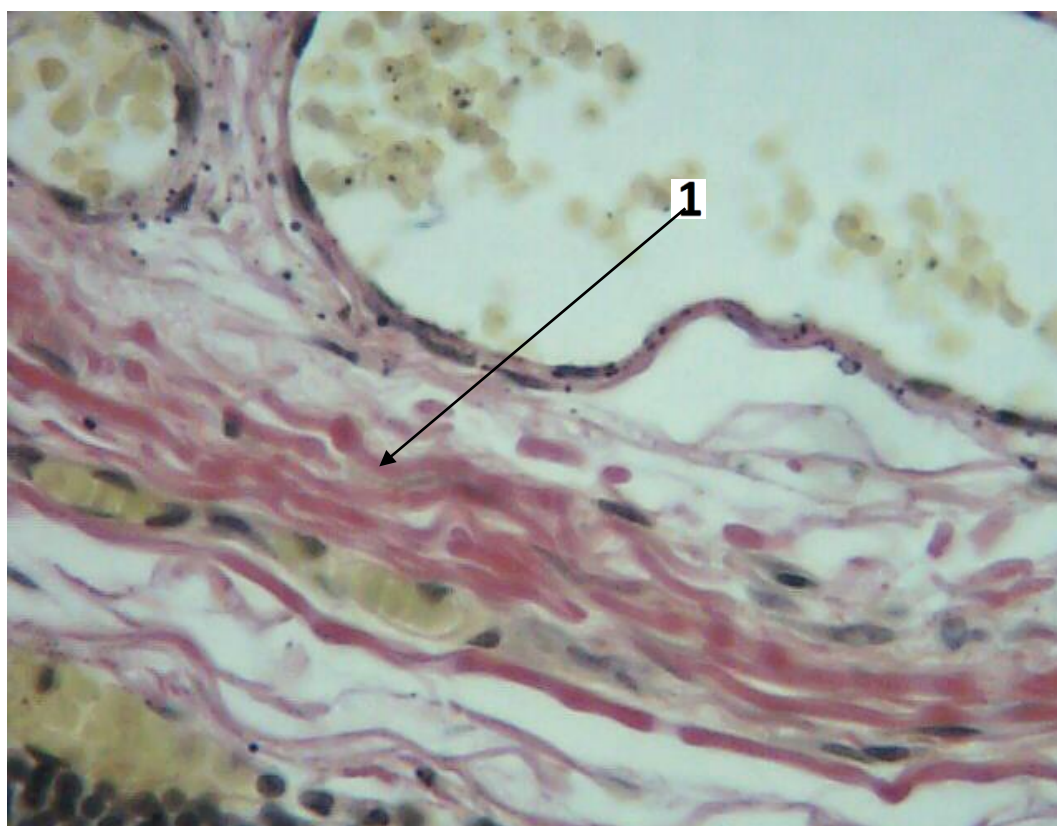


Рисунок 3.2.1 – Тимус новорожденного возраста (г. Бишкек). Коллагеновые и ретикулярные волокна (1). Окраска гемотаксиллин-эозином, х 380.

Структура железы имела классическое строение, четко выраженные корковые и мозговой слои, большое количество лимфоцитов, среди которых, встречаются множество лимфобластов, эпителиоидных клеток и макрофагов (риунок 3.2.2).

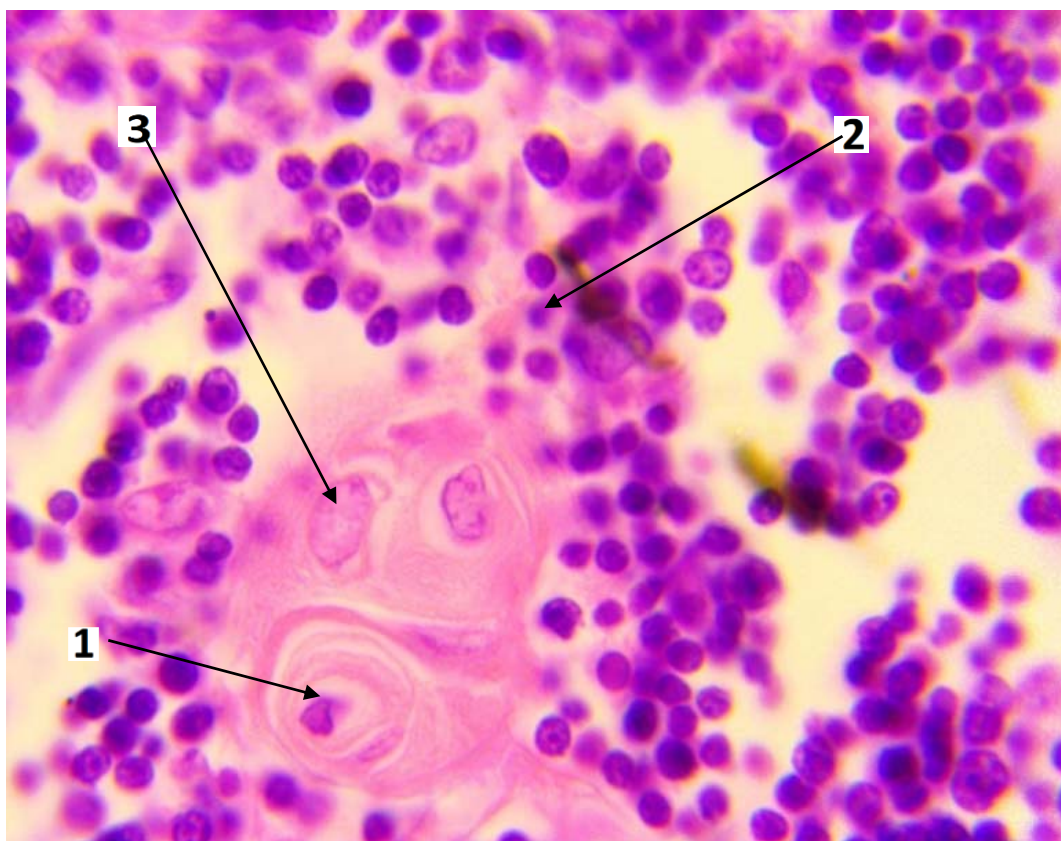


Рисунок 3.2.2 – Коллагеновые и ретикулярные волокна. 1- тельца Гассалья, 2 – лимфоциты, 3 – макрофаги) (новорожденный возраст, г. Бишкек). Окраска гематоксилин-эозином, х 1000.

В основном тельца Гассалья обнаруживались в мозговом слое, в центре долек встречались тельца Гассалья больших размеров. В корковом веществе много клеток в состоянии митоза. В окружающей соединительной ткани встречаются лимфоидные элементы. Междольковые прослойки содержат сплетения лимфатических сосудов. Лимфобласты, средние, малые лимфоциты увеличены. Площадь коркового вещества тимуса, по сравнению с мозговым веществом на 39,4% больше.

Тимус новорожденных г. Кара-Балта (II группа) мягкой консистенции, поверхность его дольчатая. ДИ продольных размеров колеблется от 4,6 до 7,6 см (Me – $6,0 \pm 0,04$), левой доли – от 5,0 до 5,7 см (Me – $5,0 \pm 0,001$). ДИ поперечных размеров правой доли колеблется от 1,7 до 2,4 см (Me – $2,0 \pm 0,002$), левой - от 1,4 до 3,3 см (Me – $2,0 \pm 0,002$). ДИ толщина правой доли

колебется от 0,7 до 1,3 см ($Me - 1,0 \pm 0,001$). Верхняя граница вилочковой железы находится на вырезки рукоятки грудины или на 1,5 до 2,5 см ($2,1 \pm 0,003$) выше её. Граница правой доли несколько выше левой. Нижняя граница железы выходят за пределы тела и рукоятки грудины справа, ДИ от 0,6 до 2,0 см ($Me - 1,0 \pm 0,001$), слева ДИ от 1,0 до 1,25 см (в среднем – $1,0 \pm 0,004$).

Вилочковая железа новорожденных в этой группе не отличается по строению от новорожденных группы г. Бишкек. Кортиковый слой содержит большое количество средних лимфоцитов, расположенных компактно. По периферии коркового слоя, под капсулой, встречаются лимфобласты. Имеет место сладж-феномен в корковом слое (рисунок 3.2.3).

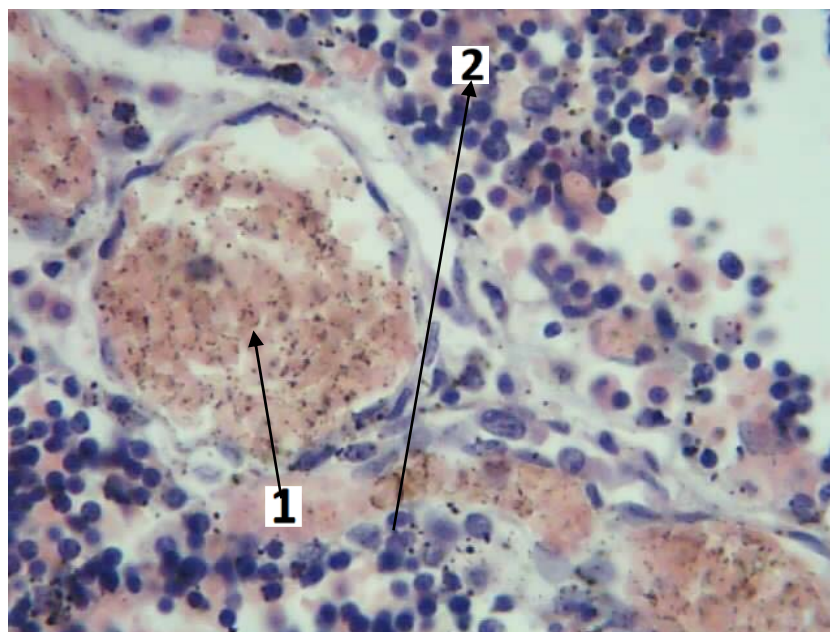


Рисунок 3.2.3 – 1-Сладж-феномен в корковой зоне (новорожденный возраст, г. Кара-Балта). 2- лимфоциты. Окраска гематоксилин-эозин, х 380.

Общее количество клеток увеличено, при этом, площадь коркового волокна несколько больше по площади мозгового вещества.

Судя по его строению размеры тимуса новорожденных г. Кара-Балта не отличаются от новорожденных г. Бишкек и других групп, но имеют место сладж-феномены, что свидетельствует о процессах адгезии, агрегации форменных элементов крови и изменениях в состоянии микроциркуляции.

У умерших новорожденных г. Чолпон-Ата (III группа) тимус – обычного размера, как и в предыдущих группах, розовато-серого цвета, мягкой консистенции, поверхность его дольчатая. ДИ продольных размеров колеблется от 4,7 до 7,5 см ($Me - 6,0 \pm 0,02$), левой доли – от 5,0 до 5,6 см ($Me - 5,0 \pm 0,007$). ДИ поперечных размеров правой доли колеблются от 1,7 до 2,3 см ($Me - 2,0 \pm 0,01$), левой - от 1,4 до 3,3 см ($Me - 1,0 \pm 0,005$). ДИ толщины правой доли колеблется от 0,7 до 1,3 см ($Me - 1,0 \pm 0,001$). Верхняя граница вилочковой железы находится на вырезке рукоятки грудины или на 1,5 до 2,5 см выше её ($2,2 \pm 0,01$). Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины справа от 0,6 до 2,0 см ($Me - 1,0 \pm 0,008$), слева от 1,0 до 1,25 см ($Me - 1,0 \pm 0,007$).

Корковый слой представлен большим количеством лимфоцитов, расположенных компактно, по его периферии, под капсулой встречаются лимфобласты. В мозговом слое также видны лимфобласты, но значительно в меньшем количестве, чем в корковом. Встречаются лимфоидные элементы, макрофаги.

Тельца Гассалья, в основном, обнаруживаются в мозговом слое, в центре долек (15%), они разных размеров (рисунок 3.2.4, 3.2.5).

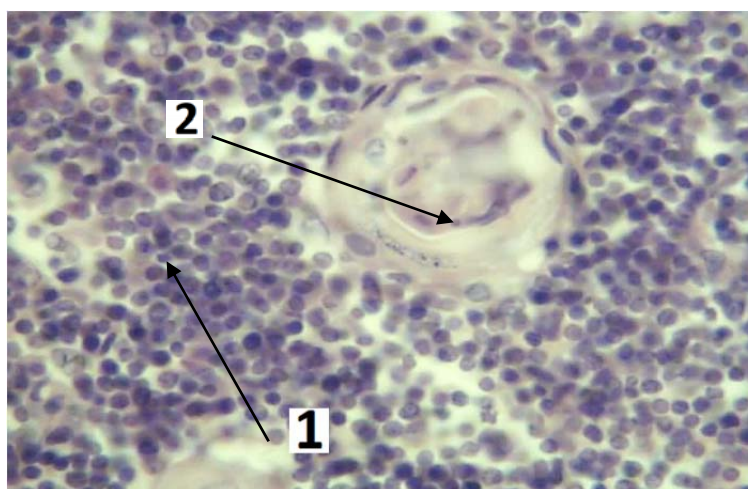


Рисунок 3.2.4 – Мозговое вещество тимуса у грудных детей г. Чолпон-Ата.
 1 -превалирование эпителиальных клеток, 2 - разные стадии формирования телец Гассалья, 3 - среди клеток макрофаги и ретикулярные клетки.
 Увеличение x 380.

Междольковые прослойки содержат сплетения лимфатических сосудов. Характерно, что общее количество сосудов выявляется в меньшем количестве по сравнению с г. Кара-Балта и г. Бишкек.

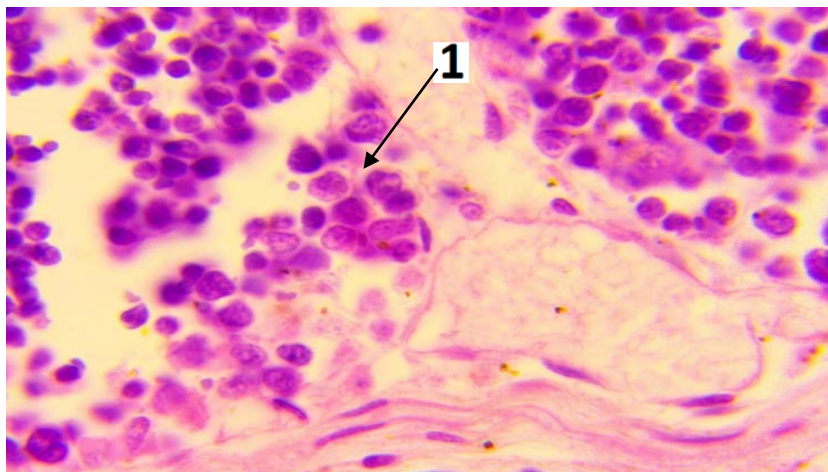


Рисунок 3.2.5 – Мозговой слой: 1. эпителиоидные клетки (новорожденный возраст, г. Чолпон-Ата). Окраска гематоксилин-эозином, х 1000.

У умерших новорожденных г. Нарын (IV группа) тимус выглядит обычно - розовато-серого цвета, мягкой консистенции, поверхность его дольчатая. ДИ продольных размеров колеблется от 4,6 до 7,5 см (Me - $6,1 \pm 0,07$), левой доли – от 5,0 до 5,5 см (Me - $5,1 \pm 0,004$). ДИ поперечных размеров правой доли колеблется от 1,6 до 2,3 см (Me - $2,1 \pm 0,003$), левой - от 1,4 до 3,2 см (Me - $2,0 \pm 0,007$). ДИ толщины правой доли колеблется от 0,7 до 1,3 см (Me - $1,0 \pm 0,002$). Верхняя граница вилочковой железы находится на вырезке рукоятки грудины или на 1,5 до 2,5 см выше её. Граница правой доли несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины справа, ДИ от 0,6 до 2,01 см (Me - $1,0 \pm 0,005$), слева от 1,0 до 1,24 см (Me - $1,01 \pm 0,001$).

Корковый слой также содержит большое количество лимфоцитов, расположенных компактно, а по периферии коркового слоя, под капсулой встречаются лимфобласты. В мозговом слое также встречаются лимфобласты, но значительно в меньшем количестве, чем в корковом.

В основном тельца Гассалья обнаруживаются в мозговом слое, в центре долек, они несколько больших размеров (рисунок 3.2.6). Междольковые прослойки содержат сплетения лимфатических сосудов.

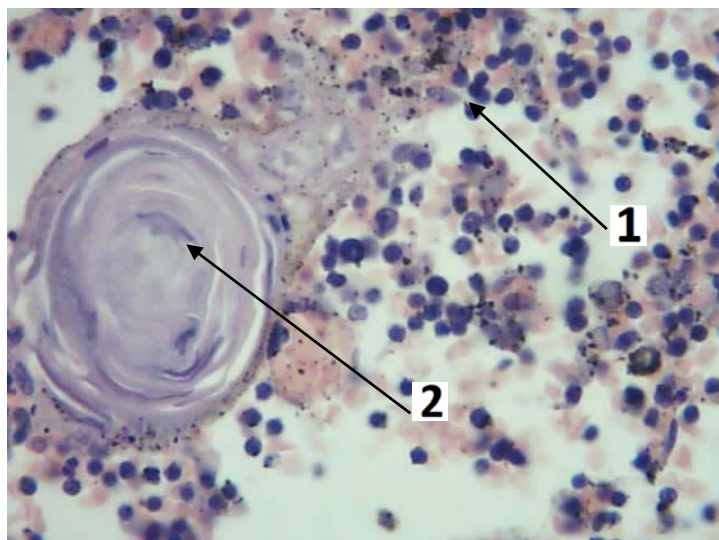


Рисунок 3.2.6 – Мозговой слой. 1 - зерна пигмента 2 - тельца Гассалья большие размеры (новорожденный возраст, Окраска гематоксилин-эозином, х 1000.

Судя по данным морфологии тимуса новорожденных из различных регионов значительных различий не наблюдается. В то же время, анализ клеточных популяций выявляет, что для г. Кара-Балта характерны более высокие по значению показатели, хотя они имеют лишь тенденцию к повышению ($P>0,05$) (таблица 3.2.1).

Наиболее низкие показатели характерны для новорожденных г. Нарын, где достоверно меньше, в сравнении с г. Бишкек, содержание в тимусе малых лимфоцитов, апоптозных телец, реже отмечаются клетки с митозами, меньше макрофагов, телец Гассалья, да и общее количество клеток ($P<0,05$) (табл. 3.2.1), также уступают в размерах площади коркового и мозгового вещества ($P<0,05$).

В заключении можно сделать вывод, что исследование тимуса новорожденных во всех группах из различных регионов Кыргызской Республики показывает общие признаки: орган имеет дольчатое строение, размеры долек различны.

Отмечено морфофункциональное состояние тимуса у новорожденных, которое имело типичное строение, характерное для данного возраста, также как и его размеры и расположения во всех группах (I, II, III, IV).

Таблица 3.2.1 – Динамика клеточных популяций новорожденных в единице условной площади долек тимуса у новорожденных в различных районах Кыргызстана

Клеточные популяции	г. Бишкек	г. Кара-Балта	г. Чолпон-Ата	г.Нарын
Лимфобласты	57,7± 0,7	28,9± 0,5	26,4± 0,3	14,2 ±1,0* ⁺
Средние лимфоциты	61,5± 0,6	63,7± 0,7*	49,6± 0,5 ⁺	34,2± 0,4*
Малые лимфоциты	297,0± 1,5	301,7± 2,3	275,2± 0,7 ⁺	268,8± 1,7* ⁺
Апoptозные тела	67,8 ±1,4	69,5± 1,5	63,5± 0,4 ⁺	68,1± 0,4*
Митозы	34,1± 0,5	23,9± 0,5	29,3± 0,5	18,1± 0,5* ⁺
Макрофаги	17,7± 0,3	8,1 ±0,5	26,6± 0,3 ⁺	6,2 ±0,3* ⁺
Тельца Гассалья	6,1± 0,3	6,2± 0,3*	3,8± 0,3 ⁺	2,5± 0,3* ⁺
Общее количество клеток				
Стереометрическая характеристика тимуса новорожденных (M±m) в %				
Корковые вещество	72,7± 0,5	78,6± 0,5*	71,5± 0,4 ⁺	64,5± 0,4* ⁺
Мозговые вещество	28,7 ±0,5	29,5± 0,7	31,0± 0,5	26,6± 0,4*
ВПП	5,6± 0,3	5,8± 0,3	4,5± 0,4 ⁺	3,7± 0,2* ⁺
Междольковые септы	2,9± 0,2	2,9± 0,3	2,5± 0,1	2,3± 0,2

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно по отношению к г. Бишкек
⁺ - $P < 0,05$ достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Тимус состоит из двух долей, разделенных тонкой соединительнотканной капсулой. Капсула образует трабекулы, которые делят орган на дольки. каждая долька содержит корковое вещество расположенное на периферии долек, в нем большое количество лимфоцитов, находящихся на разных стадиях дифференцировки и пролиферации. Присутствуют эпителиальные клетки, которые представляют собой микросреду для Т-лимфоцитов. Корковое вещество обильно васкуляризовано, чем обеспечивается доступ к антигенам и питательным веществам (I, III, IV группы).

Мозговое вещество находится в центре долек. Содержит меньше лимфоцитов, чем корковое вещество. Характеризуется наличием особых образований - телец Гассалья – состоящих из концентрированных кератинизированных эпителиальных клетках.

У умерших новорожденных г. Кара-Балта междольковые прослойки местами содержат сплетения лимфатических сосудов, встречается сладж-феномен в корковом слое.

Установлено в процессе вскрытия, что тимус у детей грудного возраста розовато-серого цвета, мягкой консистенции, имеет дольчатое строение. У грудных детей продольные размеры правой доли превышают новорожденных (Ме - 6.45 ± 0.03 см) (ДИ = 5,0 и 7,0), левой доли – 5.55 ± 0.2 см (ДИ = 5,2 – 6,3). Ме поперечных размеров правой доли равен - 2.2 ± 0.001 см (ДИ = 1,8 – 2,9), левой - 2.0 ± 0.03 см (ДИ = 1,6 – 2,7). Ме толщины правой доли равно 1.0 ± 0.001 см (ДИ = 0,2 – 2,1), левой доли - 1.0 ± 0.007 см (ДИ = 0,3 и 1,7). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем на 1.5 ± 2.7 см выше её. Граница правой доли несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем на 1.0 ± 0.004 см, слева на 1.0 ± 0.001 см.

Тимус имеет нежную тонкую соединительнотканную капсулу, состоящую преимущественно из эластических волокон, среди которых выявляются, в несколько большем количестве, чем у новорожденных, коллагеновые волокна, лимфоидные клетки, полнокровные капилляры, со «сладж-феноменом» (рисунок 3.2.7).

Ткань железы под капсулой также состоит из продольных слоев соединительнотканых волокон, преимущественно коллагеновых. От общей капсулы отходят вглубь железы соединительнотканые перегородки, разделяющие паренхиму железы на множество долек разных размеров. Дольки различной формы - многоугольники преобладают над дольками овальной формы.

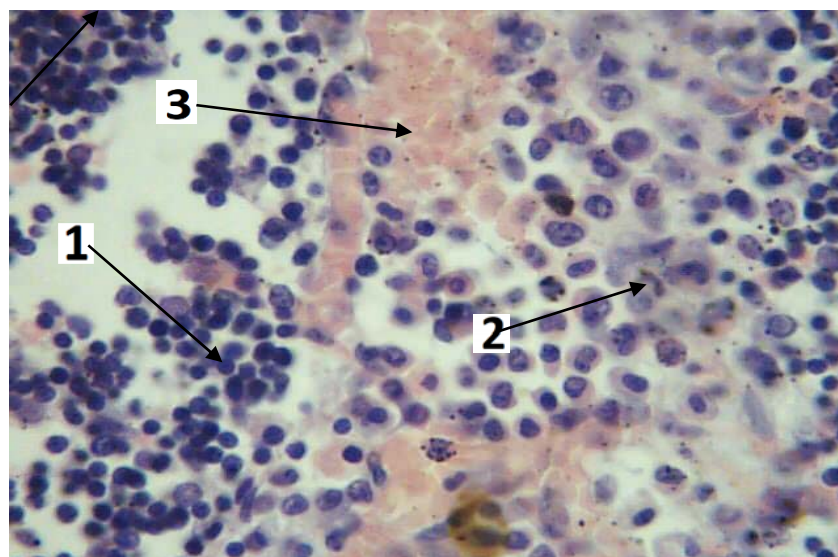


Рисунок 3.2.7 – Мозговое вещество тимуса у грудных детей г. Бишкек.

1 – лимфоидные клетки, 2 – митозы, 3 - полнокровный капилляр со "сладж феноменом". Окраска гематоксилин-эозином, х 1000.

Дольки железы состоят из двух зон: расположенные по центру имеют светлые зоны и по клеточному составу идентичны, однако в темной, корковой зоне - клетки расположены очень плотно, число их значительно больше, чем в центре мозговой зоны. В толще мозгового слоя имеются тельца Гассалья, уже разные по «возрасту», наблюдаются капилляры, лимфатические щели. Клеточный состав мозгового слоя разнообразен, в большом количестве встречаются лимфоциты, более крупные светлые эпителиоподобные и ретикулярные клетки, а также макрофаги. В корковой зоне клеточный состав мономорфный, в основном лимфоидные элементы, в некоторых из них обнаруживаются митозы. Сравнительно корковая зона превалирует над мозговой.

Установлено, что размеры тимуса у детей грудного возраста г. Кара-Балта отличаются от тимуса детей г. Бишкек. Продольные размеры правой доли - $6,3 \pm 0,002$ см (ДИ = 4,5 – 7,7), левой доли – $5,6 \pm 0,02$ см (ДИ = 4,2 – 6,3). Поперечные размеры правой доли - $2,0 \pm 0,03$ см (ДИ = 1,8 – 2,6), левой - $1,0 \pm 0,07$ см (ДИ = 0,9 – 7,9). ДИ толщины правой доли колеблется от 0,6 см до 1,6 см (в среднем $1,1 \pm 0,001$). ДИ толщины левой доли - 0,6 - 1,4 см (в среднем 1,0

$\pm 0,001$). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем на $2,2 \pm 0,3$ см выше ее. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем на $0,9 \pm 0,004$ см, слева на $1,0 \pm 0,01$ см. Таким образом, судя по размерам, имеется тенденция к росту тимуса по сравнению с новорожденными детьми, однако это отличие видно только по доверительному интервалу – по его росту в диапазоне при 95%.

При осмотре вилочковой железы детей г. Кара-Балта (II группа), такая же как и у новорожденных, пышная, состоит из многочисленных долек разных размеров, разделенных прослойками соединительной ткани. Тимус имеет нежную тонкую соединительнотканную капсулу, состоящую преимущественно из эластических волокон, среди которых выявляются в основном коллагеновые волокна.

В толще мозгового слоя имеются тельца Гассалья, кровеносные капилляры, лимфатические щели. Клеточный состав мозгового слоя разнообразен, встречаются лимфоциты в большом количестве, более крупные светлые эпителиоподобные и ретикулярные клетки, а также макрофаги. В грудном возрасте тельца Гассалья встречается в мозговом слое чаще по периферии доли. В корковой зоне клеточный состав мономорфный, в основном лимфоидные элементы, в некоторых из них обнаруживаются митозы, при этом, корковая зона, также как и у грудных детей г. Бишкек и в большей степени превалирует над мозговой. Междольковые прослойки содержат лимфатические сосуды. Сосудистая стенка местами утолщена, склерозирована, встречаются полнокровные капилляры и явления «сладж-феномен» (рисунок 3.2.8).

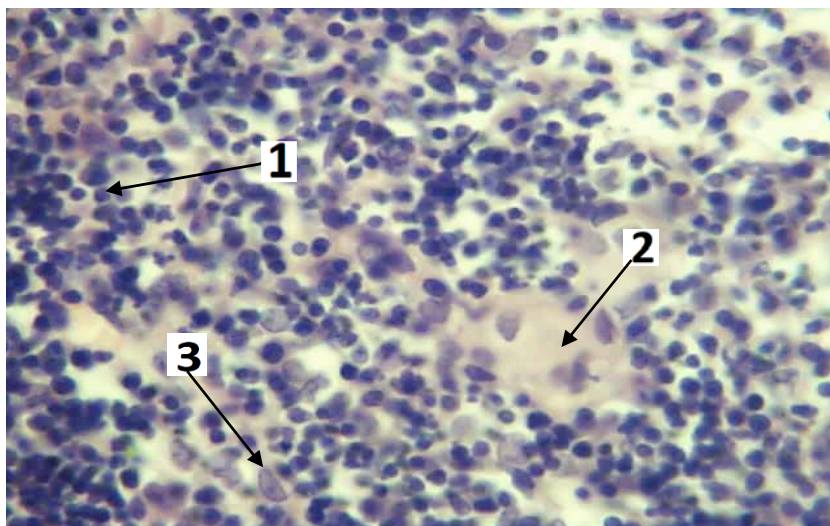


Рисунок 3.2.8 – «Сладж-феномен» (грудной возраст, г. Кара-Балта). Мозговой слой: 1 - зерна пигмента; 2 – Сладж-феномен; 3 - среди клеток тимуса макрофаги и эпителиальные клетки. Увеличение x 1000.

Тимус у детей грудного возраста г. Чолпон-Ата (III группа) обычного размера, розовато-серого цвета, мягкой консистенции, поверхность ее дольчатая и состоит из мозгового и коркового слоя. Продольные размеры правой доли – $6,5 \pm 0,02$ см (ДИ = 5,0 – 8,4), левой доли – $5,6 \pm 0,1$ см (ДИ = 4,0 – 6,7). Поперечные размеры правой доли - $2,1 \pm 0,04$ см (ДИ = 1,3 – 2,8), левой - $2,0 \pm 0,001$ см (ДИ = 1,6 – 2,6). Толщина правой доли - $1,0 \pm 0,006$ см (ДИ = 0,8 – 1, 6). Толщина левой доли - $1,0 \pm 0,003$ см (ДИ = 0,8 -0 1,5). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем на $1,5 \pm 2,6$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа - в среднем на $1,0 \pm 0,02$ см, слева - на $1,0 \pm 0,001$ см. Таким образом, наблюдается рост площади тимуса, причем более интенсивно, чем у новорожденных, что является естественным процессом в этом возрасте.

Ткань железы под капсулой представлена продольными слоями соединительнотканых волокон, в основном, коллагеновых. От общей капсулы отходят вглубь железы соединительнотканые перегородки,

разделяющие паренхиму железы на множество долек разных размеров. У детей грудного возраста дольки различной формы - многоугольники преобладают над дольками овальной формы. Митозы встречаются в обоих слоях. По всей паренхиме железы видны множественные капилляры. В мозговом слое помимо лимфоидных элементов встречаются эпителиоидные клетки, число телец Гассалья заметно увеличено, составляя, примерно 10-11 телец на дольку, в основном они мелкого размера (рисунок 3.2.9, 3.2.10).

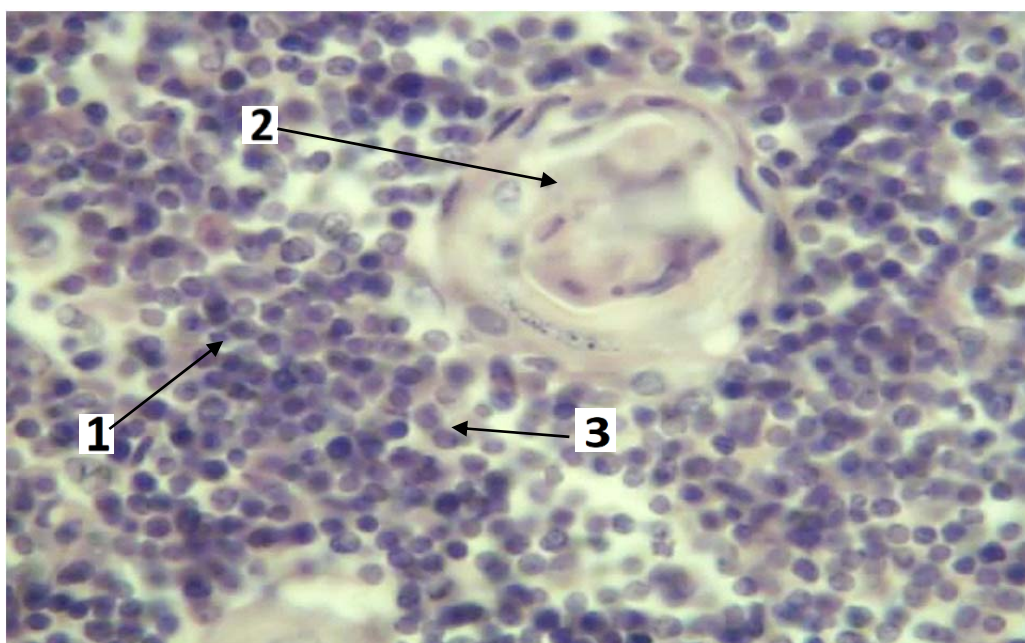


Рисунок 3.2.9 – Мозговое вещество тимуса у грудных детей г. Чолпон-Ата. 1 - превалирование эпителиальных клеток, 2 - разные стадии формирования телец Гассалья, 3 - среди клеток макрофаги и ретикулярные клетки.

Окраска гематоксилин-эозином, х 380.

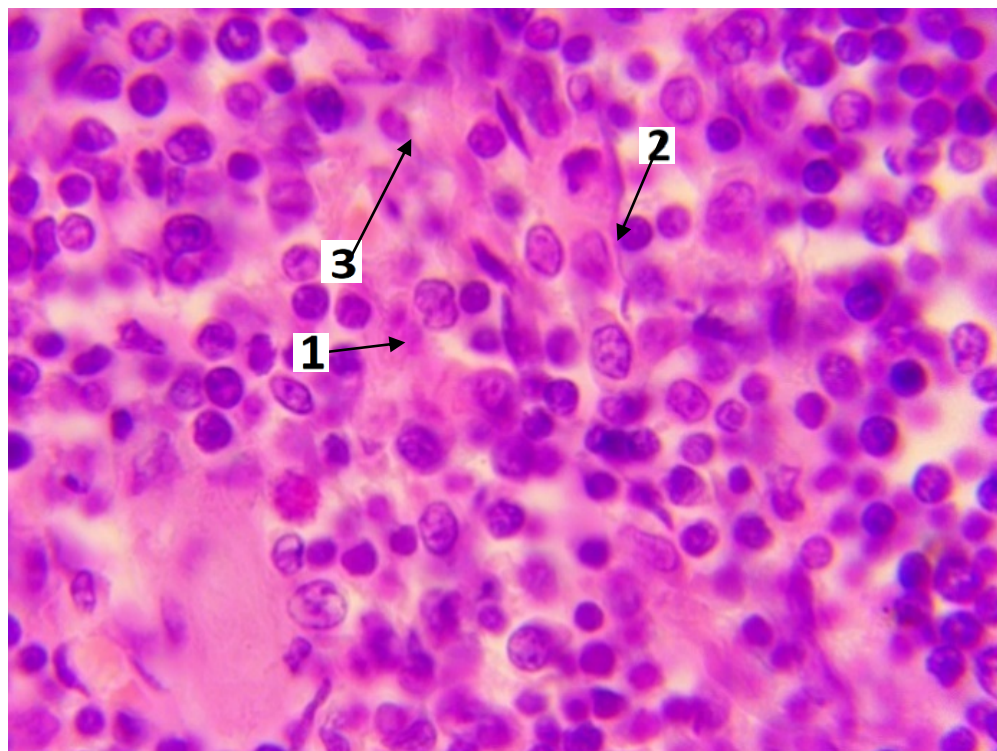


Рисунок 3.2.10 – Тимус грудных детей г. Чолпон-Ата. 1 - лимфоидные элементы, 2 - макрофаги, 3 - формирующиеся тельца Гассалья. Окраска гемотоксилин-эозином, х 1000.

Число макрофагов отчетливо выражено. К внутридольковой перегородке прилегают полнокровные кровеносные сосуды. Ретикулярные основы долек выражены достаточно четко.

В грудном возрасте корковый слой тимуса содержит большое количество лимфоцитов, расположенных компактно. По периферии коркового слоя под капсулой встречаются лимфобласты. В мозговом слое также наблюдаются лимфобласты, но значительно в меньшем количестве, чем в корковом. В грудном возрасте также как и в новорожденном возрасте тельца Гассалья обнаруживаются, в основном, в мозговом слое. Междольковые прослойки содержат сплетения лимфатических сосудов (рисунок 3.2.10).

В процессе вскрытия выявлено, что тимус детей г. Нарын розовато-серого цвета, мягкой консистенции, поверхность его дольчатая. Продольные размеры правой доли – $6,45 \pm 0,5$ см (ДИ = 4,2 – 8,4), левой доли – $5,55 \pm 0,04$ см (ДИ = 4,5 – 6,2). Поперечные размеры правой доли - $2,2 \pm 0,001$ см (ДИ = 1,8 – 2,6),

левой - $2,0 \pm 0,3$ см (ДИ = 1,6 – 3,6). Толщина правой доли колеблется в среднем - $1,0 \pm 0,007$ см (ДИ = 0,6 – 1,7), левой доли - $1,0 \pm 0,01$ см (ДИ = 0,9 – 1,5). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем на $1,5 \pm 2,7$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа на $1,0 \pm 0,003$ см, слева в среднем на - $1,2 \pm 0,002$ см.

Капсула железы построена из плотной соединительной ткани, под которой пролегают кровеносные и лимфатические сосуды. От нее отходят различной толщины соединительнотканые перегородки, разделяющие ткань железы на дольки. Внутри долек имеются тонкие, нежные соединительнотканые перегородки, не до конца разделяющие дольки, в этих перегородках преобладают ретикулярные волокна. Сами дольки состоят из двух зон: внутренней, более светлой (мозговой) и наружной (корковой) - более темной. В данном наблюдении площадь корковой зоны намного превышает площадь мозговой зоны, которая в отдельных дольках не выражена. Клеточный состав, хотя, во многом идентичен предыдущим группам, все же имел определенные различия. Корковый слой состоит преимущественно из лимфоидных элементов, иногда видны фигуры митоза, клетки расположены плотно, кровеносных капилляров практически нет. Среди клеток коркового слоя встречаются в малом количестве лейкоциты.

В мозговом слое клетки расположены рыхло, помимо лимфоидных элементов здесь встречаются макрофаги, эпителиоподобные клетки и тельца Гассалья. В этой зоне четко просматривается рыхлая, ретикулярная основа и лимфатические и кровеносные капилляры. Зона коры значительно шире мозгового слоя.

В корковой зоне клеточный состав мономорфный, в основном лимфоидные элементы, в некоторых из них обнаруживаются митозы. Заметен разный «возраст» телец Гассалья в мозговом слое (рисунок 3.2.11).

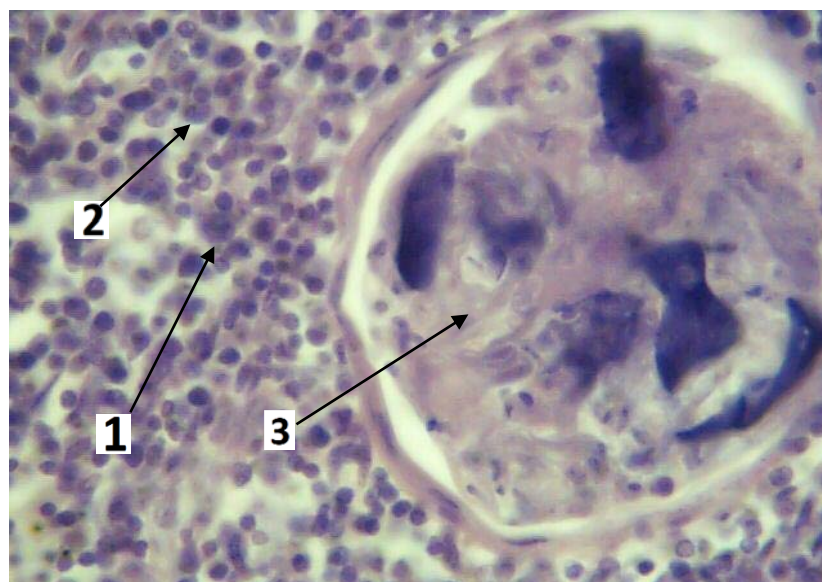


Рисунок 3.2.11 – Мозговое вещество тимуса грудных детей г. Нарын.

1 - эпителиальные клетки, 2 - единичные макрофаги; 3 - формирующиеся тельца Гассалья. Ок. гематоксилин-эозином, х 380.

Анализ динамики клеточных популяций тимуса грудного возраста показывает, что происходит уменьшение числа лимфоцитов во всех группах, причем наиболее выражено у детей г. Кара-Балта (таблица 3.2.2). При этом возрастает уровень средних и малых лимфоцитов, а также количество апоптозных клеток.

Таблица 3.2.2 – Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса у грудных детей

Клеточные популяции	г. Бишкек	г. Кара-Балта	г. Чолпон-Ата	г.Нарын
Лимфобласты	39,9± 0,5	13,5± 0,5*	34,7± 0,3* ⁺	16,1± 0,5 ⁺
Средние лимфоциты	66,2± 0,8	77,5 ±1,0*	75,1± 0,4* ⁺	42,5± 0,6* ⁺
Малые лимфоциты	310,0± 3,7	312,5± 1,3*	284,1± 2,1 ⁺	281,4± 0,9 ⁺
Апоптозные тела	74,5± 0,6	66,1± 0,8	71,1± 0,6	80,8± 0,4
Митозы	38,5± 0,5	20,9± 0,4	29,9± 0,6* ⁺	23,1 ±0,7* ⁺
Макрофаги	6,4± 0,3	10,3± 0,6*	5,6 ±0,4 ⁺	3,2± 0,2* ⁺
Тельца Гассалья	7,8± 0,4	10,1± 0,5	5,6± 0,5* ⁺	9,4± 0,3* ⁺
Общее количество клеток	493± 6,8	338± 5,1	446± 4,9 ⁺	433,5± 3,6 ⁺

Стереометрическая характеристика тимуса грудных (M±m) в %				
Корковые вещество	74,3 ±1,2	84,0± 0,6*	63,6± 0,5* ⁺	60,3± 0,6* ⁺
Мозговые вещество	29,7± 0,4	31,9± 0,6	35,2± 0,7	26,7± 0,6 ⁺
ВПП	4,5 ±0,4	6,4± 0,4	4,1 ±0,4 ⁺	2,9± 0,2* ⁺
Междольковые септы	5,1 ±0,5	9,3± 0,8*	3,9± 0,2 ⁺	2,9 ±0,2* ⁺

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно по отношению к г. Бишкек.

⁺ - $P < 0,05$ достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Таким образом, продолжается рост и созревание тимуса, но в отличие от других групп начинает формироваться процесс склерозирования сосудистой стенки, нарушая микроциркуляцию тканей у детей г. Кара-Балта, а в корковом веществе снижается количество лимфобластов на фоне увеличения средних и малых лимфоцитов, происходит возрастание количества апоптозных тел и макрофагов и явлений сладж-феномена. В грудном возрасте мозговое вещество увеличивается в объеме, тельца Гассалья становятся более выраженными и крупными, их количество растет, но внутри телец обнаружены дегенеративные изменения.

Можно сделать вывод, что у новорожденных тимус исключительно активен, тогда как у грудничков его активность снижается к концу первого года жизни, особенно у детей г. Кара-Балта.

В результате исследования установлено, что у детей раннего детства г. Бишкек продольные размеры правой доли в среднем (Me) увеличились по сравнению с грудными детьми до $6,65 \pm 0,06$ см (ДИ = 5,3 – 7,2), левой доли в среднем (Me) до $5,96 \pm 0,32$ см (ДИ = 5,2 – 6,6). Поперечные размеры правой доли колеблются в среднем (Me) - $2,5 \pm 0,01$ см (ДИ = 1,8 – 3,0), левой - в среднем (Me) – $2,8 \pm 0,02$ см (ДИ = 1,81 – 3,1). Толщина правой доли колеблется в среднем (Me) - $1,6 \pm 0,01$ см (ДИ = 6,4 – 2,1). Толщина левой доли в среднем (Me) - $1,3 \pm 0,01$. Увеличение размера тимуса в этом возрасте пока небольшое,

но прослеживается четкая тенденция к росту, особенно заметна по доверительному интервалу, его верхней границе – 95%.

Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем $2,2 \pm 0,2$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем на $1,4 \pm 0,001$, слева в среднем на $2,1 \pm 0,003$ см.

Также как и в предыдущей возрастной группе тимус имеет нежную тонкую соединительнотканную капсулу, состоящую преимущественно из эластических волокон, в основном, коллагенового типа (рисунок 3.2.12).

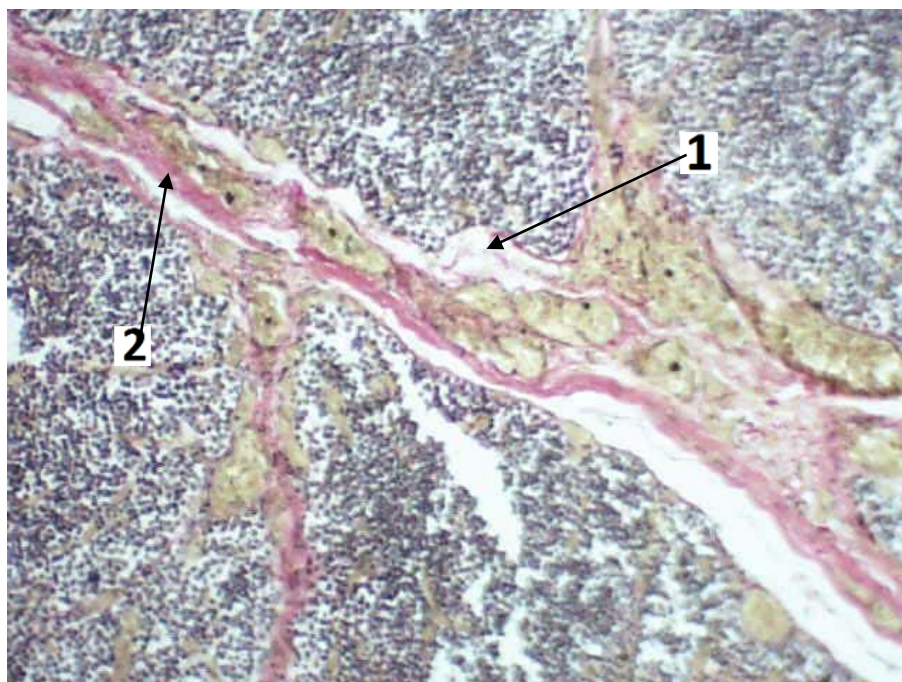


Рисунок 3.2.12 – Раннее детство, г. Бишкек. 1 - междольковая и внутридольковая перегородка, 2 - коллагеновые волокна. Окраска по ван-Гизону, х 380.

От общей наружной капсулы отходят вглубь железы также умеренно утолщенные, соединительнотканые перегородки, в которых пролегают неизмененные кровеносные и лимфатические сосуды. Дольки построены из двух слоев - наружного, более темнокрашенного - из-за очень плотного расположения клеточных элементов, и мозгового, более светлого - из-за значительно меньшего числа клеток. Основу обеих зон составляют

лимфоидные элементы, различающиеся только их количеством. В мозговом слое, помимо лимфоидных клеток имеются эпителиоподобные клетки, лейкоциты, макрофаги и тельца Гасалы (рисунок 3.2.13).

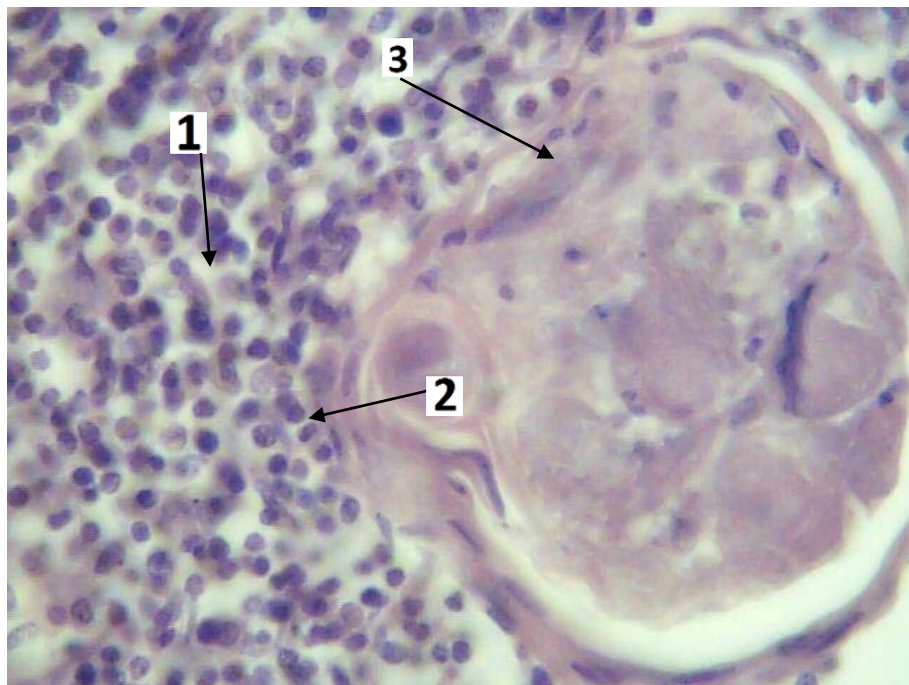


Рисунок. 3.2.13 – Раннее детство (г. Бишкек). Мозговой слой. 1-эпителиальные клетки, 2 - макрофаги, 3 - дегенерирующие тельца Гассалья. Окраска гематоксилин-эозином, х 380.

Число макрофагов отчетливо выражено. К внутридольковой перегородке прилегают полнокровные кровеносные сосуды. Ретикулярные основы долек выражены достаточно четко.

Результаты исследования показывают, что у детей раннего детства г.Кара-Балта Ме продольных размеров правой доли составляет в среднем (Ме) – $6,75 \pm 0,06$ см (ДИ = 4,7 – 7,9), левой доли – $5,96 \pm 0,03$ см (ДИ = 4,3 – 6,9). Ме поперечных размеров правой доли составляет - $2,5 \pm 0,01$ см (ДИ = 1,9 – 2,9), левой - $2,8 \pm 0,04$ см (ДИ = 2,0 – 3,4). ДИ толщины правой доли находится в рамках от 1,5 до 1,8 см (Ме - $1,6 \pm 0,01$ см). Толщина левой доли в среднем (Ме) $1,3 \pm 0,07$ см (ДИ = 0,8 – 2,0). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины, в среднем (Ме), на $2,2 \pm 0,03$ см выше её.

Граница правой доли несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Me) на $1,4 \pm 0,01$ см, слева в среднем (Me) на $2,1 \pm 0,04$ см. В корковом веществе дольки тимуса у детей раннего детства г. Кара-Балта выявлены средние лимфоциты, которые встречаются чаще, чем в остальных группах.

Вилочковая железа детей г. Кара-Балта (II группа) разделена прослойками соединительной ткани. Тимус имеет тонкую соединительнотканную капсулу, местами состоит из плотной соединительной ткани, преимущественно из эластических волокон коллагенового типа. По ходу сосудов отмечается значительное усиление в отличие от грудного возраста, соединительнотканного каркаса (по типу склерозирования), отдельные сосуды застойны. Также надо отметить, что в центре мозгового слоя отдельных долек скопление отечной жидкости богатой белками.

Клеточный состав мозгового слоя разнообразен, встречаются лимфоциты в большом количестве, более крупные светлые эпителиоподобные и ретикулярные клетки (рисунок 3.2.14, 3.2.15), а также макрофаги.

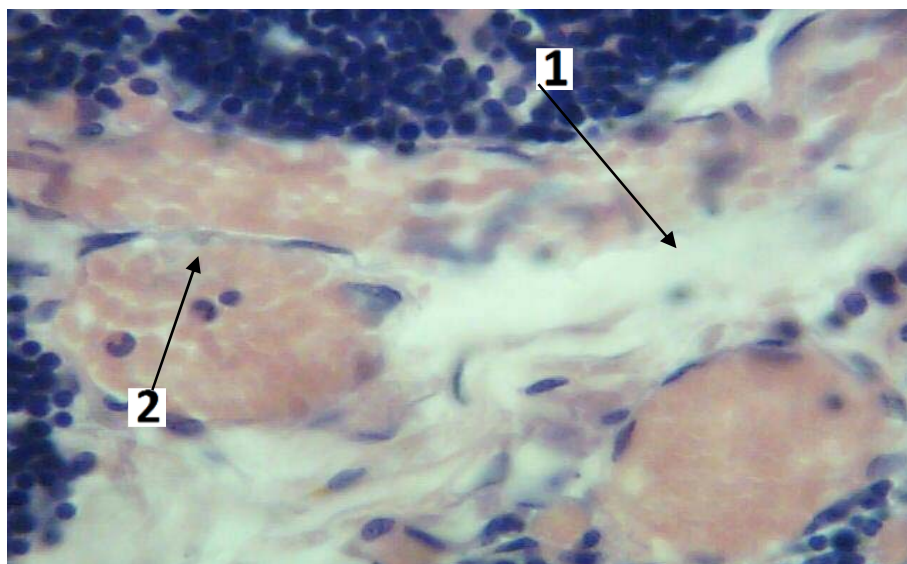


Рисунок 3.2.14 – Тимус раннего детства (г. Кара-Балта). Уменьшение площади мозгового слоя 1 - междольковая перегородка, 2 - полнокровные сосуды.

Окраска гематоксилин-эозином, $\times 1000$.

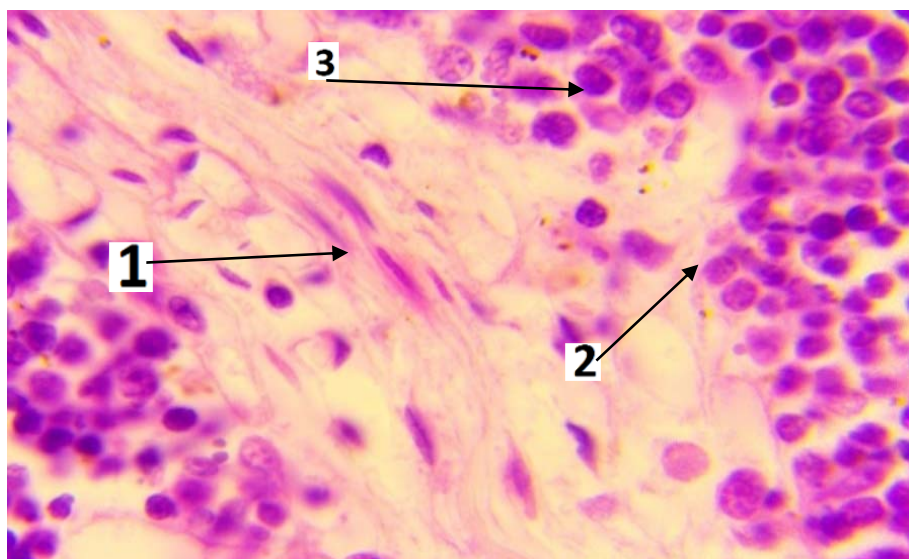


Рисунок 3.2.15 – Тимус раннего детства (г. Кара-Балта). 1 - рыхлая соединительная ткань (строма), 2 – макрофаги, 3 – лимфоидные элементы.

Окраска гематоксилин-эозином, х 1000.

В корковой зоне клеточный состав мономорфный, в основном лимфоидные элементы, в некоторых из них обнаруживаются клетки в состоянии митоза. Сравнительно по площади, корковая зона превалирует над мозговой зоной.

Число макрофагов увеличено. К внутريدольковой перегородке прилегают полнокровные кровеносные сосуды. Ретикулярные основы долек выражены достаточно четко.

У детей раннего детства этой группы корковый слой содержит большое количество лимфоцитов, расположенных компактно. По периферии коркового слоя, под капсулой, видны лимфобласты. В мозговом слое также встречаются лимфобласты, но значительно меньше, чем в корковом. Сосудистая стенка в некоторых случаях утолщена, склерозирована.

В результате исследования тимуса у детей раннего детства г. Чолпон-Ата установлено, что продольные размеры правой доли, в среднем (Me) равны $6,64 \pm 0,003$ см (ДИ = 5,3 - 8,6), левой доли – в среднем – $5,97 \pm 0,01$ см (ДИ = 1,8 – 6,6). ДИ поперечных размеров правой доли колеблется от 1,7 до 3,4, в среднем (Me) - $2,5 \pm 0,007$ см, левой - в среднем (Me) – $2,8 \pm 0,1$ см (ДИ = 1,9 – 3,6). ДИ

толщины правой доли колеблется от 1,6 до 1,8 см (Me - $1,6 \pm 0,04$ см). Толщина левой доли в среднем (Me) равна $1,3 \pm 0,007$ см (ДИ = 0,9 – 2,0). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины или в среднем на $2,2 \pm 0,1$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Me) - на $1,4 \pm 0,03$ см, слева в среднем (Me) на $2,1 \pm 0,01$ см.

Тимус, как и в предыдущих группах, в этой возрастной группе имеет тонкую соединительнотканную капсулу, состоящую преимущественно из эластических волокон, среди которых, также как и в других, выявляются в основном коллагеновые волокна. Под наружной капсулой пролегают кровеносные и лимфатические сосуды, перегородки, уходящие от капсулы в глубь железы разной толщины и внутри долек, также имеются соединительнотканые перегородки, но они не делят дольки на части. Эти септы значительно тоньше и представлены ретикулярными волокнами. Оба слоя богаты лимфоидными элементами, они в корковом слое более плотно расположены и темнее. В мозговом слое также много лимфоидных элементов, но здесь, помимо них, имеются эпителиальные клетки, макрофаги и тельца Гассалья, расположение клеток более рыхлое, хорошо видна ретикулярная основа. Число клеток (телец) Гассалья немного увеличено, они разные по «возрасту». Сравнительно корковая зона превалирует над мозговой.

На гистологических препаратах число макрофагов отчетливо выражено. К внутридольковой перегородке прилегают полнокровные кровеносные сосуды. Ретикулярные основы долек выражены достаточно четко (рисунок 3.2.16, 3.2.17).

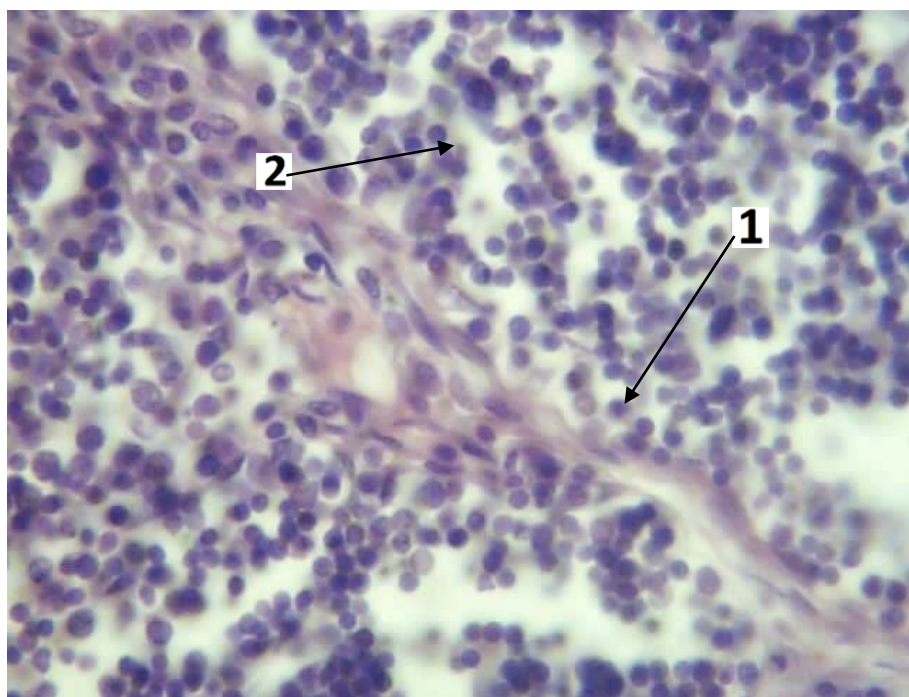


Рисунок 3.2.16 – Тимус раннего детства (г. Чолпон-Ата). Внутридольковая септа, представленная эпителиальными волокнами (1), митозы (2). Окраска гематоксилин-эозином, х 380.

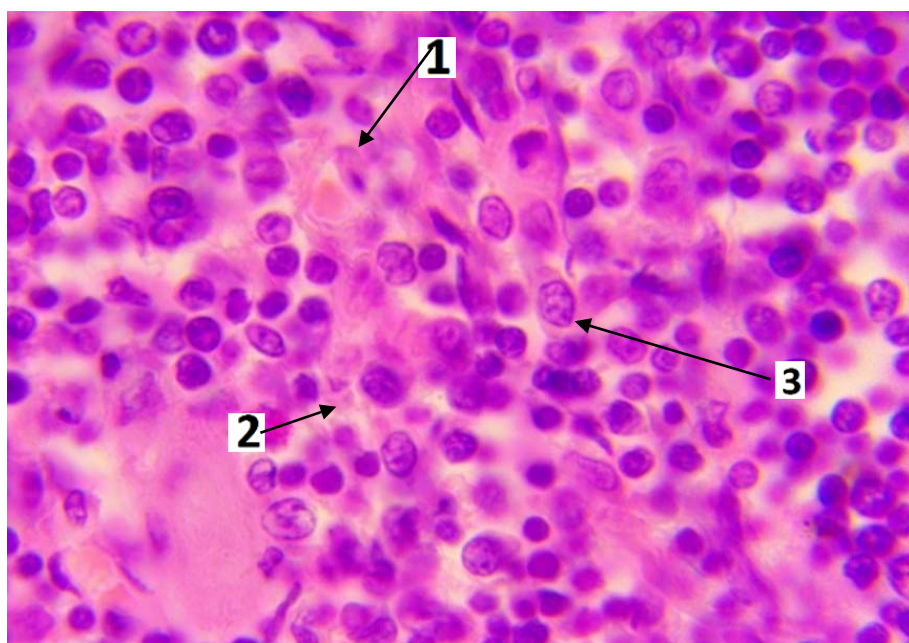


Рисунок 3.2.17 – Тимус раннего детства (г. Чолпон-Ата). 1- формирующиеся тельца Гассалья, 2 - макрофаги, 3 – лимфоидные элементы. Окраска гематоксилин-эозином, х 1000.

У детей раннего детства г. Нарын ДИ продольных размеров правой доли колеблется – $6,66 \pm 0,1$ см (ДИ = 4,5 – 7,6), левой доли – $5,96 \pm 0,03$ см (ДИ = 4,7 – 6,5). ДИ поперечных размеров правой доли колеблется от 2,0 – 3,1 в среднем (Me) – $2,5 \pm 0,2$ см, левой в среднем (Me) – $2,8 \pm 0,002$ см (ДИ = 2,0 – 3,6). Толщина правой доли в среднем (Me) – $1,6 \pm 0,006$ (ДИ = 0,9 – 2,2). Толщина левой доли в среднем (Me) – $1,3 \pm 0,05$ см (ДИ = 1,9 – 2,1). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины или в среднем (Me) на $2,2 \pm 0,03$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Me) на $1,4 \pm 0,04$ см, слева в среднем (Me) на $2,1 \pm 0,02$ см.

Также, как и в грудном возрасте, тимус состоит из многочисленных долек разных размеров, разделенных прослойками соединительной ткани, имеет нежную тонкую соединительнотканную капсулу, состоящую преимущественно из коллагеновых волокон. Ткань железы под капсулой состоит из продольных слоев соединительнотканых волокон, преимущественно коллагеновых.

Тимус у детей раннего детства продолжает выполнять важные функции по дифференцировке и ускорению Т-лимфоцитов, но его структура и активность начинают претерпевать возрастные изменения. Размеры тимуса достигают максимума.

В корковом веществе количество Т-лимфоцитов снижается по сравнению с грудным возрастом. Пролиферация клеток происходит медленнее, эпителиальные клетки продолжают формировать микросреду, но их количество постепенно снижается.

В клеточном составе отмечается снижение лимфоцитов, эндотелиальных клеток, макрофагов, дендритных клеток, но появляются жировые клетки в строме в отдельных участках.

В этом возрасте у детей г. Кара-Балта, по ходу сосудов отмечается усиление соединительнотканного каркаса, отдельные сосуды застойны, в центре мозгового слоя в некоторых долях характерно скопление отечной

жидкости богатой белками, жировые клетки (рисунок 3.2.18). Общее количество клеток увеличено по сравнению с группой г. Бишкек.

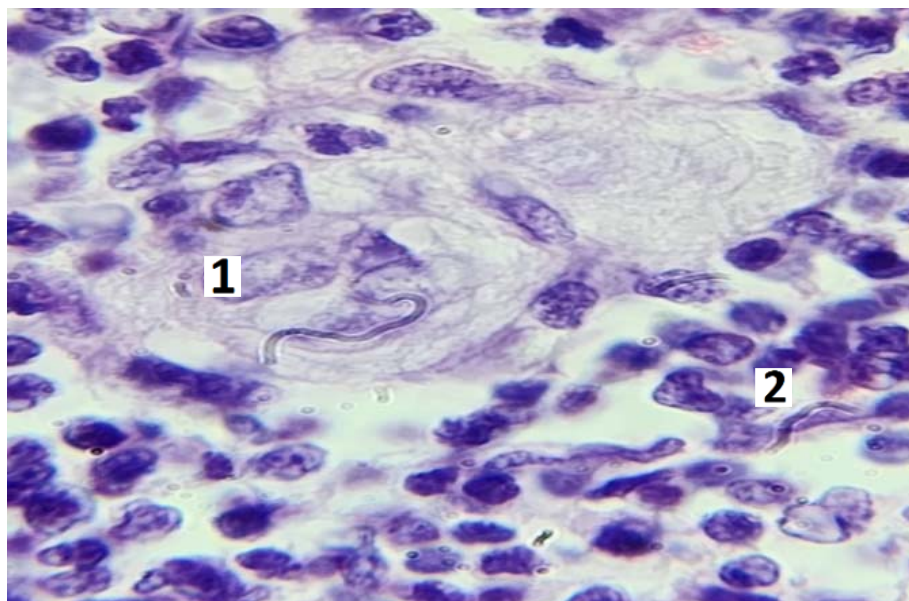


Рисунок 3.2.18 – Мозговое вещество тимуса раннего детства (г. Нарын).

1 - тельца Гассалья, 2 - эпителиальные клетки. Окраска гематоксилин-эозин, x 1000.

Таким образом, тимус в этой группе отличается от детей грудного возраста, в основном, размерами. Ткань железы под капсулой у детей г. Чолпон-Ата, также состоит из продольных слоев соединительнотканых волокон, преимущественно коллагеновых. Отчетливо выражены внутридольковые перегородки, в толще которых пролегают полнокровные кровеносные сосуды. Отмечаются разные по «возрасту» тельца Гассалья.

Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса у детей раннего детства г. Чолпон-Аты характеризуется тем, что малые лимфоциты имеются в большем количестве, чем в предыдущей возрастной группе, встречаются также тельца Гассалья и макрофаги (таблица 3.2.3).

Таблица 3.2.3 – Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества доли тимуса у детей раннего возраста

Клеточные популяции	г. Бишкек	г. Кара-Балта	г. Чолпон-Ата	г.Нарын
Лимфобласты	35,5± 1,2	12,9± 1,1	33,3 ±0,9	15,3± 0,3
Средние лимфоциты				
Малые лимфоциты	294,4± 1,5	299,9± 0,8	292,5± 0,8	279,2± 2,5
Апоптозные тела	71,9 ±0,5	81,1± 0,4	79,3± 0,4	88,7± 0,5
Митозы	31,1 ±1,2	12,3± 1,4	26,6± 0,7	16,4 ± 1,1 ⁺
Макрофаги	7,7± 0,3	8,3± 0,5	7,4 ±0,2	6,1± 0,4* ⁺
Тельца Гассала	10,6± 0,4	15,9 ± 0,7	8,1± 0,4	12,1± 0,2* ⁺
Общее количество клеток	403± 5,6	213,2± 5,5	448,5± 3,7	400,7 ± 5,6 ⁺
Стереометрическая характеристика тимуса раннего детства (M±m) в %				
Корковое вещество	72,6± 0,6	63,4±0,8	70,5± 0,9*	58,6 ±0,4* ⁺
Мозговое вещество	32,4± 0,4	39,3± 0,5	36,8 ±0,8* ⁺	38,0 ± 0,9 ⁺
ВПП	9,8± 0,5	10,4 ± 0,3*	8,2 ±0,3	7,9± 0,3
Междольковые септы	10,8± 0,9	11,1 ± 0,3	6,7 ±0,3	6,0± 0,3 ⁺

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

⁺ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Таким образом, установлено, что в процессе созревания тимуса первые инволютивные признаки появляются у детей г. Кара-Балта в грудном возрасте и в раннем детстве (1 – 4 года) (и в г. Нарын) в виде процессов склерозирования сосудистых стенок, развития участков жировой ткани, где атрофические процессы постепенно, с возрастом, усиливались.

Показано, что инволютивные процессы в тимусе в г. Бишкек, Иссык-Кульского района начинаются позже в виде преобладания коркового вещества над мозговым, увеличением, а затем уменьшением клеточных популяций (средних лимфоцитов) и усилением процессов апоптоза, но менее выраженным, чем в группе детей г. Кара-Балта.

Если сравнивать детей 1-го детства (4-7 лет) г. Бишкек с предыдущими группами по возрасту, то видно увеличение размеров тимуса. ДИ продольных размеров правой доли колеблется от 4,9 см до 8,5 см ($M_e - 6,66 \pm 0,1$ см), левой

доли – от 5,4 см до 6,4 см (Ме – $6,26 \pm 0,09$ см). ДИ поперечных размеров правой доли колеблется от 2,5 см до 2,8 см (Ме – $2,9 \pm 0,04$ см), левой – от 1,9 см до 3,9 см (Ме – $3,2 \pm 0,002$ см). ДИ толщина правой доли колеблется от 1,6 до 1,9 см (Ме – $1,8 \pm 0,01$ см), толщина левой доли 0,9 см до 1,8 см (Ме – $1,9 \pm 0,008$ см). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины или на $2,2 \pm 0,3$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Ме) на $1,4 \pm 0,01$, слева – на $2,1 \pm 0,06$ см.

Дольки тимуса состоят из мозгового и коркового слоев, в некоторых дольках площадь коркового слоя заметно шире мозгового слоя. Корковый слой состоит из лимфоидных элементов. В мозговом слое расположение лимфоидных элементов рыхлое, помимо лимфоцитов здесь стало наблюдаться, в отличие от предыдущего возраста, заметное увеличение числа эпителиальных клеток, макрофагов и лейкоцитов. Встречаются тельца Гассалья в разных возрастных размерах.

Число макрофагов отчетливо выражено. К внутридольковой перегородке прилегают полнокровные кровеносные сосуды. В этом возрасте встречаются единичные явления атрофии ткани тимуса, замещение ее жировой тканью (рисунок 3.2.19, 3.2.20).

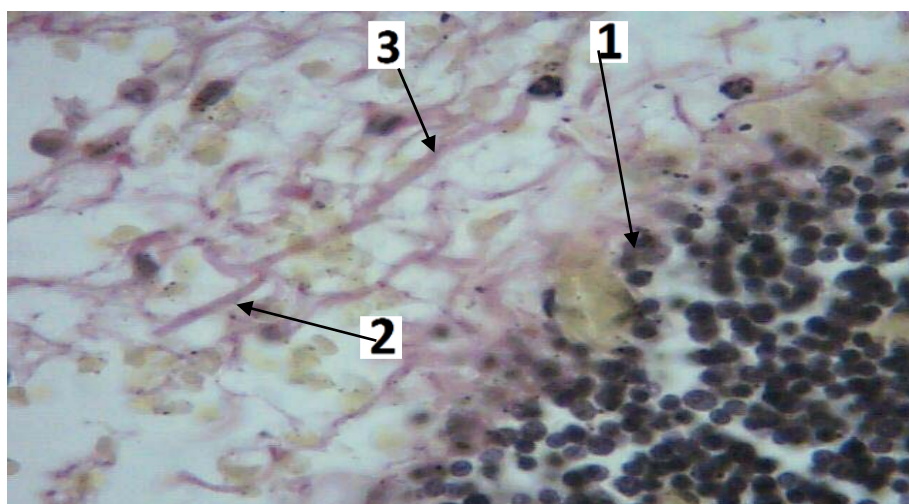


Рисунок 3.2.19 – Тимус 1-го детства (г. Кара-Балта). Мозговой слой. 1- атрофия ткани тимуса, 2 - замещение жировой тканью. 3 - коллагеновые и ретикулярные волокна. Окраска по ван-Гизону, х 380.

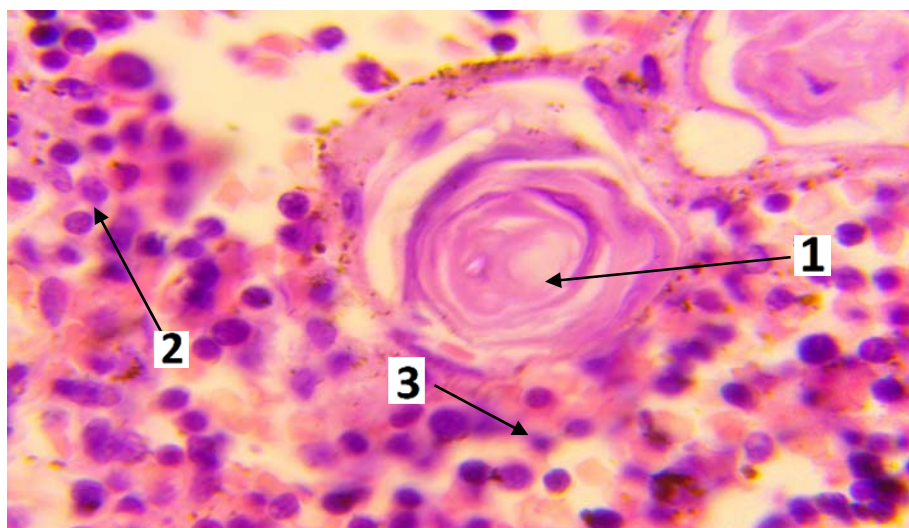


Рисунок 3.2.20 – Тимус 1-го детства (г. Бишкек). 1 - два дегенерирующих тельца Гассалья, 2 - лимфоидные элементы, 3 - митозы. Окраска по ван-Гизону, x 1000.

Ретикулярные основы долек выражены достаточно четко. Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса у детей первого детства г. Бишкек характеризуются снижением показателей лимфобластов, апоптозных тел и макрофагов.

Результаты исследования показали, что у детей 1-го детства г. Кара-Балта ДИ продольных размеров правой доли колеблется от 4,9 см до 7,9 см (Ме – $6,67 \pm 0,1$ см), левой доли – от 5,6 см до 6,5 см (Ме – $6,3 \pm 0,03$ см). ДИ поперечных размеров правой доли колеблется от 2,5 см до 2,6 см (Ме - $2,5 \pm 0,7$ см), левой - от 1,9 см до 4,1 см (Ме – $3,0 \pm 0,08$ см). ДИ толщины правой доли колеблется от 1,6 см до 1,8 см (Ме - $1,9 \pm 0,001$ см). ДИ толщины левой доли 0,9 см до 1,8 см (Ме $1,9 \pm 0,004$ см). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Ме) на $2,2 \pm 0,3$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Ме) на $1,4 \pm 0,4$ см, слева в среднем (Ме) на $2,1 \pm 0,02$ см.

Вилочковая железа, разделенная прослойками соединительной ткани, состоит преимущественно из эластических волокон, среди которых стали

преобладать коллагеновые волокна. В дольках корковый слой истончается, клеточный состав мономорфный, в основном представлен лимфоидными элементами, в некоторых из них обнаруживаются редкие митозы.

Клеточный состав мозгового слоя разнообразен, встречаются лимфоциты в небольшом количестве, более крупные светлые эпителиоподобные и ретикулярные клетки. Отмечаются очаги кровоизлияний, лимфоидные элементы, а также макрофаги, жировые включения (рисунок 3.2.21, 3.2.22).

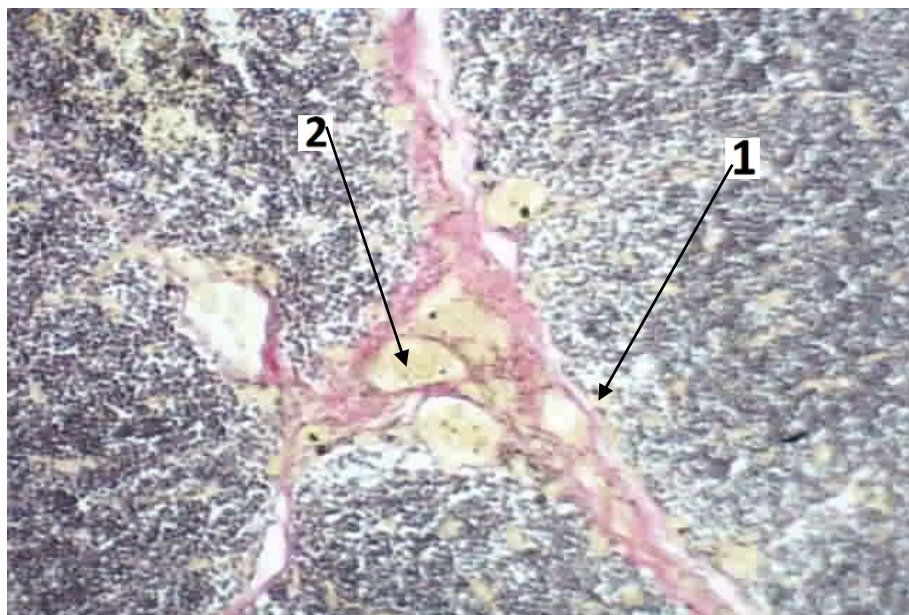


Рисунок 3.2.21 – Тимус 1-го детства (г. Кара-Балта). 1 - коллагеновые и ретикулярные волокна. 2 – в капиллярах застой. Окраска по ван-Гизону, х 380.

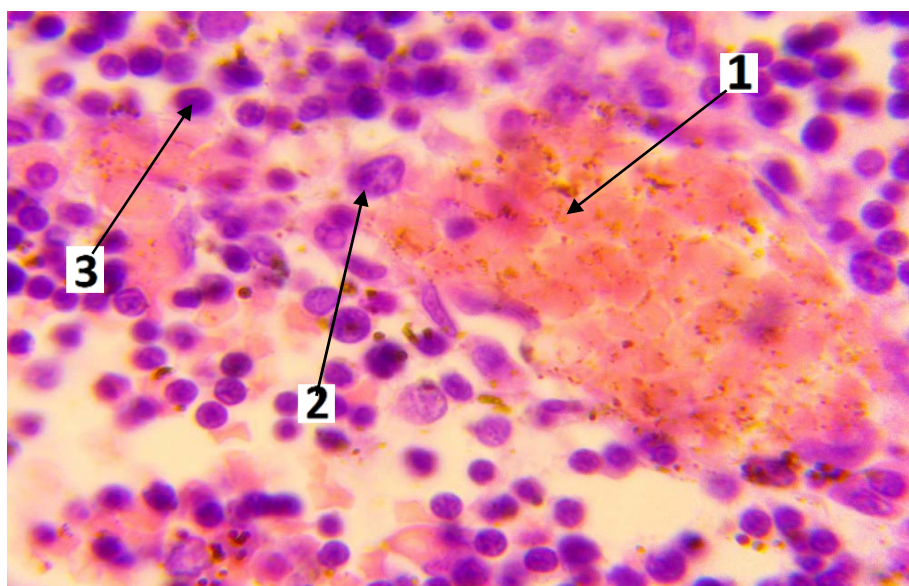


Рисунок 3.2.22 – Тимус 1-го детства (г. Кара-Балта). 1 - кровоизлияния, 2 - макрофаги, 3 - лимфоидные элементы. Окраска по ван-Гизону, х 1000.

Характерно появление более выраженных очагов атрофии ткани тимуса, во многих участках которой, значительное развитие жировой ткани.

Сравнительно по размерам площади, корковая зона (II группа) превалирует над мозговой. Число макрофагов отчетливо выражено. К внутридольковой перегородке прилегают полнокровные кровеносные сосуды. Ретикулярные основы долек выражены достаточно четко. Многочисленные тельца Гассалья с полным обызвествлением.

Исследование тимуса у детей 1-го периода детства г. Чолпон-Ата показало, что его размеры в сравнении с другими регионами не отличаются. Так ДИ продольных размеров правой доли колеблется от 4,9 см до 8,7 см ($M_e - 6,67 \pm 0,7$ см), левой доли – от 5,1 см до 6,6 см ($M_e - 6,04 \pm 0,02$ см). Ди поперечных размеров правой доли колеблется от 2,8 см до 2,7 см ($M_e - 2,9 \pm 0,4$ см), левой - от 1,9 см до 3,9 см ($M_e - 3,0 \pm 0,02$ см). ДИ толщина правой доли колеблется от 1,5 см до 1,7 см ($M_e - 1,8 \pm 0,01$ см), левой доли от 0,9 см до 1,9 см ($M_e 1,8 \pm 0,06$ см). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины или в среднем (M_e) на $2,3 \pm 0,005$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (M_e) на $1,2 \pm 0,003$ см, слева в среднем (M_e) на $2,2 \pm 0,02$ см.

Ткань железы под капсулой состоит из продольных слоев соединительнотканых волокон, преимущественно коллагеновых. Слои выражены отчетливо, как и в прежних возрастных периодах, корковый слой состоит из лимфоидных элементов, очень плотно расположенных, встречаются митозы. В толще мозгового слоя также лимфоидные элементы, имеются тельца Гассалья, которые более крупные, в сравнении с предыдущим возрастом, кровеносные капилляры, лимфатические щели (рисунок 3.2.23, 3.2.24).

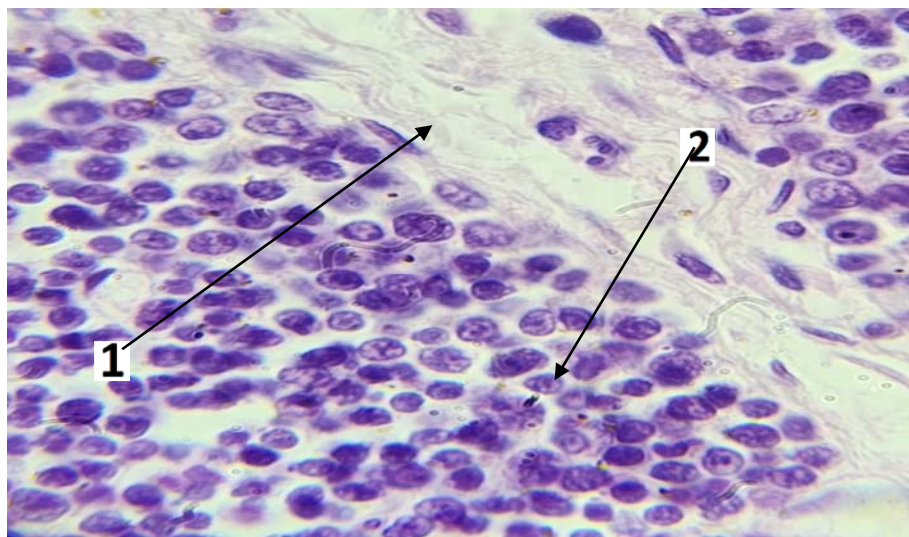


Рисунок 3.2.23 – Тимус 1-го детства, г. Чолпон-Ата. 1 - большое количество ретикулярных и коллагеновых волокон. 2 - лимфоидные элементы. Окраска гематоксилин-эозином, х 1000.

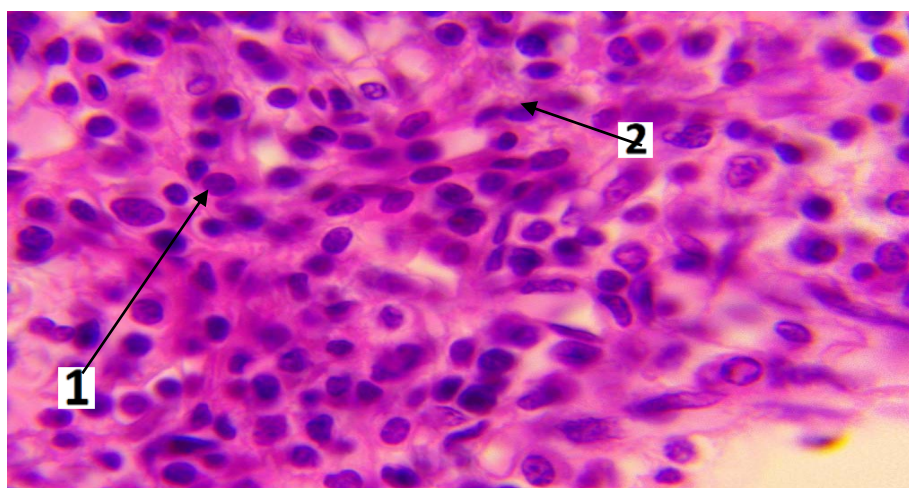


Рисунок 3.2.24 – Тимус 1-го детства, г. Чолпон-Ата. 1- клеточный состав. 2 – митозы. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение х 1000.

Клеточный состав мозгового слоя разнообразен, встречаются лимфоциты в большом количестве, более крупные светлые эпителиоподобные и ретикулярные клетки, а также макрофаги. В корковой зоне клеточный состав мономорфный, в основном лимфоидные элементы, в некоторых из них обнаруживаются митозы. Сравнительно, размерами корковая зона превалирует над мозговой.

На гистологических препаратах встречаются макрофаги. К внутридольковой перегородке прилегают полнокровные кровеносные сосуды. Ретикулярные основы долек выражены достаточно четко.

У детей 1-го периода детства г. Нарын (IV группа) ДИ продольных размеров правой доли колеблется от 4,8 см до 8,4 см (Ме – $6,69 \pm 0,2$ см), левой доли – от 5,6 см до 6,4 см (Ме – $6,05 \pm 0,2$ см). Поперечные размеры правой доли колеблются от 2,3 см до 2,6 см (Ме – $2,8 \pm 0,03$ см), левой – от 1,9 см до 3,9 см (Ме – $3,1 \pm 0,01$). ДИ толщины правой доли колеблется от 1,6 до 1,8 см (Ме – $1,6 \pm 0,07$ см), левой доли – от 0,9 см до 1,8 см (Ме $1,5 \pm 0,005$ см). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины или в среднем (Ме) на $2,3 \pm 0,02$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Ме) на $1,5 \pm 0,06$ см, слева в среднем (Ме) на $2,2 \pm 0,01$ см.

Тимус представлен многочисленными дольками, которые разделены прослойками соединительной ткани (рисунок 3.2.25, 3.2.26).

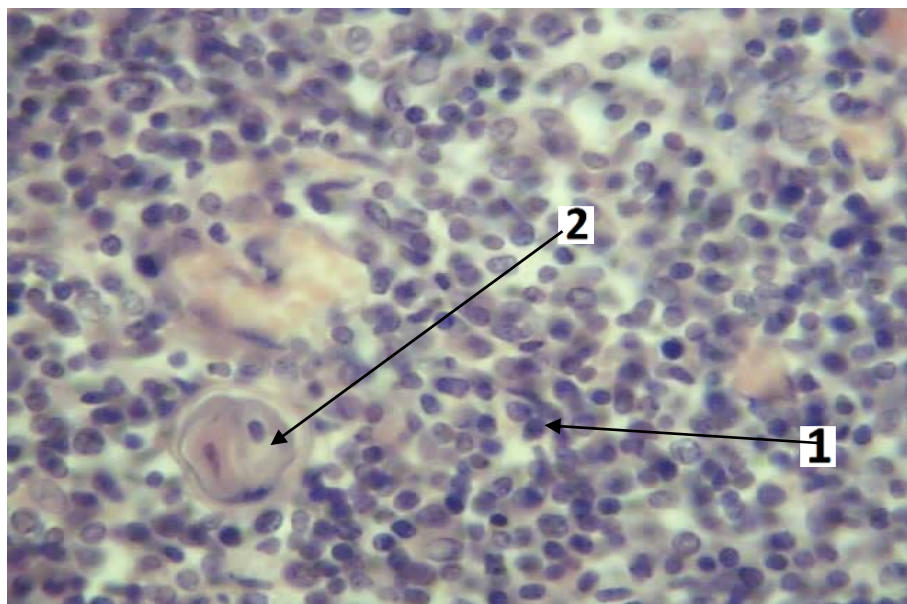


Рисунок 3.2.25 – Тимус 1-го детства (г. Нарын). - мозговое вещество тимуса.

1-эпителиальные клетки, ретикулярные клетки, 2 - тельца Гассалья. Окраска гемотоксилин-эозином, х 380.

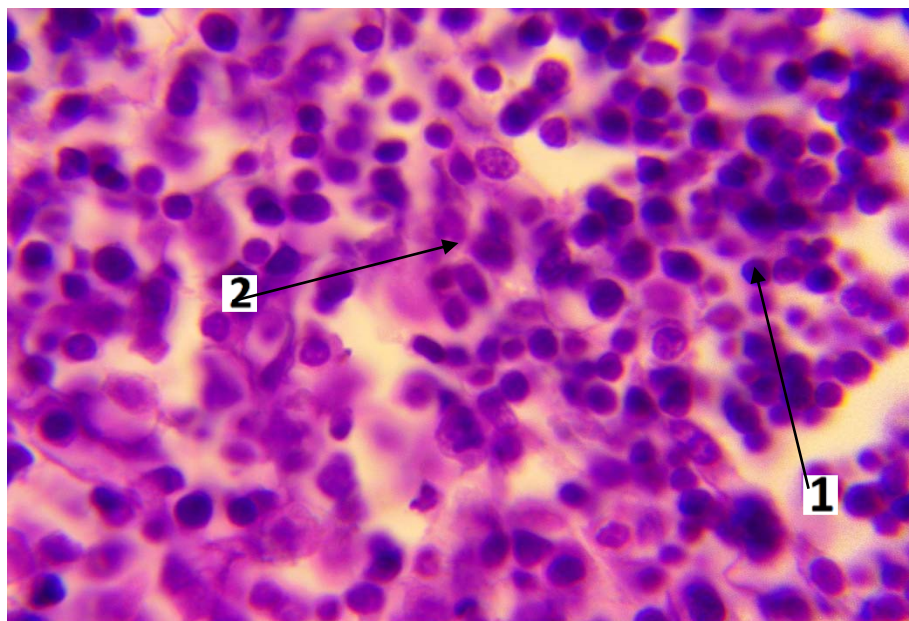


Рисунок 3.2.26 – Тимус 1-го детства (г. Нарын). 1- клеточный состав.
2 - митозы. Окраска гемотоксилин-эозином, x 1000.

У детей 1-го периода детства г. Нарын корковый слой содержит большое количество лимфоцитов, выглядят значительно истонченными. По периферии коркового слоя под капсулой встречаются редкие лимфобласты. В мозговом слое также встречаются лимфобласты, но значительно меньше, чем в корковом. Из-за плотного расположения лимфоидных элементов в коре практически не заметна ретикулярная основа, хотя междольковые и внутридольковые соединительнотканые перегородки выражены отчетливо. Клеточный состав мозгового слоя полиморфен, здесь кроме незначительного количества лимфоцитов большое количество эпителиоидных клеток, макрофагов и ретикулярных клеток. Часто встречается большое количество телец Гассалья, причем разных размеров и разного возраста, многие из них обызвестленные, значительное замещение тканей жировой структурой.

Динамика клеточных элементов в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса у детей первого детства характеризуется относительно низкими показателями в группе г. Кара-Балта – в г. Нарын в сравнении с г. Бишкек и г. Чолпон-Ата (таблица 3.2.4)

Таблица 3.2.4 – Динамика клеточных популяций в единице условной площади доли тимуса в первом детстве

Клеточные популяции	г. Бишкек	г. Кара-Балта	г. Чолпон-Ата	г.Нарын
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
Лимфобласты	29,3±0,6	9,5±0,8	30,7±0,5	14,5±0,9
Средние лимфоциты	265,7±1,8	213,5±2,1	279,6±0,9	249,6±1,0 ⁺
Малые лимфоциты	64,4±0,3	57,3±0,8*	68,7±1,0	43,9±1,2* ⁺
Апоптозные тела	86,7±0,8	102,3±1,3 *	75,8±0,5	95,6±0,6
Митозы	28,8±0,2	12,7±1,0	21,7±1,0	13,3±1,0
Макрофаги	11,7±0,6	11,7±0,7	10,0±0,5	17,9±0,4* ⁺
Тельца Гассалья	11,7±0,8	12,6±0,6	9,5±0,5	17,8±0,4* ⁺
Общее количество клеток	400,3±5,1	363,6±7,3	419±4,9	378,6±5,5* ⁺
Стереометрическая характеристика тимуса первое детство ($M \pm m$) в %				
Корковое вещество	68,0±1,1	49,1±0,6	63,5±0,5	50,8±2,1 ⁺
Мозговые вещество	37,2±1,1	42,7±0,7	38,4±0,6	40,8±0,8* ⁺
ВПП	14,1±0,4	14,9±0,4	14,1±0,5	14,0±0,5
Междольковые септы	13,9±0,5	15,3±0,5	12,9±0,4	19,6±0,1 ⁺

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

⁺ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Так, у детей г. Кара-Балта в корковом веществе уменьшено количество средних лимфоцитов и общее количество клеток в сравнении с г. Бишкек. Количество этих клеток снижено и в группе г. Нарын, имеет статистическое снижение общего количества клеток. Близкие по своим значениям и показатели со стороны группы г. Чолпон-Ата, но снижение показателей менее выражено.

У детей раннего детства г. Бишкек появляются первые признаки атрофии ткани тимуса, а у детей г. Кара-Балта явления продолжающейся инволюции органа, не только в виде склерозирования, атрофии тканей, но и появления новых, более обширных участков развития жировой ткани.

При этом, корковый слой преобладает над мозговым, что сопровождается увеличением количества клеточных популяций в ней, особенно средних лимфоцитов, роста явлений апоптоза. Эти изменения наиболее показательны в

сравнении с данными детей г. Чолпон-Ата, где абсолютные показатели числа клеток в тимусе значительно ниже в сравнении с детьми г. Бишкек.

Инволютивные процессы усиливаются и в других группах, что проявляется разделением долек тимуса прослойками соединительной и жировой тканей. При этом у детей г. Кара-Балта и явления расширения сосудов, утолщение их стенок и уменьшение числа телец Гассалья более заметные, увеличены области склерозирования тканей.

В сравнении с предыдущей группой динамика клеточных популяций направлена в сторону снижения почти всех клеток.

Таким образом, в возрасте первого детства тимус, особенно у детей г. Кара-Балта, начинает терять свою активность, и его гистологическая структура подвергается значительным изменениям, связанным с инволюцией. Основные отличия от грудного и раннего детства связаны с уменьшением количества лимфоцитов, истончением коркового вещества и образованием доли остаточной ткани.

Со стороны морфологии тимуса детей 2-го детства (8-11 лет) г. Бишкек в процессе вскрытия установлено, что тимус меньшего размера, розовато-серого цвета, мягкой консистенции, поверхность ее дольчатая.

ДИ продольных размеров правой доли колеблется от 5,1 см до 8,7 см ($M_e - 6,9 \pm 0,02$ см), левой доли – от 5,7 см до 6,6 см ($M_e - 6,96 \pm 0,07$ см). ДИ поперечных размеров правой доли колеблется от 2,6 см до 2,9 см ($M_e - 3,1 \pm 0,03$ см), левой - от 1,8 см до 4,0 см ($M_e - 3,5 \pm 0,07$ см). ДИ толщины правой доли колеблется от 1,5 до 1,8 см ($M_e - 2,0 \pm 0,06$ см). M_e левой доли $2,1 \pm 0,04$ см. Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины или в среднем (M_e) на $2,3 \pm 0,03$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (M_e) на $1,5 \pm 0,06$, слева в среднем (M_e) на $2,2 \pm 0,03$ см.

При осмотре, вилочковая железа детей второго детства г. Бишкек состоит из многочисленных долек разных размеров, разделенных прослойками

соединительной ткани и жировой клетчатки (рисунок 3.2.27), которые не наблюдались в предыдущей группе.

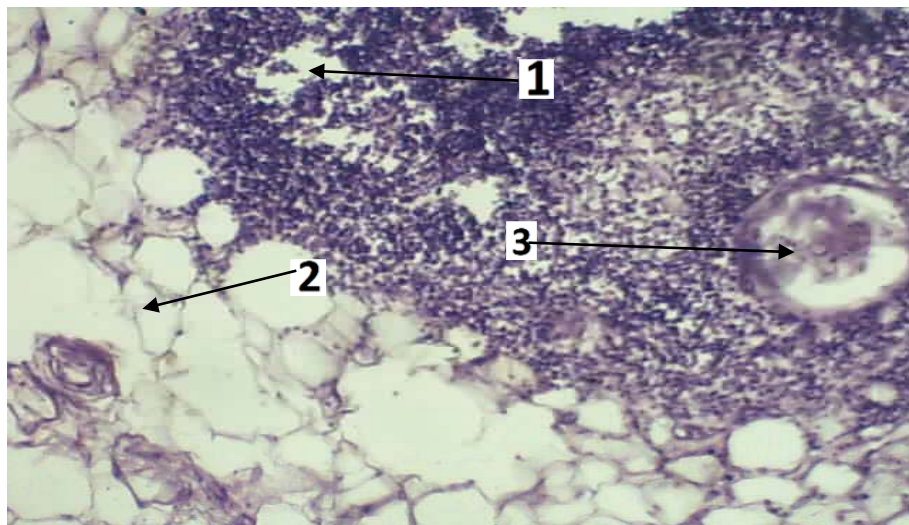


Рисунок 3.2.27 – Тимус второго детства (г. Бишкек). 1 - атрофия дольки. 2 - разрастания жировой ткани, 3 - умирающие тельца Гассалья. Окраска гемотоксилин-эозином, х 380.

К внутридольковой перегородке прилегают полнокровные кровеносные сосуды. Междольковые перегородки широкие и состоят из зрелой коллагенизированной соединительной ткани.

В дольках превалирует корковый слой, состоящий из плотно расположенных лимфоидных элементов, тогда как в мозговом слое лимфоидные элементы расположены рыхло. Среди лимфоидных клеток удается обнаружить эпителиоидные клетки и макрофаги. Ретикулярные основы долек выражены достаточно четко, кое-где в дольки врастает жировая клетчатка. Встречаются больших размеров тельца Гассалья.

Результаты исследования показывают, что у детей второго периода детства г. Кара-Балта ДИ продольных размеров правой доли колеблется от 4,9 см до 7,9 см (Ме – $6,69 \pm 0,01$ см), левой доли – от 5,7 см до 6,5 см (Ме – $6,5 \pm 0,02$ см). ДИ поперечных размеров правой доли колеблется от 2,5 см до 2,6 см (Ме – $2,9 \pm 0,01$ см), левой – от 2,0 см до 4,2 см (Ме – $3,2 \pm 0,07$ см). ДИ толщины правой доли колеблется от 1,7 до 1,8 см (Ме – $1,8 \pm 0,003$ см), Ме

левой доли $2,0 \pm 0,009$ см. Верхняя граница вилочковой железы располагается на уровне вырезки рукоятки грудины или в среднем (Me) на $2,2 \pm 0,03$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Me) на $1,4 \pm 0,04$ см, слева в - на $2,1 \pm 0,001$ см.

Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества долек тимуса детей 2-го периода детство г. Кара-Балта изменялась более явно, чем в других группах. Капсула и междольковые перегородки выражены, разволокнены, четко просматриваются утолщенные коллагеновые волокна, зрелые уплощенные вытянутые фиброциты и фибробласты. В отличие от предыдущего возраста, внутри долек по ходу сосудов также явления склероза, расширение сосудов и утолщение их стенок. Дольки состоят из мозгового и коркового слоев, где площадь коркового слоя заметно шире площади мозгового слоя. Корковый слой состоит из лимфоидных элементов, из-за начавшихся аутолитических явлений найти митозы не всегда удавалось.

В мозговом слое расположение лимфоидных элементов рыхлое (рисунок 3.2.28).

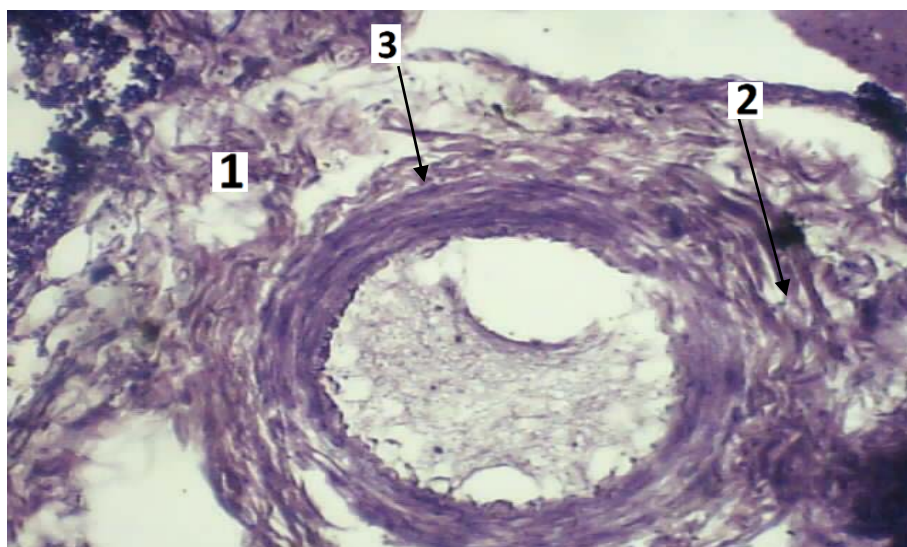


Рисунок 3.2.28 – Тимус второго детства, г. Кара-Балта. 1 – атрофия, 2 - «усиление» стромы, 3 - Выраженная переваскулярная коллагенизация междольковой перегородке и внутри дольки стенки. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 1000.

Число телец Гассалья заметно меньше, но они большого размера, в толще мозгового слоя отложения рыхлой сетчатой массы, напоминающей фибрин; также без четких границ. Встречаются картины атрофии дольки и разрастания жировой ткани (рисунок 3.2.29).

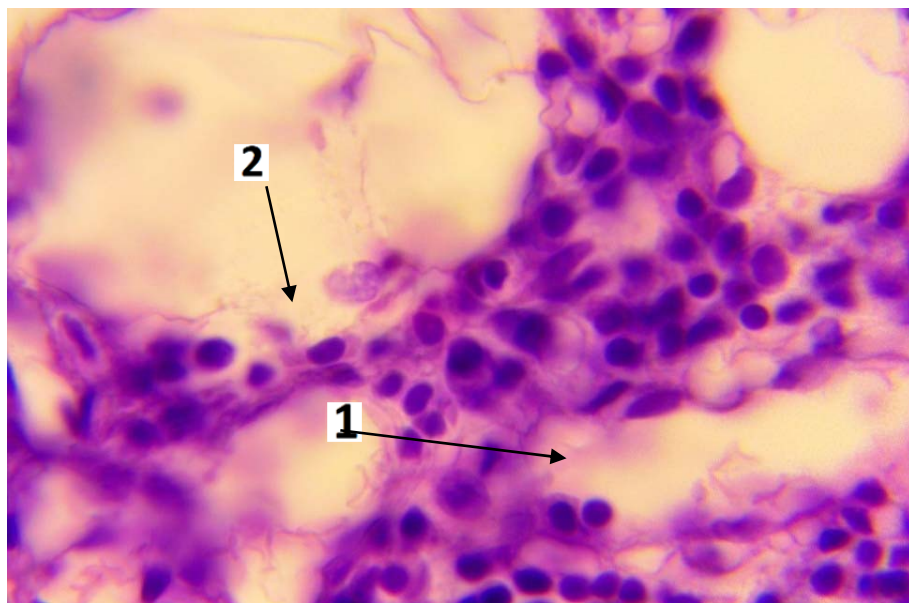


Рисунок 3.2.29 – Тимус второго детства г. Кара-Балта. 1 - атрофия.
2 - проращение жировой клетчатки. Окраска гемотоксилин-эозином.

Увеличение x 1000.

Клеточный состав мозгового слоя разнообразен, наблюдаются лимфоциты в большом количестве, более крупные светлые эпителиоподобные и ретикулярные клетки, а также макрофаги. По периферии коркового слоя под капсулой встречаются отдельные лимфобласты. В мозговом слое также видны лимфобласты, но значительно меньше, чем в корковом. Сосуды с резко утолщенными стенками, более крупные сосуды пусты, капилляры застойны.

Имеется место атрофии долек и разрастание жировой ткани (рисунок 3.2.30).

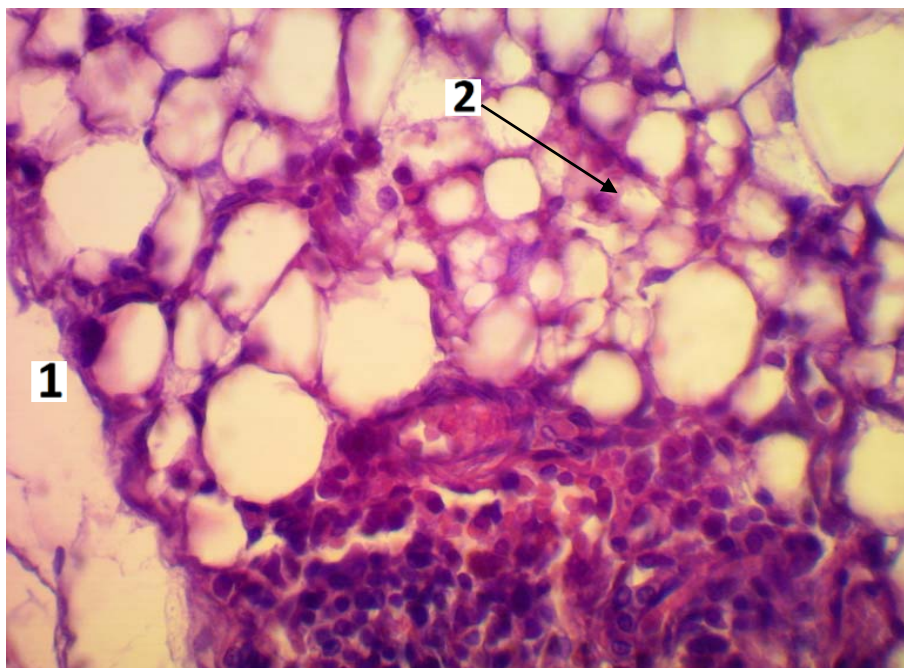


Рисунок 3.3.30 – Тимус второго периода детства (г. Кара-Балта). 1 - атрофия доли, разрастания жировой ткани. 2 - эпителиальные и ретикулярные клетки.

Окраска гематоксилин-эозином, х 1000.

У детей 2-го детства г. Чолпон-Ата, в результате исследования, выявлено, что ДИ продольных размеров правой доли колеблется от 5,0 см до 8,9 см (Ме – $6,9 \pm 0,02$ см), левой доли – от 5,3 см до 6,6 см (Ме – $4,3 \pm 0,03$ см). ДИ поперечных размеров правой доли в пределах от 2,9 см до 3,2 см (Ме – $2,7 \pm 0,01$ см), левой – от 2,0 до 3,8 см (Ме – $3,2 \pm 0,02$ см). ДИ толщины правой доли составляет от 1,6 до 1,8 см (Ме – $1,9 \pm 0,03$ см), левой доли Ме $1,9 \pm 0,01$ см. Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Ме) на $2,2 \pm 0,01$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа - в среднем (Ме) на $1,4 \pm 0,08$ см, слева в среднем (Ме) - на $2,1 \pm 0,04$ см.

Ткань тимуса, как и в других группах, представлена продольными слоями соединительнотканых волокон, преимущественно коллагеновых. В толще мозгового слоя имеются тельца Гассалья, кровеносные капилляры, лимфатические щели. Клеточный состав мозгового слоя разнообразен,

встречаются лимфоциты, более крупные светлые эпителиоподобные и ретикулярные клетки, а также макрофаги. В корковой зоне клеточный состав мономорфный, в основном лимфоидные элементы, в некоторых из них обнаруживаются митозы. Сравнительно, корковая зона превалирует над мозговой.

На гистологических препаратах выявлено большое число макрофагов. К внутридольковой перегородке прилегают полнокровные кровеносные сосуды. Ретикулярные основы долек выражены достаточно четко. Местами наблюдается атрофия долики и разрастание жировой ткани (рисунок 3.2.31, 3.2.32).

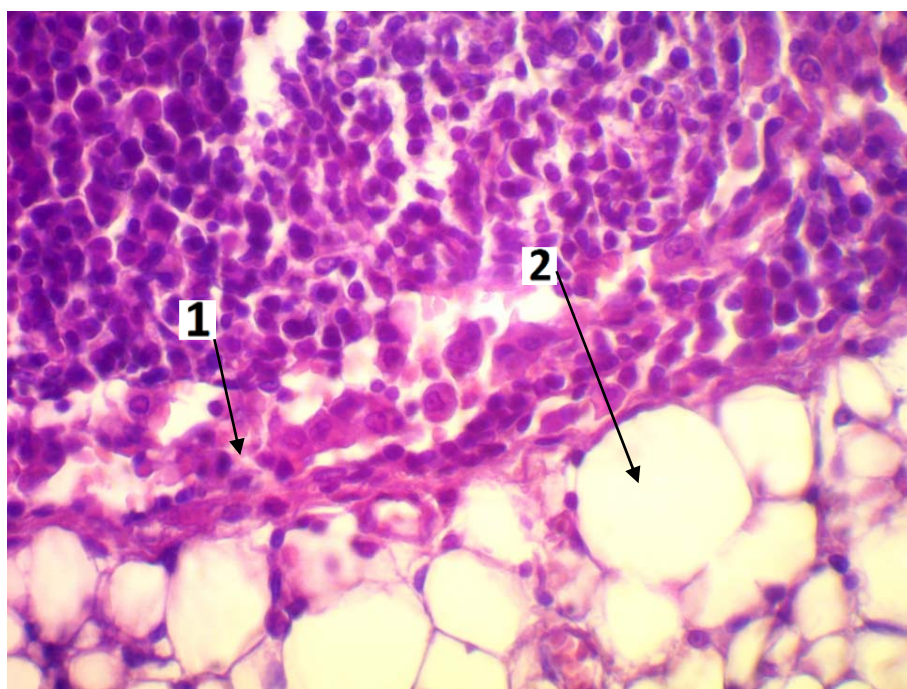


Рисунок. 3.2.31 – Тимус второго периода детства г. Чолпон-Ата. 1 - атрофия долики, 2 - разрастания жировой ткани. Окраска гематоксилин-эозином.

Увеличение x 380

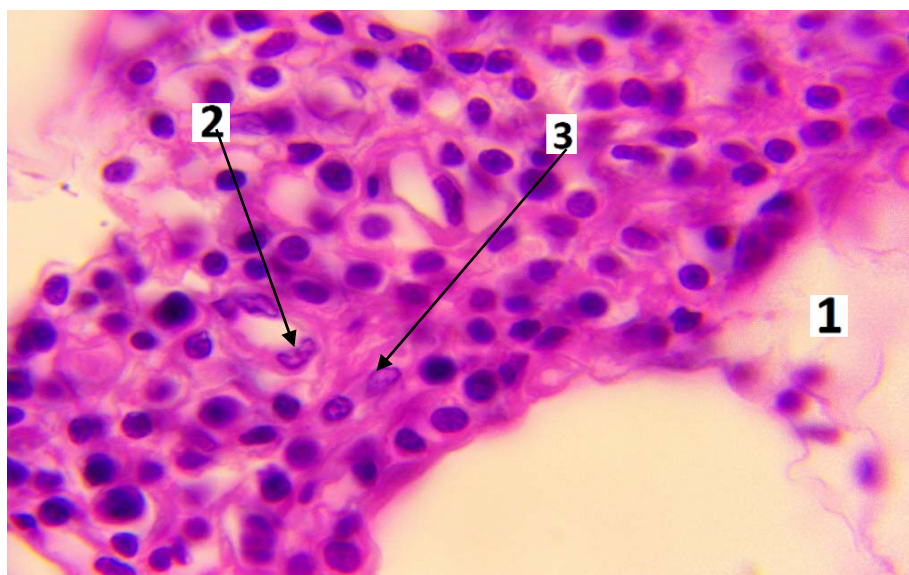


Рисунок 3.2.32 – Тимус второго периода детства, г. Чолпон-Ата. 1 - атрофия, 2 - митоз, 3 - макрофаг. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 1000$.

У детей 2-го периода детства г. Нарын (IV группа) ДИ продольных размеров правой доли колеблется от 4,9 см до 8,7 см ($Me - 7,0 \pm 0,06$ см), левой доли – от 5,7 см до 6,8 см ($Me - 6,06 \pm 0,02$ см). ДИ поперечных размеров правой доли в пределах от 2,4 см до 2,7 см ($Me - 2,9 \pm 0,02$ см), левой - от 2,0 см до 4,0 см ($Me - 3,8 \pm 0,01$ см). ДИ толщины правой доли составляет от 1,7 до 1,9 см ($Me - 1,6 \pm 0,03$ см), левой доли 1,0 до 1,5 см ($Me - 1,6 \pm 0,04$). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Me) на $2,2 \pm 0,03$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Me) – на $1,4 \pm 0,01$, слева в среднем (Me) - на $2,1 \pm 0,07$ см.

Тимус состоит из эластических волокон коллагенового типа, образующих капсулу (рисунок 3.2.33).

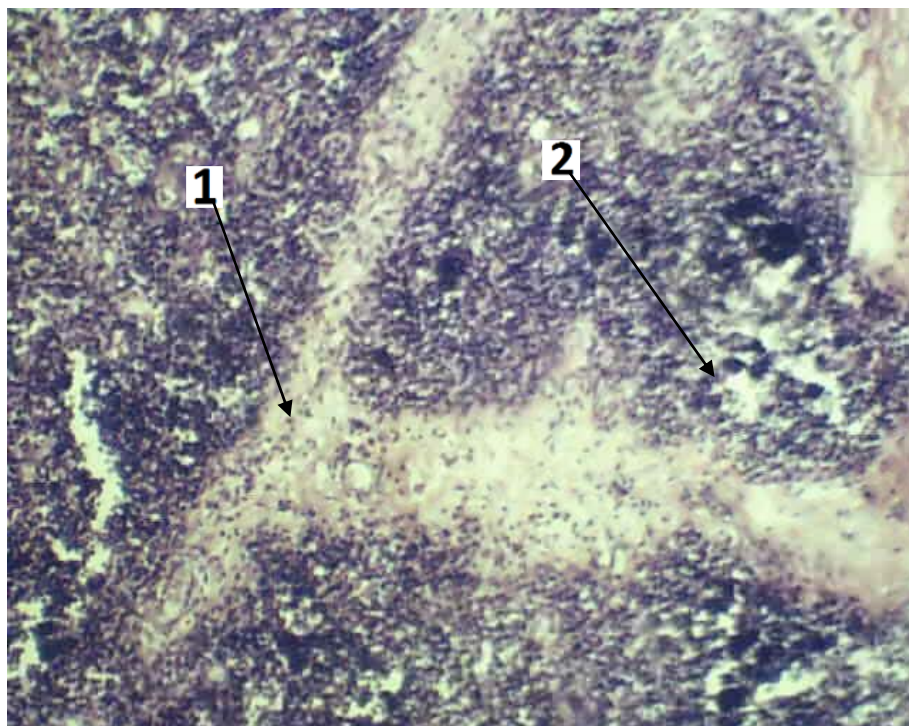


Рисунок 3.2.33 – Тимус второго периода детства, г. Нарын. 1 - внутридольковые соединительнотканые перегородки (септы), 2 - прорастание жировой клетчатки. Окраска гематоксилин-эозином, х 380.

Слои выражены отчетливо. В мозговом слое, в этой возрастной группе, встречаются резко расширенные капилляры. Кортикальный слой состоит из лимфоидных элементов, очень плотно расположенных, реже, чем в предыдущем возрасте, встречаются митозы и макрофаги. За счет очень плотного расположения клеточных элементов ретикулярная основа видна лишь местами. В мозговом слое также лимфоидные элементы, но есть и другие клетки: пластами встречаются эпителиальные клетки и тельца Гассала. Последние, разные как по строению, так и по возрасту и размерам. Они состоят из слоев рогового вещества и больших размеров, но есть и маленькие, видны фрагменты ядер. Помимо них в мозговом веществе большое количество макрофагов и лимфоидных щелей. Внутридольковые перегородки тонкие, лишь частично разделяющие их.

Показатели клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества доли тимуса во втором периоде детства г. Кара-Балта продолжают снижаться в сравнении с группами г. Бишкек и г. Чолпон-Ата (таблица 3.2.5).

Так, в г. Кара-Балта в корковом слое тимуса относительно уменьшается уровень средних и малых лимфоцитов ($P = 0,04$), превышая количество лимфобластов, а общее количество клеток, другие клетки имеют тенденцию к снижению ($P > 0,05$).

У детей второго периода детства г. Нарын отмечено более выраженное снижение малых лимфоцитов, макрофагов и общего количества клеток. Для детей г. Чолпон-Ата характерна небольшая тенденция к снижению клеток в корковом слое ($P > 0,05$).

Возраст второго детства характеризуется активным прогрессом инволюции тимуса. Этот процесс отображается как на микроскопическом, так и на гистологических уровнях.

Таблица 3.2.5 – Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса во втором детстве

Клеточные популяции	г. Бишкек	г. Кара-Балта	г. Чолпон-Ата	г. Нарын
	М±m			
Лимфобласты	25,7±1,8	8,09±1,3	25,0±1,8	10,2±1,8
Средние лимфоциты	52,7±2,6	30,0±1,1 *	61,4±4,0	39,7±1,3
Малые лимфоциты	206,9±16,4	199,6±1,1*	200,4±8,7	181,5±6,2*
Апоптозные тела	96,5±1,2	199,3±0,7	82,7±2,1	90,7±2,5
Митозы	27,6±1,0	10,2±1,1	20,4±0,7	14,6±1,3
Макрофаги	6,7±0,6	8,0±0,6	6,6±0,8	4,9±0,7
Тельца Гассалья	17,8±0,5	19,3±0,4	16,7±0,9	26,5±0,7
Общее количество клеток	462,2±19	320,3±6,3*	397,9±2,1	354,1±14,5*
Стереометрическая характеристика тимуса второе детство (М±m) в %				
Корковое вещество	64,3±5,6	45,6±1,7	57,0±1,7	48,9±1,0
Мозговые вещество	38,7±2,0	47,1±1,0	33,5±1,9	42,4±1,8
ВПП	8,9±1,1	12,7±0,6*	6,8±0,8	6,0±0,9 ⁺
Междольковые септы	19,7±0,4	29,8±1,3	18,5±1,3	23,5±0,9

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

⁺ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Корковое вещество в I, III, IV группах становится окутанным, разрозненным, встречается преимущественно в виде небольших островков лимфоидной ткани. Число лимфоцитов резко сокращается. Эпителиальные клетки все еще присутствуют, но их активность и количество значительно снижаются. Гемато-тимусный барьер практически исчезает.

Мозговое вещество преобладает по сравнению с корковым. Тельца Гассалья увеличиваются в размерах, начинают проявляться признаки дегенерации (кератинизация, кальцификация). Жировая ткань проникает в мозговое вещество, разделяя остаточные лимфоидные элементы.

Количество лимфоцитов сокращается до минимального уровня. Пролиферация Т-лимфоцитов практически прекращается. Эпителиальные клетки – остаточные элементы в составе, но их количество и активность заметно уменьшаются. Макрофаги – редкие, так как процесс апоптоза лимфоцитов снижается. Плотность дендритных клеток – минимальна. Жировая ткань доминирует в зоне тимуса, особенно в периферийных участках и капсулах.

У детей г. Кара-Балта инволюция достигает активной стадии, при этом большая часть лимфоидной ткани заменяется соединительной, которая увеличивается в объеме. Тельца Гассалья становятся более выраженными и крупными, указывая на структурные изменения.

Таким образом, производство новых Т-лимфоцитов практически прекращается. Тимус перестает быть активным органом лимфопоэза. Гемато-тимусовый барьер исчезает, так как отсутствует необходимость в выделении новых лимфоцитов. Во всех группах тимус практически утрачивает свою лимфоидную функцию, полностью заполняя упругой тканью.

В результате патологоанатомического исследования установлено, что тимус в подростковом возрасте имеет розовато-серый цвет, мягкой консистенции. В этом возрасте (г. Бишкек) ДИ продольных размеров правой доли тимуса колеблется от 5,3 см до 8,7 см ($Me - 7,0 \pm 0,03$ см), левой доли – от 5,7 см до 6,68 см ($Me - 6,9 \pm 0,01$ см). ДИ поперечных размеров правой доли

колеблется от 2,9 см до 3,0 см ($Me - 3,4 \pm 0,007$ см), левой - от 1,9 см до 5,9 см ($Me - 3,7 \pm 0,06$ см). ДИ толщины правой доли от 1,5 до 2,9 см ($Me - 2,2 \pm 0,01$ см). Me толщины левой доли – $2,9 \pm 0,02$ см. Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Me) на $2,0 \pm 0,02$ см выше её. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Me) на $1,8 \pm 0,06$ см, слева в среднем (Me) на $2,1 \pm 0,04$ см.

Тимус представлен многочисленными дольками разных размеров, разделенных прослойками соединительной ткани, имеет тонкую соединительнотканную капсулу, состоящую в основном из коллагеновых волокон (рисунок 3.2.34, 3.2.35).

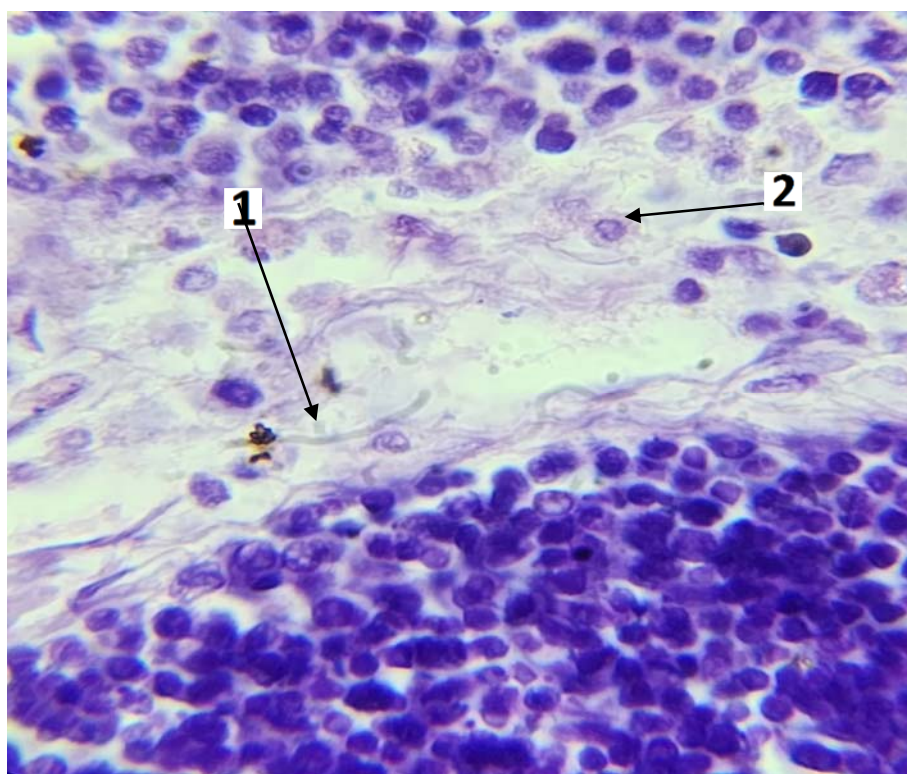


Рисунок 3.2.34 – Тимус подросткового возраста, г. Бишкек. 1 - междольковое пространство. 2 - макрофаги. 3 - эпителиальные клетки. Окраска гематоксилин-эозином, х 1000.

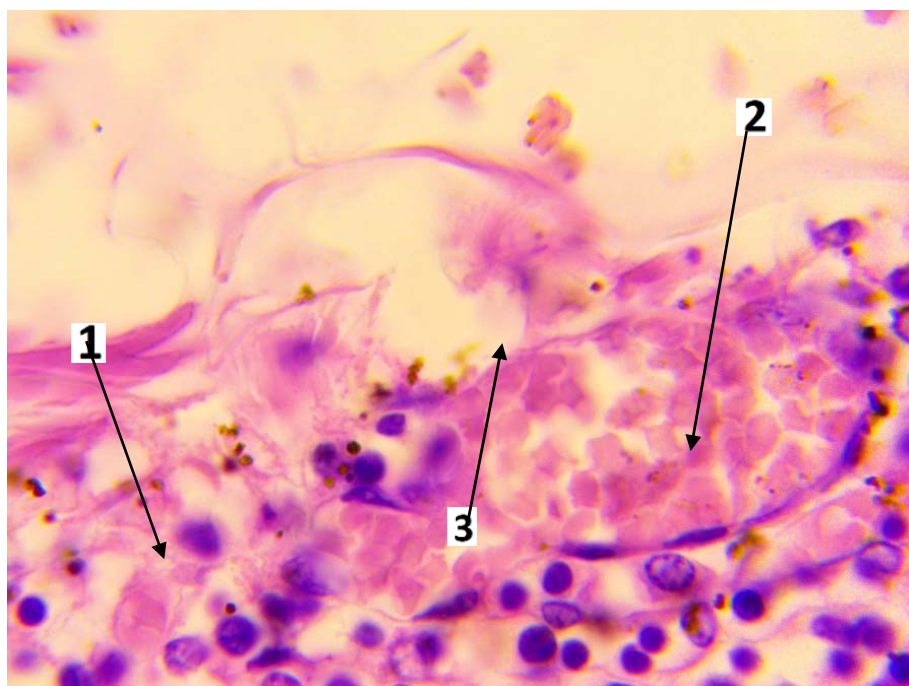


Рисунок 3.2.35 – Тимус подросткового возраста, г. Бишкек. 1 - атрофия, 2 - полнокровие, 3 - свободная кровь в строме железы. Окраска гематоксилин-эозином, х 1000.

Как в предыдущей возрастной группе корковый слой состоит из лимфоидных элементов, но исключительно редко встречаются митозы и макрофаги. В мозговом слое также лимфоидные элементы, но есть и другие клетки: пластами встречаются эпителиальные клетки и тельца Гассалья. Последние разные, как по строению, так и по возрасту и размерам, они состоят из слоев рогового вещества и больших размеров, другие маленькие, видны фрагменты ядер. Помимо них, в мозговом веществе, большое количество макрофагов и лимфоидных щелей. Внутريدольковые перегородки тонкие, лишь частично разделяющие доли. Отмечаются обширные признаки атрофии и разрастания жировой клетчатки.

Результаты исследования показывают, что в подростковом возрасте у детей г. Кара-Балта продольные размеры правой доли несколько увеличены, ДИ колеблется от 4,6 см до 8,1 см (Ме – $7,1 \pm 0,03$ см), левой доли – от 5,8 см до 6,6 см (Ме среднем – $6,6 \pm 0,01$ см). ДИ поперечных размеров правой доли колеблется от 2,5 см до 2,9 см (Ме – $3,0 \pm 0,04$ см), левой - от 1,9 см до 4,6 см

(Me – $3,7 \pm 0,005$ см). ДИ толщины правой доли колеблется от 1,6 см до 1,8 см (Me $1,9 \pm 0,01$ см), толщина левой доли от 0,9 см до 2,2 см (Me – $2,1 \pm 0,03$ см). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем – на $2,5 \pm 0,04$ см выше её. Нижняя граница железы в среднем – $2,6 \pm 0,05$ см, слева в среднем – $2,4 \pm 0,05$ см. В единице условной площади коркового вещества дольки тимуса в подростковом возрасте г. Кара-Балта выявлены лимфобласты в большом количестве. Кортиковое вещество больше по площади.

Внутри долек по ходу сосудов, в отличие от предыдущей возрастной группы, более выраженный склероз, расширение сосудов и утолщение их стенок. Дольки состоят из мозгового и коркового слоев, в которых площадь коркового слоя заметно шире площади мозгового слоя (рисунок 3.2.36).

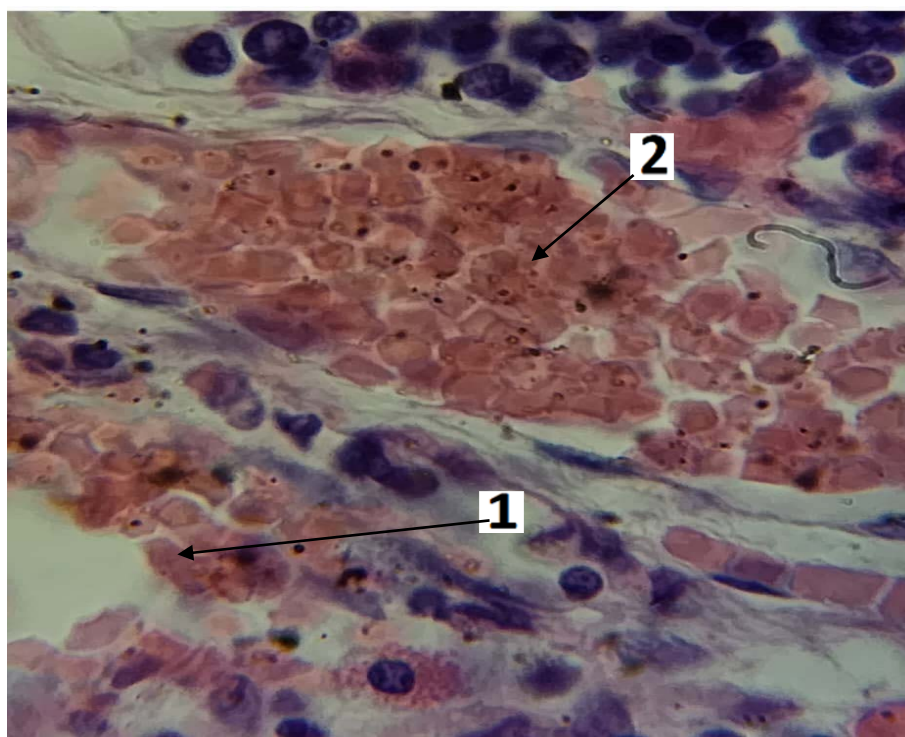


Рисунок 3.2.36 – Тимус подросткового возраста, г. Кара-Балта. 1 – атрофия, 2 - корковый слой «сладж». Окраска гематоксилин-эозином, х 1000.

В мозговом слое расположение лимфоидных элементов рыхлое; помимо лимфоцитов здесь стало заметным увеличение количества эпителиоидных клеток, макрофагов и лейкоцитов. Число телец Гассалья заметно меньше, в

толще мозгового слоя отложения рыхлой сетчатой массы, напоминающей фибрин; также без четких границ. Более выраженная атрофия долек и разрастания жировой ткани. В междольковых перегородках встречаются сосуды с резко утолщенными стенками, при этом периваскулярная соединительная ткань нередко склерозирована, значительно утолщена.

В результате исследования установлено, что в подростковом возрасте (г. Чолпон-Ата) ДИ продольных размеров правой доли тимуса колеблется от 4,9 см до 9,0 см (Ме - $7,07 \pm 0,03$ см), левой доли – от 6,1 см до 6,7 см (Ме – $6,4 \pm 0,07$ см). ДИ поперечных размеров правой доли от 2,8 см до 3,4 см (Ме - $2,8 \pm 0,07$ см), левой - от $1,9 \pm 3,9$ см (Ме – $3,4 \pm 0,01$ см). ДИ толщины правой доли соответствует от 1,5 до 1,9 см (Ме м - $2,0 \pm 0,01$ см), левой доли от 0,9см до 1,9 см (Ме - $2,0 \pm 0,02$ см). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Ме) на $2,2 \pm 0,06$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Ме) на $1,5 \pm 0,02$ см, слева в среднем (Ме) на $1,6 \pm 0,06$ см.

Клеточный состав мозгового слоя разнообразен, встречаются лимфоциты в большом количестве, более крупные светлые эпителиоподобные и ретикулярные клетки, а также макрофаги. Отмечаются признаки разрастания жировой клетчатки и атрофии ткани тимуса (рисунок 3.2.37), но менее выражены, чем в г. Бишкек и г. Кара-Балта.

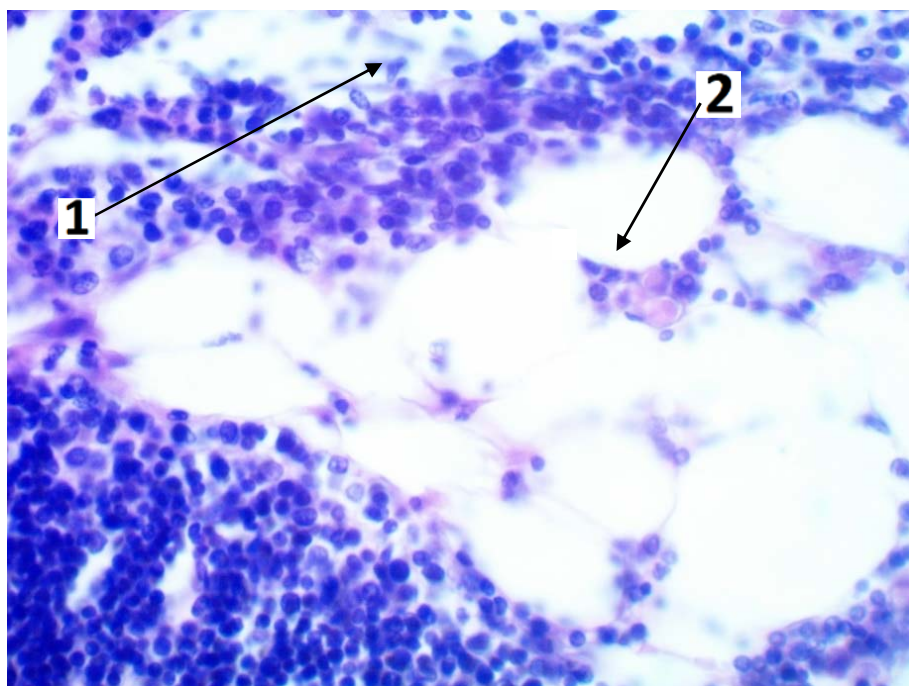


Рисунок 3.2.37 – Тимус подросткового возраста г. Чолпон-Ата. 1 - атрофия дольки, 2 - врастание жировой клетчатки. Окраска гематоксилин-эозином, x 400.

В корковой зоне клеточный состав мономорфный, в основном лимфоидные элементы, в некоторых из них обнаруживаются митозы. Сравнительно корковая зона превалирует над мозговой.

В подростковом возрасте г. Нарын в тимусе ДИ продольных размеров правой доли составляет от 5,1 до 8,4 (Ме – $7,3 \pm 0,02$) см, левой доли – от 5,6 до 6,9 см (Ме – $6,6 \pm 0,04$). ДИ поперечных размеров правой доли лежит в интервале от 2,3 до 2,6 (Ме – $3,0 \pm 0,07$) см, левой - от 1,9 до 4,1 см (Ме – $3,9 \pm 0,06$). ДИ толщины правой доли колеблется от 1,6 до 1,9 см (Ме – $1,7 \pm 0,03$), левой доли от 0,9 до 1,8 см (Ме - $1,7 \pm 0,07$). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Ме) на $2,2 \pm 0,001$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Ме) на $1,4 \pm 0,03$ см, слева в среднем (Ме) на $2,1 \pm 0,2$ см.

Корковый слой значительно истончен, клеточный состав состоит из лимфоидных элементов. Мозговой слой более разнообразный, кроме

лимфоидных клеток большое количество эпителиальных и ретикулярных клеток. Наблюдаются тельца Гассалья в большом количестве, некоторые огромных размеров, которые частично петрифицированы. Местами в дольках разрастание жировой клетчатки (рисунок 3.2.38).

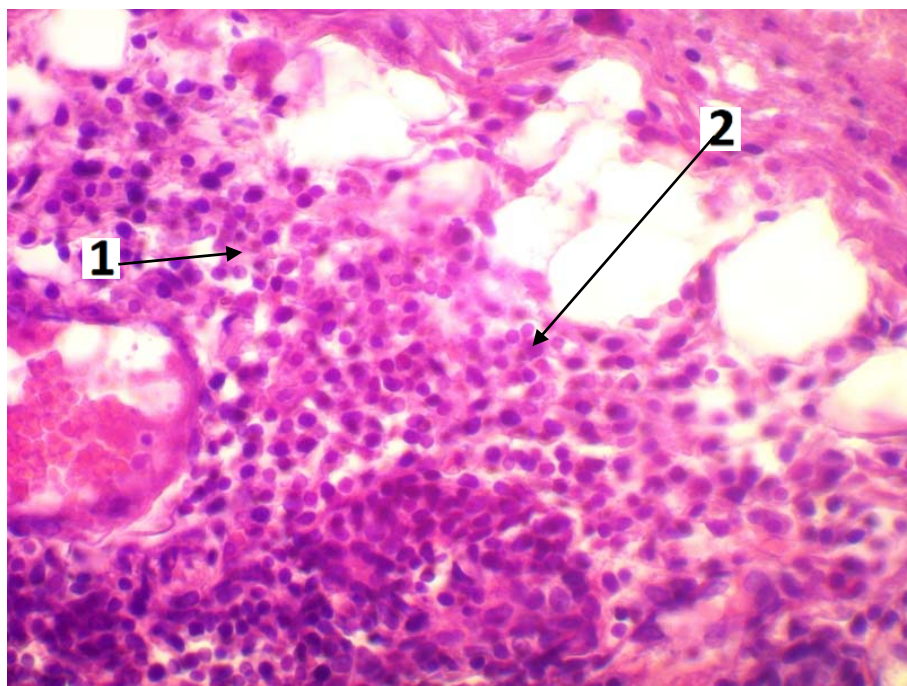


Рисунок 3.2.38 – Мозговое вещество тимуса подросткового возраста г. Нарын. 1-эпителиальные клетки, 2 - среди клеток макрофаги. Окраска гематоксилин-эозином, х 380.

В междольковых перегородках встречаются сосуды с резко утолщенными стенками, периваскулярная соединительная ткань склерозирована, значительно утолщена, отечна.

Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса в исследуемых группах проявляется более выраженными изменениями в подростковом возрасте у обследованных умерших в г. Кара-Балта в виде увеличения, в г. Нарын – уменьшения (таблица 3.2.6).

Таблица 3.2.6 – Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества долики тимуса в подростковом возрасте

Клеточные популяции	г. Бишкек	г. Кара-Балта	г. Чолпон-Ата	г.Нарын
	M± m	M± m	M± m	M± m
Лимфобласты	18,1±0,9	6,8±0,7	17,4±0,7	9,2±0,8
Средние лимфоциты	35,4±1,8	25,6±2,0	41,5±1,3	30,7±1,6
Малые лимфоциты	135,2±14,7	101,9±15,3	146,4±14,8	124,1±14,7 ⁺
Апоптозные тела	96,1±2,4	136,2±1,8	84,6±2,8	104,7±2,1
Митозы	17,0±1,6	9,6±0,7	13,4±1,6 ^{*+}	10,9±0,9
Макрофаги	1,8±0,1	2,2±0,1 [*]	1,5±0,1 ⁺	1,4±0,1 ⁺
Тельца Гассала	12,6±0,3	13,4±2,0	22,4±0,2	22,1±0,2
Общее количество клеток	236,2±21,8	256,4±22,6	217,2±21,5 [*]	206,1±20,4 ⁺
Стереометрическая характеристика тимуса юношеский возраст (M±m) в %				
Корковое вещество	48,4±1,9	32,6±1,1	36,6±1,1 ⁺	35,4±1,2 ⁺
Мозговые вещество	20,0±0,9	22,1±2,7	39,3±0,4	29,1±0,2
ВПП	-	-	7,7±2,2	3,1±0,3
Междольковые септы	-	-	4,9±0,7	2,7±0,4

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек

⁺ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта

Так, в группе г. Кара-Балта по отношению к другим группам достоверно возрастает уровень средних и малых лимфоцитов, несколько чаще явления митоза клеток, рост количества телец Гассала и увеличение общего количества клеток ($P < 0,05$).

В противовес этим показателям снижен уровень клеток в подростковом возрасте у обследованных в г. Нарын. Так, уменьшено число малых лимфоцитов, число макрофагов, телец Гассала. Наблюдается лишь тенденция к снижению показателей характерных для подросткового возраста в г. Чолпон-Ата ($P > 0,05$). В первом случае отмечается увеличение площади коркового вещества и во втором – и коркового, и мозгового.

Таким образом, в подростковом возрасте функцию тимуса берут на себя периферические лимфоидные органы, такие как селезенка и лимфоузлы. Происходят дегенеративные изменения в тельцах Гассалья и подростковый возраст знаменует завершение последовательной роли тимуса в его развитии.

В результате исследования установлено, что тимус в юношеском возрасте г. Бишкек желто-серого цвета, мягкой консистенции, ДИ продольных размеров правой доли колеблется от 6,3 см до 8,9 см (Me – $7,4 \pm 0,01$ см), левой доли – от 6,7 см до 6,7 см (Me $7,0 \pm 0,03$ см). ДИ поперечных размеры правой доли находятся в пределах от 3,2 см до 3,9 см (Me $3,6 \pm 0,07$ см), левой - от 2,6 см до 6,9 см (Me – $3,9 \pm 0,04$ см). ДИ толщины правой доли составляет от 1,6 до 2,0 см (Me - $2,5 \pm 0,07$ см), левой доли Me – $2,9 \pm 0,04$ см. Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Me) на $2,0 \pm 0,06$ см выше её. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Me) на $2,2 \pm 0,04$ см, слева в среднем (Me) на $2,3 \pm 0,07$ см.

В некоторых местах тимуса внутридольковые перегородки отчетливо выражены, в толще которых пролегают полнокровные кровеносные сосуды (рисунок 3.2.39, 3.2.40).

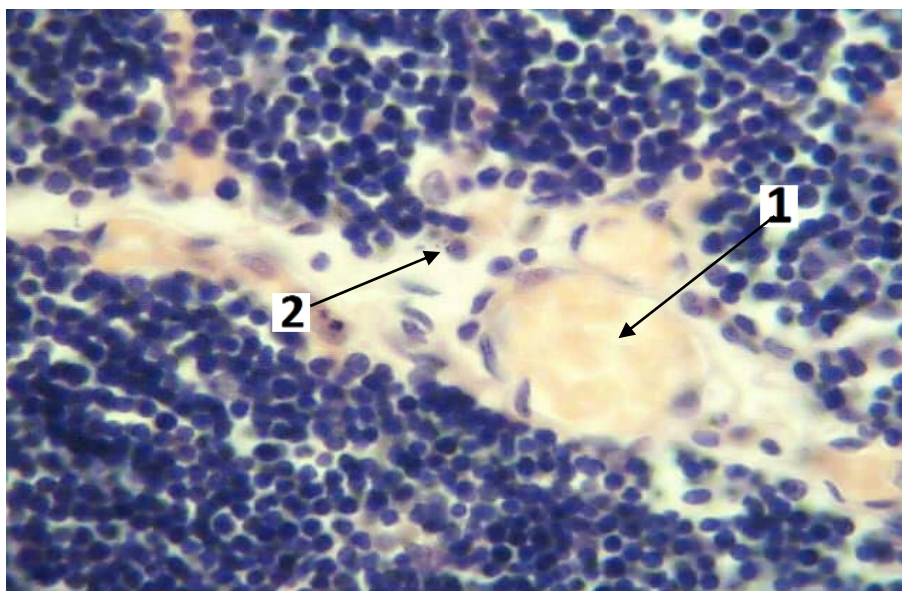


Рисунок 3.2.39 – Мозговое вещество тимуса юношеского возраста, г. Бишкек.

- 1 - полнокровные внутридольковые капилляры со сладж-феноменом,
2 - митозы. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 380$.

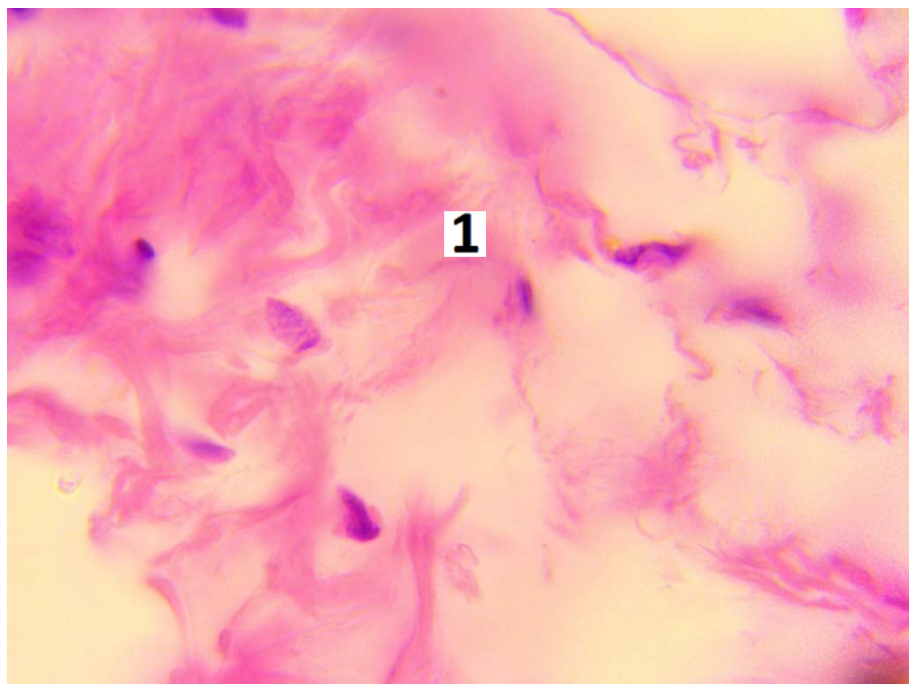


Рисунок 3.2.40 – Тимус юношеского возраста г. Бишкек.

1 - грубоволокнистая соединительная ткань при атрофии.

Окраска гематоксилин-эозином, x 1000.

Клеточный состав мозгового слоя полиморфен, основную массу клеток составляют лимфоциты, значительное количество эпителиальных, ретикулярных клеток и макрофагов. Среди этого клеточного состава имеются многочисленные тельца Гассалья крупных размеров. Обращает внимание, резко выраженное полнокровие капилляров мозгового слоя, в отдельных из них заметен сладж-феномен. В мозговом слое небольшие кровоизлияния, отек. В междольковых пространствах в более крупных сосудах подобие фибриновых тромбов, встречаются толстостенные сосуды, где периваскулярная соединительная ткань гораздо шире, чем в предыдущей возрастной группе. В междольковых пространствах встречаются атрофия долек и прораствание жировой клетчатки. Ретикулярная основа долек выражена очень слабо.

Результаты исследования показывают, что в юношеском возрасте (г. Кара-Балта) продольные размеры правой доли увеличились, ДИ колеблется от 5,2 см до 8,2 см ($Me - 7,2 \pm 0,04$ см), левой доли – от 5,7 см до

6,8 см (Me – $6,9 \pm 0,02$ см). Me поперечных размеров правой доли в среднем $3,1 \pm 0,03$ см, левой - Me – $3,8 \pm 0,01$ см. Me толщины правой доли – $2,0 \pm 0,001$ см, левой доли – $2,3 \pm 0,05$ см. Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Me) – на $2,0 \pm 0,01$ см выше её. Нижняя граница железы: в среднем (Me) на $1,9 \pm 0,09$ см, слева в среднем (Me) на $2,1 \pm 0,07$ см. Клеточная популяция в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса юношеском возрасте г. Кара-Балта характеризуется наличием лимфобластов в большом количестве. Корковое вещество по площади больше чем остальные.

Внутри долек по ходу сосудов более выраженный склероз, чем в предыдущей группе, расширение сосудов и утолщение их стенок, в сравнении с группой предыдущего возраста. Дольки состоят из мозгового и коркового слоев, во многих дольках площадь коркового слоя заметно шире площади мозгового слоя. В мозговом слое расположение лимфоидных элементов рыхлое; помимо лимфоцитов здесь заметное число эпителиоидных клеток, макрофагов и лейкоцитов. Тельца Гассалья здесь малочисленны, мелкие, только формирующиеся. Крупных телец Гассалья единицы. В некоторых дольках этих телец не видно. Кровеносные капилляры в мозговом веществе резко полнокровны, застойны, в некоторых из них "сладж". Также полнокровны капилляры в междольковых перегородках. Во многих дольках в мозговом веществе имеются кровоизлияния. В некоторых дольках мозговое вещество не выражено (рисунок 3.2.41, 3.2.42).

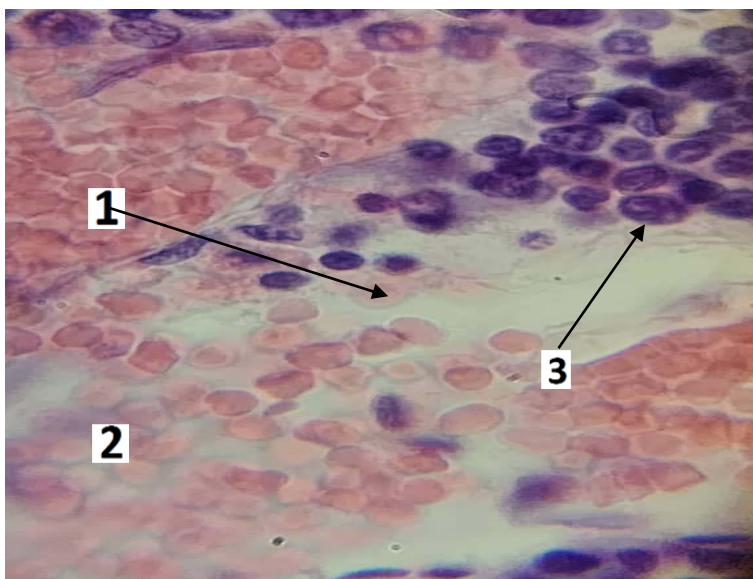


Рисунок 3.2.41 – Тимус юношеского возраста г. Кара-Балта. 1 - атрофия ткани, 2 - уменьшение площади мозгового слоя, 3 - макрофаги. Окраска гемотоксилин-эозином, х 380.

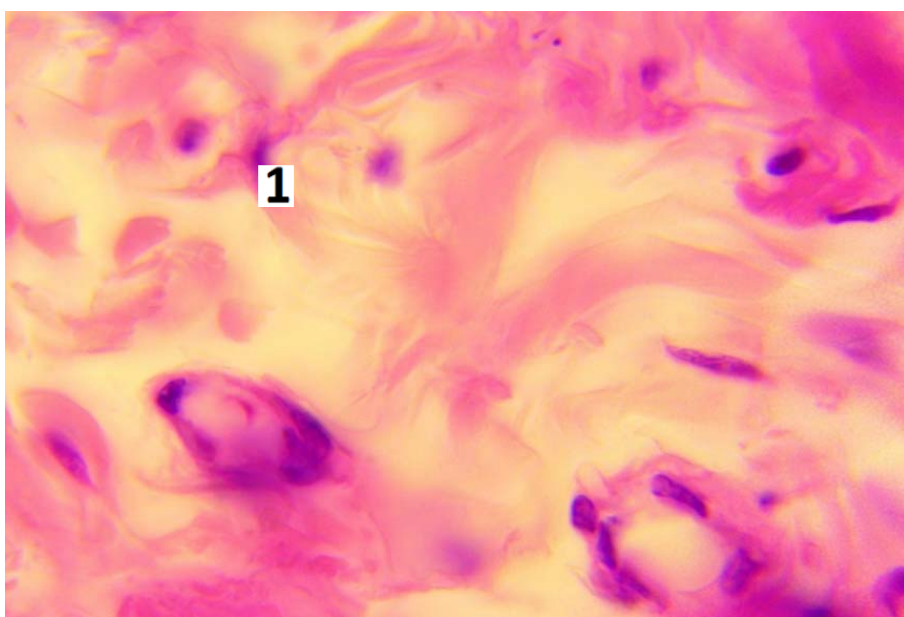


Рисунок 3.2.42 – Тимус юношеского возраста г. Кара-Балта.
1 - грубоволокнистая соединительная ткань при атрофии.
Окраска гемотоксилин-эозином, х 1000.

В толще мозгового слоя отложения рыхлой сетчатой массы, напоминающей фибрин, также без четких границ. Встречаются зоны атрофии дольки и разрастание жировой ткани. Междольковые септы не определяются.

В результате исследования тимуса юношеского возраста г. Чолпон-Ата выявлено, что размеры в разных частях тимуса почти одинаковые. ДИ продольных размеров правой доли колеблется от 5,7 см до 3,2 см (Ме - $7,2 \pm 0,07$ см), левой доли – от 6,1 см до 6,8 см (Ме – $6,5 \pm 0,04$ см). ДИ поперечных размеров правой доли колеблется от 2,8 см до 3,7 (Ме – $2,9 \pm 0,01$ см), левой – от 2,5 см до 3,9 см (в среднем – $3,5 \pm 0,04$ см). Ме толщины правой доли равно – $2,2 \pm 0,01$ см, левой доли – $2,1 \pm 0,05$ см. Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Ме) на $2,0 \pm 0,03$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Ме) на $2,2 \pm 0,04$ см, слева в среднем (Ме) на $2,3 \pm 0,05$ см.

Клеточный состав мозгового слоя разнообразен, встречаются более крупные светлые эпителиоподобные и ретикулярные клетки, а также макрофаги (рисунок 3.2.43, 3.2.44).

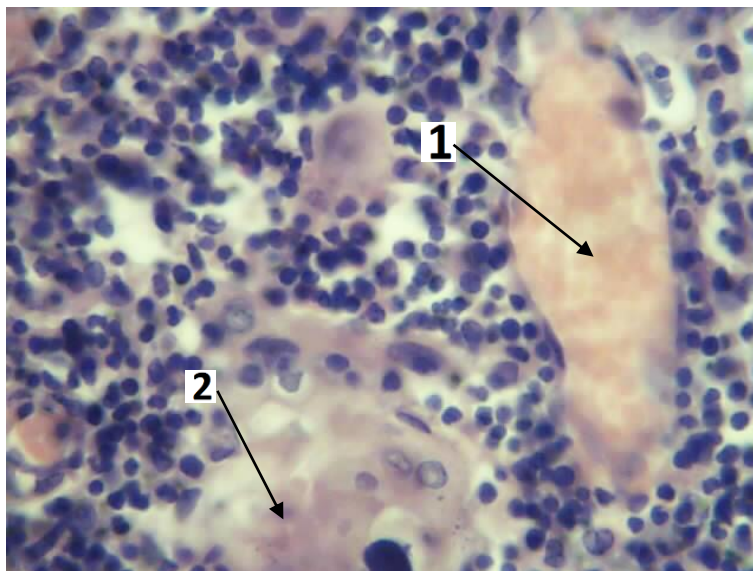


Рисунок 3.2.43 – Уменьшение площади мозгового слоя. Тимуса юношеского возраста, г. Чолпон-Ата. 1 - полнокровные внутридольковые капилляры со сладж-феноменом, 2 - фрагменты телец Гассалья. Окраска гематоксилин-эозином, х 380.

Выражены внутридольковые перегородки, в толще которых пролегают полнокровные кровеносные сосуды. Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества доли тимуса в юношеском возрасте г. Чолпон-Аты проявляется снижением лимфобластов. Имеет место уменьшение площади мозгового слоя, в мозговом слое эпителиоидные клетки, макрофаги. В некоторых долях мозговое вещество не выражено.

В корковой зоне клеточный состав представлен, в основном, лимфоидными элементами, в некоторых из них обнаруживаются митозы и тельца Гассала. Мозговой слой состоит также из лимфоидных элементов, расположенных рыхло, среди них встречаются эпителиальные, ретикулярные клетки, макрофаги. Уменьшение площади мозгового слоя; в мозговом слое эпителиоидные клетки, макрофаги.

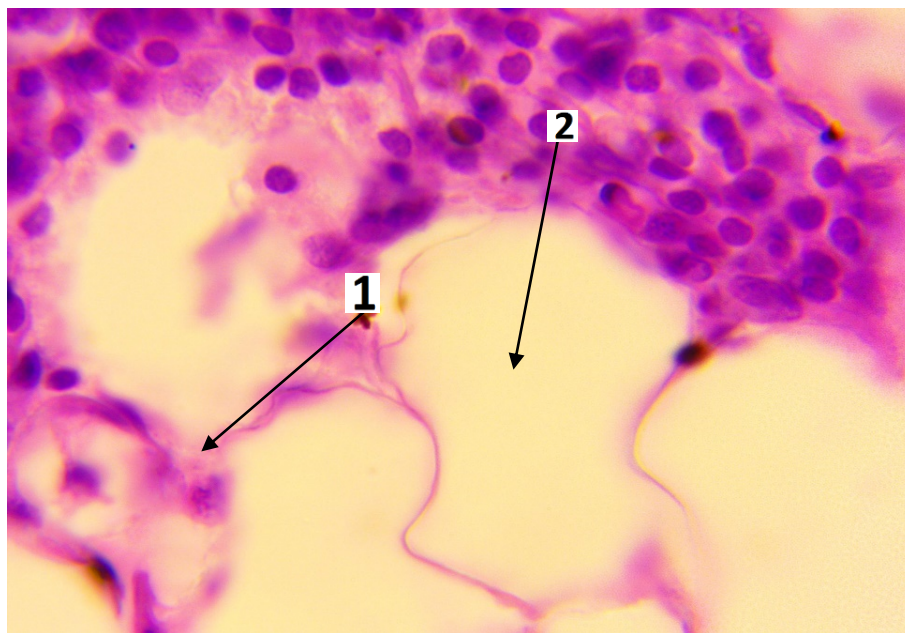


Рисунок 3.2.44 – Тимус юношеского возраста г. Чолпон-Ата. 1 - атрофия железы, 2 - замещение жировой тканью. Окраска гематоксилин-эозином.

Увеличение x 1000.

ДИ продольных размеров правой доли тимуса юношеского возраста г. Нарын колеблются от 5,6 см до 8,9 см (Ме – $7,9 \pm 0,05$ см) левой доли – от 5,7 см до 7,0 см (Ме – $6,9 \pm 0,04$ см). ДИ поперечных размеров правой доли

колеблется от 2,2 см до 2,8 см (Ме – $3,1 \pm 0,01$ см) левой - от 2,0 см до 4,0 см (Ме – $4,0 \pm 0,07$ см). ДИ толщины правой доли колеблется от 1,8 до 4,2 см (Ме – $3,02 \pm 0,02$ см), левой доли от 1,5 см до $\pm 1,9$ см (Ме – $4,0 \pm 0,03$ см). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Ме) на $2,0 \pm 0,06$ см выше её. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Ме) на $1,9 \pm 0,09$ см, слева в среднем (Ме) на $2,0 \pm 0,01$ см.

Корковый слой построен из плотно расположенных лимфоидных клеток, строма коркового слоя умеренно усилена. Мозговой слой в некоторых дольках значительно шире, клеточный состав разнообразный. Встречаются и крупные тельца, в отдельных из них, видны отложения солей извести - петрификация.

На препаратах видны макрофаги, ретикулярные клетки (рисунок 3.2.45, 3.2.46).

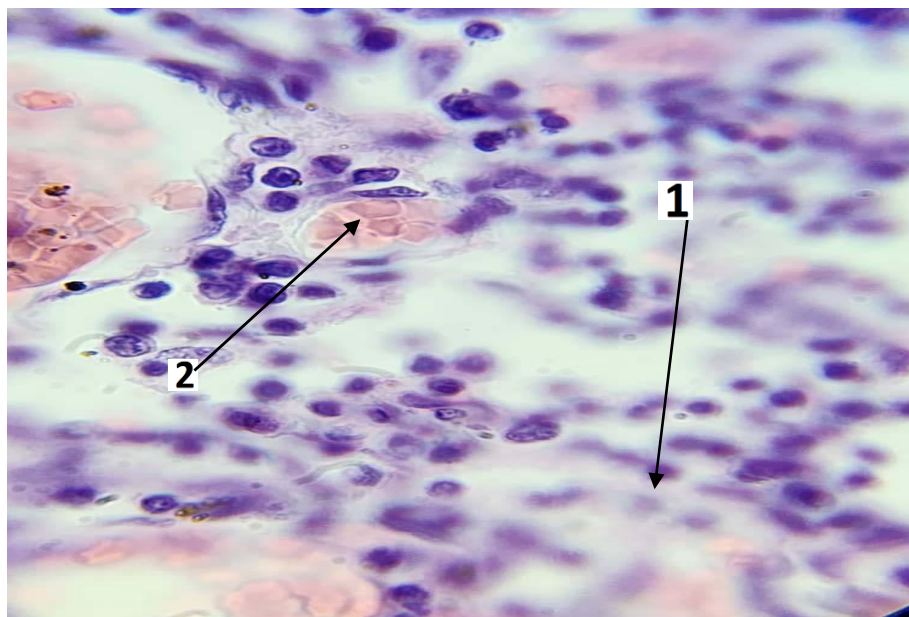


Рисунок 3.2.45 – Тимус юношеского возраста г. Нарын. 1 - атрофия железы, 2 - полнокровные сосуды. Окраска гематоксилин-эозином, х 400.

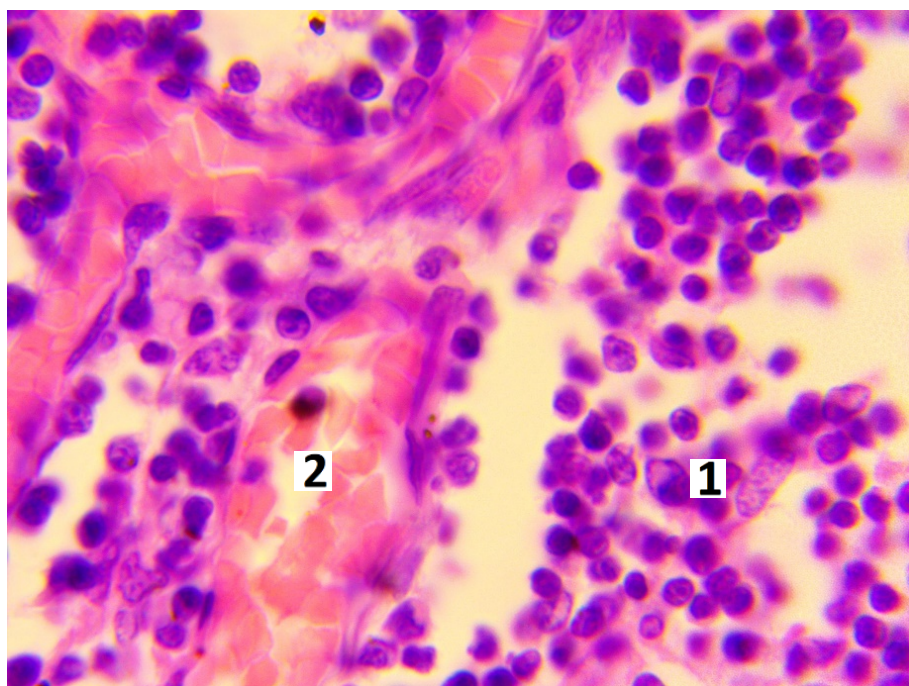


Рисунок 3.2.46 – Тимус юношеского возраста, г. Нарын. 1 - эпителиальные клетки. 2- полноервные сосуды. Окраска гематоксилин-эозином, х 1000.

Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса в юношеском возрасте по сравнению с предыдущими группами изменилась. В юношеском возрасте г. Кара-Балта отмечается тенденция к увеличению в корковом веществе тимуса макрофагов и, в меньшей степени, телец Гассалья (таблица 3.2.7).

Таблица 3.2.7 – Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса в юношеском возрасте

Клеточные популяции	г. Бишкек	г. Кара-Балта	г. Чолпон-Ата	г.Нарын
	М± m	М± m	М± m	М± m
Лимфобласты	15,9±1,8	6,6±1,9	16,1±1,6	8,2±1,2
Средние лимфоциты	19,2±1,2	37,1±4,2*	16,5±1,7	7,7±1,8 ⁺
Малые лимфоциты	123,2±14,8	85,7±9,9*	135,7±14,5* ⁺	122,4±13,2 ⁺
Апоптозные тела	84,2±1,7	124,5±1,4	95,9±3,6	106±2,2
Митозы	16,5±1,5	5,5±1,3	10,2±0,2	18,3±0,9 ⁺
Макрофаги	5,3±0,9	6,3±0,7	3,6±0,8* ⁺	3,2±0,8 ⁺
Тельца Гассалья	7,7±0,6	9,3±1,0	3,3±0,8* ⁺	3,0±0,6* ⁺

Общее количество клеток	297±22,5	345±20,4*	255,3±23,2 ⁺	242,6±20,7 ⁺
Стереометрическая характеристика тимуса подростковый возраст (M±m) в %				
Корковые вещество	44,8±3,6	36,2±3,3 *	50,1±2,0	34,9±2,2 ⁺
Мозговые вещество	18,3±0,4	21,4±1,6	28,3±2,2	25,1±1,6 ⁺
ВПП			3,1±0,6* ⁺	2,5±0,4* ⁺
Междольковые септы			4,3±1,1 ⁺	3,9±1,0* ⁺

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

⁺ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

В юношеском возрасте (I, III, IV группах) тимус значительно уменьшен, желтоватый, обусловленный обилием твердой ткани. Орган представлен дольками жировой ткани, остатки лимфоидной ткани практически не производятся. Корковое вещество полностью отсутствует, остаточные элементы лимфоидной ткани присутствуют только в виде небольших островков в капсулах.

Мозговое вещество полностью превратилось в прочную ткань. Единичные участки мозгового вещества можно отнести в центральных областях долек. Соединительная ткань преобладает в междольковых перегородках. Утолщенные соединительнотканые прослойки активно замещают лимфоидные структуры. Тельца Гассала – крупные, плотные, вызывают кератинизацию и кальцификацию.

Лимфоциты практически полностью отсутствуют. Эпителиальные клетки остаются в единичных количествах, без функциональной активности. Макрофаги и дендритные клетки – практически отсутствуют. Жировая ткань заполняет весь орган, замещая лимфоидные структуры.

Как уже отмечалось, к 14-21 годам, у обследованных г. Кара-Балта в корковом веществе тимуса выраженные фрагментации, при этом волокна соединительной ткани разделены полосками жировой ткани, которые проникают в мозговое вещество. Сосуды расширены и полнокровны. В результате происходит, как бы отделение мозгового вещества от коркового.

Таким образом, под действием половых гормонов (андрогенов и эстрогенов) и кортикостероидов завершаются инволюционные процессы. Иммунная система

становится полностью автономной, тимус более не вмешивается в процессы иммунной регуляции.

Установлено, что тимус 1-го зрелого возраста (г. Бишкек) серо-желтоватого цвета. ДИ продольных размеров правой доли составляет от 10,0 до 13,0 см (Ме – $12,0 \pm 0,1$ см), левой доли – от 9,0 см до 12,0 см (Ме – $11,2 \pm 0,2$ см). ДИ поперечных размеров правой доли колеблется от 1,3 см до 1,7 см (Ме – $1,6 \pm 0,1$ см), левой – от 1,8 см до 2,4 см (Ме – $2,9 \pm 0,05$ см). ДИ толщины правой доли колеблется от 0,6 до 2,1 см (Ме = $1,7 \pm 0,002$), левой доли Ме = $0,8 \pm 0,006$ см. Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Ме) на $0,8 \pm 0,005$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Ме) на $1,9 \pm 0,01$ см, слева в среднем (Ме) – $2,2 \pm 0,01$ см.

У лиц 1-го зрелого возраста г. Бишкек вилочковая железа нечетко разделена прослойками соединительной ткани, развитием жировой ткани, явлениями атрофии (рисунок 3.2.47, 3.2.48).

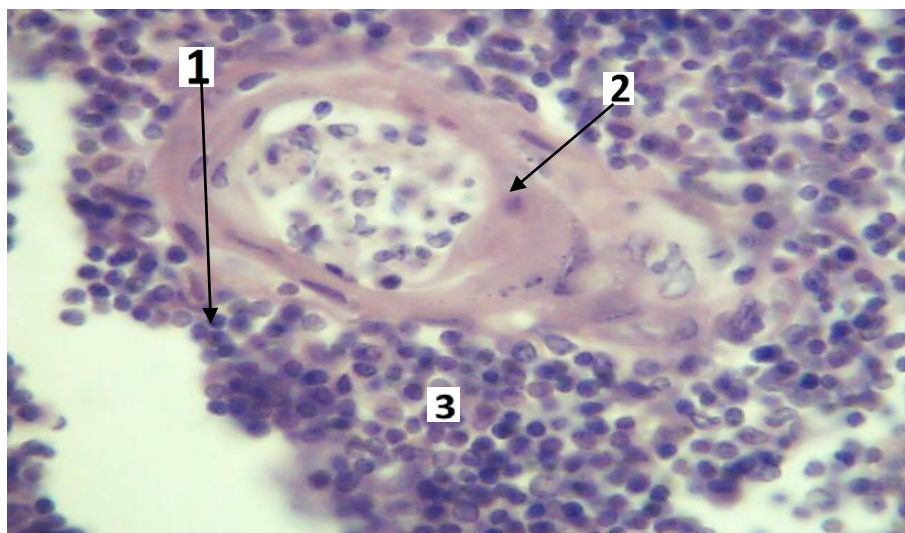


Рисунок 3.2.47 – Мозговое вещество тимуса первого зрелого возраста, г. Бишкек. 1 - атрофия железы. 2 - тельца Гассалья с обломками клеток, 3 - лимфоидные клетки. Окраска гематоксилин-эозином, х 380.

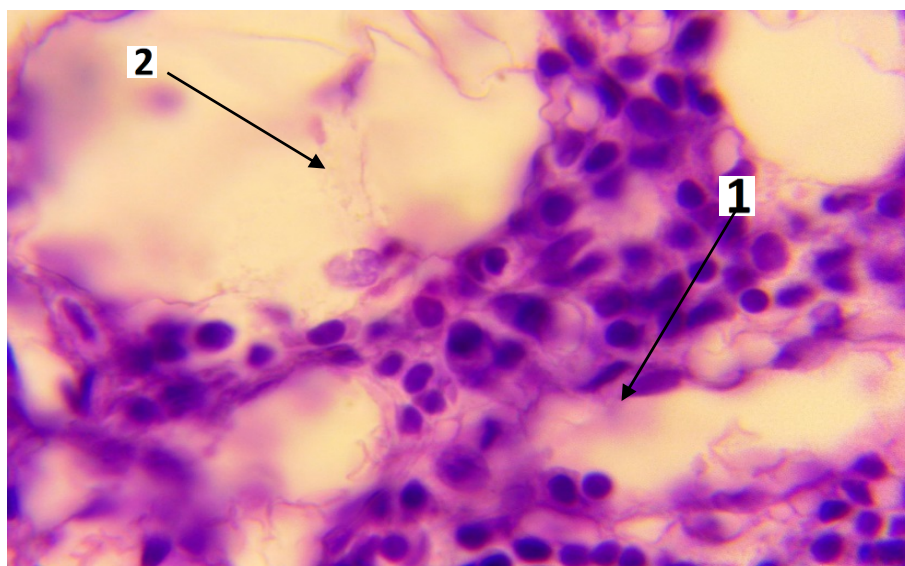


Рисунок 3.2.48 – Тимус первого зрелого возраста, г. Бишкек. 1- атрофия железы, 2 - замещение жировой тканью. Окраска гематоксилин-эозином, х 400.

У лиц 1-го зрелого возраста г. Кара-Балта установлено, что ДИ продольных размеров правой доли колеблется от 10,01 см до 12,0 см (в среднем $- 11,3 \pm 0,04$ см), левой доли – от 9,0 см до 11,0 см (в среднем $10,2 \pm 0,05$ см). ДИ поперечных размеров правой доли в рамках от 1,4 см до 1,7 см в среднем $1,6 \pm 0,02$ см), левой - от 0,2 см до 0,9 (Ме $- 0,8 \pm 0,06$ см). ДИ толщины правой доли составляет от 0,2 см до 0,9 см (Ме $0,7 \pm 0,04$ см), левой доли 0,2 см до 0,9 см (Ме $- 0,5 \pm 0,002$ см). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Ме) на $0,6 \pm 0,001$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины в среднем (Ме) на $1,8 \pm 0,05$ см, слева в среднем (Ме) на $2,1 \pm 0,03$ см.

Внутридольковые периваскулярные пространства и междольковые септы отсутствуют. Часто встречаются атрофические дольки (рисунок 3.2.49).

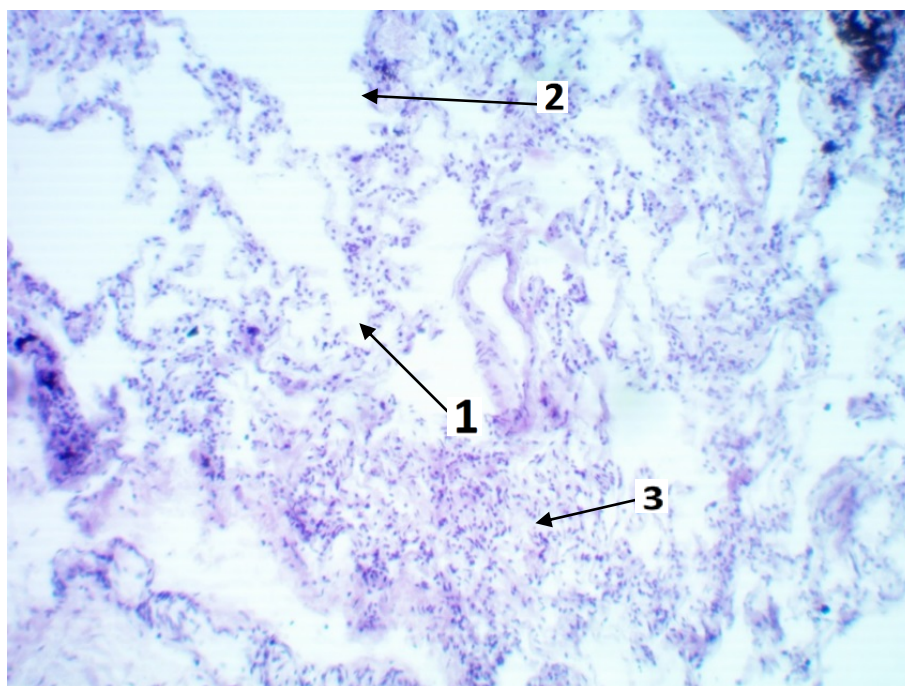


Рисунок 3.2.49 – Тимус первого зрелого возраста, г. Кара-Балта. 1 - атрофия дольки, 2 - замещение жировой тканью, 3 - небольшие островки лимфоидных скоплений и единичные лимфоциты. Окраска гемотоксилин-эозином, х 400.

В группе 1-го зрелого возраста г. Чолпон-Ата выявлено, что ДИ продольных размеров правой доли колеблется от 11,01 см до 10,0 см (Ме – $9,1 \pm 0,03$ см), левой доли – от 10,0 см до 11,0 см (Ме – $10,2 \pm 0,04$ см). ДИ поперечных размеров правой доли составляет от $1,3 \pm 1,7$ (Ме – $1,5 \pm 0,06$ см), левой - от 1,8 см до 2,4 см (Ме – $2,1 \pm 0,03$ см). ДИ толщины правой доли в пределах от 0,4 см до 0,9 см (Ме – $0,7 \pm 0,03$ см), левой доли в среднем (Ме) – $0,7 \pm 0,01$ см. Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины или в среднем (Ме) – на $0,75 \pm 0,005$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Ме) на $1,8 \pm 0,06$ см, слева в среднем (Ме) - на $2,2 \pm 0,09$ см.

Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса 1-го зрелого возраста г. Чолпон-Ата проявляется снижением показателей лимфобластов, митозов, числа апоптозных тел. Значительно реже выделяются тельца Гассалья и макрофаги. Внутривольковое

периваскулярное пространство и междольковые септы не выражены. Кортикальное вещество составляет $24,4 \pm 0,2$, мозговое вещество - $5,1 \pm 0,3$. Встречается картина атрофии долек и зоны жировой клетчатки, явления «сладж-феномена» (рисунок 3.2.50).

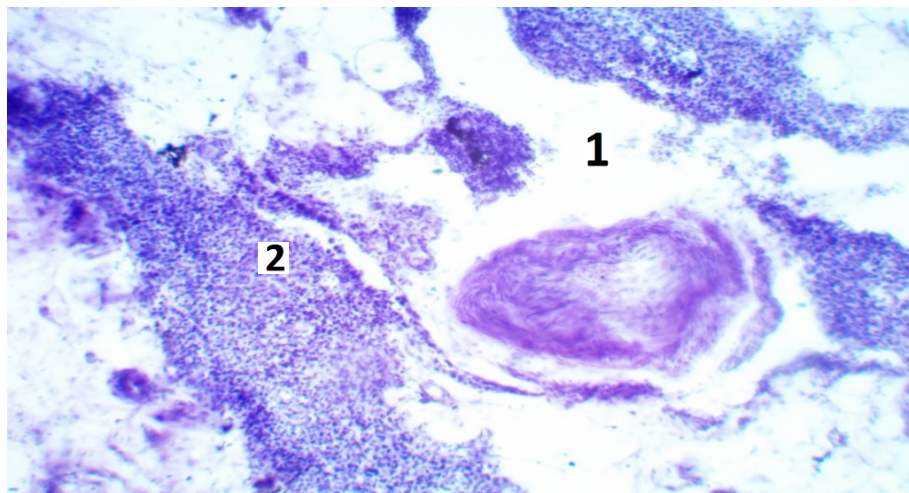


Рисунок 3.2.50 – Тимус первого зрелого возраста, г. Чолпон-Ата. 1- атрофия дольки тимуса, 2 - однородность клеточного состава - преимущественно лимфоциты. Окраска гематоксилин-эозином, х 400.

Исследование тимуса у людей 1-го зрелого возраста г. Нарын показало, что продольные размеры правой доли колеблются от 10,01 см до 10,9 см (Ме – $10,0 \pm 0,03$ см), левой доли – от 11,0 см до 12,0 см (Ме $11,5 \pm 0,7$ см). ДИ поперечных размеров правой доли в пределах от 1,4 см до 1,7 см (Ме – $1,5 \pm 0,7$ см), левой - от 1,9 см до 2,5 см (Ме – $2,2 \pm 0,4$ см). ДИ толщины правой доли составляет от 0,5 до 1,9 см (Ме $1,2 \pm 0,01$), левой доли от 0,4 см до 0,9 см (в среднем – $0,7 \pm 0,08$ см). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Ме) на $0,7 \pm 0,005$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Ме) на $2,1 \pm 0,2$ см, слева в среднем (Ме) на $2,1 \pm 0,4$ см.

Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса 1-го зрелого возраста г. Нарын характеризуется значительным снижением показателей лимфобластов, митозов, апоптозных тел.

Тельца Гассалья и макрофаги не выявляются. Встречаются атрофия долек и зоны жировой клетчатки, явления «сладж-феномен» (рисунок 3.2.51, 3.2.52).

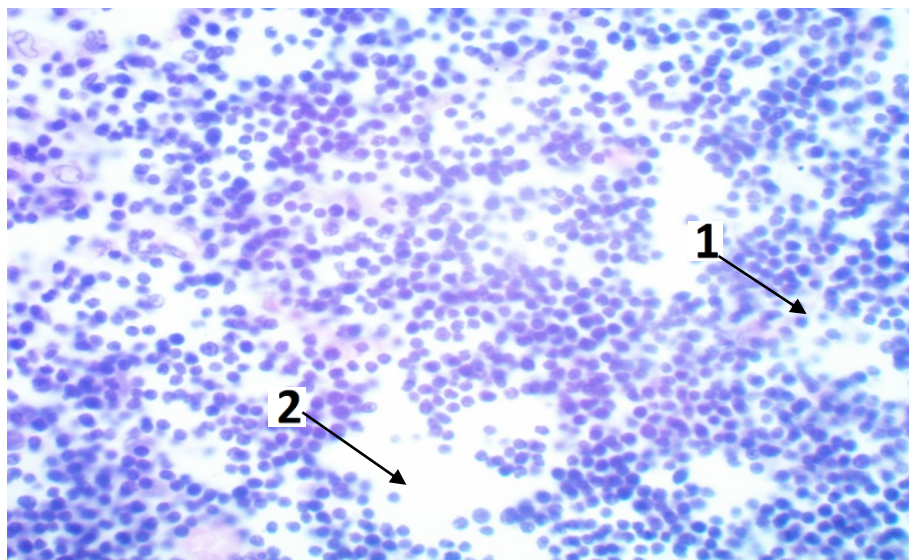


Рисунок 3.2.51 – Тимус первого зрелого возраста, г. Нарын. 1-Атрофия дольки, истончение коркового слоя. 2- Разрастание жировой ткани. Окраска гемотоксилин-эозином, х 400.

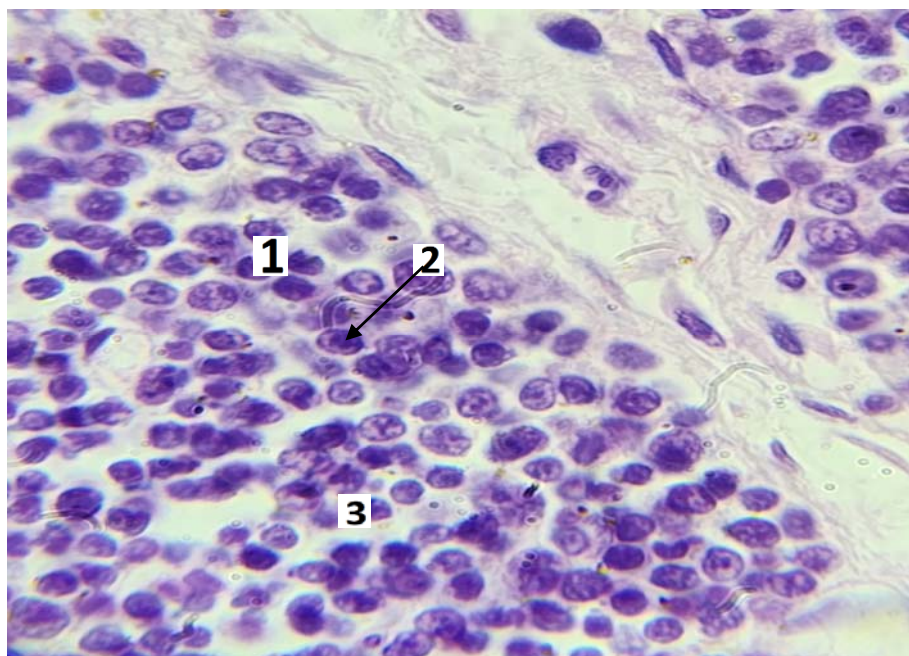


Рисунок 3.2.52 – Тимус первого зрелого возраста, г. Нарын. 1 - клеточный состав преимущественно эпителиальные клетки, 2 – макрофаги, 3 - малые лимфоциты. Окраска гемотоксилин-эозином, х 1000.

Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса 1-го зрелого возраста г. Бишкек характеризуется редко встречающимися тельцами Гассалья и макрофагами. Внутريدольковые периваскулярные пространства и междольковые септы мало выражены. Площадь коркового вещества уменьшена - всего составляет $21,7 \pm 0,6$. Встречаются зоны атрофии долек и развитие жировой клетчатки. У лиц 1-го зрелого возраста г. Бишкек вилочковая железа нечетко разделена прослойками соединительной ткани (таблица 3.2.8).

Таблица 3.2.8 – Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса в первом зрелом возрасте

Клеточные популяции	г. Бишкек	г. Кара-Балта	г. Чолпон-Ата	г.Нарын
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
Лимфобласты	$10,1 \pm 0,5$	$5,9 \pm 0,7$	$15,6 \pm 0,9$	$7,2 \pm 0,8$
Средние лимфоциты	$16,9 \pm 1,7$	$28,3 \pm 1,4$	$14,4 \pm 1,8$	$25,6 \pm 1,8$
Малые лимфоциты	$103,0 \pm 6,8$	$154,1 \pm 14,1^*$	$95,7 \pm 5,6^+$	$91,7 \pm 5,9^+$
Апоптозные тела	$32,1 \pm 1,1$	$33,4 \pm 0,4$	$27,7 \pm 0,7^{*+}$	$27,7 \pm 1,1^{*+}$
Митозы	$14,9 \pm 0,3$	$49,9 \pm 0,4^*$	$10,7 \pm 0,2^+$	$10,4 \pm 0,5^{*+}$
Макрофаги	-	-	-	-
Тельца Гассалья	-	-	-	-
Общее количество клеток	$196 \pm 10,4$	$154,8 \pm 17^*$	$181,1 \pm 9,2^+$	$108,9 \pm 10,1^+$
Стереометрическая характеристика тимуса первый зрелый возраст ($M \pm m$) в %				
Корковое вещество	$21,7 \pm 0,6$	$23,9 \pm 0,3$	$24,4 \pm 0,2$	$21,5 \pm 0,4$
Мозговые вещество	$5,7 \pm 0,3$	$4,5 \pm 1,1$	$5,1 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,2$
ВПП	-	-	-	$1,3 \pm 0,1$
Междольковые септы	-	-	-	$1,4 \pm 0,1$

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

⁺ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Количество клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса 1-го зрелого возраста г. Кара-Балта проявляется почти полным отсутствием лимфобластов. В отличие от г. Бишкек и от предыдущей возрастной группы тельца Гассалья и макрофаги перестали выявляться. Внутридолевые периваскулярные пространства и междольковые септы отсутствуют. Корковое вещество составляет всего $23,9 \pm 0,3$, а мозговое вещество - $4,5 \pm 0,2$. Часто встречаются атрофические дольки.

Таким образом, инволюционный процесс имеет место во всех группах, но наиболее выражен в г. Кара-Балта и, несколько меньше, в г. Нарын.

Во 2-м зрелом возрасте (г. Бишкек) тимус серо-желтоватого цвета. ДИ продольных размеров правой доли колеблется от 10,8 см до 12,0 см (Ме – $11,1 \pm 0,03$ см), левой доли – от 9,0 см до 12,0 см (Ме - $10,5 \pm 0,07$ см). ДИ поперечных размеров правой доли в пределах от 1,4 см до 1,7 см (Ме - $1,5 \pm 0,06$ см), левой - от 1,9 см до 2,4 см (Ме – $2,1 \pm 0,03$ см). ДИ толщины правой доли в диапазоне от 0,4 см до 1,0 см (Ме – $0,7 \pm 0,001$ см), левой доли от 0,2 см до 0,9 см (Ме – $0,7 \pm 0,001$ см). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Ме) на $0,8 \pm 0,001$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины в среднем (Ме) на $2,0 \pm 0,003$ см, слева в среднем (Ме) на $2,1 \pm 0,04$ см.

Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса 2-го зрелого возраста г. Бишкек отмечается снижением всех клеток. При этом, макрофаги, тельца Гассалья, внутридолевые периваскулярное пространство и междольковые септы не выражены. Встречаются участки атрофии долек и увеличения зон жировой клетчатки (рисунок 3.2.53, 3.2.54).

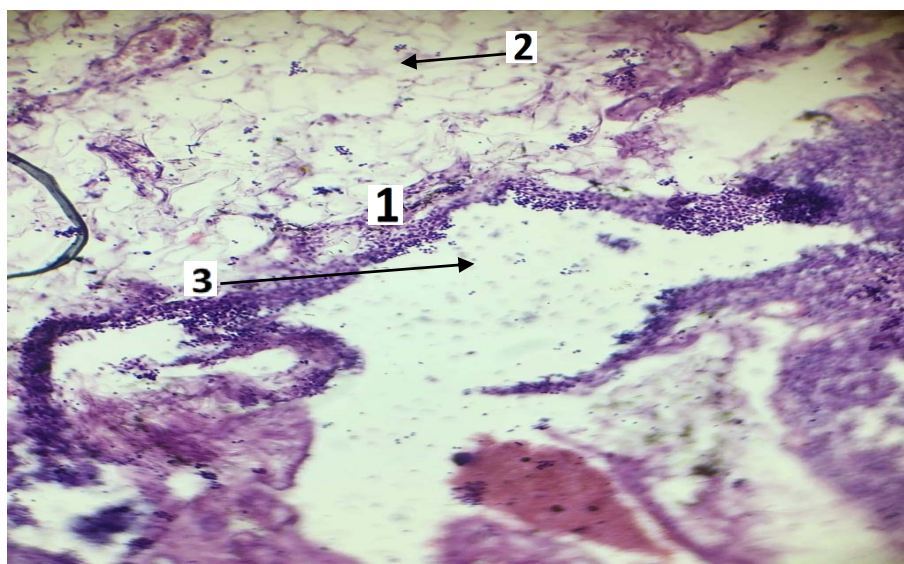


Рисунок 3.2.53 – Тимус второго зрелого возраста г. Бишкек. 1 - выраженное усиление соединительнотканного каркаса, 2 - атрофия дольки, истончение коркового слоя, 3 - разрастание жировой ткани. Окраска гематоксилин-эозином, х 400.

Тимус во 2-м зрелом возрасте г. Кара-Балта серо-желтоватого цвета. ДИ продольных размеров правой доли составляет от 11,8 см до 12,0 см (Ме – $11,0 \pm 0,003$ см), левой доли – от 9,0 см до 12,0 см (Ме - $9,0 \pm 0,004$ см). ДИ поперечных размеров правой доли в районе от 1,4 см до 1,7 см (Ме - $1,3 \pm 0,06$ см), левой - от 1,9 см до 2,4 см ($0,7 \pm 0,001$ см). ДИ толщины правой доли колеблется от 0,4 см до 1,0 см (Ме - $0,8 \pm 0,009$ см), левой доли равен – $0,5 \pm 0,001$ см. Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Ме) на $0,8 \pm 0,007$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины в среднем (Ме) на – $1,9 \pm 0,003$ см, слева в среднем на $2,1 \pm 0,001$ см.

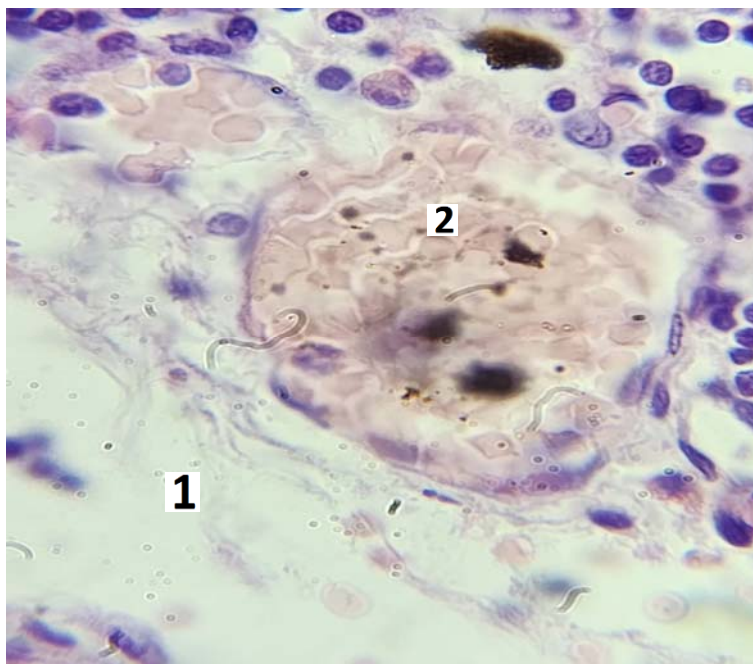


Рисунок 3.2.54 – Тимус второго зрелого возраста г. Бишкек. 1 - атрофия, уменьшение размеров дольки, 2 - тельца Гассалья больших размеров, врастание соединительнотканых волокон. Окраска гематоксилин-эозином, х 1000.

Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса 2-го зрелого возраста г. Кара-Балта характеризуются снижением числа клеток. Тельца Гассалья и макрофаги не выявляются. В этой же группе впервые отмечено, что внутридольковое периваскулярное пространство и междольковые септы отсутствуют. Кортиковое вещество составляет $18,8 \pm 0,3$ (рисунок 3.2.55, 3.2.56).

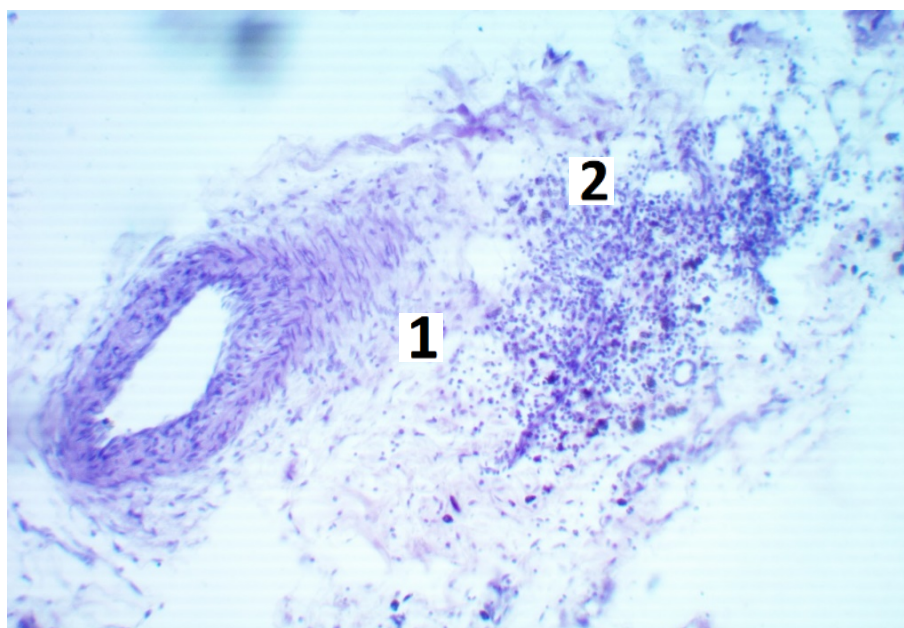


Рисунок 3.2.55 – Тимус второго зрелого возраста, г. Кара-Балта. 1- атрофия железы, 2 - островки лимфоидной ткани среди соединительной ткани. Окраска гематоксилин-эозином, х 400.

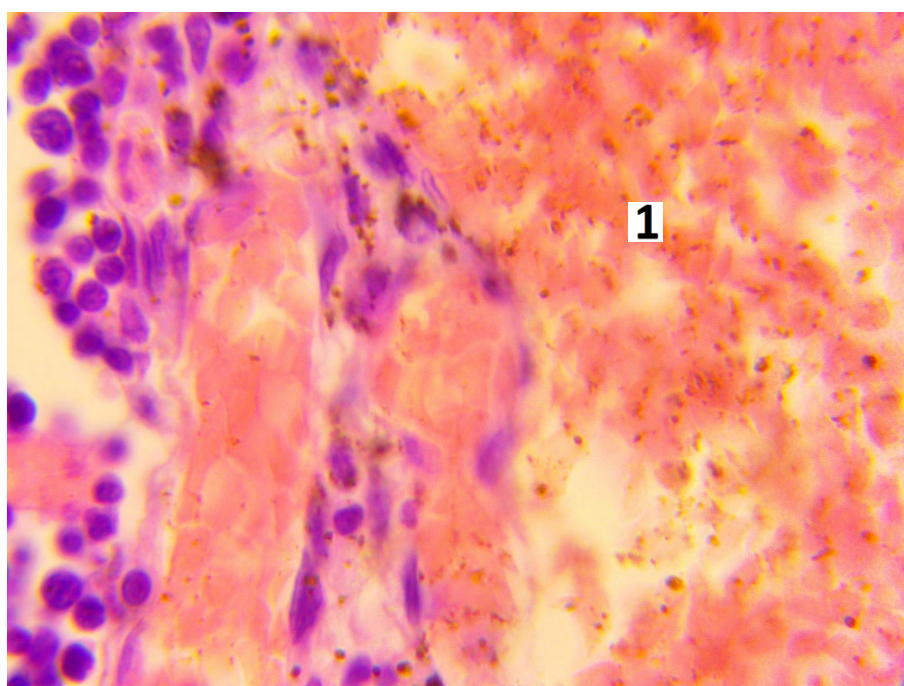


Рисунок 3.2.56 – Тимус второго зрелого возраста, г. Кара-Балта. 1 - кровоизлияния в строму железы. Окраска гематоксилин-эозином, х 1000.

Во втором зрелом возрасте г. Кара-Балта макрофаги, тельца Гассалья, внутридольковое периваскулярное пространство и междольковые септы не определяются. Встречаются значительные зоны атрофии долек и развитие жировой клетчатки.

Во 2-м зрелом возрасте г. Чолпон-Ата тимус серо-желтоватого цвета. Продольные размеры правой доли Находятся в районе от 10,8 см до 11,0 см (Ме – $9,0 \pm 0,03$ см), левой доли – от 8,0 см до 11,0 см (Ме – $9,7 \pm 0,01$ см). ДИ поперечных размеров правой доли колеблется от 1,4 см до 1,8 см (Ме – $1,4 \pm 0,004$ см), левой - от 1,9 см до 2,4 см (Ме – $2,0 \pm 0,01$ см). ДИ толщины правой доли составляет от 0,4 см до 1,0 см (Ме – $0,6 \pm 0,05$ см), левой доли Ме – $0,6 \pm 0,06$ см. Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Ме) на $0,7 \pm 0,04$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Ме) на $2,0 \pm 0,2$ см, слева в среднем (Ме) на $2,2 \pm 0,03$ см.

Динамике клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса 2-го зрелого возраста г. Чолпон-Ата проявляется снижением макрофагов, телец Гассалья, внутридольковое периваскулярное пространство и междольковые септы местами не определяются. Встречаются зоны атрофии долек и жировые включения (риунок 3.2.57).

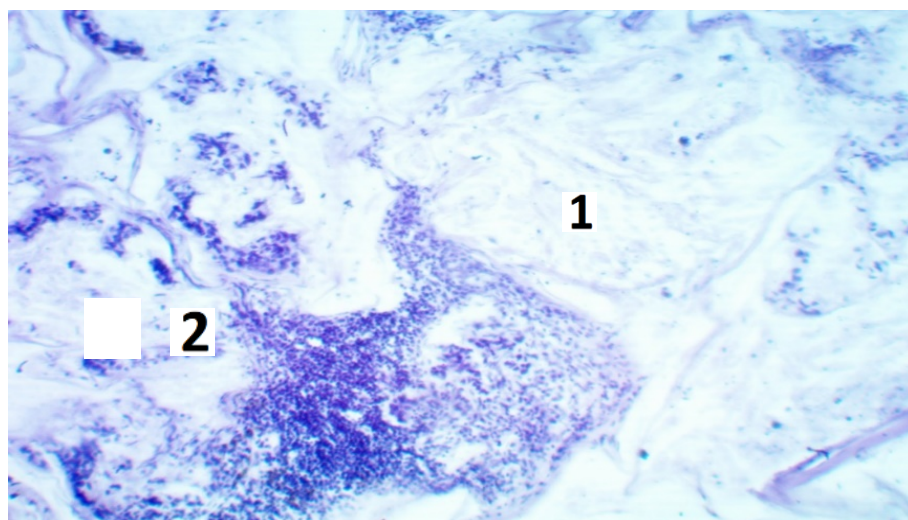


Рисунок 3.2.57 – Тимус второго зрелого возраста, г. Чолпон-Ата. 1 - атрофия дольки, истончение коркового слоя, 2 - разрастание жировой ткани.

Окраска гематоксилин-эозин, х 380.

Тимус 2-го зрелого возраста (г. Нарын) серо-желтоватого цвета. ДИ продольных размеров правой доли составляет от 10,7 см до 11,1 см (Ме – $9,5 \pm$

0,3 см), левой доли – от 9,0 см до 11,0 см ($Me - 10,9 \pm 0,04$ см). ДИ поперечных размеров правой доли колеблется от 1,5 см до 1,8 см ($Me - 1,3 \pm 0,01$ см), левой - от 1,9 см до 2,6 ($Me - 2,0 \pm 0,04$ см). ДИ толщины правой доли в районе от 0,4 см до 1,0 см ($Me - 0,7 \pm 0,03$ см), левой доли в среднем (Me) – $0,6 \pm 0,001$ см. Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Me) на $0,7 \pm 0,009$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Me) на $1,8 \pm 0,06$ см, слева в среднем (Me) на $2,0 \pm 0,2$ см.

Клеточные популяции в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса 2-го зрелого возраста г. Нарын снижены. Макрофаги, тельца Гассалья, внутридольковые периваскулярные пространства и междольковые септы не везде визуализируются. Встречаются атрофия долек и зоны жировой клетчатки, истончение коркового слоя (рисунок 3.2.58).

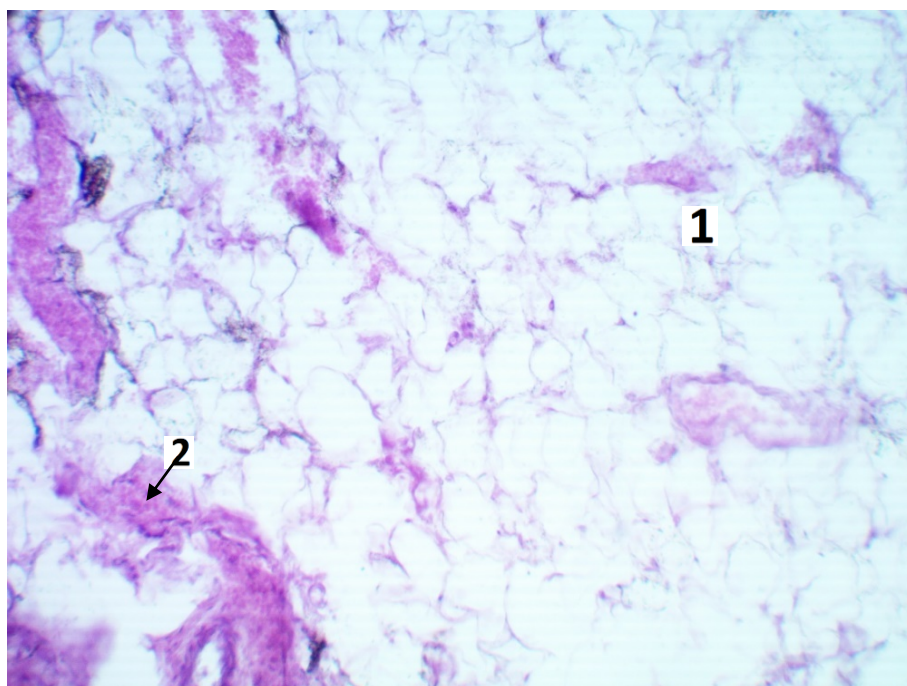


Рисунок 3.2.58 – Тимус второго зрелого возраста, г. Нарын. 1- атрофия дольки, истончение коркового слоя, 2 - небольшие лимфоидные скопление среди жировой клетчатки. Окраска гематоксилин-эозином, х 380.

Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса 2-го зрелого возраста г. Бишкек отмечается снижением всех клеток. При этом, макрофаги, тельца Гассалья, внутридольковые периваскулярное пространство и междольковые септы не выражены. Корковое вещество составляет $18,9 \pm 0,3$. Встречаются участки атрофии долек и увеличения зон жировой клетчатки (таблица 3.2.9).

Таблица 3.2.9 – Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса во втором зрелом возрасте

Клеточные популяции	г. Бишкек	г. Кара-Балта	г. Чолпон-Ата	г.Нарын
	М± m			
Лимфобласты	9,4±0,2	4,6±0,3	13,6±0,2	3,4±0,2
Средние лимфоциты	15,6±0,2	18,8±0,2	12,8±0,4	17,1±0,4
Малые лимфоциты	100,9±7,4	105,9±8,1	92,9±5,6	81,3±5,7
Апоптозные тела	21,3±0,4	21,7±1,0	21,2±0,3	10,1±0,8
Митозы	12,4±0,1	34,4±0,1	9,0±0,2	22,8±0,2
Макрофаги	-	-	-	-
Тельца Гассалья	-	-	-	-
Общее количество клеток	169,6±8,3	90,2±9,7	158,5±6,7	104,7±7,3
Стереометрическая характеристика тимуса во втором зрелом возрасте (М±m) в %				
Корковое вещество	18,9±0,3	20,4±1,3*	18,8±0,3 ⁺	16,7±0,2 ⁺
Мозговые вещество	2,9±0,3	3,7±0,5	2,6±0,3	2,6±0,2
ВПП	-	-	-	-
Междольковые септы	-	-	-	-

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

⁺ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса 2-го зрелого возраста г. Кара-Балта характеризуются снижением числа клеток. Тельца Гассалья и макрофаги не выявляются. В этой же группе впервые отмечено, что внутридольковое периваскулярное

пространство и междольковые септы отсутствуют. Кorkовое вещество составляет $16,7 \pm 0,3$.

Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества доли тимуса во втором зрелом возрасте характеризуется тенденцией к сглаживанию показателей для всех групп.

У лиц пожилого возраста г. Бишкек продольные размеры правой доли стали составлять от 10,0 см до 12,0 см ($Me - 10,5 \pm 0,02$ см), левой доли – от 10,0 см до 14,0 см ($Me - 9,5 \pm 0,4$ см). ДИ поперечных размеров правой доли оказались в районе от 1,4 см до 1,8 см ($Me - 1,4 \pm 0,01$ см), левой - от 1,8 см до 2,4 см ($Me - 2,0 \pm 0,07$ см). ДИ толщины правой доли находится в диапазоне от 0,3 см до 1,0 см ($Me - 0,65 \pm 0,002$ см), левой доли - $0,6 \pm 0,07$ см. Верхняя граница вилочковой железы располагается на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Me) на $0,6 \pm 0,05$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Me) на $1,3 \pm 0,007$ см, слева в среднем (Me) на $2,1 \pm 0,04$ см.

У пожилых лиц г. Бишкек вилочковая железа приобретает неоднородное строение вследствие возрастной инволюции. В пожилом возрасте апоптозные тела, митозы макрофаги, тельца Гассалья, внутридольковые периваскулярное пространство и междольковые септы не выражены. У пожилых падает число лимфоцитов и другие клетки в тимусе. В паренхиме преобладает жировая ткань вместе с соединительной тканью. В пожилом возрасте железа большей частью представлена жировой тканью и тонкими, беспорядочно разбросанными тяжами паренхимы (рисунок 3.2.59). Сосудистая сеть представлена крупнокалиберными артериями и венами.

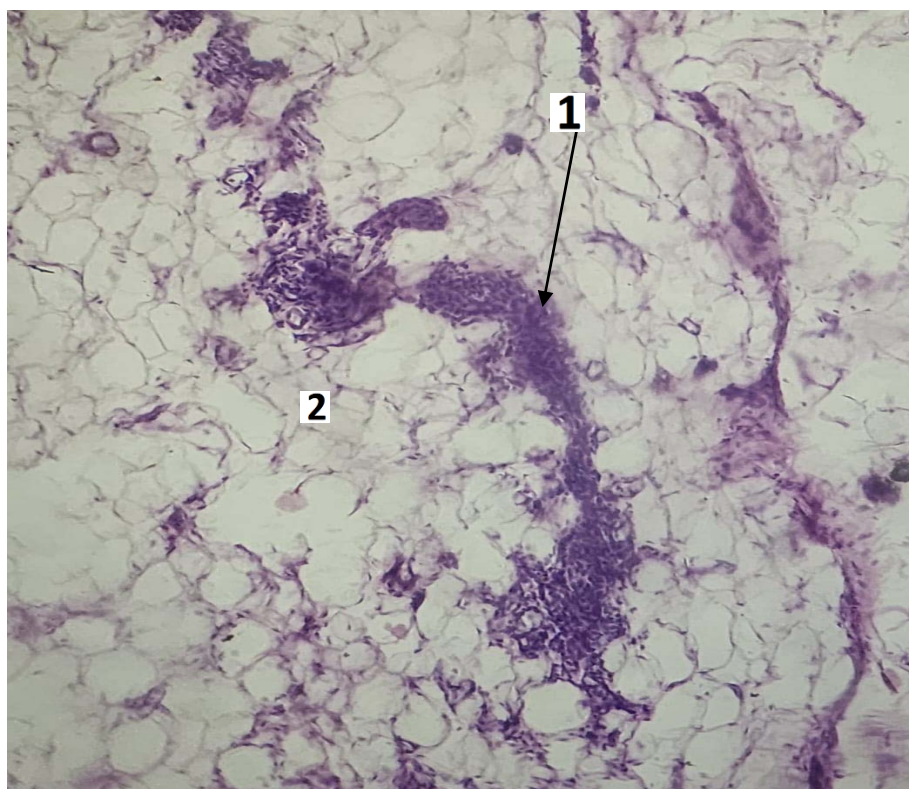


Рисунок 3.2.59 – Тимус пожилого возраста г. Бишкек. 1 - атрофия дольки, 2 - лимфоидные скопление среди жировой ткани. Окраска гематоксилин-эозином, х 380.

В пожилом возрасте (г. Кара-Балта) ДИ продольных размеров правой доли составил от 8,0 см до 14,8 см (Ме - $9,5 \pm 0,04$ см), левой доли – от 10,1 см до 14,0 см (Ме – $8,9 \pm 0,03$ см). ДИ поперечных размеров правой доли был в районе от 1,3 см до 1,6 см (в среднем - $1,2 \pm 0,07$ см), левой - от 1,8 см до 2,4 см (Ме – $2,4 \pm 0,01$ см). ДИ толщины правой доли колеблется от 0,3 до 0,9 см (Ме - $0,7 \pm 0,04$ см), левой доли в среднем (Ме) $0,5 \pm 0,002$ см. Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Ме) на $0,6 \pm 0,009$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Ме) на $1,3 \pm 0,002$ см, слева в среднем (Ме) на $2,1 \pm 0,004$ см, У пожилых лиц г. Кара-Балта железа приобретает более выраженное неоднородное строение, чем в г. Бишкек, вследствие возрастной инволюции (рисунок 3.2.60). В этой группе, также как и в других, апоптозные тела, митозы

макрофаги, тельца Гассалья, внутридольковое периваскулярное пространство и междольковые септы не определяются.

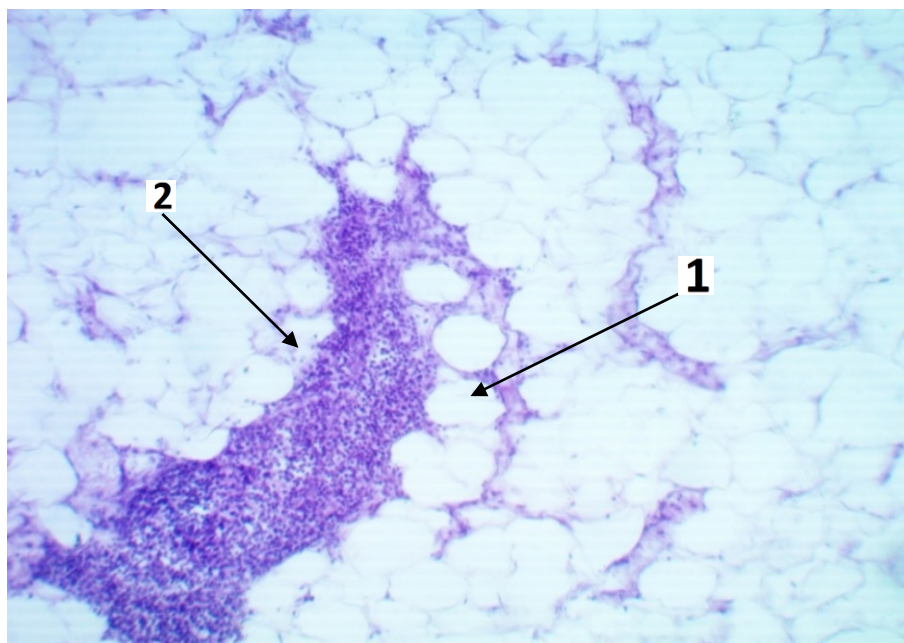


Рисунок 3.2.60 – Тимус пожилого возраста г. Кара-Балта. 1 - атрофия дольки, истончение коркового слоя, 2 - разрастание жировой ткани.

Окраска гематоксилин-эозином, х 380.

В пожилом возрасте (г. Кара-Балта) падает число лимфоцитов и других клеток в тимусе. В паренхиме преобладает в основном жировая ткань вместе с соединительной тканью. Таким образом, у пожилых железа приобретает неоднородное строение вследствие возрастной инволюции.

У пожилых г. Чолпон-Ата ДИ продольных размеров правой доли колеблется от 8,2 см до 18,0 см (Ме - $8,9 \pm 0,6$ см), левой доли – от 8,9 см до 14,1 см (Ме – $9,5 \pm 0,2$ см). ДИ поперечных размеров правой доли составляет от 1,3 см до 1,9 см (Ме - $1,3 \pm 0,02$ см), левой - от 1,8 см до 2,5 см (Ме – $1,9 \pm 0,03$ см). ДИ толщины правой доли колеблется от 0,4 см до 1,0 см (Ме - $0,65 \pm 0,001$ см), левой доли в среднем (Ме) - $0,5 \pm 0,07$ см. Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Ме) на $0,6 \pm 0,04$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины в среднем (Ме) на $1,3 \pm 0,05$ см, слева в среднем (Ме) на $2,1 \pm 0,005$.

У пожилых лиц г. Чолпон-Ата железа приобретает неоднородное строение вследствие возрастной инволюции. Очень редко встречаются апоптозные тела, митозы макрофаги, тельца Гассалья, внутридольковое периваскулярное пространство и междольковые септы. Кортикальное вещество всего составляет $18,4 \pm 0,1$, а мозговое вещество - $2,7 \pm 0,3$. В паренхиме преобладает жировая ткань вместе с соединительной тканью. В этот период доли уменьшаются до узких тяжей и полос (рисунок. 3.2.61).



Рисунок 3.2.61 – Тимус пожилого возраста (г. Чолпон-Ата). 1 - атрофия доли, истончение коркового слоя, 2 – макрофаги, 3 - эпителиальные клетки.

Окраска гематоксилин-эозином, х 1000.

У пожилых г. Нарын ДИ продольных размеров правой доли колеблется от 8,9 см до 14,7 см (Ме - $9,0 \pm 1,2$ см), левой доли – от 10,2 см до 19,0 см (Ме – $10,0 \pm 0,9$ см). ДИ поперечных размеров правой доли колеблется от 1,4 см до 1,8 см (Ме - $1,2 \pm 0,01$ см), левой - Ме $2,0 \pm 0,04$ см. Толщина правой доли составляет - $0,65 \pm 0,002$ см, левой доли - $0,6 \pm 0,001$ см. Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Ме) на $0,6 \pm 0,009$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины:

справа в среднем (Me) на $1,3 \pm 0,2$ см, слева в среднем (Me) на $2,1 \pm 0,03$. Тимус пожилого возраста г. Нарын также приобретает неоднородное строение вследствие возрастной инволюции (рисунок 3.2.62).

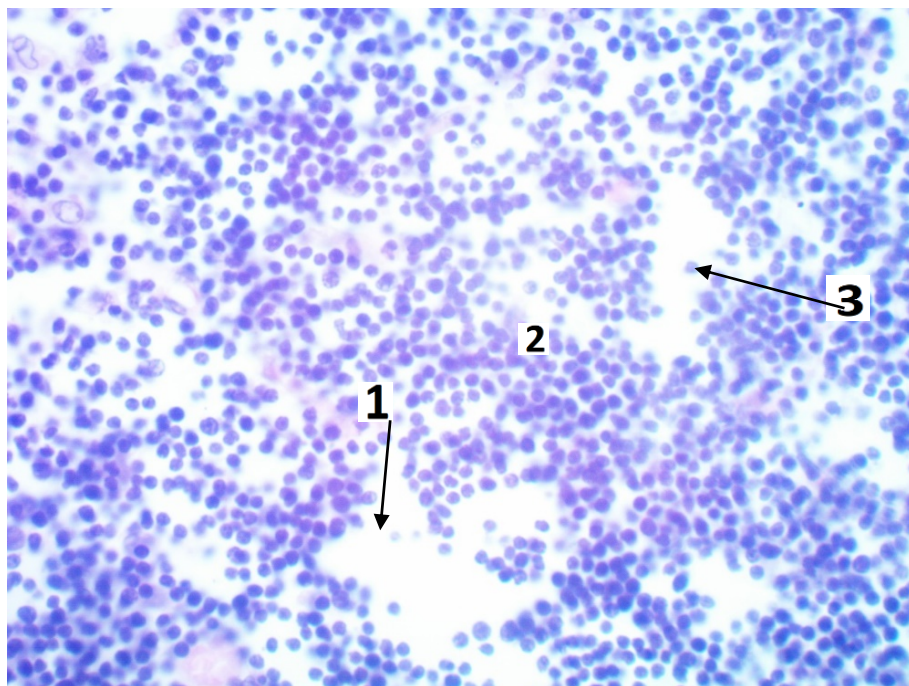


Рисунок 3.2.62 – Тимус пожилого возраста г. Нарын. 1- атрофия дольки, истончение коркового слоя, 2 - лимфоидные клетки, 3 - разрастание жировой ткани. Окраска гемотоксилин-эозином, х 200.

В пожилом возрасте апоптозные тела, митозы макрофаги, тельца Гассалья, внутридольковые периваскулярное пространство и междольковые септы определяются не часто. Кортиковое вещество составляет всего $18,7 \pm 0,2$, а мозговое вещество составляет $2,6 \pm 0,3$ (таблица 3.2.10).

Таким образом, тимус во всех группах приобретает неоднородное строение вследствие возрастной инволюции. У пожилых падает число лимфоцитов и других клеток в тимусе. В паренхиме преобладает жировая ткань вместе с соединительной тканью. Динамика клеточных показателей в единицу условной площади коркового вещества дольки тимуса у лиц пожилого возраста характеризуется, практически одинаковыми показателями во всех исследуемых группах в содержании лимфобластов средних и малых лимфоцитов. При этом,

отсутствуют в поле зрения апоптозные тела, макрофаги, тельца Гасселя, нет явлений митоза.

Таблица 3.2.10 – Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса пожилого возраста

Клеточные популяции	г. Бишкек	г. Кара-Балта	г. Чолпон-Ата	г.Нарын
	М± m			
Лимфобласты	5,2±0,2	2,9±0,3	11,9±0,3	3,1±0,2
Средние лимфоциты	12,3±0,1	10,4±0,1	14,7±0,2	14,5±0,1
Малые лимфоциты	73,5±0,9	54,5±0,9	73,1±0,9	52,1±0,9
Апоптозные тела	-	-	-	-
Митозы	-	-	-	-
Макрофаги	-	-	-	-
Тельца Гасселя	-	-	-	-
Общее количество клеток	102,5±1,2	70,3±1,3	99,7±1,4	90,3±1,2
Стереометрическая характеристика тимуса пожилого возраста (М±m) в %				
Корковое вещество	18,7±0,2	18,7±0,2	18,4±0,1	12,8±0,3
Мозговые вещество	2,6±0,3	2,7±0,3	2,2±0,1	2,1±0,1
ВПП	-	-	-	-
Междольковые септы	-	-	-	-

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

⁺ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

В результате исследования установлено, что тимус старческого возраста желто-серого цвета, мягкой консистенции.

В старческом возрасте ДИ продольных размеров правой доли был в диапазоне от 9,0 см до 13,0 см (Ме - $10,5 \pm 1,2$ см), левой доли – от 9,6 см до 14,0 см (Ме – $10,0 \pm 0,9$ см). ДИ поперечных размеров правой доли оказался в рамках от 1,3 см до 1,8 см (Ме - $1,4 \pm 0,02$ см), левой - от 1,8 см до 2,4 см (Ме – $2,0 \pm 0,09$ см). ДИ толщины правой доли колеблется от 0,4 см до 1,0 см (Ме - $0,6 \pm 0,01$ см), Ме левой доли - $0,6 \pm 0,001$ см. Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем на $0,6 \pm 0,007$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница

железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины в среднем (Me) на $1,3 \pm 0,004$ см, слева в среднем (Me) на $2,1 \pm 0,001$ см.

У лиц старческого возраста г. Бишкек железа приобретает неоднородное строение вследствие возрастной инволюции. В пожилом возрасте апоптозные тела, митозы макрофаги, тельца Гассала, внутридольковые периваскулярное пространство междольковые септы не определяются, резко падает число лимфоцитов и другие клетки в тимусе. В паренхиме преобладает жировая ткань вместе с соединительной тканью. В этот период дольки уменьшаются до узких тяжей и полос (рисунок 3.2.63).

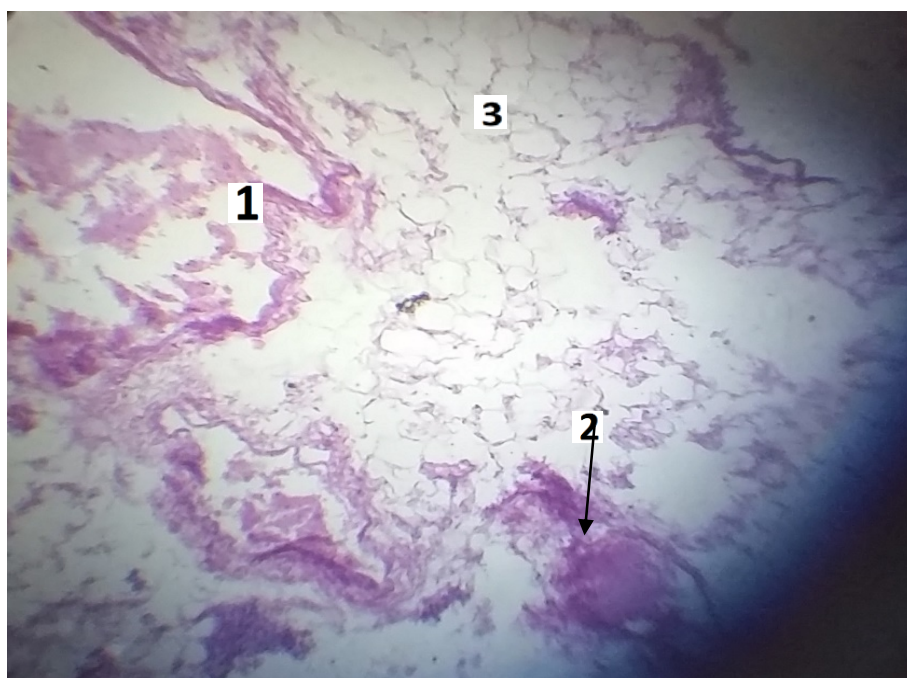


Рисунок 3.2.63 – Тимус старческого возраста (г. Бишкек). 1 – атрофия, 2 - островки лимфоидной ткани среди жировой ткани. Увеличена соединительная ткань, замещена жировой тканью (3). Окраска гематоксилин-эозином, х 380.

У лиц старческого возраста г. Кара-Балта ДИ продольных размеров правой доли колеблется от 9,0 см до 13,6 см (Me - $10,5 \pm 1,2$ см), левой доли – от 18,8 см до 12,0 см (Me – $8,9 \pm 0,9$ см). ДИ поперечных размеров правой доли колеблется от 1,3 см до 1,7 см (Me - $1,0 \pm 0,02$ см), левой - от 1,7 см до 2,4 см

($Me - 1,7 \pm 0,004$ см). ДИ толщины правой доли колеблется от 0,3 до 1,2 см ($Me - 0,7 \pm 0,001$ см), левой доли от 0,4 см до 0,7 см ($Me 0,4 \pm 0,006$ см). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Me) на $0,6 \pm 0,002$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Me) на $1,3 \pm 0,003$ см, слева в среднем (Me) на $2,1 \pm 0,02$ см. У пожилых лиц г. Кара-Балта железа более выражено приобретает неоднородное строение, вследствие возрастной инволюции (рисунок 3.2.64).

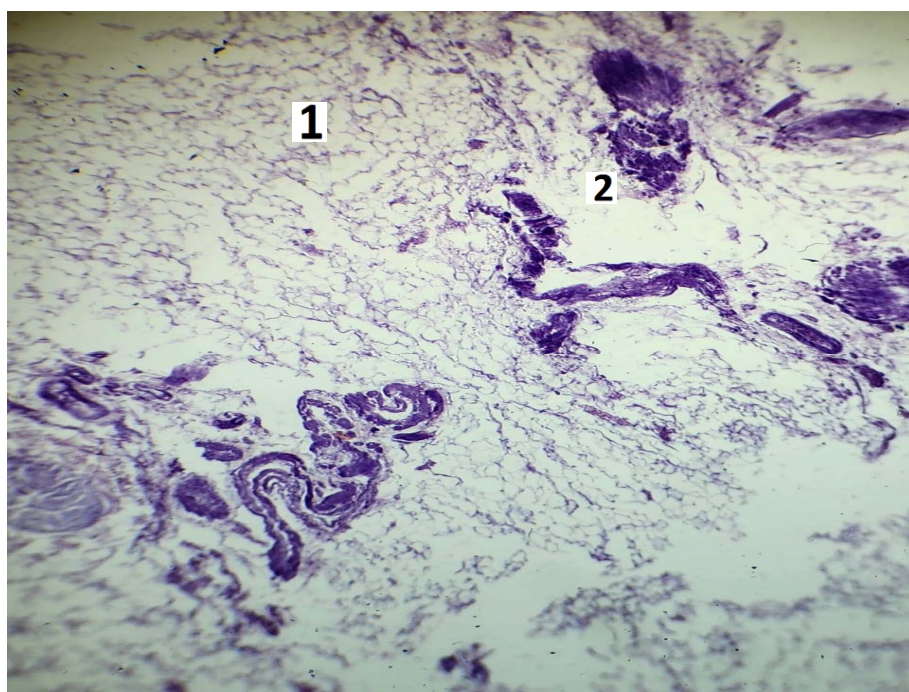


Рисунок 3.2.64 – Тимус старческого возраста, г. Кара-Балта. 1- увеличена соединительный ткань, замещена жировой тканью, 2 - атрофия дольки, истончение коркового слоя. Окраска гематоксилин-эозином, х 380.

Апоптозные тела, митозы макрофаги, тельца Гассалья, внутридольковые периваскулярное пространство и междольковые септы не определяются, значительно падает число лимфоцитов и других клеток в тимусе. В паренхиме, в основном, жировая ткань вместе с развитой соединительной тканью. В этот период дольки уменьшаются до узких тяжей и полос.

В старческом возрасте у лиц г. Чолпон-Ата ДИ продольных размеров

правой доли в районе от 8,9 см до 15,0 см (Me - $9,0 \pm 2,1$ см), левой доли – от 9,0 см до 12,1 см (Me - $9,5 \pm 0,7$ см). ДИ поперечных размеров правой доли колеблется от 1,2 см до 1,8 см (Me - $1,9 \pm 0,02$ см), левой - от 1,8 см до 2,5 см (Me - $1,9 \pm 0,09$ см). ДИ правой доли составляет от 0,4 см до 1,0 см (Me - $0,6 \pm 0,003$ см), левой доли от 0,3 см до 0,8 см (Me - $0,6 \pm 0,007$ см). Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Me) на $0,6 \pm 0,005$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Me) на $1,3 \pm 0,002$ см, слева в среднем (Me) на $2,1 \pm 0,005$ см.

В старческом возрасте (г. Чолпон-Ата) железа приобретает неоднородное строение вследствие возрастной инволюции. Апоптозные тела, митозы макрофаги, тельца Гассалья, внутридольковые периваскулярное пространство и междольковые септы не определяются. В паренхиме преобладает жировая ткань вместе с соединительной тканью. В этот период дольки уменьшаются до узких тяжей и полос (рисунок 3.2.65).

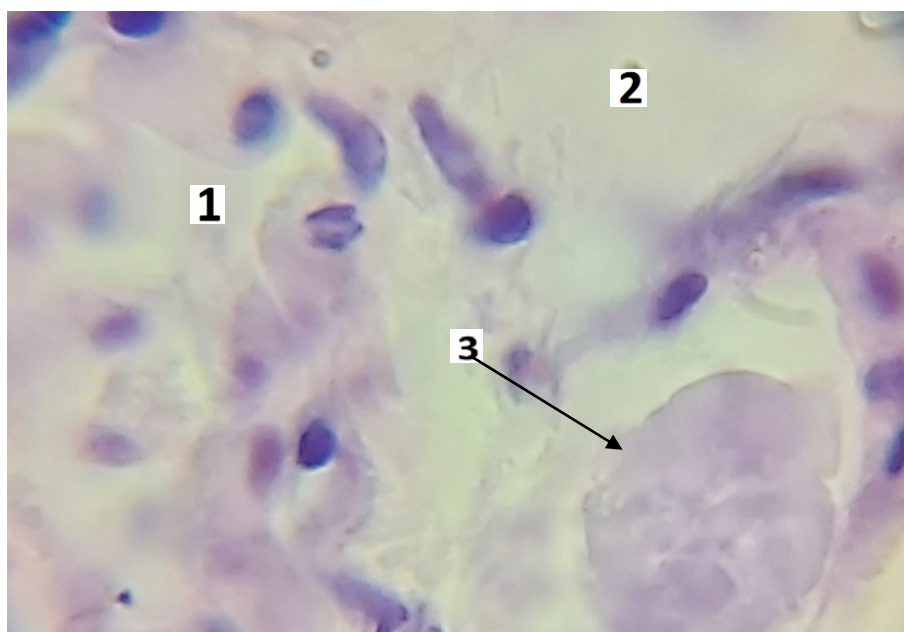


Рисунок 3.2.65 – Тимус старческого возраста, г. Чолпон-Ата. 1 - атрофия дольки, истончение коркового слоя, 2 - разрастание жировой ткани, 3 - дегенировавшие тельца Гассалья. Окраска гематоксилин-эозином, х 1000.

У людей старческого возраста г. Нарын продольные размеры правой доли

колеблются от 8,6 см до 12,7 см (Ме - $9,0 \pm 1,5$ см), левой доли – от 10,2 см до 14,0 см (Ме – $10,0 \pm 0,6$ см). ДИ поперечных размеров правой доли колеблется от 1,1 см до 1,8 см (Ме - $1,2 \pm 0,02$ см), левой - от 1,8 см до 2,4 см (Ме – $2,0 \pm 0,003$ см). ДИ толщины правой доли колеблется от 0,4 см до 1,1 см (Ме - $0,6 \pm 0,007$ см), левой доли в среднем (Ме) - $0,6 \pm 0,002$ см. Верхняя граница вилочковой железы находится на уровне вырезки рукоятки грудины в среднем (Ме) $0,6 \pm 0,005$ см выше её. Граница правой доли обычно несколько выше левой. Нижняя граница железы выходит за пределы тела и рукоятки грудины: справа в среднем (Ме) на $1,3 \pm 0,02$ см, слева в среднем (Ме) на $2,1 \pm 0,03$ см.

У людей старческого возраста г. Кара-Балта железа также приобретает неоднородное строение, вследствие возрастной инволюции (рисунок 3.2.66, 3.2.67, 3.2.68).

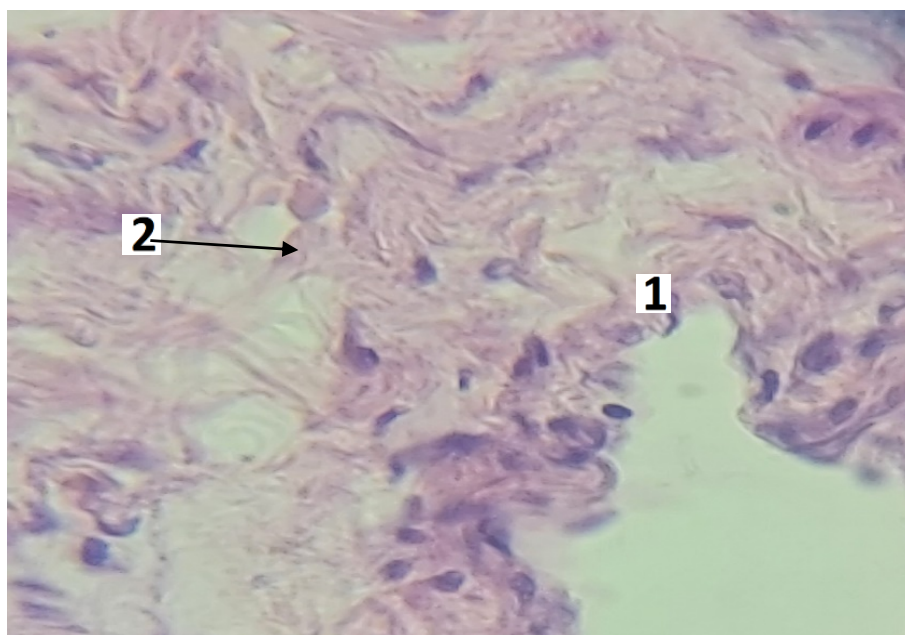


Рисунок 3.2.66 – Тимус старческого возраста, г. Нарын. 1- атрофия железы, 2 - грубоволокнистая соединительная ткань. Окраска гематоксилин-эозином, х 1000.

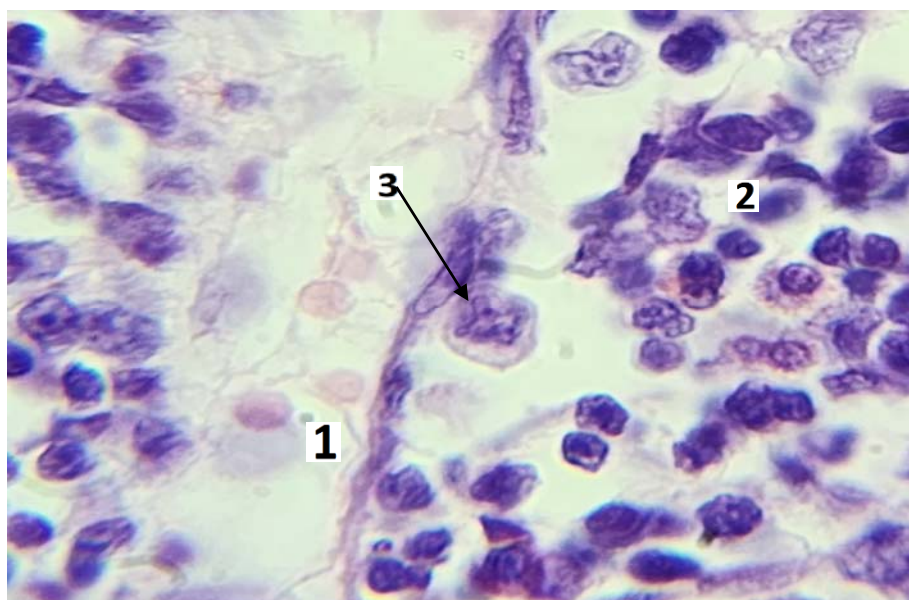


Рисунок 3.2.67 – Тимус старческого возраста, г. Нарын. 1 – атрофия, 2 - клеточный состав, 3- макрофаги. Окраска гемотоксилин-эозином, х 1000.

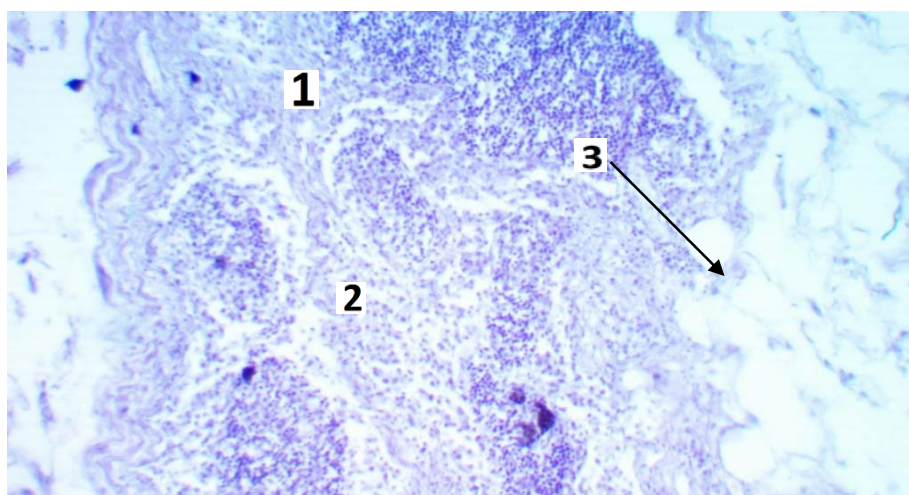


Рисунок 3.2.68 – Тимус старческого возраста, г. Нарын. 1- увеличение соединительной ткани, замещена жировой тканью, 2 - атрофия дольки, истончение коркового слоя, 3 - разрастание жировой ткани. Окраска гемотоксилин- эозином, х 200.

Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса старческого возраста напоминает картину пожилого возраста. Также во всех группах показатели находятся на одном уровне (таблица 3.2.11). При этом не видно явлений апоптоза, митозов клеток, отсутствуют

макрофаги и тельца Гассалья. Уменьшено общее количество клеток в корковом и мозговом веществе тимуса.

У людей пожилого и старческого возраста доля функционально активной ткани тимуса уже минимальная, а в старческом возрасте (75+) она практически отсутствует. Тимус заполнен твердой соединительной тканью (липофиброз), сохраняя лишь небольшое количество лимфоидной ткани.

В старческом возрасте кора практически исчезает, мозговое вещество становится диффузным и редко распознаваемым.

Лимфоциты в оставшихся участках редуцированы, что приводит к снижению производства новых Т-лимфоцитов. Количество и размеры Гассалевых телец меняются. Резкое снижение количества эпителиальных клеток.

Преобладание фибробластов, жировых клеток и остатков соединительной ткани.

Таблица 3.2.11 – Динамика клеточных популяций в единице условной площади коркового вещества дольки тимуса старческого возраста

Клеточные популяции	г. Бишкек	г. Кара-Балта	г. Чолпон-Ата	г.Нарын
	М± m	М± m	М± m	М± m
Лимфобласты	3,4±0,2	1,8±0,3	8,1±0,3	2,2±0,3
Средние лимфоциты	10,7±0,3	8,9±0,2	12,6±0,3	10,0±0,4
Малые лимфоциты	64,7±0,7	56,7±1,2	63,5±0,7	60,1±0,5
Апоптозные тела	-	-	-	-
Митозы	-	-	-	-
Макрофаги	-	-	-	-
Тельца Гассалья	-	-	-	-
Общее количество клеток	89,8±0,4	62,4±1,7	84,2±1,3	73,1±1,2
Стереометрическая характеристика тимуса старческого возраста (М±m) в %				
Корковое вещество	16,2±0,1	16,3±0,1	15,5±0,1	12,2±0,2
Мозговое вещество	2,3±0,1	2,3±0,1	2,0±0,0	2,0±0,0
ВПП	-	-	-	-
Междольковые септы	-	-	-	-

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

⁺ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

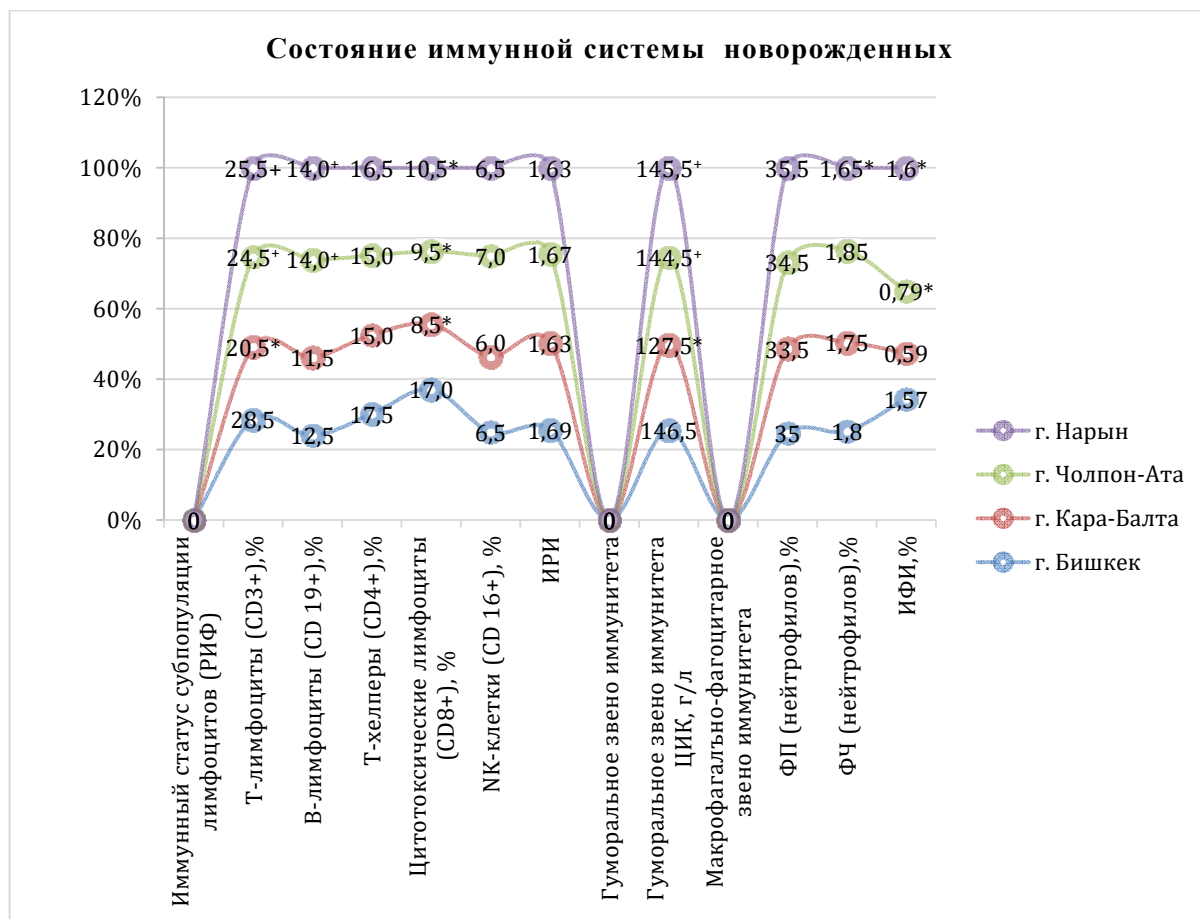
Таким образом, патогенез изменения тимуса в старческом возрасте связан со снижением секреции гормонов тимуса (тимозина, тимопоэтина). Замедляется процесс миграции и дифференцировки стволовых клеток из костного мозга в тимус. Как известно, старение связано и с особенностями питания в этом возрасте (состояние зубов, ЖКТ, печени и т.д.), помимо влияния негативных экологических факторов, которые усугубляет дегенеративные процессы в тимусе.

3.3 Состояние иммунной системы у лиц с новорожденного до старческого возраста, проживающих в различных климато-экологических условиях Кыргызстана

Необходимо отметить, что старт дифференциации и миграции клеток костного мозга в значительной мере зависит от воздействия внешней среды, а не только от генетической программы.

В контексте анализа показателей клеток костного мозга изучено и состояние иммунной системы у лиц различного возраста, проживающих в различных климато-географических и экологических условиях.

В частности, анализ фенотипа субпопуляции Т-хелперов, представленными СДЗ показал, что из четырех исследуемых групп, уровень этих клеток характеризуется более высокими значениями для г. Бишкек и низкими для г. Кара-Балта, остальные две группы имели схожие результаты (рисунок 3.3.1).



Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

+ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта

Рисунок 3.3.1 – Состояние иммунной системы у новорожденных.

TCR-CD3 – находящиеся на мембране Т-лимфоцитов влияют на развитие приобретенного иммунитета, в частности, важна их роль в активации и положительной селекции CD4 и CD8- Т-клеток. В данном случае, если количество Т-хелперов (CD4+) находится у всех обследуемых на одном уровне, как в данном случае, то концентрация цитотоксических лимфоцитов (CD8+) для группы умерших новорожденных, также проявляется низкими величинами.

Анализ степени корреляции (r) Т-лимфоцитов и Т-хелперов с созревающими клетками костного мозга не выявил достоверной зависимости между ними ($P \geq 0,05$) для г. Бишкек. У новорожденных г. Чолпон-Ата она достоверна между Т-лимфоцитами и лимфоцитами костного мозга ($r = - 0,67$) и костномозговыми индексами нейтрофилов ($r = - 0,69$), имея отрицательное значение.

Для всех групп отмечена положительная корреляция средней степени ($r = 0,57 - 0,57$) СД3+ с моноцитами костного мозга.

Уровень натуральных киллеров (СД16+) не имел достоверной разницы между группами, также как и ИРИ. Состояние гуморального иммунитета, исходя из содержания В-лимфоцитов (СД19+), проявляется для всех групп однообразными показателями, в то же время, судя по ЦИК, наиболее низкие значения характерны для группы новорожденных г. Кара-Балта ($P \leq 0,05$).

Анализ показателей макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета, в частности, таких показателей как фагоцитарные показатели и число нейтрофилов имеют примерно одинаковый уровень для всех групп, за исключением ИФИ, который был снижен у умерших новорожденных г. Кара-Балта и г. Чолпон-Ата в сравнении с г. Бишкек ($P < 0,05$) (таблица 3.23).

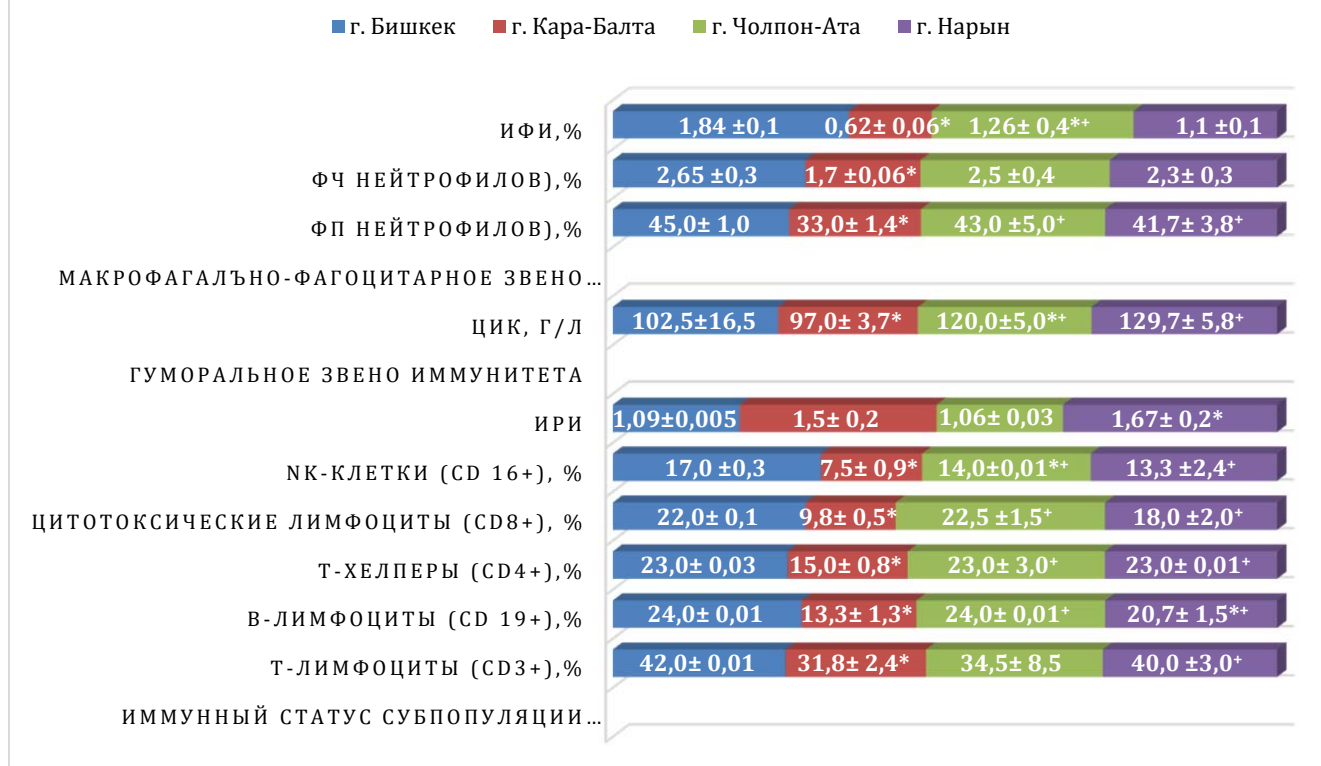
Таким образом, состояние иммунной системы у новорожденных детей всех анализируемых групп, находятся примерно на одном уровне, хотя и имеют различия по отдельным показателям для г. Кара-Балта.

Рассматривая показатели иммунной системы детей грудного возраста (10 дн – 1 год), можно отметить характерную закономерность – все показатели иммунной системы для группы из г. Кара-Балта проявляются сниженными значениями (от тенденции до статистически достоверных отклонений), а для г. Бишкек более высокими, в сравнении с остальными тремя группами (рисунок 3.3.2).

Процессы фагоцитоза являются первым звеном в формировании неспецифической резистентности организма и являются ключом в построении иммунологической защиты.

Так, для группы из г. Кара-Балта характерны более низкие показатели уровня СД3+, СД4+ и СД8+, СД16+ ($P < 0,05$) – т.е. формируется картина иммунодефицитного состояния со стороны клеточного иммунитета, учитывая, что вышеперечисленные показатели, в некоторых случаях, почти в два раза ниже значений других, сравниваемых групп.

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ



Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

⁺ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Рисунок 3.3.2 – Показатели иммунной системы у грудных детей в различных регионах Кыргызской Республики.

В данном случае важно, что CD3⁺ является как бы направляющим интегральным показателем Т-клеточного звена иммунитета. В результате, уменьшение CD3⁺ негативно отражается на главных регуляторных клетках иммунного ответа (CD4⁺) и соответственно на эффекторных лимфоцитах (CD8⁺) и естественных киллерах (CD16).

Аналогичная динамика характерна и для показателей гуморального иммунитета – снижены уровни В-лимфоцитов (CD19⁺), ЦИК ($P < 0,05$).

Для детей грудного возраста г. Бишкек ряд показателей выше, чем в других группах – так, наблюдаются более высокие значения уровня Т-лимфоцитов, цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров (CD16⁺). Однако, размах показателей, в сторону увеличения, не так выражен, как особенность динамики снижения, для грудных детей с г. Кара-Балта.

В этой же группе реакция показателей гуморального иммунитета, по уровню ЦИК также уступает показателям группы детей г. Нарын и г. Чолпон-Ата.

Учитывая, что основной синтез иммунных клеток происходит в костном мозге, анализ корреляционных взаимоотношений показывает, что средние степени отрицательной корреляции имеют место между уровнем СД3+ и базофилами ($r = -0,6$), СД4+ и лимфоцитами костного мозга ($r = +0,57$).

Можно сделать вывод, в этом возрасте, к концу года жизни формирование иммунной системы у детей г. Кара-Балта не соответствует темпам созревания в других группах. Налицо явления клеточного и гуморального иммунодефицита.

При этом надо учитывать, что в этот период (4-6 мес.) происходит утрата материнских антител, а синтез собственных, ограничен возрастом. Все это, в итоге, влияет на заболеваемость и смертность детей в данном возрасте.

В какой-то степени более низкие темпы формирования иммунной системы имеют место и у детей г. Нарын, тогда как дети г. Бишкек и г. Чолпон-Ата – схожими показателями.

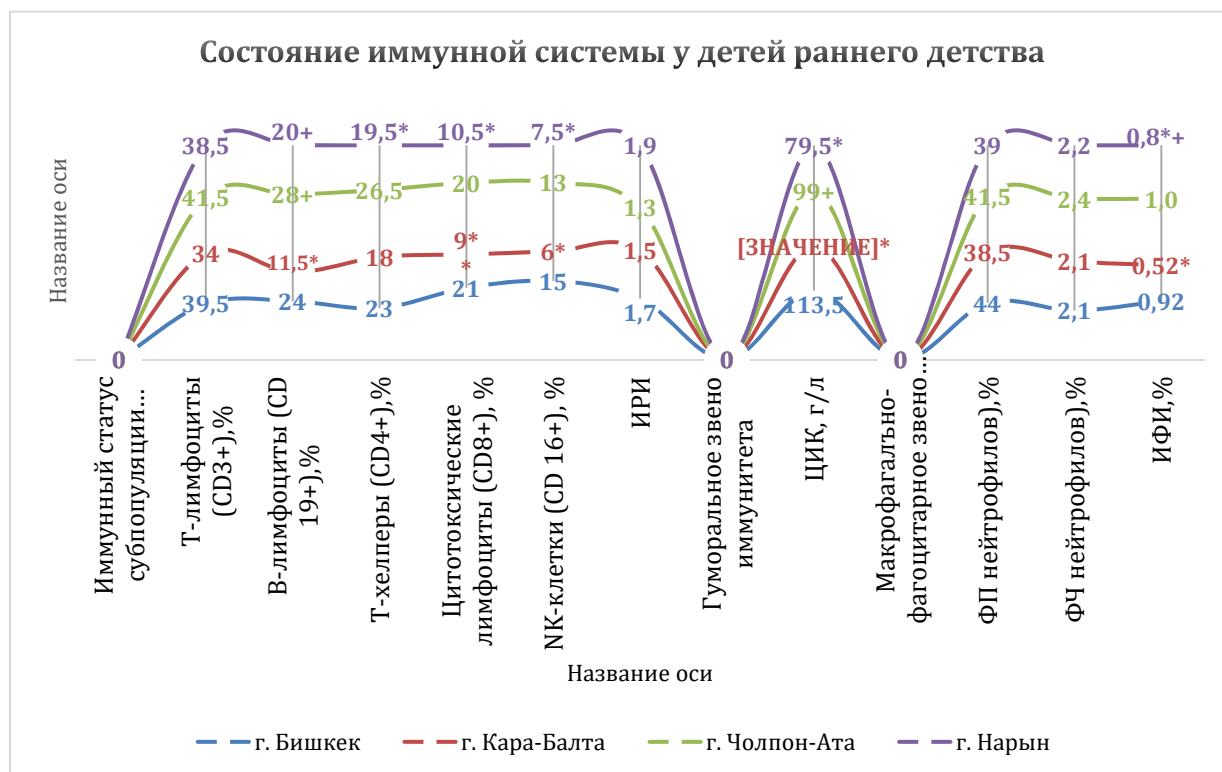
Судя по таблице все клеточные показатели у детей г. Кара-Балта выше по количеству других групп. Так, увеличено количество лимфоцитов, средних и малых лимфоцитов ($P < 0,05$) по отношению к другим группам. Увеличено общее количество клеток.

У детей грудного возраста в отличие от новорожденных показатели костного мозга изменились в виде увеличения уровня эритробластов и других созревающих клеток, практически во всех группах. Интересно, что эритроидный рост превалировал по своим значениям именно в группе детей г. Кара-Балта.

Со стороны белого ростка костного мозга характерно снижение количества клеток на всех этапах генерации.

Известно, что созревание Т-лимфоцитов происходит в тимусе. У детей грудного возраста темпы созревания тканей тимуса в основном проходят без особенностей, за исключением детей г. Кара-Балта, где имеет место утолщение стенок сосудов и начальные явления склерозирования.

В раннем детстве, в возрасте 1-2 года формируются значительные отличия в показателях иммунной системы, зависящие от места проживания – т.е. климато-географических и экологических условий. Практически все показатели, как клеточного, так и гуморального звена иммунитета у детей, проживающих в г. Кара-Балта характеризуются низкими значениями (рисунок 3.3.3).



Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

+ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта

Рисунок 3.3.3 – Состояние иммунной системы у детей раннего детства в различных регионах Кыргызской Республики.

Так, в этой группе имеется тенденция к снижению Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперов (CD4+), ($P \geq 0,05$). Уровень цитотоксических лимфоцитов уменьшился более чем в два раза ($P \leq 0,05$) в сравнение с другими группами (рисунок 3.3.3). Снижение популяций Т-лимфоцитов хелперов и CD8+ свидетельствует о продолжающемся формировании иммунодефицитного состояния с угрозой развития заболеваний, вызванных оппортунистической инфекцией. Напомним, что аналогичные, хотя и менее выраженные изменения, имели место уже у детей грудного возраста.

В раннем детстве, у детей также снижена и функция гуморального иммунитета. Отмечается уменьшение в два раза уровня В-лимфоцитов (CD19+) ($P \leq 0,05$), с одновременным снижением циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

По другим группам показатели иммунной системы достоверно не отличаются между собой в этом возрасте. Можно лишь отметить несколько более высокие цифры показателей CD3+, CD19+ - в группах г. Бишкек, и также, в г. Чолпон-Ата (CD19+).

Со стороны макрофагиально-фагоцитарного звена иммунитета у детей г. Кара-Балта отмечаются относительно низкие значения фагоцитарного показателя нейтрофилов (ФП) ($P \geq 0,05$) и достоверно сниженный интегральный индекс ($P \leq 0,05$), что влияет на резистентность организма к любого рода инфекциям и ответного запуска иммунологических реакций (таблица 3.3.4).

Таким образом, возраст 1-2 года характеризуется для детей из г. Кара-Балта относительным иммунодефицитным состоянием, проявляясь замедленными темпами созревания иммунной системы.

Анализ корреляционных взаимоотношений выявляет отрицательную корреляцию средней степени между CD8+ и нормоцитами оксифильными костного мозга ($r=0,65$) для группы детей г. Кара-Балта. CD3+ и CD4+ имеют положительную корреляцию у детей г. Кара-Балта с уровнем бластов ($r = 0,59$) и лимфоцитами ($r = 0,62$) белого ростка костного мозга.

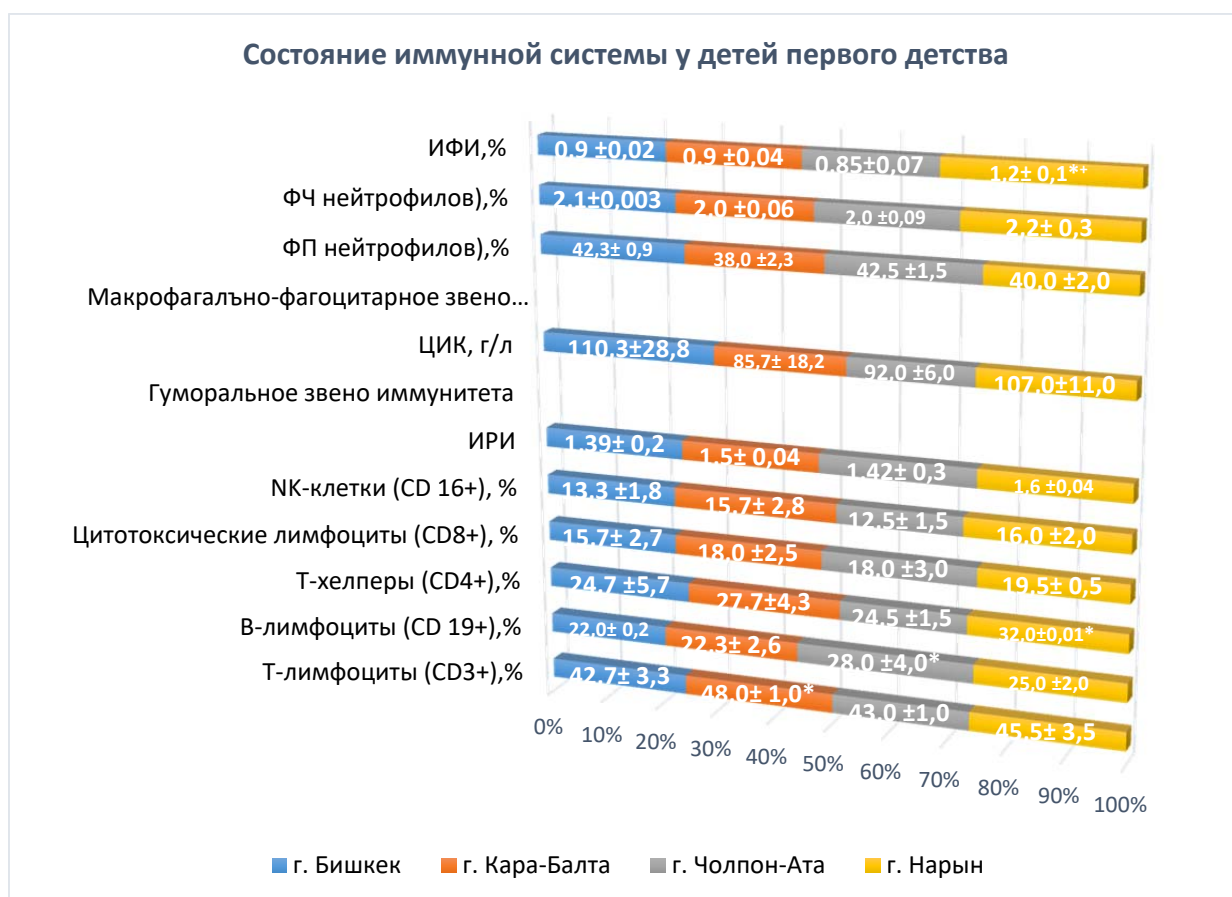
Со стороны белого ростка костного мозга относительную его активацию, в виде роста показателя гранулоцитарного ростка и количества сегментоядерных клеток у детей г. Кара-Балта. В группе детей г. Бишкек все показатели находятся в границах физиологической нормы, тогда как у детей г. Нарын снижены, в частности, уровень миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных клеток и, как итог, гранулоцитарный росток.

Морфология тимуса во всех группах имеет однотипную картину, за исключением детей г. Кара-Балта, где начинают проявляться элементы склерозирования соединительно-тканного каркаса по ходу сосудов, нарушения микроциркуляции в них.

Характерна картина снижения активности иммунной системы в виде относительного иммунодефицита со стороны клеточного и гуморального иммунитета.

В возрасте «первое детство» (3-7 лет) происходит выравнивание иммунологических показателей во всех группах (рисунок 3.3.4).

Отсутствует заметная статистическая разница в показателях клеточного и гуморального иммунитета. При этом, отмечено относительно небольшое увеличение Т-лимфоцитов (CD3+) в группе г. Кара-Балта ($P \leq 0,05$), также как и показателей гуморального иммунитета у детей г. Бишкек, которые характеризуются более высокими уровнями ЦИК, и низкими значениями для г. Кара-Балта.



Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

+ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта

Рисунок 3.3.4 – Состояние иммунной системы у детей первого детства в различных регионах Кыргызской Республики.

Показатели состояния макрофагально-фагоцитарной системы иммунитета у обследуемых групп не имеют существенной разницы между собой, за исключением более высокого, чем в других группах, ИФИ ($P \leq 0,05$) у детей г. Чолпон-Ата.

У обследуемых в возрасте 8-12 лет (второе детство) показатели иммунной системы продолжают динамично меняться по мере взросления организма. Так, в сравнении с другими группами, у обследуемых из г. Кара-Балта показатели демонстрируют относительно низкие величины, при этом в большей степени это относится к гуморальному иммунитету. Так, если показатели клеточного иммунитета характеризуется лишь тенденцией к снижению уровня натуральных киллеров (CD16), в гуморальном звене иммунитета эти CD19+ и, более значительно, уменьшается уровень ЦИК ($P < 0,03$). Выражено снижается ФП и ФЧ нейтрофилов ($P < 0,02$) интегральный фагоцитарный индекс по отношению к группе детей г. Бишкек (таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1 – Показатели иммунной системы у детей второго детства в различных регионах Кыргызской Республики

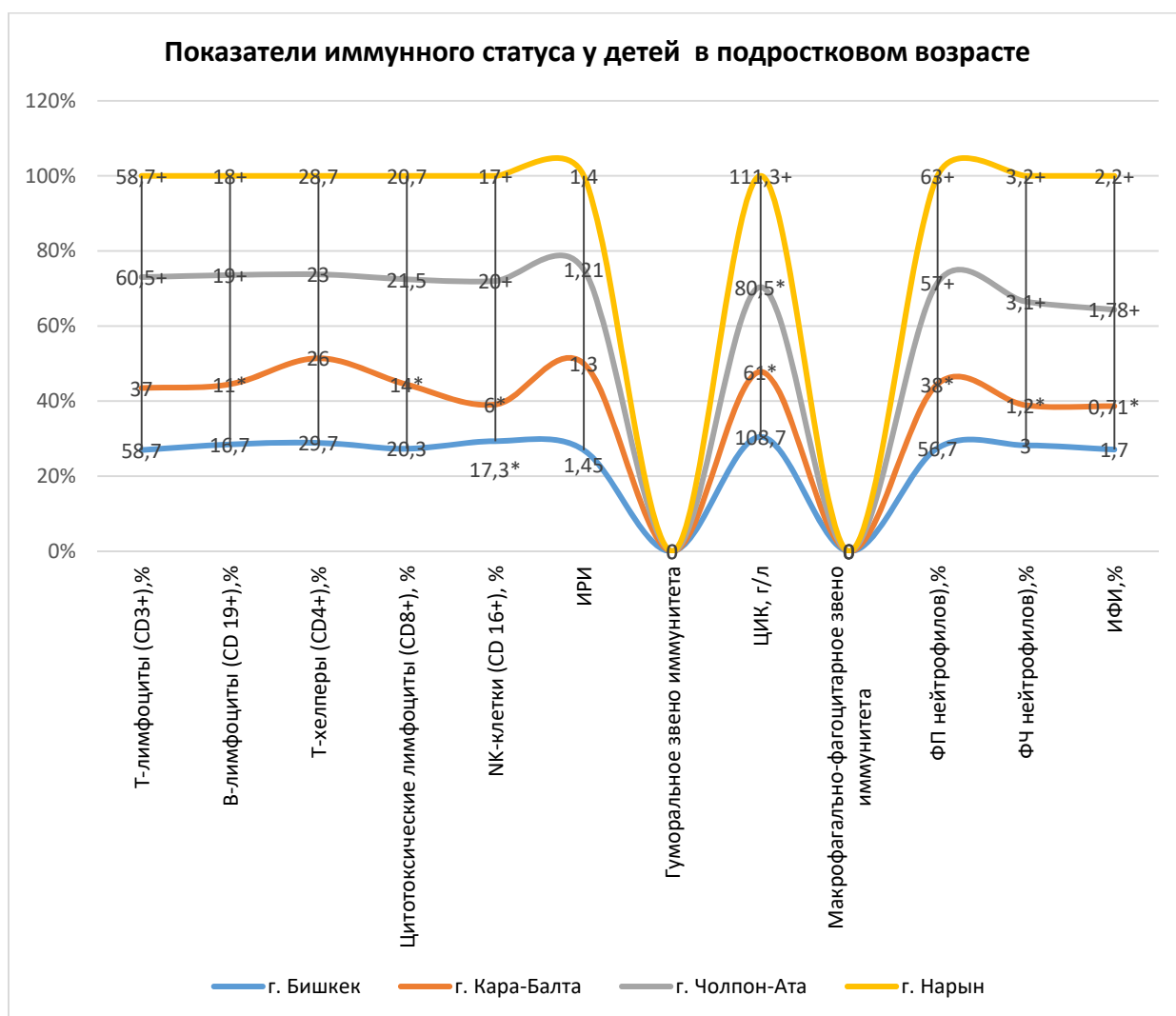
Показатели	г.Бишкек	г.Кара-Балта	г.Чолпон-Ата	г.Нарын
	М±m	М±m	М±m	М±m
Иммунный статус субпопуляции лимфоцитов (РИФ)				
Т-лимфоциты (CD3+),%	48,3 ±3,2	43,3± 1,2	40,7± 1,3	49,5± 0,5
В-лимфоциты (CD 19+),%	21,3 ±2,2	18,3± 2,3	19,7± 3,0	19,0±0,01
Т-хелперы (CD4+),%	31,0 ±4,0	27,7 ±2,3	24,7 ±2,7	31,0±0,01
Цитотоксические лимфоциты (CD8+), %	21,3 ±0,9	18,0 ±2,1	16,3± 2,6	22,5 ±2,5
НК-клетки (CD 16+), %	18,0 ±2,6	13,0± 2,1	11,3±1,5*	15,5 ±0,5
ИРИ	1,24 ±0,2	1,7± 0,2	1,57± 0,2	1,4 ±0,2
Гуморальное звено иммунитета				
ЦИК, г/л	108,0±8,5	89,7±7,4*	106,0±7,2	116,0 ±3,0
Макрофагально-фагоцитарное звено иммунитета				
ФП (нейтрофилов),%	45,7± 1,7	36,3± 2,9	40,3± 3,7	44,0± 4,0
ФЧ (нейтрофилов),%	2,4± 0,3	1,7± 0,1*	2,1± 0,1	2,3 ±0,09 ⁺
ИФИ, %	1,1± 0,02	0,6±0,05*	0,85± 0,1	1,1± 0,08

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек

⁺ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

В остальных группах, между показателями нет достоверной разницы, хотя и наблюдаются своеобразные колебания показателей у детей г. Чолпон-Ата, где происходит снижение показателей NK(СД16+) в сравнении с г. Бишкек.

В подростковом возрасте для лиц, умерших в 13-16 лет в г. Кара-Балта, характерны критические изменения со стороны показателей иммунной системы. Надо отметить, что все показатели, как клеточного, так и гуморального иммунитета статистически достоверно снижены в сравнении с детьми других трех групп ($P < 0,05$) (рисунок 3.3.5).



Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

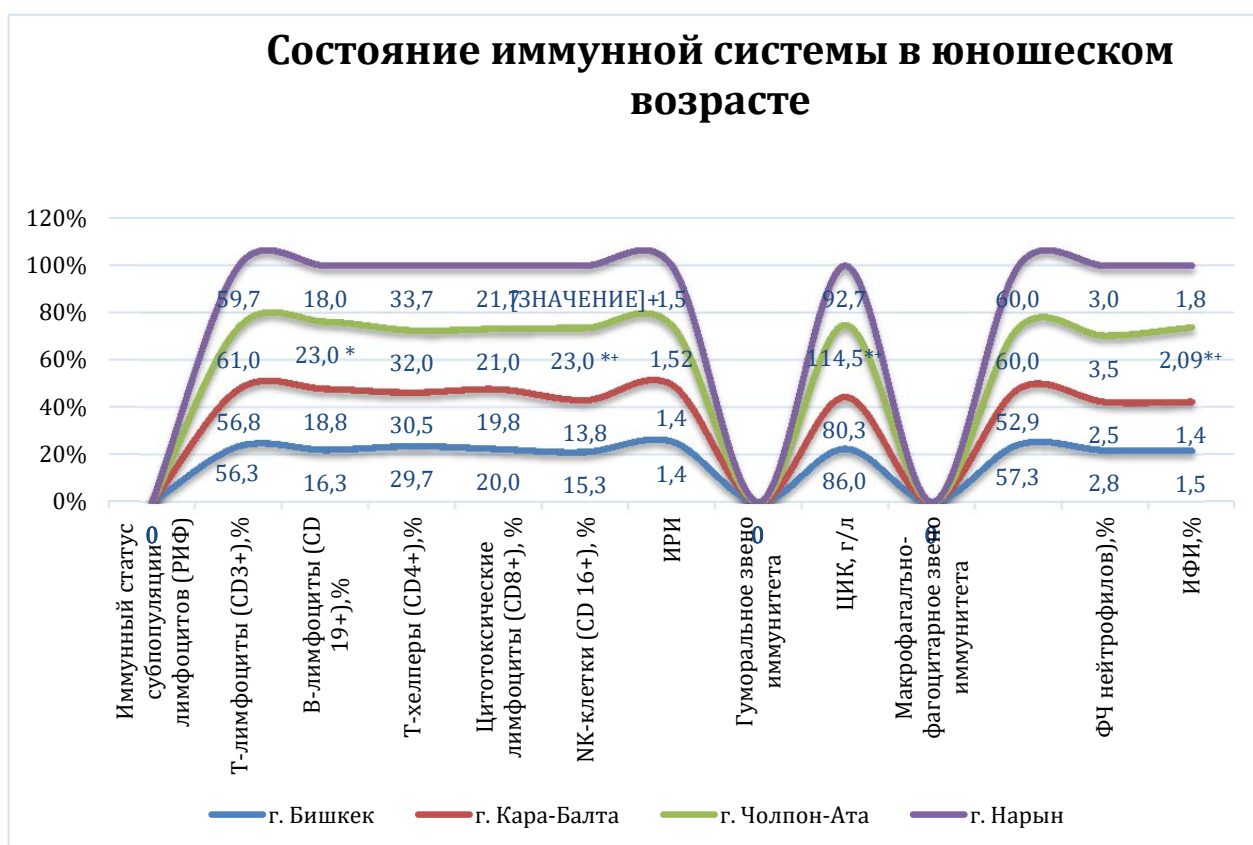
+ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта

Рисунок 3.3.5 – Показатели иммунного статуса в подростковом возрасте в различных регионах Кыргызской Республики.

И так, можно отметить достоверное уменьшение уровня Т-лимфоцитов (CD3+) ($P \leq 0,05$). Снижен уровень CD8 и в 2-3 раза показатели НК-клеток (CD16+). Заметное падение демонстрируют и показатели гуморального звена иммунитета – уменьшен уровень В-лимфоцитов (CD19+), ЦИК и ФП, ФЧ нейтрофилов, с ИФИ ($P \leq 0,05$) (таблица 3.27). В других – различия между показателями не достоверны ($P \geq 0,05$).

Интересно отметить, что в подростковом возрасте (г. Бишкек, г. Нарын) показатели иммунной системы выходят, примерно, на одинаковый уровень, что свидетельствует о незначительной роли в их состоянии, казалось бы, различающихся климатических особенностей этих регионов.

К 17-21 годам, в юношеском возрасте происходит относительная стабилизация показателей иммунной системы г. Кара-Балта, которые сравниваются по своим параметрам с другими исследуемыми группами (рисунок 3.3.6).



Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

+ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Рисунок 3.3.6 - Состояние иммунной системы в юношеском возрасте в различных регионах Кыргызской Республики.

В то же время наблюдается активизация состояния иммунной системы в группе лиц г. Чолпон-Ата. Имеет место тенденция к росту Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+) и натуральных киллеров (CD16+) (таблица 3.38).

Ощутимо увеличивается ЦИК и уровень В-лимфоцитов (CD19+), что свидетельствует о перестройке иммунной системы в этом возрасте, в сторону активности гуморального аспекта иммунитета. Если сравнивать исследуемые показатели г. Бишкек, можно видеть, что в основном они ниже, чем в других группах, но находятся в границах возрастной нормы. В первом зрелом возрасте (в 22-35 лет) показатели иммунной системы начинают стабилизироваться, практически во всех группах (рисунок 3.3.7).



Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

+ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Рисунок 3.3.7 – Состояние иммунной системы в первом зрелом возрасте в различных регионах Кыргызской Республики.

В первом зрелом возрасте у умерших лиц г. Кара-Балта отмечено снижение уровня цитотоксических лимфоцитов (CD8+) и NK(CD16+) в сравнении с г. Бишкек. Наиболее выраженные изменения наблюдаются у лиц г. Нарын, где статистически достоверно изменились показатели CD4+, CD8+, NK(CD16+), ЦИК, ФП, ФГ, ИФИ. В то же время, в сравнении с г. Бишкек эти показатели не выходят за рамки возрастной нормы, за исключением Т-хелперов (CD4+).

Действительно CD4+ в норме составляет 30 - 50%, а у лиц г. Нарын средний показатель равен $25,0 \pm 0,2$ при $P \leq 0,05$.

Во втором зрелом возрасте (36-60 лет) в показателях иммунной системы происходит относительное выравнивание во всех группах, независимо от места проживания и климато-экологических факторов. Установлено, что в г. Нарын, в этом возрасте, имело место повышение ЦИК ($P < 0,05$) (таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2 – Состояние иммунной системы во втором зрелом возрасте в различных регионах Кыргызской Республики

Показатели	г.Бишкек	г.Кара-Балта	г.Чолпон-Ата	г.Нарын
	M±m	M±m	M±m	M±m
Иммунный статус Субпопуляции лимфоцитов (РИФ)				
Т-лимфоциты(CD3+),%	56,0± 2,0	52,0± 2,0	52,5± 1,5	53,0 ±3,0
В-лимфоциты (CD 19+),%	26,5± 4,5	26,5± 4,5	25,0± 2,0	21,0± 0,1
Т-хелперы (CD4+),%	24,5± 1,5	24,5± 1,5	23,5 ±1,5	25,5±1,5
Цитотоксические лимфоциты (CD8+), %	17,5± 0,5	15,5± 1,5	14,0 ±1,0*	15,5± 3,5
NK-клетки (CD 16+), %	27,0 ±1,0	25,5± 0,5	28,0± 2,0	30,5± 0,5
ИРИ	1,8± 0,3	1,58 ±0,06	1,33 ±0,1	1,71± 0,3
Гуморальное звено иммунитета				
ЦИК, г/л	121,5± 24,5	134,5± 7,5	124,5± 0,5	165,0± 9,0*
Макрофагально-фагоцитарное звено иммунитета				
ФП (нейтрофилов),%	45,0 ±4,0	44,5 ±1,0	44,5 ±1,0	44,5 ±1,0
ФЧ (нейтрофилов),%	2,43 ±0,3	2,0± 0,01	2,0± 0,01	2,0± 0,01
ИФИ, %	1,1 ±0,2	0,88± 0,02	0,88± 0,02	0,88± 0,02

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

⁺ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Если сравнивать показатели клеточного и гуморального иммунитета с общепринятыми показателями, то можно отметить занижение уровня показателя со стороны цитотоксических лимфоцитов (CD8+), ФП, ФГ и ИФИ во всех группах. В то же время обращает на себя внимание относительно высокие показатели натуральных киллеров (CD16+) и ЦИК, особенно в группе умерших лиц второго зрелого возраста г. Нарын.

В пожилом возрасте к 61 - 75 годам вновь наблюдается картина относительного иммунодефицита у жителей г. Кара-Балта. Происходит достоверное снижение Т-лимфоцитов (CD3+) и небольшое - цитотоксических лимфоцитов (CD8+) (таблица 3.3.3) в сравнении с другими группами и средними общепринятыми нормами.

Таблица 3.3.3 – Состояние иммунной системы в пожилом возрасте в различных регионах Кыргызской Республики

Показатели	г.Бишкек	г.Кара-Балта	г.Чолпон-Ата	г.Нарын
	M±m	M±m	M±m	M±m
Иммунный статус субпопуляции лимфоцитов (РИФ)				
Т-лимфоциты (CD3+),%	55,0±4,0	44,5±3,2*	57,0 ±1,0	53,0±0,01*
В-лимфоциты (CD 19+),%	27,5± 1,5	23,8± 0,9	22,0± 1,0*	25,0± 1,0
Т-хелперы (CD4+),%	24,0± 1,0*	24,0± 2,4*	19,0± ,01*	22,5± 0,5
Цитотоксические лимфоциты (CD8+), %	13,5± 3,5	11,3± 1,3	15,0± 0,3	14,0± 4,0
НК-клетки (CD 16+), %	28,0± 1,0	30,0±0,9	27,5 ±0,5	26,5 ±2,5
ИРИ	1,9 ±0,4	2,2 ±0,2*	1,58± 0,01	1,7± 0,5
Гуморальное звено иммунитета				
ЦИК, г/л	131,0± 4,0	119,5±12,5*	99,0±0,9*	141,0±29,0
Макрофагально-фагоцитарное звено иммунитета				
ФП (нейтрофилов),%	48,0± 8,0	39,8± 0,3*	60,5±0,5*	42,0± 2,0*
ФЧ (нейтрофилов),%	2,6± 0,3	1,7± 0,07	2,3 ±0,5	2,5± 0,5
ИФИ, %	1,1± 0,03	0,64±0,05*	1,01±0,07	1,04± 0,3

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек.

⁺ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Также страдает и макрофагальное звено иммунитета у умерших лиц г. Кара-Балта, в виде статистически достоверного снижения ФП и ФЧ нейтрофилов, в два раза уменьшается интегральный фагоцитарный индекс.

Уровень В-лимфоцитов (CD19+) и ЦИК практически не изменяется, что в какой-то мере свидетельствует о сохранении ранее сформированного иммунитета к различным патогенным факторам.

В старческом возрасте (76-90 лет) сохраняется картина относительного иммунодефицита у лиц из г. Кара-Балта, где отмечается статистически достоверное снижение Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), уровня цитотоксических лимфоцитов (CD8+) (таблица 3.3.4).

Таблица 3.3.4 – Состояние иммунной системы в старческом возрасте в различных регионах Кыргызской Республики

Показатели	г.Бишкек	г.Кара-Балта	г.Чолпон-Ата	г.Нарын
	M±m	M±m	M±m	M±m
Иммунный статус Субпопуляции лимфоцитов (РИФ)				
Т-лимфоциты (CD3+),%	54,7± 4,4	38,0±1,0*	52,3± 3,3	56,0± 9,0
В-лимфоциты(CD 19+),%	22,7± 1,9	23,5± 1,5	26,3 ±1,3	24,0 ±1,0
Т-хелперы (CD4+),%	26,3± 2,7	19,0±1,0*	22,7± 0,3	21,5±0,5*
Цитотоксические лимфоциты (CD8+), %	12,3± 1,9	8,0±0,01*	15,3± 1,8	17,0± 1,0* ⁺
НК-клетки (CD 16+), %	25,3± 5,7	31,5± 4,5	29,7± 1,2	34,0± 5,0*
ИРИ	2,2 ±0,2*	2,2±0,09	1,5 ±0,2	1,3± 0,1
Гуморальное звено иммунитета				
ЦИК, г/л	111,3± 25,4	100,0±2,0	132,3±2,3*	98,5±11,5*
Макрофагально-фагоцитарное звено иммунитета				
ФП (нейтрофилов),%	46,7± 5,8	38,0 ±1,0	39,3± 2,0	50,0± 14,0 ⁺
ФЧ (нейтрофилов),%	1,8 ±0,06	1,5± 0,09	2,4 ±0,3* ⁺	3,3± 0,5* ⁺
ИФИ, %	1,3 ±0,2	0,57±0,02*	0,9±0,08	1,3± 0,3

Примечание: * - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Бишкек

⁺ - $P < 0,05$, достоверно по отношению к г. Кара-Балта.

Уменьшен уровень фагоцитарного числа и ИФИ более выражено ($P < 0,05$). Аналогичная, но менее яркая картина характерна и для умерших из г. Бишкек в этом возрасте. Имеет место тенденция к снижению уровня CD8+, CD16+ и ФЧ. Для лиц г. Нарын характерно небольшое снижение ЦИК, ИРИ.

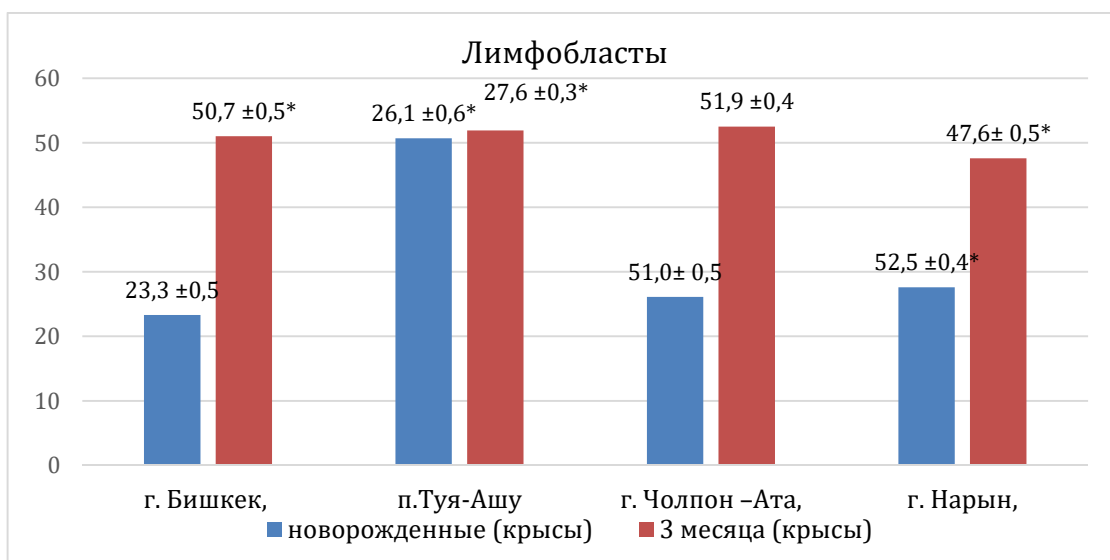
ГЛАВА 4

СОСТОЯНИЕ ТИМУСА У ЖИВОТНЫХ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТО-ГЕОГРАФИЧЕСКИХ И ЭКОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Изучение состояния тимуса у лабораторных белых крыс в разные возрастные периоды позволяет оценить возрастные изменения иммунной системы. Основные структурно-функциональные характеристики тимуса включают анализ лимфоидной ткани, апоптоза, митотической активности и изменений архитектоники органа.

Для оценки состояния развития тимуса в возрастном аспекте, в частности, определение роли гипоксии различной степени, проведены эксперименты на белых лабораторных крысах, в частности, исследования клеточных популяций в единицы условной площади тимуса на высоте 1600, 2200 (среднегорье) и 3200 (высокогорье) метров над ур. моря.

У новорожденных крыс (0-3 недели) на высоте 770 м над ур. моря в тимусе отмечается большое количество лимфобластов, учитывая, что идет активная пролиферация клеток в корковом веществе (рисунок 4.1, 4.2, 4.7).



*Примечание: значения достоверны для высокогорья в сравнении с низкогорьем и среднегорьем * - $P < 0,05$; + - $P < 0,05$*

Рисунок 4.1 – Уровень лимфобластов тимуса (%) у крыс с новорожденного возраста до 3 мес. в различных регионах Кыргызской республики.

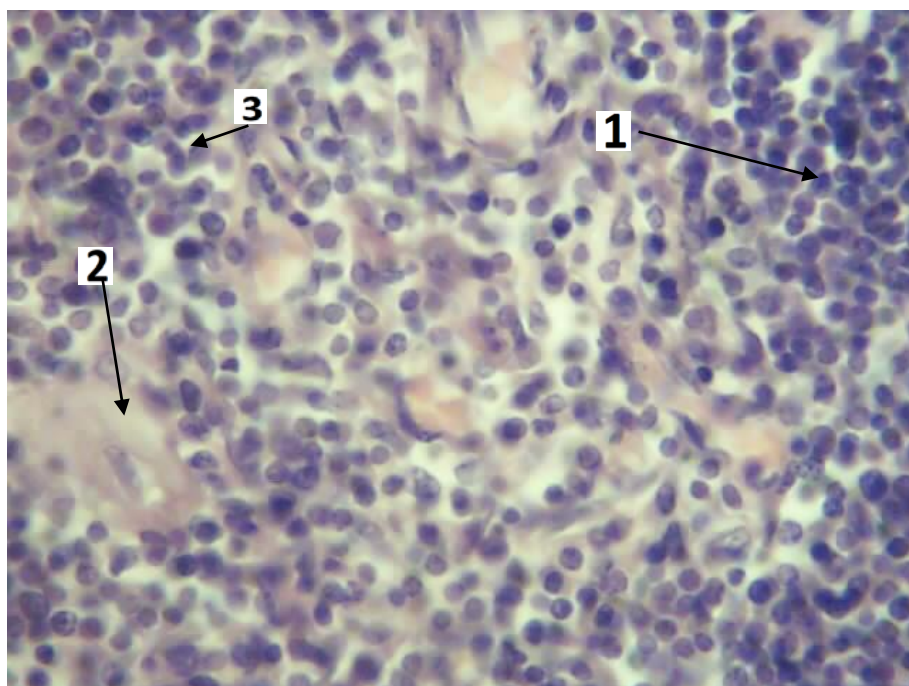
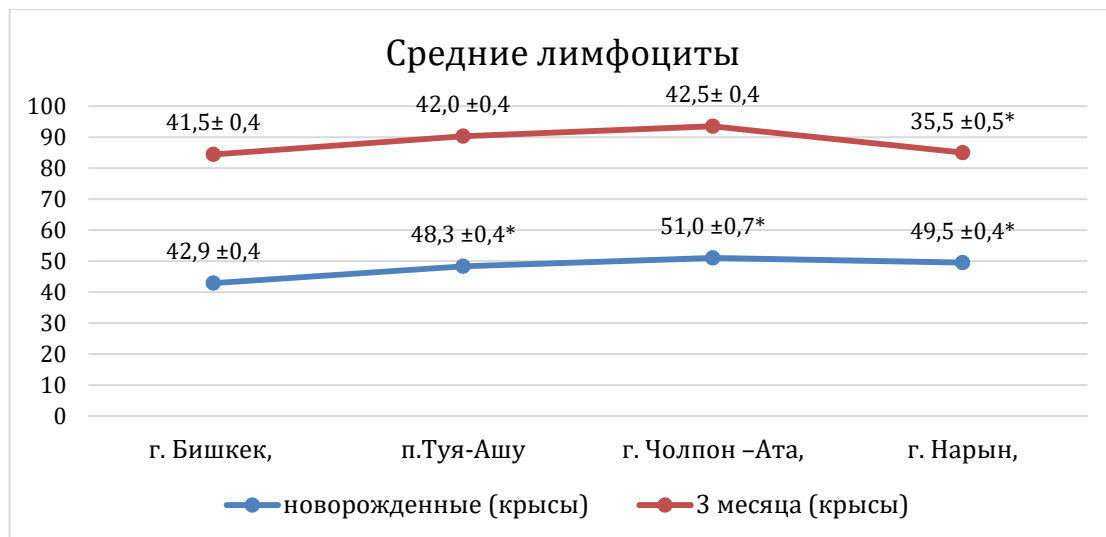


Рисунок 4.2 – Мозговое вещество тимуса Новорожденных крысят (Бшкек) 1- эпителиальная основа, 2- больших размеров тельца Гассалья. 3- митозы. Окраска гемотоксилин-эозином, х 400.

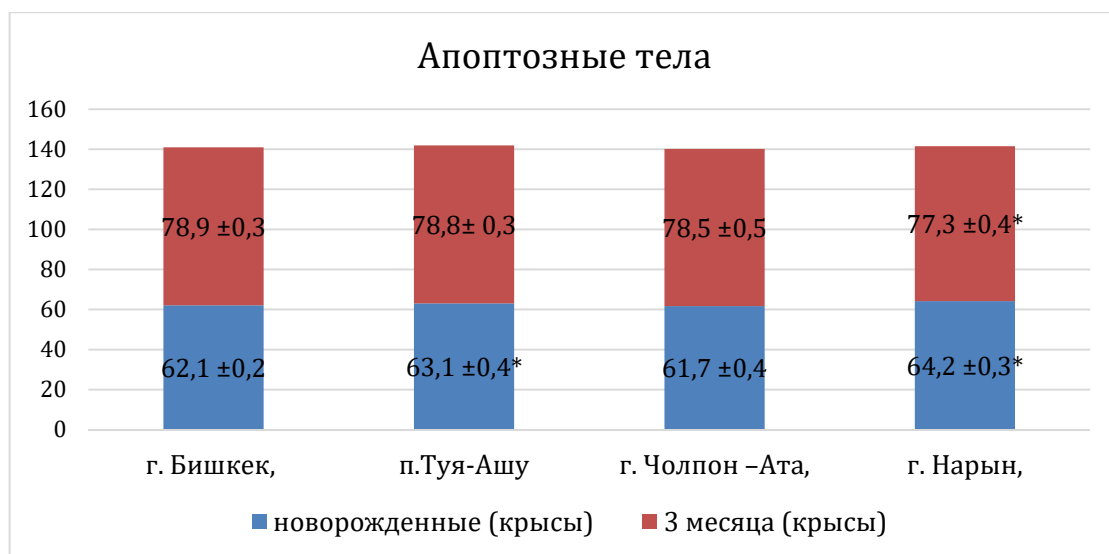
В мозговом веществе преобладали средние лимфоциты (рисунок 4.2).



*Примечание: значения достоверны для высокогорья в сравнении с низкогорьем и среднегорьем * - $P < 0,05$; + - $P < 0,05$*

Рисунок 4.3 – Уровень средних лимфоцитов (%) у крыс с новорожденного возраста до 3мес. в различных регионах Кыргызской Республики.

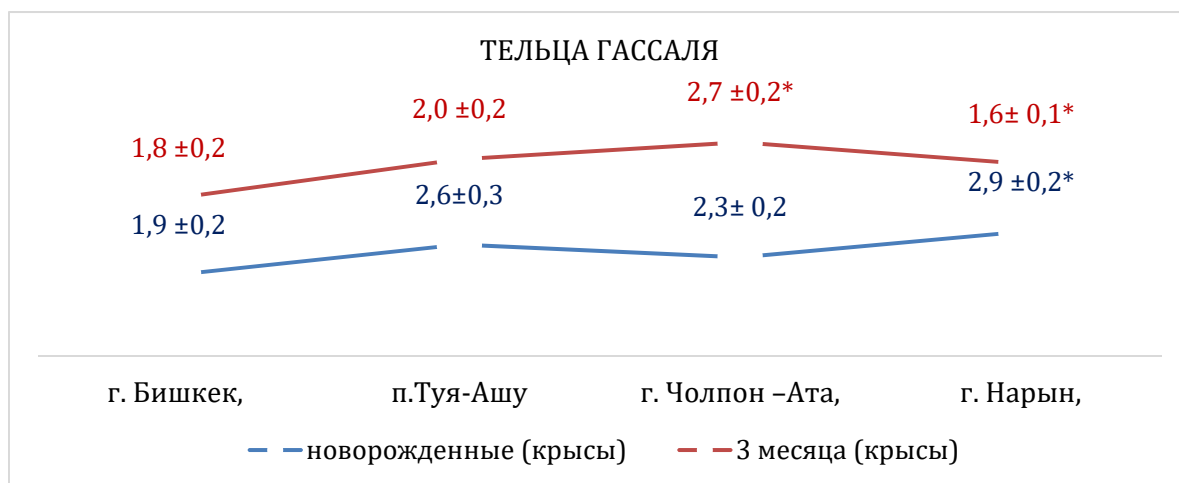
При этом апоптозные тела практически отсутствовали, так как уровень апоптоза минимален из-за активного лимфопоэза (рисунок 4.3).



Примечание: значения достоверны для высокогорья в сравнении с низкогорьем и среднегорьем * - $P < 0,05$; + - $P < 0,05$

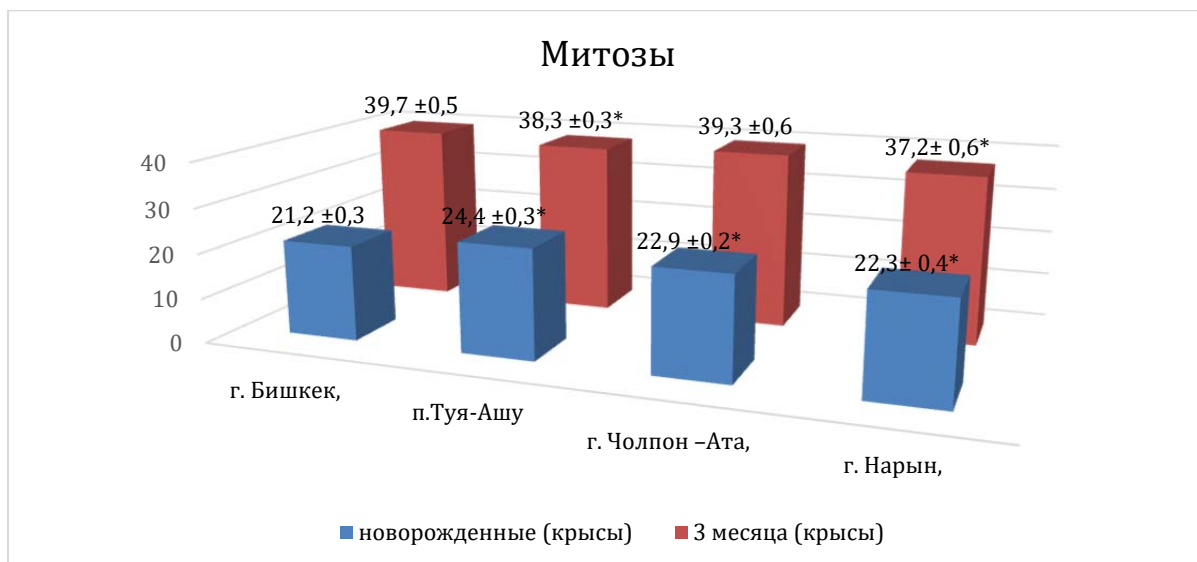
Рисунок 4.4 – Уровень апоптозного тела (%) у крыс с новорожденного возраста до 3 мес. в различных регионах Кыргызской Республики.

Наблюдаются явления интенсивного митоза клеток, особенно в корковом веществе, при этом тельца Гассалья отсутствуют или имеют место единичные зачаточные структуры, просматриваются отдельные макрофаги (рисунок 4.2, 4.4, 4.5, 4,6).



Примечание: значения достоверны для высокогорья в сравнении с низкогорьем и среднегорьем * - $P < 0,05$; + - $P < 0,05$

Рисунок 4.5 – Уровень митоза (%) у крыс с новорожденного возраста до 3мес. в различных регионах Кыргызской Республики.



*Примечание: значения достоверны для высокогорья в сравнении с низкогорьем и среднегорьем * - $P < 0,05$; + - $P < 0,05$.*

Рисунок 4.6 – Уровень телец Гассалья (%) у крыс с новорожденного возраста до 3мес. в различных регионах Кыргызской Республики.

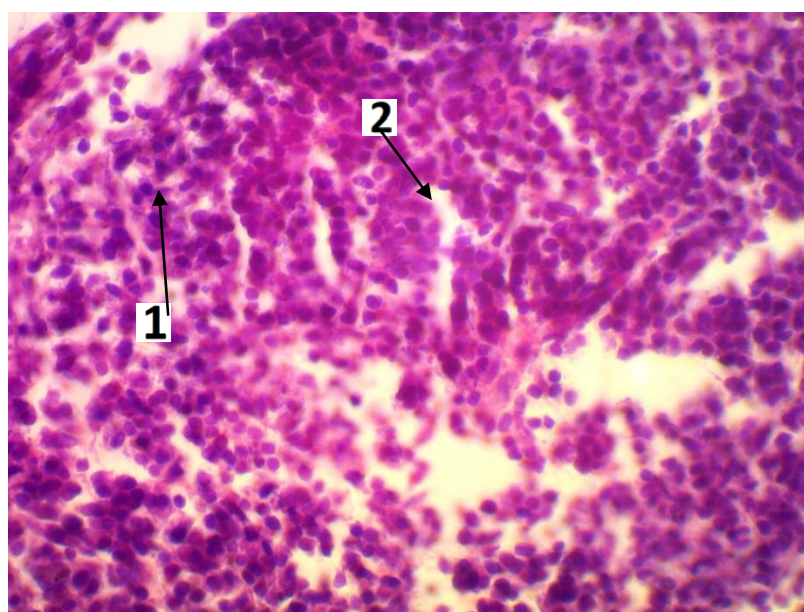
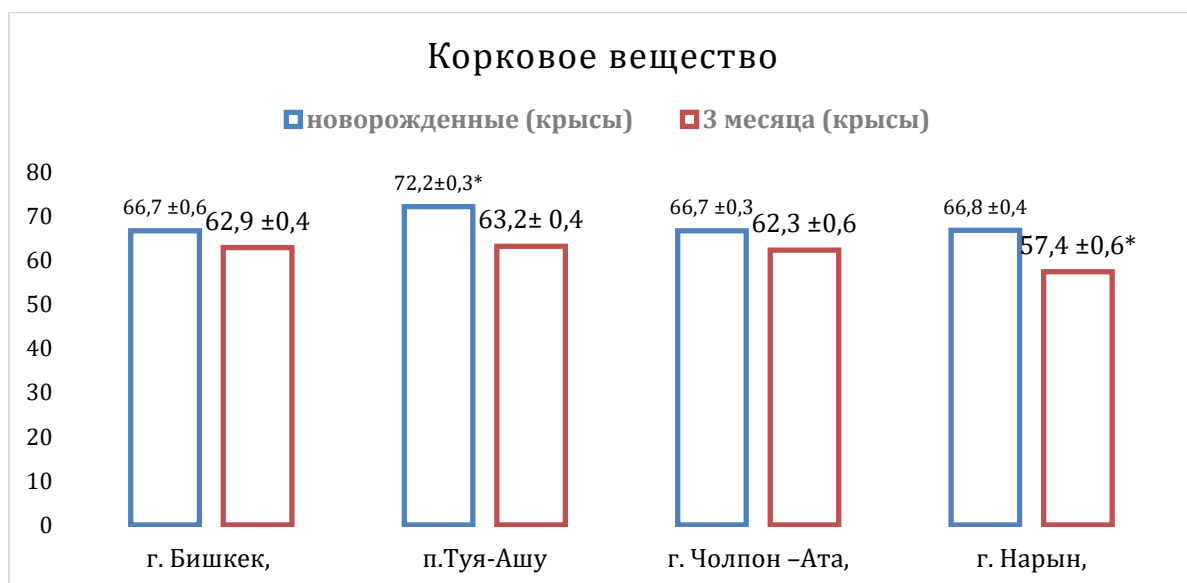


Рисунок 4.7 – Тимус новорожденного возраста крыс (Чолпон -Ата)
1 - эпителиальные клетки, 2 - септы. Окраска гематоксилин-эозином, х 380.

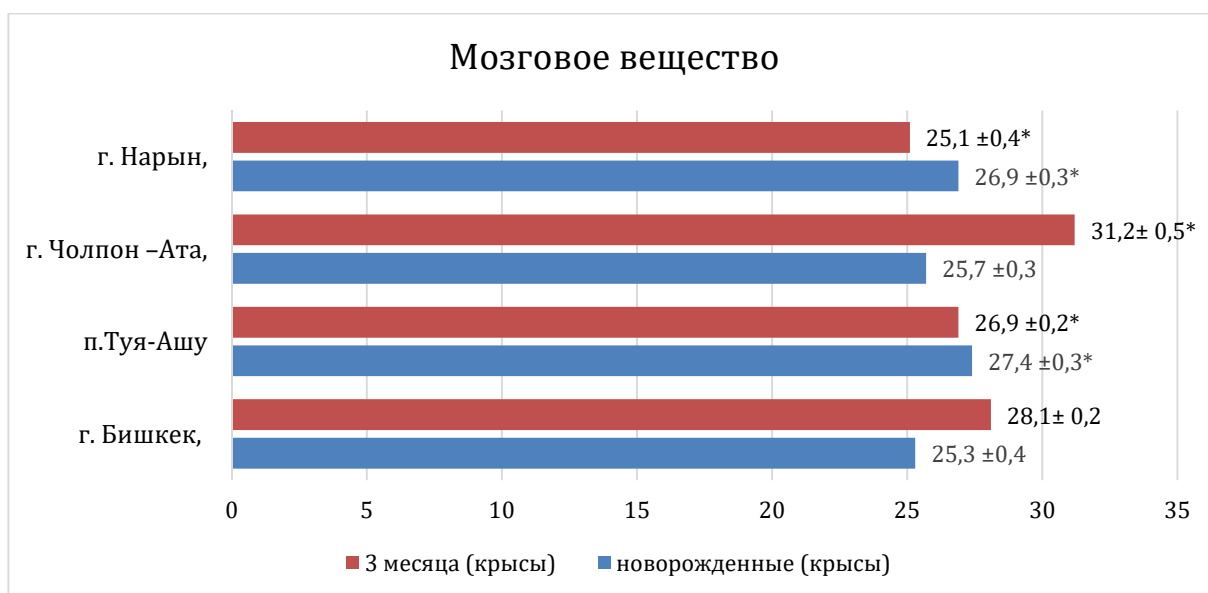
Характерно, что в этот период общее количество клеток максимальное среди всех возрастных групп. В это время корковое вещество доминирует,

занимая основную часть тимуса, а мозговое вещество содержит меньше клеток, междольковые септы тонкие, слабо выражены (рисунок 4.8, 4.9).



*Примечание: значения достоверны для высокогорья в сравнении с низкогорьем и среднегорьем * - $P < 0,05$; + - $P < 0,05$.*

Рисунок 4.8 – Содержание коркового вещества у крыс с новорожденного возраста до 3 мес. в различных регионах Кыргызской Республики.



*Примечание: значения достоверны для высокогорья в сравнении с низкогорьем и среднегорьем * - $P < 0,05$; + - $P < 0,05$.*

Рисунок 4.9 – Содержание мозгового вещества у крыс с новорожденного возраста до 3 мес. в различных регионах Кыргызской Республики.

В возрасте 3 месяца тимус отличается от новорожденных, в частности снижением уровня лимфобластов (умеренное количество, сохраняется активность пролиферации), но происходит увеличение средних лимфоцитов в мозговом веществе, начинают появляться апоптозные тела, что связано с регуляцией численности лимфоцитов.

Активность митозов несколько снижается, тельца Гассалья увеличиваются в количестве и размерах. Также, как и в предыдущем возрасте сохраняется постоянство макрофагов, но на умеренном уровне.

При этом общее количество клеток в тимусе стабильно высокое заметно, что корковое вещество хорошо выражено, хотя его относительная площадь начинает снижаться, а мозговое вещество немного увеличивается в глубине. Междольковые септы становятся более выраженными.

Максимально выражены апоптозные тела и практически отсутствуют митозы клеток. Необходимость активной утилизации клеточных погибших элементов приводит к максимальной макрофагии. Общее количество клеток становится минимальным среди всех возрастных групп.

Характерно, что корковое вещество почти полностью исчезает, наблюдаются жировые включения, что свидетельствует о инволюции тимуса, поэтому в картине тимуса мозговое вещество преобладает - содержит большое количество зрелых лимфоцитов и телец Гассалья (рисунок 4.11, 4.12).

Междольковые септы становятся еще более толстыми, разделяют атрофированные дольки.

Таким образом, патологические процессы возрастных изменений происходят в такой последовательности: гиперплазия, стабилизация и начинается инволюция в периоде до 3 месяцев.

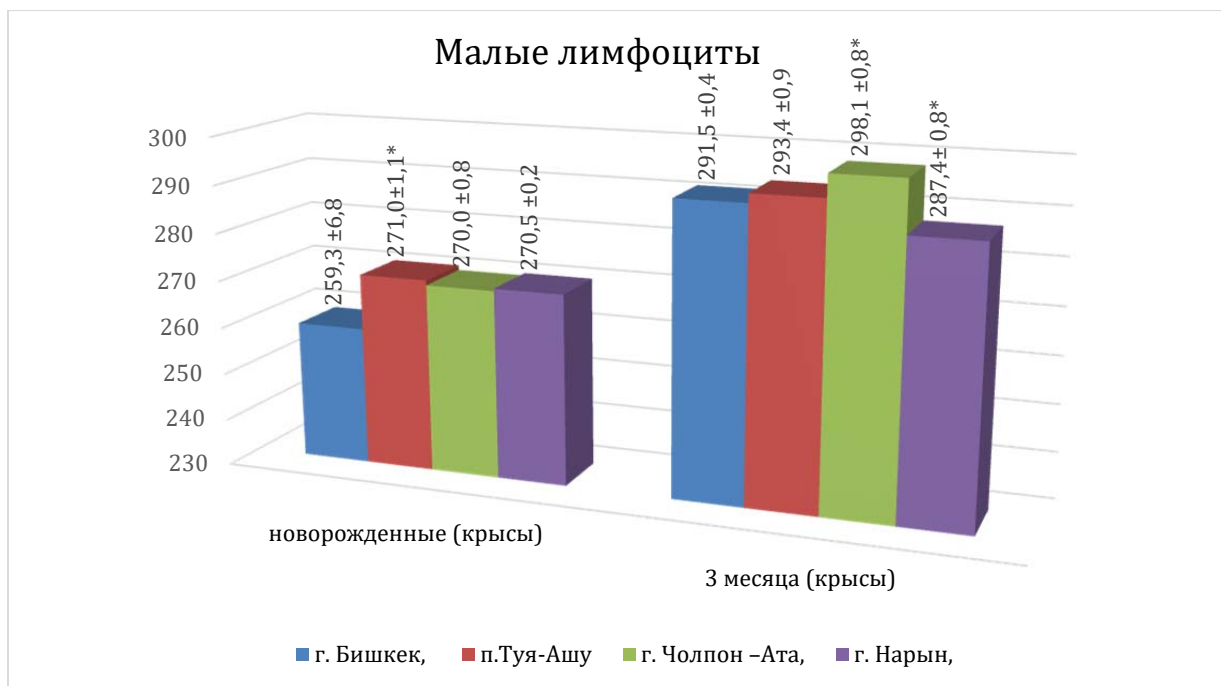
Влияние среднегорных факторов (г. Нарын, 2044 м. над ур. моря; г. Чолпон-Ата, 1660 м. над ур. моря) на тимус у лабораторных крыс

Известно, что среднегорье (высота 1000–2500 м. над уровнем моря) характеризуется пониженным атмосферным давлением, гипоксией, изменением температуры и повышенной интенсивностью ультрафиолетового излучения.

Эти факторы, особенно в условиях г. Нарын (2044 м. над ур. моря) оказывают значительное влияние на организм и клеточный состав тимуса и, впоследствии, на показатели иммунной системы.

В этих условиях, у новорожденных крысят (0 – 3 нед.), в отличие от низкогогорья количество лимфобластов в меньшем количестве, особенно в корковом веществе, вследствие гипоксии, которая даже на такой высоте, снижает пролиферативную активность клеток. Известно, что замедление клеточного цикла, видимо, обусловлено гипоксией, которая влияет на энергетический метаболизм, всего организма.

В тоже время средние лимфоциты увеличиваются, особенно в мозговом веществе, как компенсация на снижение пролиферации, причем, более выражено на высоте 1660 м. над ур. моря (рисунок 4.10). Надо отметить, что малые лимфоциты частично доминируют в популяции из-за увеличения уровня апоптоза незрелых клеток (рисунок 4.9).



*Примечание: значения достоверны для высокогорья в сравнении с низкогогорьем и среднегорьем * - $P < 0,05$; + - $P < 0,05$*

Рисунок 4.10 – Уровень малых лимфоцитов (%) у крыс с новорожденного возраста до 12 мес. в различных регионах Кыргызской Республики.

Действительно наблюдается увеличение количества апоптозных тел (рисунок 4.3) в корковом веществе, учитывая, что гипоксия вызывает активацию программируемой клеточной гибели через каспазный механизм.

Также происходит умеренное снижение количества митозов (рисунок 4.4) в корковом веществе, что связано с угнетением пролиферативной активности.

Тельца Гассала у новорожденных в среднегорье увеличиваются в количестве и размере, как результат усиления апоптоза и накопления продуктов деградации клеток и, соответственно, повышается активность макрофагов в корковом веществе, так как увеличивается потребность в утилизации апоптозных тел (рисунок 4.5). Общее количество клеток снижается на фоне угнетения лимфопоэза и повышенного уровня клеточной гибели.

Структура коркового вещества выглядит разреженной, уменьшается количество лимфоцитов, и появляются участки фиброза. Так как корковое вещество атрофируется, относительный объем мозгового вещества увеличивается (рисунок 4.7; 4.8; 4.9; 4.10;4.11).

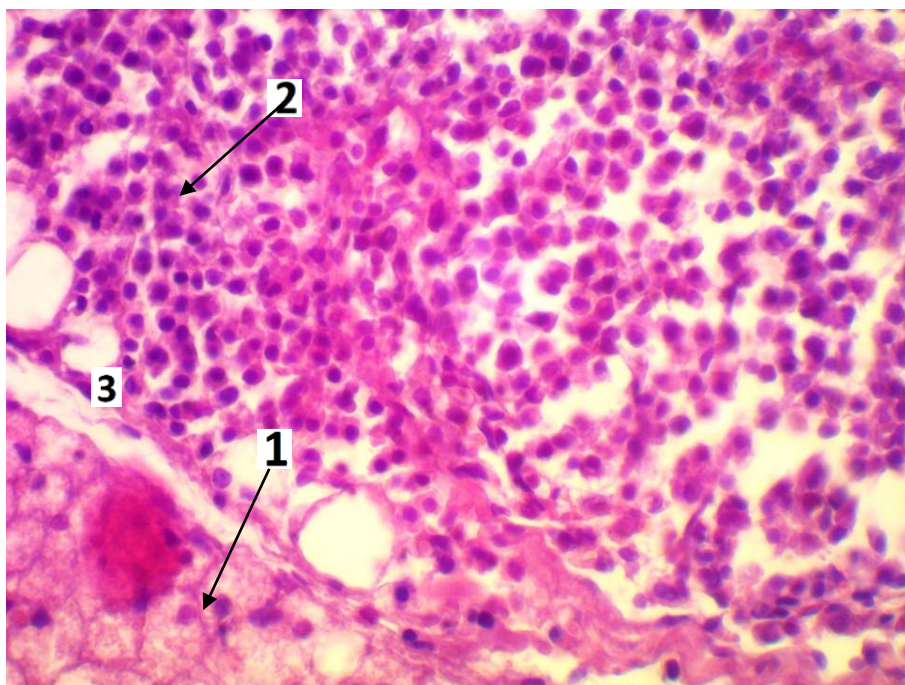


Рисунок 4.11 – Тимус 3-месячного возраста крыс (Нарын). 1 - элементы атрофии и разрастание жировой ткани, 2- эпителиальные клетки, 3- Септы.Окраска гемотоксилин-эозином, х 380.

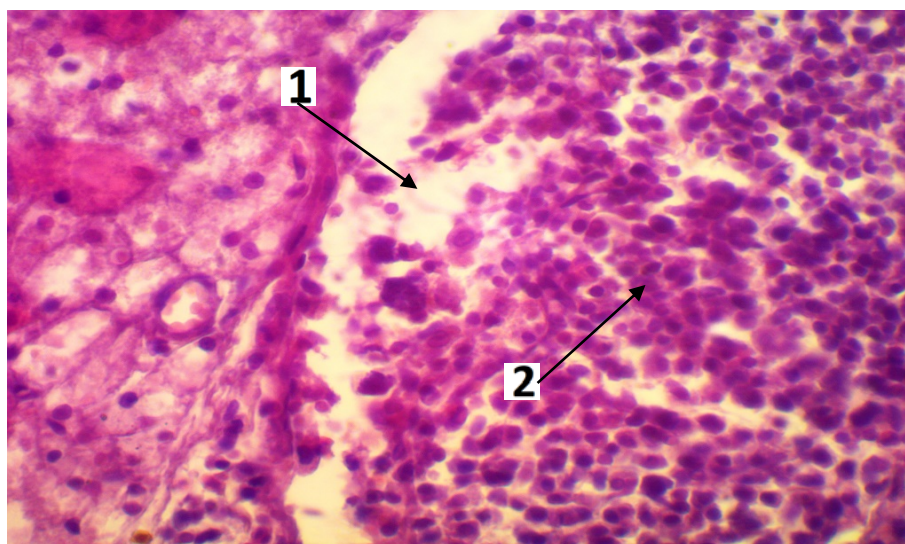


Рисунок 4.12 – Тимус 3-месячного возраста крыс (Туя-Ашу). 1 - элементы атрофии и разрастание жировой ткани, 2- эпителиальные клетки. Окраска гематоксилин-эозином, х 380.

Септы становятся более выраженными, наблюдается умеренная гипертрофия соединительной ткани.

Среднегорная гипоксия способна приводить к относительному снижению синтеза АТФ, уменьшению энергетического обмена в клетках тимуса, активации каспазного пути апоптоза, что усиливало гибель лимфобластов и лимфоцитов, при этом, повышенная выработка реактивных форм кислорода вызывала, видимо, повреждение клеточных мембран и митохондрий.

Таким образом, механизм влияния среднегорья на тимус происходит путем снижения лимфопоэза подавление деления и дифференцировки клеток в корковом веществе, повышения апоптоза и активации пути через гипоксию-индуцируемый фактор-1 α (HIF-1 α) и каспазы.

Одновременно можно отметить и адаптивные изменения в виде увеличения доли мозгового вещества и телец Гассала, что свидетельствовало о перераспределении клеточных популяций с целью поддержания гомеостаза.

Хроническая гипоксия и стрессовые воздействия факторов среднегорья приводили к замещению лимфоидной ткани соединительной тканью с развитием фиброза и ее гипертрофии.

В условиях среднегорья у 3-х месячных крысят отмечается более значительное снижение уровня лимфобластов на фоне умеренного роста средних и малых лимфоцитов.

Так же, как и в условиях низкогогорья отмечается увеличение процесса апоптоза клеток, на фоне уменьшения митотической активности клеток (рисунок 4.3, 4.4).

Закономерно выше, в этом возрасте, снижение общего количества клеток, изменения соотношения площади коркового и мозгового вещества тимуса, в пользу последнего.

Среднегорье вызывает значительные изменения в структуре и клеточном составе тимуса. Основные эффекты включают снижение количества лимфобластов, усиление апоптоза, угнетение митозов и структурную перестройку органа. Эти изменения отражают не только патологические процессы, но и адаптацию организма к гипоксии и другим стрессовым факторам среднегорной среды.

Высокогорье (высота 3200 м. над ур. моря) создает экстремальные условия для организма животных, такие как гипоксия, гипобария, усиленный окислительный стресс и низкие температуры, вызывая адаптационные и патологические изменения в иммунной системе, включая тимус.

Под влиянием высокогорных факторов у новорожденных крысят происходит значительное снижение пролиферации клеток, в результате низкой активности митохондрий и, как итог, энергетического обеспечения клеточного цикла.

Средние лимфоциты увеличиваются, в противовес лимфобластам относительно других клеток, так как они более устойчивы к гипоксии. Характерно преобладание малых лимфоцитов из-за усиленного апоптоза лимфобластов и зрелых клеток.

Увеличивается количество апоптозных тел вследствие активации гипоксии-индуцируемого фактора-1 α (HIF-1 α), который усиливает каспазный путь апоптоза (рисунок 4.3).

Происходит резкое снижение митозов, особенно в корковом веществе, что связано с угнетением клеточной пролиферации.

Количество телец Гассалья возрастало, увеличивались их размеры, в результате, усиления апоптоза и накопления клеточных остатков.

Соответственно, активность макрофагов увеличивалась, так как они участвуют в утилизации большого количества апоптозных клеток, но общее количество клеток снижается из-за уменьшения популяции лимфобластов и увеличения клеточной гибели.

Корковое вещество уменьшено в объеме, более разреженное, с очагами фиброза, мозговое вещество пропорционально увеличено из-за уменьшения доли коркового слоя.

Внутридольковые периваскулярные пространства были расширены, что связано с нарушением микроциркуляции и отеком ткани, при этом междольковые септы утолщаются, наблюдается фиброз.

Патогенез изменений в тимусе под влиянием высокогорья основан на угнетении пролиферации клеток, увеличении процесса апоптоза и разрушении клеток коркового вещества.

Также необходимо учитывать, что активация кортизола при высоком уровне стресса (в результате действия факторов высокогорья) активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что ускоряет инволюцию тимуса. К тому же гипоксия и вазоконстрикция приводят к недостаточному кровоснабжению тимуса, особенно коркового вещества.

В 3 месяца, указанные процессы становятся более выраженными, лимфобласты в единичных количествах, чаще встречаются средние лимфоциты и в большом количестве малые лимфоциты (рисунок 4.11, 4.12).

Выраженное преобладание апоптозных клеток, редкие клетки в состоянии митоза. Относительное большое количество телец Гассалья и, соответственно, макрофагов.

Общее количество клеток снижено на фоне исчезновения коркового вещества, с ростом площади мозгового вещества.

Имеет место расширение внутридольковые периваскулярные пространства и с фиброзами внутридольковыми септами.

В один год у животных картина выраженных инволютивных процессов и прекращение функционирование тимуса, что проявляется развитием фиброзной ткани и отложением жира.

Таким образом, высокогорные условия ускоряют инволюцию тимуса через угнетение лимфопоэза и увеличение апоптоза клеток, где снижение количества лимфобластов обусловлено гипоксией, которая угнетает пролиферацию клеток. В свою очередь, снижение активности митохондрий ведет к уменьшению энергетического обеспечения клеточного цикла.

Средние лимфоциты увеличиваются относительно других клеток, учитывая, что они более устойчивы к гипоксии, начинают преобладать малые лимфоциты на фоне усиленного апоптоза лимфобластов и зрелых клеток.

Рост апоптозных тел связан с активацией гипоксией индуцируемого фактора-1 α (HIF-1 α), который усиливает каспазный путь апоптоза.

Резкое снижение митозов, особенно в корковом веществе, связано с угнетением клеточной пролиферации, рост количества телец Гассалья и их размеров - с усилением апоптоза и накоплением клеточных остатков, что в свою очередь влияет на активность макрофагов, которые увеличиваются, так как они участвуют в утилизации большого количества апоптозных клеток. В то же время общее количество клеток снижается из-за уменьшения популяции лимфобластов и увеличения клеточной гибели. \Корковое вещество уменьшается в объеме, становится более разреженным, с очагами фиброза.

Пропорционально увеличивается мозговое вещество из-за уменьшения коркового слоя.

Внутридольковые периваскулярные пространства расширяются, что связано с нарушением микроциркуляции и отеком ткани.

Междольковые септы утолщаются, наблюдается фиброз.

Высокогорные условия вызывают резкую инволюцию тимуса, угнетение лимфопоэза и увеличение апоптоза клеток. Эти изменения обусловлены адаптацией организма к экстремальным условиям, прежде всего, гипоксии и окислительному стрессу.

Установлен факт цикличности структурных изменений в тимусе в зависимости от возраста и климато-географических и экологических условий, в процессе высокогорной адаптации животных.

ГЛАВА 5

ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ БОЛЕЗНЕЙ У НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТО-ГЕОГРАФИЧЕСКИХ И ЭКОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Таким образом, при анализе темпов формирования иммунной системы у лиц, проживающих в различных климато-экологических условиях, начиная с новорожденного возраста (98 – 10 дней) до старческого (75 – 90 лет), прослеживаются изменения в центральных органах иммунной системы – костном мозге, тимусе и, непосредственно, в показателях крови.

В контексте полученных данных при исследовании костного мозга, морфофункционального состояния тимуса и показателей иммунной системы проанализированные интенсивные показатели средних темпов заболеваемости и распространенности у лиц, исследуемых регионов за 2010 - 2019 гг.

Установлено, что средний темп роста заболеваемости наиболее высокий в Жайильском районе, что выше в 1,05 раза и 1,1 в г. Бишкек и, соответственно в г. Нарын и Иссык-Кульском районе. Аналогичная динамика характерна и для детей (до 11 лет). У подростков (13 – 16 лет) показатели близкие в своих значениях, но общая тенденция в абсолютных цифрах сохраняется, и она меньше в значениях, чем у взрослых и детей.

Темп роста распространенности идентичен по своим параметрам с показателем темпа роста заболеваемости.

Из 12 классов болезней на первое место выходят различного рода новообразования. Так, у детей Жайильского района средний темп заболеваемости выше, чем в г. Бишкек в 2,8 раз, г. Нарын – в 3,1 раз и т.д. Также высоки и темпы роста заболеваемости новообразованиями отмечены

у подростков, где они также превышают другие группы, за исключением Иссык-Кульского района, где этот показатель выше г. Бишкек в 1,6 раз.

Средние темпы роста заболеваемости у взрослых уменьшаются, но Жайильский район превышает по этому показателю г. Бишкек в 1,09 раз.

Если судить о средних темпах роста распространенности нозологий «новообразования» по Жайильскому району, то они также находятся в лидерах. Наиболее высокий уровень отмечен в детском возрасте, увеличен у подростков (в 1,1 раз), значительно снижаясь у взрослых. Такая динамика явно свидетельствует о присутствии в окружающей среде канцерогенных факторов, приводящих к развитию онкологического процесса, который не способна остановить иммунная система.

Если исходить из данных литературного обзора, где подчеркивается, что тяжелые элементы, в частности, уран в основном выводится из организма через почки, можно было ожидать патологию со стороны мочевыделительной системы. Действительно у детей Жайильского района болезни мочевыделительной системы, судя по средним темпам роста заболеваемости превышает показатели г. Бишкек и др. районы в 1,33 раза. У подростков и взрослых это соотношение сохраняется, но менее выражено.

Эти показатели по Жайильскому району подтверждаются и данными средних темпов распространенности заболеваний мочеполовой системы за 2010-2019 гг., которые среди 12 классов болезней у детей выходят на первое место. Темпы роста снижаются у подростков, и далее у взрослых, но в сравнении с другими районами они значительно выше.

На третьем месте среди 12 классов заболевания стоят «врожденные аномалии» у взрослого населения, превышая г. Бишкек в 1,4 раза, а Иссык-Кульскую область – в 1,6 раз. Также значительное превышение отмечено в детском и подростковом возрасте (в среднем в 1,6 раз) (рисунок 5.1). И здесь прослеживается объективная закономерность - показатели в детском и подростковом возрасте меньше, чем у взрослых. Это подтверждение того, что диагноз врожденной аномалии был поставлен лишь после 16 лет, что

свидетельствует о недостатках в сфере здравоохранения детей и подростков.

Средний темп роста распространенности по Жайильскому району «врожденных аномалий» также выше по отношению к другим регионам во всех возрастных группах.

Обращают на себя внимание показатели средних темпов заболеваемости по нервной системе у детей Жайильского и Иссык-Кульского районов (больше чем в г. Бишкек на 1,19 и 1,15 раз, соответственно). У подростков и взрослых лиц показатели сравниваются. В то же время при анализе болезней кровообращения они выше в этих районах как у детей и подростков, так и остаются высокими.

Показатели средних темпов распространенности болезней нервной системы по Жайильскому району также высокие, уступая только показателям по Иссык-Кульскому району (рисунок 5.2).

Это же относится к такому классу болезней как «травмы и отравления» - у детей Жайильского района они выше, чем в г. Бишкек в 1,27 раз, у подростков – в 1,3 раза, а взрослых – в 1,28 раз.

По другим классам болезней в Жайильском районе средние темпы заболеваемости превышают другие районы. Это относится к «болезням крови» - в детской группе, «болезням кожи и подкожной клетчатки»

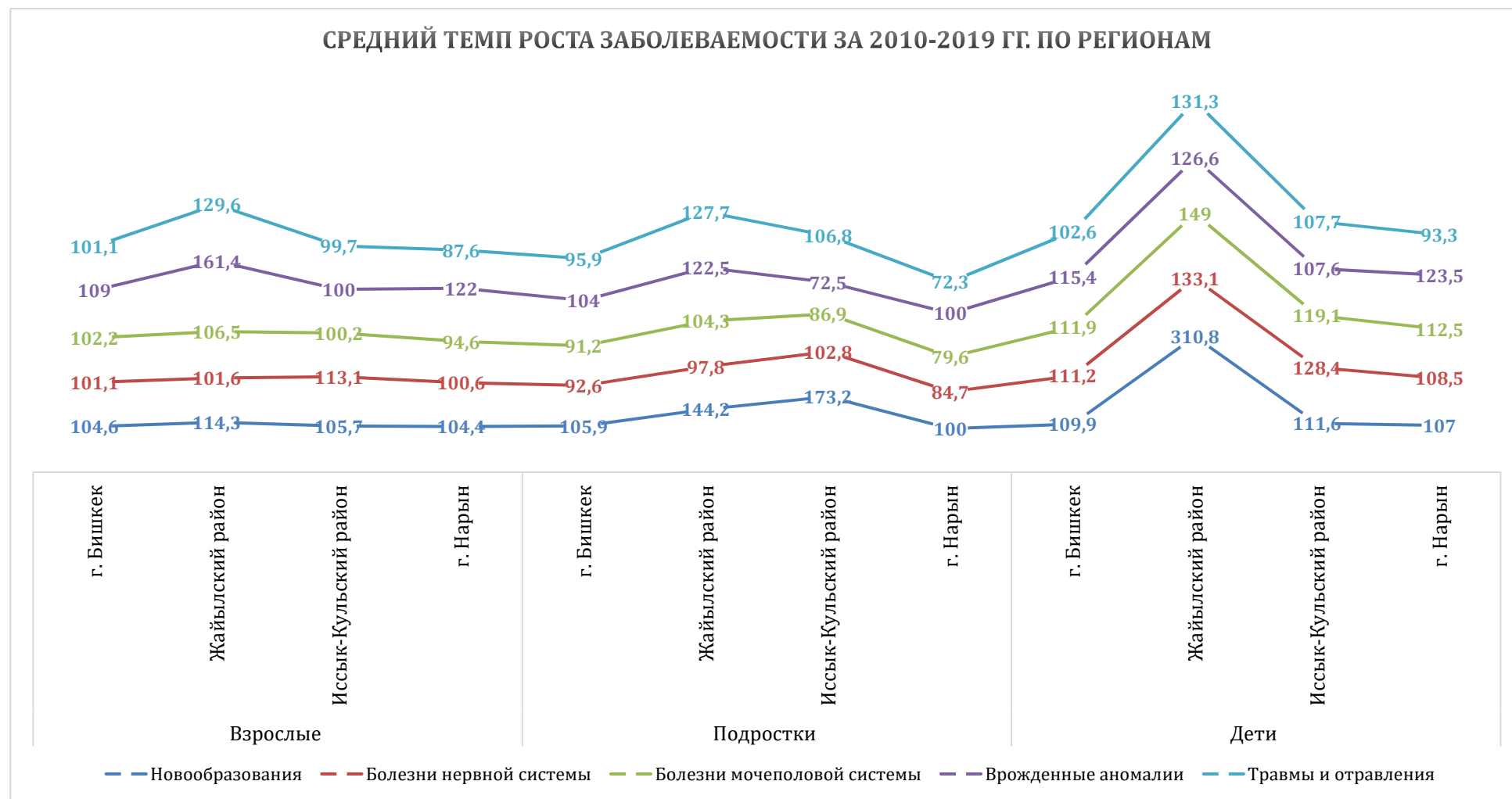


Рисунок 5.1 – Средний темп роста заболеваемости за 2010-2019 гг. по регионам.

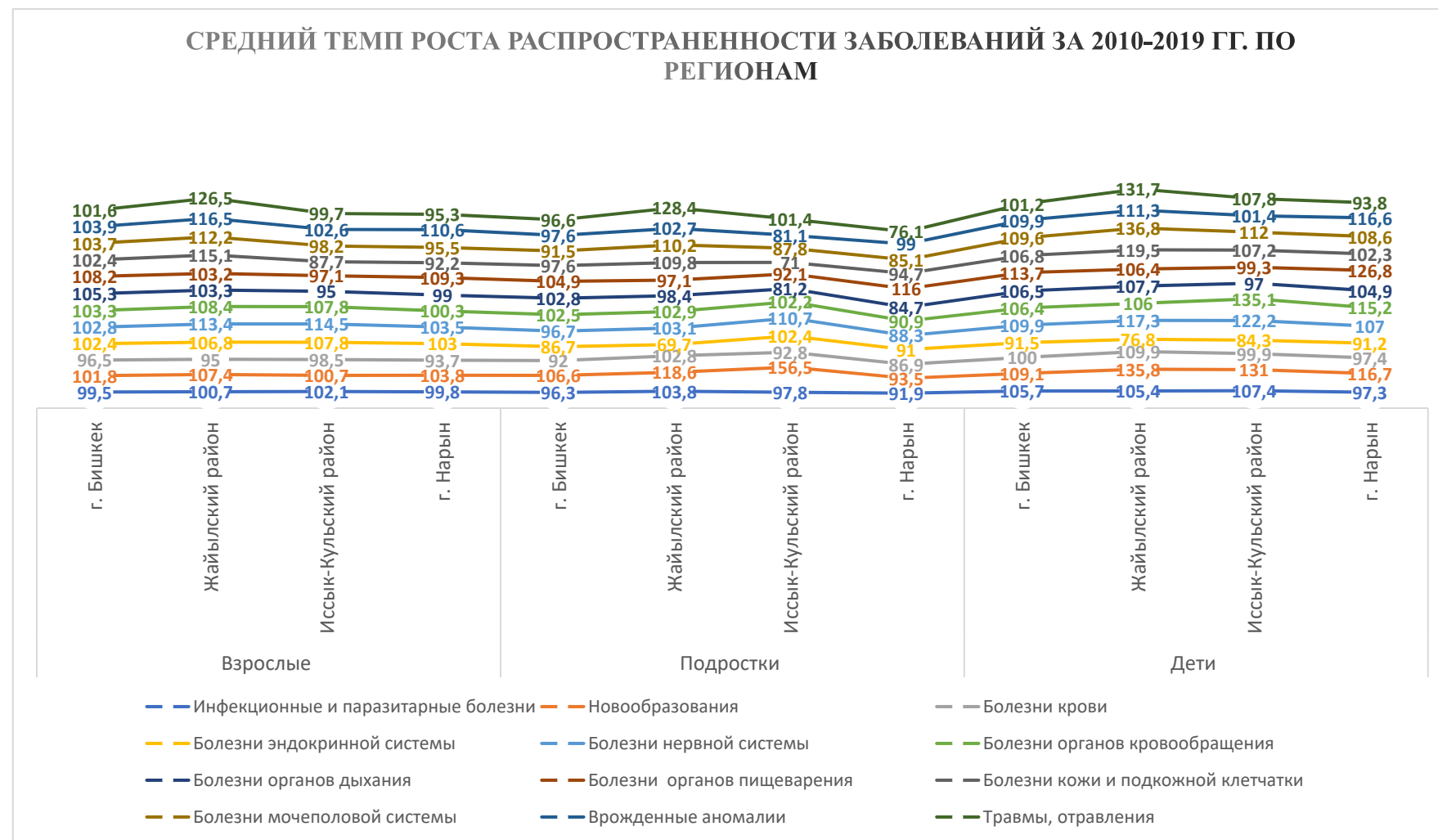


Рисунок 5.2 – Средний темп роста распространенности заболеваний
за 2010-2019 гг. по регионам.

Обследованные все проживали в городских условиях. При этом, в климатическом плане г. Бишкек и г. Кара-Балта находились в одинаковой климатической зоне – резко континентальный климат (г. Бишкек и г. Кара-Балта расположены на высоте 770 -778 м над ур. моря), г. Нарын также имеет резко-континентальный климат, но с более суровой зимой (средняя температура зимой от -18 - -20° С), город расположен на высоте 2047 м над ур.моря. г. Чолпон-Ата относится к умеренно-холодному климату, а город расположен на высоте 1630 м над ур. моря.

В отличие от вышеперечисленных городов г. Кара-Балта имеет своеобразные экологические особенности в связи с непосредственным расположением в зоне уранового хвостохранилища, где помимо урана, захоронено масса других тяжелых металлов (город и само хвостохранилище в ряде мест, разделяет лишь дорога, шириной 3-4 метра).

Если, к примеру, содержание тория не превышают средних значений ПДК (>1,4-1,8), то во всех зонах карабалтинской площадки опасны Мо, Рb, Со, Cd, Sb. Большую опасность для экологии представляют хром и мышьяк, где содержание Cr составляет 14-17 ПДК, а мышьяка – 25 – 94 ПДК, вплоть до 100 ПДК в селитебной зоне. Конечно, источником этих металлов является не только Кара-Балтинский горнорудный комбинат, но и предприятия, расположенные в этой местности. Обращает на себя внимание и высокие концентрации железа в дренажной воде – до 10 мг/л (ПДК =0,3 мг/л), а также нитраты – до 80 ПДК.

Представляется, что наиболее негативным экологическим фактором в этом районе все же являются радионуклиды. На поверхности уранового хвостохранилища радиоактивность достигает 4000 мкр/час. В то же время, благодаря принимаемым санитарным мерам, содержание радионуклидов урана в окружающей среде, по мнению Н.В. Васильева, не представляет опасности. В то же время, по его мнению 80% радона может достигать г. Бишкек, а 40-60% всей Чуйской долины, и это учитывая, что концентрация радона может меняться от 7 Бк/м³ до 800 Бк/м³ при ПДК 200Бк/м³.

В подземных водах восточной части территории г. Кара-Балта содержание урана $<6 \times 10^{-6}$ г/л, но необходимо отметить, что в процессе переработки урановой руды, содержащий уран 238 и уран 234 выявляется в избытке и радий 226 ($4,1 - 74,2 \text{ Sv/l}$ при ПДК $5,4 \times 10^{-11}$).

Эта общая картина, но на самом предприятии и в санитарно-защищенной зоне отмечаются локальные зоны накопления радионуклидов и тяжелых металлов в результате потери урановой руды при транспортировке, переработке, складирования и т.д.).

В результате возникает опасность, попадания радионуклидов и тяжелых металлов в организм человека по пищевой цепочке (почва → вода → растения → животные → человек) в организм жителей, проживающих в этой зоне, немаловажное значение имеет и вдыхание человеком и животными пыли, содержащей эти элементы, использование загрязненной воды в быту (стирка, санитарно-гигиенические процедуры).

Так, в работе Р. Тухватшина и соавт. (2005) отмечено более высокое содержание урана в зубах у взрослых, в сравнении с детьми, проживающих в зоне урановых хвостохранилищ.

Исходя из вышеперечисленных данных, складывается впечатление - территория Кыргызстана в различных регионах отличается по климато-экологическим параметрам, и что в одних случаях может оказывать на здоровье человека благоприятное влияние, в других – патогенное.

Действительно, что так показывает анализ собственных данных: изменения начинаются с костного мозга, где синтезируется стволовая клетка до тимуса, где формируются активные клетки иммунной системы.

Анализ костного мозга у новорожденных г. Кара-Балта показал, угнетение эритроидного ростка, начиная с уровня эритробластов и проэриthroбластов в отличие от детей других групп, где количество образующихся клеток было примерно одинаковым. Наиболее частой причиной, как известно, является патогенное действие на стволовую клетку

токсических веществ или облучение, что возможно и имело место в данном случае.

Со стороны белого ростка костного мозга наблюдается сдвиг в сторону увеличения уровня сегментоядерных клеток в ущерб палочкоядерных. Лимфоциты, их уровень меньше, чем в группе г. Бишкек, практически во всех группах.

Таким образом, низкий уровень синтеза клеток в костном мозге может негативно отразиться на их поступление в кровь оксифильных нормоцитов, обуславливая, как развитие анемии, так и недостаточное созревание лимфоцитов в тимусе с выработкой иммунокомпетентных клеток.

Важное значение имеет морфофункциональное состояние тимуса в период новорожденности.

Размеры тимуса во всех группах новорожденных детей имеют, примерно, одинаковые размеры, а строение железы находится в рамках возрастной группы. Но надо отметить, что на гистологических препаратах у детей из г. Кара-Балта наблюдаются явления агрегации форменных элементов, их адгезия к сосудистой стенке. Отсутствие агглютинации эритроцитов и развитие вязкого метаморфиза, данной сладж-феномен, видимо, является, в данном случае, обратимой реакцией.

Состояние костного мозга на этом этапе связано с воздействием материнского организма через плаценту, на плод.

К концу года после рождения ребенка в грудном возрасте происходит возрастание темпов созревания клеток красной крови в костном мозге. У детей г. Кара-Балта показатели увеличиваются с данными других групп, за исключением более высоких уровней нормоцитов базофильного ряда, пронормобластов у детей г. нарын. Наверное, важно отметить, что на этапе превращения пронормобластов происходит насыщение этих клеток гемоглобином и, в данном случае, это является необходимой реакцией, а в купе с высокими показателями эритроидного ростка. Возможно, раздражающим костный мозг стимулом являются тяжелые металлы, которые

по пищевой цепочке с пылью воздуха попадают в организм новорожденного. В то же время показатели красного ростка костного мозга у детей г. Нарын не отличаются от г. Бишкек или г. Чолпон-Ата, хотя есть факторы стимуляции, связанные со среднегорной гипоксией. На этом фоне состояние белого ростка костного мозга характеризуется угнетением созревания клеток гранулоцитарного ряда в сравнении с другими группами.

В следующие четыре года – в раннем детстве, клетки красного ростка костного мозга характеризуются одинаковыми темпами созревания, за исключением детей г. Нарын. В этой группе происходит ускоренное созревание клеток на уровне нормоцитов полихроматофильного ряда, тогда как в других группах нормоциты, на последней стадии, т.е. перед входом в кровеносное русло, резко снижают темпы созревания.

В отличие от показателей других групп, у детей г. Кара-Балта, в белом ростке костного мозга отмечаются превалирование сегментоядерных клеток и эозинофилов всех генераций. Увеличенное количество этих клеток свидетельствует, как о воспалительных процессах, так аллергических, начавшихся в организме ребенка из г. Кара-Балта.

Показатели костного мозга первого и второго периодов детства практически повторяют предыдущую группу, но во втором случае у детей г. Кара-Балта темпы созревания (8 – 11 лет) красного костного мозга снижаются.

Так, отмечается низкий уровень созревания эритробластов, пронормобластов пронормоцитов полихроматофильного ряда и, как итог, эритроидного ростка.

В подростковом возрасте (г. Кара-Балта) картина красного ростка костного мозга характеризуется низкими темпами созревания клеток, тогда как в других группах картина гистологических препаратов схожая.

Со стороны белого ростка запаздывание процесса созревания наблюдается на уровне бластов в группе г. Кара-Балта. Все эти изменения свидетельствуют о влиянии внешних факторов на темпы созревания костного

мозга, где наряду с патологическими реакциями присутствуют и адаптационные процессы.

В этом аспекте, во всех группах, в том числе и в группе г. Кара-Балта в первом зрелом возрасте нет статистической разницы между показателями, но уже во втором зрелом возрасте наблюдаются явления раздражения красного ростка костного мозга в группах г. Кара-Балта и г. Нарын. В первом случае, это вызвано, видимо, негативным действием экологических факторов, а во втором, – явления гипобарической гипоксии, учитывая, что г. Нарын расположен в высокогорной местности.

Видимо с возрастом, в результате «экологического отбора» остаются лица со схожими показателями в трех группах – г. Кара-Балта, г. Чолпон-Ата и г. Нарын. Показатели в этих группах одинаковые, но они уже меньше по абсолютному значению с предыдущим возрастом. Наиболее низкие темпы созревания красного ростка костного мозга отмечены в г. Бишкек.

Таким образом, динамика показателей красного и белого ростков костного мозга носит флюктуирующий характер в различные периоды жизни человека.

Но из этих показателей костного мозга наиболее наглядной является динамика созревания лимфоцитов и моноцитов, из которых первые попадают в тимус, превращаясь в иммунокомпетентные клетки, а вторые в тканевые макрофаги, формируя защиту организма от антигенного воздействия.

Если синтез лимфоцитов и моноцитов у новорожденных г. Кара-Балта имеют максимальное значение, то к концу жизни значительно снижается, тогда как в других группах он относительно постоянен.

Морфофункциональное состояние тимуса у новорожденных имело типичное строение, характерное для данного возраста, также, как и его размеры и расположения во всех группах.

При этом, в корковом веществе клеточные популяции у новорожденных г. Кара-Балта более высокими уровнями средних лимфоцитов, небольшим

превалированием коркового вещества перед мозговым. В этом возрасте тимус, в принципе готов к производству иммунокомпетентных клеток.

В грудном возрасте продолжается рост и созревание тимуса, но в отличие от предыдущей группы формируется процесс склерозирования сосудистой стенки, нарушая микроциркуляцию у детей г. Кара-Балта, а в корковом веществе увеличивается количество лимфобластов, средних и малых лимфоцитов, на фоне роста количества апоптозных тел и макрофагов. И все эти явления на фоне замедленного темпа, почти в два раза, созревания лимфоцитов и моноцитов в костном мозге. Размеры тимуса увеличиваются, практически во всех группах, но, в основном, в продольных размерах.

В раннем детстве продолжается процесс формирования и созревания тканей тимуса - происходит увеличение продольных и поперечных размеров в правой и левой долях железы.

Также, как и в предыдущей группе, в группе детей г. Кара-Балта, отмечаются явления склерозирования тканей тимуса, в центре мозгового слоя – явления повышенной экссудации. Однако, каких-либо признаков возрастной инволюции не наблюдается.

В следующем возрасте, первом детстве, у детей г. Бишкек появляются первые признаки атрофии ткани тимуса, а у детей г. Кара-Балта явления начавшейся инволюции органа, в виде, не только склерозирования, атрофии тканей, но и появлением участков развития жировой ткани. При этом, корковый преобладает над мозговым, что сопровождается увеличением количества клеточных популяций в ней, особенно средних лимфоцитов, роста явлений апоптоза. Эти явления наиболее показательны в сравнении с данными детей г. Нарын, где абсолютные показатели значительно меньше в сравнении с детьми г. Бишкек.

Инволютивные процессы усиливаются во всех группах у детей второго детства, что проявляется разделением долек тимуса прослойками соединительной и жировой тканей. При этом у детей г. Кара-Балта явления

расширения сосудов, утолщение их стенок, уменьшение телец Гассалья и новые области склерозирования тканей.

В сравнении с предыдущей группой динамика клеточных популяций направлена в сторону снижения почти всех клеток.

В 13 - 16 лет – в подростковом возрасте, также, как и в предыдущих группах, явления начинающихся склерозирования тканей тимуса и появление жировых прослоек. У детей г. Кара-Балта процессы становятся более заметными, дополнительно в мозговом слое формируется процесс отложения рыхлой сетчатой массы, в виде фибрина.

В корковом слое, общее уменьшение клеточных популяций, в сравнении с предыдущими группами, снижение митотической активности клеток.

При этом, у детей г. Кара-Балта корковое вещество фрагментировано, за счет усиленного развития соединительной и жировой тканей, т.е. все признаки инволютивных процессов, которые менее выражены в других группах.

К 17-21 годам, в период юношеского возраста у обследованных г. Кара-Балта в корковом веществе тимуса выраженные фрагментации, при этом волокна соединительной ткани разделены полосками жировой ткани, которые проникают в мозговое вещество. Сосуды расширены и полнокровны.

В результате происходит, как бы отделение мозгового вещества от коркового.

В других группах, вышеописанные явления также имеют место, но значительно менее выражены.

В корковом слое число клеток лимфоидного ряда уменьшилось в сравнении с предыдущей группой.

В первом и втором зрелом возрасте все классические признаки инволютивных изменений в тимусе, которые лишь по степени выраженности отличаются в различных группах.

Продолжается фрагментация тканей тимуса, развитие жирового слоя, который начинает заполнять периваскулярные пространства и через них проникать в мозговое вещество, в котором просматриваются и лимфоциты,

тимусные тельца. Отмечается уменьшение количества клеточных популяций в корковом веществе долек тимуса.

При этом надо отметить, что в группе г. Кара-Балта эти изменения носят выраженный характер, в других же группах соответствуют физиологическим процессам инволюции тимуса характерным для этого возраста, но эти процессы неумолимо прогрессируют, что особенно видно на примере второго зрелого возраста.

В этот период, особенно в группе из г. Кара-Балта большая часть органа замещается жировой тканью, с трудом определяются признаки корковой и мозговой зон.

Эти явления начинают проявляться лишь в следующих возрастных группах – в пожилом и старческом возрасте. В этом возрасте наблюдаются редкие островки лимфоидной ткани, вблизи кровеносных сосудов.

Практически не видно образующихся клеток, особенно в старческом возрасте, что видимо, связано как с изменением в тимусе (условий для деления клеток), так и отсутствие поступления новых лимфоцитов из костного мозга, который также находится в процессе рецессии.

Как видно, вилочковая железа состоит из пластов многослойного эпителия – т.е. паренхимы и большого количества лимфоцитов, которые, в основном, находятся в корковом слое. Под влиянием тимопоэтина в тимусе происходит дифференцировка Т-лимфоцитов – в киллерах, хелперах. По представленным выше данным, с возрастом происходило уменьшение площади коркового вещества и рост процента мозгового, причем, у умерших г. Кара-Балта эти процессы начинали развиваться в более раннем возрасте, в сравнении с другими группами. Здесь важно отметить, что как известно, миграция Т-лимфоцитов происходит из костного мозга, но при этом гематотемический барьер преодолевают лишь 5% клеток. По мере старения организма, как мы отмечали, в костном мозге снижается образование лимфоцитов, что также влияет на состояние иммунной системы организма.

Необходимо выделить в изучаемых группах физиологическую инволюцию тимуса, при которой происходит атрофия паренхимы со скоростью 5% в год, замедляясь до 0,1% после 40 лет и патологическую, когда признаки инволюции более выражены. Во втором случае ускорение процессов инволюции связаны с внешними негативными факторами, в данном случае, для умерших г. Кара-Балта, это возможно при действии радионуклидов, тяжелых металлов, нитратов и др., которые могут поступать в организм человека по пищевой цепочке. При этом, важно учитывать, что тимус весьма нестабильный орган, который меняет свои размеры, функцию, в попытке адаптироваться к окружающей среде, что и наблюдалось в нашем исследовании. В настоящее время, с широким распространением УЗИ-диагностики, появляется возможность диагностического наблюдения за размерами тимуса, за основу которых могут быть использованы наши показатели, которые были получены и измерены непосредственно у лиц, с новорожденного до старческого возраста.

Тимус определяет клеточный и гуморальный иммунитет, обеспечивая противовирусную, противоопухолевую защиту.

Было установлено, что наибольшая продукция Т-лимфоцитов была относительно высокой в первые два года. Однако, судя по показателям иммунограммы, уже в период новорожденности отмечаются более низкие значения Т-лимфоцитов (CD3+), цитотоксических лимфоцитов (CD8+), которые оказались значительно ниже в сравнении с г. Бишкек. При этом, справедливо отметить, что и у детей г. Чолпон-Ата и г. Нарын также многие показатели были ниже в сравнении с г. Бишкек и г. Кара-Балта. Важно подчеркнуть, что CD3+ находится в связке с антигенраспознающим рецептором (TCR) на мембране лимфоцитов, поэтому он является суммирующим фактором Т-клеточного звена иммунитета. В то же время отсутствие выраженной динамики в показателях других клеток свидетельствует в отсутствие необходимости роста их количества.

В грудном возрасте, т.е. до одного года в иммунной системе этих детей происходит значительная перестройка, учитывая, что на них начинает действовать комплекс внешних факторов. В частности, употребление воды, которая может содержать негативные элементы, пыль воздуха, гигиенические процедуры и т.д. В данной группе отмечено снижение CD3+, Т-хелперов (CD4+), цитотоксических лимфоцитов (CD8+) NK (CD16+), ЦИК, также страдает макрофагальное звено иммунитета.

Снижение Т-хелперов, которые определяют направление иммунного ответа, секретируют цитокины, приводит к торможению включения практически всех клеток иммунной системы. В первую очередь это отражается на эффекторных клетках – CD8+ и NK- клетках, первые из которых отвечают за уничтожение опухолевых и информационных клеток, а вторые – выполняют эти же функции, только на ранних этапах, причем, если CD8+ (CTL) реагируют на мишени не распознавая их антигенного происхождения, то CD16+ распознает скомпроментированные клетки, что сопровождается снижением экспрессии молекул HLA-1 клеткой мишенью.

Таким образом, в первую очередь на антигены реагирует GTL, на втором этапе CD16+. Значительное снижение В-лимфоцитов негативно сказывается на гуморальном иммунитете, т.к. нарушается пролиферация В-клеток памяти, что видно по снижению уровня циркуляторных иммунных комплексов (ЦИК).

Примечательно, что в других, показатели субпопуляций лимфоцитов находятся примерно на одном уровне, за исключением небольшого повышения ЦИК.

Таким образом, для детей грудного возраста г. Кара-Балта характерна картина иммунодефицитного состояния, учитывая снижение лимфоцитов Т-клеточного В-гуморального звена иммунитета.

В следующем возрастном периоде - до четырех лет (раннее детство) изменения в иммунной системе нарастают. У детей г. Кара-Балта формируется картина иммунодефицитного состояния, что проявляется снижением, практически, всех клеток Т-лимфоцитного звена. Так, снижение уровня CD3+-

клеток, Т-хелперов (CD4+), цитотоксических лимфоцитов (CD8+), NK (CD16+) – последние оказались в своих значениях в два раза ниже, чем в других группах. Но надо отметить, уровень В-лимфоцитов (CD19+) также значительно снижен, наряду с циркулирующими иммунными комплексами. Важно отметить, у детей умерших в г. Нарын, также многие показатели несколько меньше, чем у детей г. Бишкек и г. Чолпон-Ата. В частности, это относится к цитотоксическим лимфоцитам (CD8+) и натуральным киллерам.

В первом случае (г. Кара-Балта) обследованные проживали в экологически неблагоприятном районе, а дети г. Нарын в условиях гипобарической гипоксии в условиях резко-континентального климата. Но при этом, уровень клеток типа CD3+ и CD19+ не имеют достоверной разницы с показателями г. Бишкек.

Таким образом, дети грудного и раннего детства г. Кара-Балта оказались под прессингом экологического воздействия, что отразилось на росте показателей детской смертности. Известно, что различные группы лимфоцитов хелперной группы (Th) синтезируют различные виды цитокинов, которые определяют иммунный ответ, тогда В-лимфоциты, оснащенные молекулами Ig, играют роль антигенраспознающих молекул. Учитывая, что у детей г. Кара-Балта страдает выработка как Т-хелперов, так и В-лимфоцитов (CD19+) возникает проблема с формированием защиты организма от внутренних и внешних факторов воздействия, что это действительно так свидетельствуют показатели врожденного иммунитета, который по своим параметрам не выходит за границы принятой норма. В частности, это относится к моноцитам, продуцирующийся костным мозгом, показателем фагоцитоза и, главное, к незначительным изменениям уровня естественных киллеров (NK CD16+).

В то же время показатели адаптивного иммунитета, как показано выше характеризуются иммунодефицитным состоянием. Так, соотношение Тb/Тс составляет $1,2 \pm 0,02$ в группе детей г. Кара-Балта, против $2,03 \pm 0,04$ в группе г. Бишкек и г. Чолпон-Ата. В данной работе не детализировались

вырабатываемые иммуноглобулины, но судя по показателю циркулирующих иммунных комплексов и уровню В-лимфоцитов у детей наблюдалась хронизация воспалительных процессов.

В следующих возрастных периодах, начиная с первого детства и вплоть до пожилого возраста, показатели иммунной системы выравниваются по группам, так, практически нет различий у детей первого детства, но можно описать, что в группе детей из г. Кара-Балта в возрасте второго детства уровень субпопуляций лимфоцитов относительно других групп снижен, но без статистически достоверных результатов, за исключением более низких показателей ЦИК, ФЧ и ИФИ ($P < 0,05$).

В юношеском возрасте показатели иммунной системы у обследованных г. Чолпон-Ата активизируются – происходит рост количества В-лимфоцитов, НК (CD16+) и уровень циркулирующих иммунных комплексов ($P < 0,05$). И эта тенденция для этой группы сохраняется и в подростковом возрасте. Одновременно у лиц подросткового возраста г. Кара-Балта, иммунограмма по своей характеристике начинает напоминать данные грудного и раннего детства. Она проявляется снижением показателей Т-клеточного и гуморального иммунитета (CD3+, CD8+, CD6+, CD19+, ЦИК). При этом, что характерно, страдает и макрофагонально-фагоцитарное звено иммунитета, в виде статистически достоверного снижения таких показателей как ФП, ФИ нейтрофилов. На фоне низких величин ИФА ($P < 0,05$), т.е. налицо, в подростковом возрасте г. Кара-Балта – иммунодефицитное состояние.

В первом и втором зрелом возрасте показатели иммунограммы сглаживаются, особенно видно во втором зрелом возрасте, где между показателями практически нет статистически достоверных различий.

При наступлении пожилого возраста в группе лиц г. Кара-Балта вновь развивается иммунодефицитное состояние в виде уменьшения Т-лимфоцитов (CD8+) с одновременным снижением циркулирующих иммунных комплексов. При этом страдает и макрофагонально-фагоцитарное звено иммунитета. В

других группах эти показатели также снижаются, особенно в группе лиц г. Чолпон-Ата, но в этой группе фагоцитарные показатели более стабильны.

У лиц за 75 лет, т.е. в старческом возрасте г. Кара-Балта оказываются ниже, чем в других группах, однако по своим параметрам они ближе к границе нормы. Это свидетельствует не о том, что к старческому возрасту сформулировалось, в результате отбора, группа, которая оказалась более устойчивой к негативным экологическим факторам.

В контексте полученных данных при исследовании костного мозга, морфофункционального состояния тимуса и показателей иммунной системы проанализированные интенсивные показатели средних темпов заболеваемости и распространенности у лиц, исследуемых регионов за 2010 -2019 гг.

Установлено, что средний темп роста заболеваемости наиболее высокий в Жайильском районе, что выше в 1,05 раза и 1,1 в г. Бишкек и, соответственно в г. Нарын и Иссык-Кульском районе. Аналогичная динамика характерна и для детей (до 11 лет). У подростков (13 – 16 лет) показатели близкие в своих значениях, но общая тенденция в абсолютных цифрах сохраняется, и она меньше в значениях, чем у взрослых и детей.

Темп роста распространенности идентичен по своим параметрам с показателем темпа роста заболеваемости.

Из 12 классов болезней на первое место выходят различного рода новообразования. Так, у детей Жайыльского района средний темп заболеваемости выше, чем в г. Бишкек в 2,8 раз, г. Нарын – в 3,1 раз и т.д. Также высоки и темпы роста заболеваемости новообразованиями отмечены у подростков, где они также превышают другие группы, за исключением Иссык-Кульского района, где этот показатель выше г. Бишкек в 1,6 раз.

Средние темпы роста заболеваемости у взрослых уменьшаются, но Жайильский район превышает по этому показателю г. Бишкек в 1,09 раз.

Если судить о средних темпах роста распространенности «новообразования» по Жайильскому району, то они также находятся в лидерах. Наиболее высокий уровень отмечен в детском возрасте, увеличен у

подростков (в 1,1 раз), значительно снижаясь у взрослых. Такая динамика явно свидетельствует о присутствии в окружающей среде онкологических факторов и развитие онкологического процесса, который не способна остановить иммунная система.

Если исходить из данных литературного обзора, где подчеркивается, что тяжелые элементы, в частности, уран в основном выводится из организма через почки, можно было ожидать патологию со стороны мочевыделительной системы. Действительно у детей Жайильского района болезни мочевыделительной системы, судя по средним темпам роста заболеваемости превышает показатели г. Бишкек и др. районы в 1,33 раза. У подростков и взрослых это соотношение сохраняется, но менее выражено.

Эти показатели по Жайыльскому району подтверждаются и данными средних темпов распространенности заболеваний мочеполовой системы за 2010-2019 гг., которые среди 12 классов болезней у детей выходят на первое место. Темпы роста снижаются у подростков и далее у взрослых, но в сравнении с другими районами они значительно выше.

На третьем месте среди 12 классов заболевания стоят «врожденные аномалии» у взрослого населения, превышая г. Бишкек в 1,4 раза, а Иссык-Кульскую область – в 1,6 раз. Также значительное превышение отмечено в детском и подростковом возрасте (в среднем в 1,6 раз). И здесь прослеживается объективная закономерность - показатели в детском и подростковом возрасте меньше, чем у взрослых. Это свидетельство того, что диагноз врожденной аномалии был поставлен лишь после 16 лет, что свидетельствует о недостатках в сфере здравоохранения детей и подростков.

Средний темп роста распространенности по Жайыльскому району «врожденных аномалий» также выше по отношению к другим регионам во всех возрастных группах.

Обращает на себя внимание показатели средних темпов заболеваемости по нервной системе у детей Жайильского и Иссык-Кульского районов (больше чем в г. Бишкек на 1,19 и 1,15 раз, соответственно). У подростков и взрослых

лиц показатели сравниваются. В то же время при анализе болезней кровообращения они выше в этих районах как у детей и подростков, так они сохраняются и у взрослых.

Показатели средних темпов распространенности болезней нервной системы по Жайильскому району также высокие, уступая только показателям по Иссык-Кульскому району.

Это же относится к такому классу болезней как «травмы и отравления» - у детей Жайильского района они выше, чем в г. Бишкек в 1,27 раз, у подростков – в 1,3 раза, а взрослых – в 1,28 раз.

По другим классам болезней в Жайильском районе средние темпы заболеваемости превышают другие районы. Это относится к «болезням крови» - в детской группе, «болезням кожи и подкожной клетчатки»

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

1. а) Установлено, что у умерших, начиная с новорожденного возраста (8 – 10 дней), а затем, в период I и II детства (4 - 11 лет), у подростков (13 – 16 лет) происходит замедленное созревание красного ростка костного мозга;

б) отмечено, что через год после рождения (грудной возраст) наблюдается ускорение темпов созревания клеток красного костного мозга во всех группах, которые усиливаются в период раннего детства (4 – 7 лет) у детей г. Нарын.

2. Показано ускорение темпов созревания белого ростка костного мозга в сторону увеличения количества сегментоядерных клеток в ущерб палочкоядерным в период новорожденности (8 – 10 дней) и в раннем детстве (1– 4 года), со снижением темпов созревания в подростковом возрасте.

3. а) Установлено, что в процессе созревания тимуса первые инволютивные признаки появляются у детей г. Кара-Балта в грудном возрасте и в раннем детстве (1 – 4 года) в виде процессов склерозирования сосудистых стенок, развития участков жировой ткани, где атрофические процессы постепенно, с возрастом, усиливались.

б) показано, что инволютивные процессы в тимусе в г. Нарын, г. Бишкек, Иссык-Кульского района и начинаются позже – первом детстве в виде преобладания коркового вещества над мозговым, увеличением, а затем уменьшением клеточных популяций (средних лимфоцитов) и усилением процессов апоптоза, но менее выраженным, чем в группе детей г. Кара-Балта.

4. а) Впервые показано, что начиная с периода новорожденности в группе детей г. Кара-Балта, и в меньшей степени в г. Чолпон-Ата и г. Нарын, в отличие от г. Бишкек, отмечается снижение Т-лимфоцитов и цитотоксических лимфоцитов.

б) В грудном возрасте (до одного года) у умерших детей г. Кара-Балта развивалось иммунодефицитное состояние в виде снижения хелперного и эффекторного звена иммунитета, которое проявлялось более выражено в

грудном возрасте нарушениями процессов клеточного и гуморального иммунитета;

в) Установлено, вплоть до пожилого возраста показатели иммунной системы всех групп (кроме г. Кара-Балта), соответствуют возрастным рамкам.

5. Установлен факт цикличности структурных изменений в тимусе в зависимости от возраста и климатогеографических условий, в процессе высокогорной адаптации животных.

6. Показано, что состояние красного и белого ростка костного мозга, морфологические инволютивные изменения тканей тимуса, показатели иммунной системы по основным параметрам коррелируют с показателями средних темпов роста заболеваемости и распространенности по районам.

а) Установлено, что наибольший рост новообразований тканей, врожденных аномалий, болезней мочеполовой системы характерен для лиц детского возраста Жайильского района, что связано с неблагоприятными экологическими факторами.

Установлено, что имеет место влияние климатических факторов (г. Нарын, г. Чолпон-Ата, г. Бишкек) на иммунную систему, но оно менее значимо в развитие заболеваний у лиц различного возраста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные данные, в процессе выполнения диссертации, позволили установить, что население г. Кара-Балта находится в зоне риска, связанного с воздействием неблагоприятной экологии, а у лиц (и животных), проживающих в горной местности с особенностями климатогеографических условий. Нарушения в созревании красного и белого ростков костного мозга, ранняя инволюция тимуса приводит к развитию состояния иммунодефицита, начиная с грудного возраста. В итоге, по г. Кара-Балта отмечается среди детей высокая заболеваемость новообразованиями, рост врожденных аномалий, патология мочеполовой системы, что требует пристального внимания со стороны системы здравоохранения по оздоровлению населения, внедрение экологических и социально-политических программ по снижению действия негативных факторов, решение вопросов по рекультивации хвостохранилища и т. д.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абдылдаев А.А. [Техст] / Влияние хронической ионизирующей радиации и перегревания организма на функционально-структурное состояние сердца: автореф. дис. канд. мед. наук. Бишкек, 2002. - 26 с.
2. Абдувалиев, А. М. [Техст] /Сезонная миграция загрязняющих веществ в поверхностных водах в результате деятельности горнодобывающей компании в Кыргызстане [Текст] / А. М. Абдувалиев, Б. М. Худайбергенова // Теорет. и прикл. экология. – 2016. – № 1. – С. 27–32.
3. Авраменко П.М. [Техст] / Радиационный мониторинг почв Белгородской области. Экологическая безопасность и здоровье людей в XXI веке /П.М. Авраменко, С.В. Лукин // Материалы VI Всерос. науч.-практ. конф.-Белгород,2000.- С. 123-125.
4. Автандилов Г.Г. [Техст] / Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. М.: Медицина, 1992. 280с.
5. Агарков, Н.М. [Техст] / Эпидемиологический анализ врожденных пороков развития новорожденных детей // Материалы науч.-практ. конф. «Региональные проблемы охраны здоровья населения». - Белгород, 2000. — С. 54-56.
6. Агафонкин С.А. [Техст] / Исследование биогенных аминов и биоминсодержащих структур костного мозга человека при нарушении гемопоэза: автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва, 1999.
7. Аклеев А.А., Долгушин И.И. [Техст] / Особенности иммунного статуса у людей, перенесших хронический лучевой синдром, в отдаленные сроки. // Радиация и Риск (бюллетень национального радиационно-эпидемиологического регистра) Т.27. № 2.2018.-С. 76-85. Челябинск.
8. Айдосов, А. [Техст] / Модельная оценка экологической обстановки компонентов природной среды с учетом атмосферных процессов [Текст] / А. А. Айдосов, Г. А. Айдосов, Н. С. Заурбеков. – М.: Изд. дом Акад. естествознания, 2018. – 342 с.

9. Андрианова Е.В. [Техст] / Адаптивные возможности у больных атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией пожилого и старческого возраста в условиях низкогорья Кыргызской Республики: автореф. ... дисс. на соискание ученой степени канд.мед. наук. -Бишкек 2010.

10. Анисимова Е.О., Пронин В.В. [Техст] / Динамика морфометрических показателей тимуса и клоакальная сумки уток Пекинской природы под влиянием селена. //Аграрный вестник верхневолжья. Издательство: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение в профессионального образования Ивановск ая государственная сельскохозяйственная академия. Иванова.2018. Стр.72-79.

11. Анохина Е.Б. [Техст] / Влияние пониженного содержания кислорода на культивируемые мезенхимальные стромальные клетки-предшественники костного мозга крыс ". // Автореф. дис. канд. биол. наук. М. 2007. - 25 с.

12. Артеменко К.А. [Техст] / "Динамика развития и инволюции вилочковой железы у детей Белгородской обл., проживающих в районах с различной экологической ситуацией" дисс. канд. мед. наук. Воронеж.2005

13. Артеменков А.А. [Техст] / Возраст-зависимая дисрегуляция иммунного ответа у человека // Медицинская иммунология. 2021. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozrast-zavisimaya-disregulyatsiya-immunnogo-otveta-u-cheloveka>.

14. Астахов О.Б., Белкин В.Ш. [Техст] / Морфофункциональная характеристика семенников крыс в процессе адаптации к условиям высокогорья // Антрактида. Естествознания и гуманизм /Под ред. проф. Н.Н. Иминских. – М., 2007.

15. Астахова В.С. [Техст] / " Сезонные колебания активности стромальных клеток предшественников костного мозга человека». // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1976. -№3. С. 338-340.

16. Атыканов А.О. [Техст] / Оценка структурно-функционального состояния мембран эритроцитов при острых пневмониях у детей раннего

возраста: автореферат дис. кандидата медицинских наук: 14.00.09 / Кирг. НИИ акушерства и гинекологии. - Фрунзе, 1987. - 14 с.

17. Ахмадулина Л.И. [Техст] / Влияние загрязнения атмосферного воздуха на заболеваемость злокачественными новообразованиями населения крупного промышленного города // Сб. материалов науч.- практ. конф. - Тула, 2002.- С. 14.

18. Ахунбаев С.М., Казыбекова А.А., Тумонбаева Ж.С. [Техст] / Возрастные изменения иммунной реактивности у жителей горной местности Кыргызстана// Бюллетень науки и практики.2020. Т.6. №7.- С.139-146.

19. Бабкина И.В. [Техст] / "Структурная организация микрососудистого русла тимуса человека в постнатальном периоде онтогенеза" // Автореф: дис. канд. мед. Саранск. 1996. - 29с.

20. Балабекова, М. К. [Техст] / Влияние полиоксидония на костномозговое кроветворение после двухнедельной интоксикации ванадием и хромом у крыс с экспериментальным воспалением [Текст] / М. К. Балабекова, А. Н. Нурмухамбетов, К. Т. Нургалиева // Вестн. Алматин. гос. ин-та усовершенствования врачей. – 2010. – № 3/4 (11/12). – С. 63–65.

21. Балабекова, М. К. [Техст] / Органотоксические эффекты тяжелых металлов [Текст] / М. К. Балабекова // Наука и новые технологии. – 2012. – № 1. – С. 122–124.

22. Балыкин М. В., Антипов И. В., Каркобатов Х. Д. [Техст] / Системные и органные механизмы адаптации при физических нагрузках в горах // Патогенез. 2011. Т. 9, № 3. С. 17.

23. Балыкин М. В., Каркобатов Х. Д. [Техст] / Системные и органные механизмы кислородного обеспечения организма в условиях высокогорья // Рос. физиол. журнал. 2012. № 1. С. 127-136.

24. Балыкин М.В.[Техст] / Физиологические механизмы кислородного обеспечения некоторых внутренних органов и скелетной мускулатуры у собак в условиях высокогорья и мышечной деятельности: автореф. ... д-ра биол. наук, - Новосибирск,1994. – 36 с.

25. Барановская И.Б. и др. [Техст] / Особенности гемопоэза у новорожденных с признаками морфофункциональной незрелости // Медицинский алфавит №22/2019. – Т.3. – С.15-20.

26. Бедный М.С. [Техст] / Демографические процессы и здоровье населения // Общественные науки и здравоохранение / Отв. ред. И.Н.Смирнов. М.: Наука, 1987. С.163-171.

27. Белов Г.В. [Техст] / Влияние факторов горного климата на сурфактантную систему легких и коррекция ее нарушений: дис. ... д.м.н. - Томск, 2005. – 256 с.

28. Бибикова А.А., Пикалова Л.П. [Техст] / Патоморфология вилочковой железы у детей первых трех лет жизни по Тверской области за 2016 г. //Тверской медицинский журнал. – 2019. – вып. №5. – ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

29. Борзова Л.В., Сукаисова Т.Г. [Техст] / Функционирование эритроцитов в периферической крови // Гемат и трансфуз. 1983. - Т.28, №9. — С. 10-28.

30. Бородин Ю.И., Обухова Т.А. [Техст] / Особенности структурного реагирования тимуса при экстремальных охлаждениях организма и фитокоррекции морфологии: тез. докл. 5 контр. межд. ассоц. морф. – 2000. - т. 117. - вып. 3. – С. 25 – 26.

31. Бреусенко Д.В., Димов И.Д., Клименко Е.С., Карелина Н.Р. [Техст] / Современные представления о морфологии тимуса // Педиатр. - Т.8, Вып.5. - 2017. - С.91-93.

32. Будагов Р.С., Ульянова Л.П. [Техст] /Эффекты модуляторов цитокинов на выживаемость мышей и крыс при комбинированных радиационно-термических поражениях // Радиационная биология. Радиоэкология. -2004. № 4. - С.392-397.

33. Будаева Е.К. [Техст] / Эхографическая характеристика изменений вилочковой железы в норме и в патологических состояниях у новорожденных: дисс. к.м.н., 2000.

34. Букейханов, Н. Х. [Техст] / "Анатомии вил очковой железы новорожденного" // Научн. изд. Казахск. мед. ин-та. - Алма-Ата. 1950. - № 9. - С. 50-55.

35. Буракова Л.Б., Анохина, Е.Б. [Техст] / "Влияние гипоксии на стромальные клетки-предшественники из костного мозга на ранних этапах культивирования". //Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2007. - Т. 143. - № 4. - С. 386 - 389.

36. Бутенко З.А., Глузман, Д.Ф., Закс К.П. [Техст] / "Цитохимия и электронная микроскопия клеток крови и кроветворных органов". — Киев, 1974.-247с.

37. Быковченко Ю.Г., Быкова Э.И. Тухватшин Р.Р. [Техст] / Техногенное загрязнение ураном биосферы Кыргызстана. Бишкек, 2005. - 170 с.

38. Валюшкина М.П. [Техст] / "Влияние возраста и пониженного содержания кислорода на функциональные свойства культивируемых мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга крыс". Автореф. дис. канд. мед.наук. Москва.2013.

39. Васильев И.А. [Техст] / Радиоэкологические проблемы уранового производства. – Бишкек: Илим, 2006. – 107 с.

40. Вербицкая А.И., Солохин Ю.А., Назарова Н.Ф., Тутуева Т.А., Гаврилова А.Я. [Техст] / Особенности эхографии вилочковой железы у детей в различные возрастные периоды // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. - № 3. - С. 34-39.

41. Вишневский А.А. [Техст] / Модификация биомембран и ответ мессенджерных систем при воздействии факторов высокогорья и физиологических активных веществ // дис. д-ра б.н. – Бишкек, 2007. - 229 с.

42. Вишневский А.А. [Техст] / Фосфоинозитидный ответ у крыс при адаптации к пониженной температуре, барокамерной гипоксии и высокогорью: дис. канд. биол.наук. – Бишкек, 1995. - 171 с.

43. Волошин Н.А., Яхница А.Г. [Техст] / Участие мозгового вещества вилочковой железы новорождённых крыс в лимфоцитопоезе // Арх. анат., гистол. и эмбриол. Л., Медицина. - 1987. - № 4. - С. 48 - 52.

44. Волошин Н.А. [Техст] / "Закономерности строения и морфогенеза эпителиальных канальцев вилочковой железы в раннем постнатальном периоде" // Автореф. дис. докт. мед.наук. Москва, 1990. - 32 с.

45. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д., Чертков И.Л. [Техст] / "Современная схема кроветворения и возможные мишени гемобластозов". // Терапевт, арх., 1981. - Т.53. № 9. - с. 3-14.

46. Высоцкий Ю.А., Байдик О.Д., Черников Ю.Ф., Стерлин А.И., Болгова Л.А., Быкова О.А., Курышкин В.И. [Техст] / Эпохальная изменчивость и биомеханические свойства костей у жителей Алтая // Актуальные проблемы морфологии. Красноярск, 2003. - С. 31-33.

47. Газалиева, М. А. [Техст] / Состояние иммунологического здоровья населения экологически неблагополучных регионов Казахстана (обзор литературы) М. А. Газалиева, Н. Ш. Ахметова, Б. К. Жумабекова // Науч. обозрение. Мед. науки. – 2016. – № 5. – С. 32–39.

48. Гансбургский А.Н., Павлов, А.В. [Техст] / " Эмбриональное развитие и гистофизиология органов детей и подростков ". //Ярославль, изд-во. ЯГМА, 1999,40с

49. Гацко Г.Г., Жукова А. С., Чайка Л. Д. [Техст] / "Жировая ткань при старении ". Минск: Наука и техника, 1985. - 184 с.

50. Глушкова Т.Г. [Техст] // Диссертация и автореферат на тему: «Морфофункциональные показатели эритроидных элементов красного костного мозга и периферической крови при десимпатизации». Ижевск. 2004

51. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов И.А. [Техст] / "Роль вегетативной нервной системы в механизмах регуляции гемопоэза при стрессе" // Пат физиология и эксперим. Терапия. 1991. -№3. - С. 14-17.

52. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов И.А. [Техст] / "Итоги изучения механизмов регуляции кроветворения в норме и при патологии". //

53. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Захаров Ю.М. [Техст] / "Методы выделения гемопоэтических островков костного мозга" // Гематология и трансфузиология. -М., 1990.- №3.-С. 20-22.

54. Горностаева С.Н. [Техст] / Миогенная дифференцировка мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток *invitro* и *inviv*: дисс. канд. биол. наук - Москва. 2006.

55. Гринцевич И.И. [Техст] / Функциональная морфология тимуса при антигенных неантигенных воздействиях на организм: автореф. дис. д-ра мед. наук. – Ленинград, 1989. – 43 с.

56. Гусман Б. С. [Техст] / "Иммунморфология детских инфекций". М.: Медицина, 1975. - С. 128 - 158.

57. Данияров С.Б., Приживойт Г.Н. [Техст] / Особенности реакции свертывающей и фибринолитической системы крови на гамма-облучение в условиях высокогорья // Радиобиология. 1978. - Т. 18. -№1. - С. 26-31.

58. Джакенова, А. С. [Техст] / Влияние малых доз ионизирующей радиации на активность энзимов трансаминирования в печени крыс при ингаляции пылью урановой руды в дозах 5 и 10 ПДК и при применении экстракта солодки А. С. Джакенова, Р. Х. Мустафина, П. К. Казымбет // Астана медициналық журналы. – 2009. – № 3 (55). – С. 176–181.

59. Джунусова Г.С. [Техст] / Перестройки механизмов саморегуляции мозга человека при адаптации в горах. // Автореферат кандидата медицинских наук. Бишкек.2014.- 45 С.

60. Донцов В.И., Крутько В.Н. [Техст] / "Моделирование процессов старения: новая иммуно-регуляторная теория старения" // Успехи современной биологии. 2010. - Т. 130. -№ 1.-С.3 -19.

61. Досаев Т.М., Байгамысова Д.С., Балапанова А.А. [Техст] / Иммундық жүйе ағзаларының қызматтік анатомиясы және эмбриогенезі // Оқу құралы Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігі «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Медицина Ұлттық Университеті», - Алматы, -

2023.-126 С.

62. Дощицин Ю.П., Лапин Н.Н., Эсаулов Д.М. [Техст] / "Медико демографические особенности детского населения восточных регионов Российской Федерации" // Педиатрия. - 1998. - №4,- С. 41-43.

63. Драндрова Е.Г., Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Москвичев Е.В. [Техст]/ Морфология тимуса при экспериментальном канцерогенезе потомства самок с вторичным иммунодефицитом // Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, - 2018. - 140с.

64. Дыгай, А.М., Шахов, В.П. [Техст] / "Роль межклеточных взаимодействий в регуляции гемопоэза" // Томск: Издательство Томского университета, 1989. - 224с.

65. Евдокимова А.Э., ХаертыновХ.С., Бойчук С.В. [Техст] / Роль апоптоза лимфоцитов в развитии лимфопении у пациентов коронавирусной инфекцией COVID 19/ Сборник тезисов IV Ежегодной конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения» .Москва, 2024.-С. 20-21

66. Ерофеева Л.Н., Сапин М.Р., Григоренко Д.Е. [Техст] / Состояние тимуса мышей в различные сроки после облучения ускоренными ионами углерода // Морфология. 2000. - № 1. - С. 42 - 46.

67. Ерофеева Л.М. [Техст] / "Возрастная динамика гистотопографии и цитоархитектоники тимуса детей" // Рос.морф, ведомости. 2001. - № 1-2. - С. 24-

68. Ерофеева Л.М. [Техст] / Строение и цитоархитектоника тимуса человека в подростковом и юношеском возрастных периодах // Морфология. — 2002. - Т. 122.-№6.-С. 37-40.

69. Ершов Ю.А. [Техст] / "Кинетические модели роста стволовых клеток" // Журн. Физической химии. 2009. - Т. 83. - № 8. - С. 1564 - 1569.

70. Жакыпбекова, А. Т. Состояние хвостохранилищ поселка городского типа Сумсар и технология восстановления реки «Сумсар» [Текст] / А. Т. Жакыпбекова, К. Ж. Усенов [Техст] / Фундаментальные и прикладные

научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. //— Пенза, 2017. – Т. 1, ч. 1. – С. 184–187

71. Жильцов Н.З. [Техст] / Анатомическое изменение вилочковой железы свиней в плодном периоде // Сб. науч. тр. / Зоовет. ин-т. Харьков, 1958. - Т. 10. — С. 106 -112.

72. Жолобов Л.К. [Техст] / "Развитие вилочковой железы у человека после рождения // Тез. Докл. VII науч. конф. аспирантов и клин. ординаторов. Ленинград. педиатр. мед.ин-та. Л.: Медгиз,1956. - С.20-21.

73. Забродин В.А. [Техст] / Морфология тимуса у взрослого человека: автореф. к.м.н. – М., 1997.

74. Забродин В.А. [Техст] / Оценка скорости инволюции тимуса по уровню энтропии его макропараметров // ВНМТ. 2002. - №3. - С. 102.

75. Забусов Ю.Г. [Техст] / К вопросу о некоторых морфофункциональных особенностях сосудов тимуса в условиях его возрастной и акцидентальной инволюции / Морфология сосудистой системы в норме и патологии. - Казань, 1975. -С 80-84.

76. Заречнова Н.Н., Слынько Т.Н., Карасаева А.Х. [Техст] / Изменение структуры надпочечников при действии алкоголя в период адаптации к высокогорью // Вестник КРСУ. – 2012. – т.12. - №2. – С. 60-63.

77. Зайратьянц О.В. [Техст] / Гиперплазия тимуса: классификация вопросы пато-и морфогенеза, место в патологии человека О.В. Зайратьянц // Арх.патологии. – 1991. - №10. – С.3-12.

78. Захаров Г.А., Ильина Л.Л. [Техст] / Влияние повышенного радиационного фона на гемокоагуляцию в условиях средне-и высокогорья // Известия НАН КР. – Бишкек, 1999. - №4. – С. 33-36.

79. Зенков Н.К., Меньшиков Е.Б., Шкурупий В.А. [Техст] / "Старение и воспаление" // Успехи современной биологии. 2010. - Т. 130. - № 1. - С. 20 - 37.

80. Зеркалова Ю.Ф. [Техст] / Морфофункциональные изменения некоторых эндокринных желез при гипоксии различного генеза. // дисс. к.м.н. Ульяновск, 2004. 169 стр.

81. Зуфаров К.А., Тухтаев, К.Р. [Техст] / "Органы иммунной системы (структурные и функциональные аспекты)". Ташкент: ФАН, 1987. - 154 с.

82. Иванов В.К., Цыб А.Ф. [Техст] / Медицинские радиобиологические последствия чернобыля для населения России: оценка радиационных рисков. // М.: Медицина, 2002. - 392 с.

83. Иванова И.К. [Техст] / Морфофункциональные изменения надпочечников тимуса и желудка белых крыс при иммобилизационном стрессе и их коррекции фитосредством «Татон» // дисс. ... к.б.н. - Улан-удэ, 2005. – 162 с.

84. Ивановская Т.Е. и др. [Техст] / "О функциональной морфологии вилочковой железы" / Ивановская Т. Е., Когой Т. Ф., Покровская Л. Я., Хохлова З. Е. // Арх. пат. 1968. - № 10. - С. 3-14.

85. Ивановская Т.Е. [Техст] / Иммунная система и её связь с характером инфекционного процесса у детей // Арх. патологии, 1983. 7. - С. 3 - 35.

86. Ильясов Ш., Забенко О., Гайдамак Н., Кириленко А., Мырсалиев Н., Шевченко В., Пенкина Л. [Техст] / Климатический профиль Кыргызской Республики. - Б. 2013 – 99 с.

87. Исупова А.А. [Техст] / Этнопатогенетические особенности изменения иммунитета и микробиологического профиля кожных покровов у лиц, проживающих вблизи урановых хвостохранилищ в горных условиях. // дисс. кан. мед. наук. Бишкек. 2010. 141 стр.

88. Камарли З.П. [Техст] / Влияние экологических факторов на возникновение и развитие некоторых наиболее распространенных заболеваний человека // Экология Кыргызстана: проблемы, прогнозы, рекомендации. – Бишкек, 2000. – С. 93-98.

89. Камышеной А.М. [Техст] / Функциональное состояние лимфоидной популяции вилочковой железы в динамике адаптации к гипоксической гипоксии и при ведении нейропептидов: дисс. к.м.н. – Запорожья, 2003. – 182 с.

90. Камчыбеков, Э.Б. [Техст] / Клинико-лабораторные особенности гемопоеза и иммунный статус у детей, проживающих в районе хвотохранилища и за пределами: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. - Бишкек. 2006. - 26 с.

91. Кануго, М. [Техст] / "Биохимия старения": Пер. с англ. М.: Мир, 1982. - 296 с.

92. Каримов К.А. [Техст] / Основные проблемы безопасности окружающей среды в Кыргызстане // Экология Кыргызстана, проблемы, прогнозы, рекомендации. – Бишкек. - 2000. - С. 5 - 9.

93. Кармышова Үмүтбүбү Жолдошевна. [Техст] / Эколого-биогеохимическая оценка растительно-почвенного покрова природно-техногенной урановой провинции Майлуу-Суу // 03.02.08 – экология
Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Бишкек – 2018.162 стр.

94. Карпенко М.А., Шацкая Е.Г., Солнцев В.Н. и соавт. [Техст] / Острые цереброваскулярные катастрофы у больных артериальной гипертензией: молекулярно-генетические аспекты. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2008. – 1:33-38.

95. Кащенко С.А., Бобрышева И.В. [Техст] / Гистология, цитология и эмбриология: в 2 ч. // – Луганск, 2013. – Ч.2. – С.228.

96. Китаев М.И. [Техст] / Горная гипоксия и иммунитет / М.И. Китаев. – Бишкек, 2013. – 196 с.

97. Ковалевский Г.В. [Техст] / "Развитие тимуса в постнатальном онтогенезе" // Онтогенез. 1996. - Т. 27. - № 2. - С. 100-107.

98. Козачук Л.В. [Техст] / Влияние газовой среды в зоне коронного разряда на систему дыхания в различных климато-географических

условиях/ Диссертация на соискание ученого совета кандидата биологических наук. Ульяновск, 2007.-173 С.

99. Козлов В.А., Труфакин В.А., Карпов Р.С. [Техст] / "Стволовые клетки: действительность, проблемы, перспективы" // Вестник РАМН. 2004. - № 9. - С. 32 - 40.

100. Козырь Н.Н. [Техст] / "О возрастной анатомии вилочковой железы" // Морфогенез и регенерация: Вып.4. Киев, 1972. - С. 48-49.

101. Коркушко О.В., Иванов Л.А., Писарук А.В., Чебаторёв Н.Д. [Техст] / "Дыхательная функция крови в пожилом и старческом возрасте и факторы, её определяющие" // Физиология человека. 2009. - Т.35. - № 2. - С.40 - 46.

102. Косорева А.М. Джалилова Д.Ш., Макарова О.В., Сладкопевцев А.С. [Техст] / Морфофункциональные изменения тимуса и содержание субпопуляций лимфоцитов в крови у самок крыс вистар с разной устойчивостью к гипоксии при системном воспалительном ответе. 2019;21(4): 643-52.

103. Кострова О.Ю. [Техст] / Морфофункциональные изменения тимуса при экспериментальном канцерогенезе, вызванном введением 1,2-диметилгидразина в различной дозировке: дис. к-та мед. наук / О.Ю. Кострова. - Санкт-Петербург. - 2013. - 153 с.

104. Кудайбергенова Н.Т., Молдоташев И.К., Муханова А.К., Кулов Б.Б., Кыдыралиев К.К. [Техст] / Эпидемиология и особенности течения мозгового инсульта в условиях высокогорья. // ЦАМЖ. 2010. - № 2. – с.105-111.

105. Кулида Л.В. [Техст] / Критические периоды развития тимуса на этапах эмбриогенеза и раннего фетогенеза // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2011. -Т.16, №2. - С. 63-68.

106. Куликов А.В. Новоселова Е.Г., Корыстов Ю.Н., Глушкова О.В., Черенков Д.А., Смирнова Г.Н., Архипова Л.В., Куликов Д.А. [Техст] /

Возрастная инволюция тимуса: способы замедления // Усп. геронтологии. - 2005. - №17. - С. 82–86.

107. Кульбах О.С., Петрова Т.Б. [Техст] / Строение тимуса при радиационном воздействии в антенатальном периоде онтогенеза // Морфология, 2000. № 1. — С. 46-50.

108. Кульпина Е.В. [Техст] / "Возрастная морфология телец вилочковой железы человека" // Автореф. дис. канд. мед. наук. Барнаул: БГМА, 1998. - 20 с.

109. Лабынцев О.М. [Техст] / Комбинированное воздействие номабарической гипоксии и импульсного магнитного поля на неспецифическую резистентность и устойчивость организма крыс к острой гипоксической гипоксии: дисс. к.м.н. – Саратов, 2008. - 144 с.

110. Лабунец И.Ф. [Техст] / Возрастные особенности изменений клеточного состава костного мозга, мелатонинообразующей функции эпифиза и эндокринной функции тимуса у мышей разных линий //Успехи геронтологии. – 2013. - №26(3). – С.425-431.

111. Лукашин Б.П., Ненарокова Л.И. [Техст] / «Изменения процессов пролиферации и дифференцировки клеток костного мозга белых мышей под влиянием гепарина" // Бюлл. экспер. биол. и мед. 1977. - №6. - С. 736.

112. Лысова И.А. [Техст] / "Сосудисто-тканевая перестройка вилочковой железы человека зрелого, пожилого и старческого возрастов" // Автореф. дис. канд. мед. наук. Барнаул, 2001. - 31 с.

113. Майназарова Э.С. [Техст] / Особенности развития экспериментального атеросклероза в условиях прерывистой барокамерной гипоксии // дис. . канд. мед. наук. Бишкек, 2004. - 146 с.

114. Маткина О.В. [Техст] / Патогистологические изменения в тимусе и селезенке неинбредных белых крыс при остром стрессе // Пермский медицинский журнал. - 2014. - Т. 31, №1 - С. 121-128.

115. А. А. Мельникова, Ф. М. Аббасбейли, Т. Ю. Мушкарина, М. А. Вернюк, П. А. Зейналова, Л. Ю. Гривцова, С. А. Иванов, А. Д. Каприн. [Техст]

/ Иммунологические особенности костномозгового микроокружения и оценка поражения костного мозга у пациентов при классической лимфоме ходжкина. // Онкогематология. 2024. Том 19, № 3- С.92-98.

116. Микляев П.С., Петрова Т.Б., Климшин А.В., Маренный А.М., Текеев Р.А., Финьковская Н.С., Щитов Д.В., Сидякин П.А., Мурзабеков М.А., Цебро Д.Н. [Техст] / Радиационная обстановка в районе горного массива Бештау. // Радиация и риск. -2024.Т.33.-№2.-С.65-78.

117. Меняйло А.Н., Чекин С.Ю., Максютлов М.А., Щукина Н.В., Иванов В.К. [Техст] / Влияние фактора полиморбидности на прогноз пожизненных радиационных рисков смертности от злокачественных новообразований. // Радиация и риск.-2024.Т.33.-№2.-С.34-41.

118. Миррахимов М.М. [Техст] / Клинические проблемы высокогорья / М.М. Миррахимов, Г.Ф., Шмидт // Клинические проблемы высокогорья; -Душанбе, 1974. С.108-112.

119. Молчанова А.А., Гринберг Кушиков К.Т. [Техст] / Роль вилочковой железы в патологии взрослых (обзор) //Вестник АГИУВ. – 2017. - №3. – С. 17-22

120. Москвичев Е.В., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Михайлова М.Н., Кострова О.Ю. [Техст] / Возрастная инволюция и острая атрофия тимуса при экспериментальном канцерогенезе // Вестник ВолгГМУ - №3, 2014. - С. 127-130.

121. Натан Д.Г., Зифф К.А. [Техст] / "Регуляция кроветворения" // Гематология и трансфузиология. 1994. - №2. — С.3-10.

122. Нечаев В.И. [Техст] / "Механический фактор и функциональная анатомия комплекса губчатое вещество красный костный мозг - периферическая кровь" // Морфология. - 1997. - №1. - С. 151-154.

123. Ниязов. Б. С.,. Мамакеев Ж. Б, Сабитов А. А., Маманов Н. [Техст] / Лейкоцитарный профиль у экспериментальных животных при моделировании раневого процесса в условиях низкогогорья и в период деадаптации к ывсокогогорью. Бюллетень науки и практики. 2020; 6(11):235–41.

124. Новиков, И.И. [Техст] / "Кровеносные сосуды костного мозга" //

Автореф. дис. д.мед. наук. М., 1968.

125. Омирбаева, С.М. [Техст] / Влияние свинца на загрязнение объектов окружающей среды [Текст] / С.М. Омирбаева, Т.Р. Крашановская, Е.В. Акименко // Гигиена труда и медицинская экология. – 2004. - №1 (2). – С. 17 – 25.

126. Пальцев М.А., Смирнов В.Н., Романов Ю.А., Иванов А.А. [Техст] / "Перспективы использования стволовых клеток в медицине" // Вестник российской академии наук. 2006. Т. 76. - № 2. - С. 99 -111.

127. Папков В.Г. [Техст] / "О возрастной перестройке вилочковой железы // Труды 9-й научн. конф. по возрастной морфологии, физиологии и биохимии ". М, 1972. - Ч. 2. - С. 236 - 239.

128. Парахонский А.П. [Техст] / Методологические подходы к изучению системы иммунитета при старении // Экспериментальные и теоретические исследования в XXI веке: проблемы и перспективы развития. Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции: в 3-х частях 2018. стр.59-65. Ростов-на-Дону.

129. Паюшина О.В., Домарацкая Е.И., Старостин В.И. [Техст] / "Мезенхимные стволовые клетки источники, фенотип и потенции к дифференцировке" // Известия РАН. Серия биологическая. 2006. - №1. - С. 6 - 25.

130. Петров Р.В. "Иммунология". М.: Медицина, 1987. - 261 с.

131. Плешаков Н.Ф., Пронин В.В., Волкова М.В. [Техст] / Эмбриогенез тимуса, щитовидной железы, надпочечников романовских овец // Морфологические ведомости. М., №1, 2. - 2004. - С.82.

132. Полоцкий Б.И., Мачаладзе З.О., Давидов М.И., Малаев З.Г., Кадселадзе А.И., Савелов Н.А. [Техст] / Новообразование в вилочковой железе // Сибирский аналитический журнал. - 2008. - №1. - С. 25.

133. Полякова В.О. [Техст] / Молекулярно-клеточные механизмы старения тимуса человека" // Диссертация д-ра биол. Наук. Санкт-Петербург, 2007. 346 с.

134. Полякова В.О., Кветной И.М. [Текст] / "Тимус и старение. Нейроиммуноэндокринные механизмы" // Система. 2004. -102 с.
135. Прохоренко И.О., Германова В.Н., Сергеев О.С. [Текст] / Стресс и состояние иммунной системы в норме и патологии. Краткий обзор литературы // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2017. - Т. 25. - № 1. - С. 82–90.
136. Рабовская Е.В. [Текст] / Морфология патологического процесса в щитовидной и вилочковой железах плодов коров, инфицированных вирусом лейкоза: дисс. к.м.н. – Екатеринбург, 2004. - 136 с.
137. Распространенность заболеваемости у жителей горных районов Кыргызстана с техногенным загрязнением внешней среды [Текст] / К. А. Собуров, Н. Б. Тюмонбаева, И. А. Абрамова [и др.] // Изв. вузов. – 2005. – № 6. – С. 69–71.
138. Ровда Ю.И., Ведерникова А.В., Силантьева И.В. и др. [Текст] / Аспекты вилочковой железы (тимуса) детского возраста. //Мать и Дитя. – 2020. - №4. – С. 59-68
139. Романова Т.А. [Текст] / Состояние детей Белгородской области, проживающих в экологически различных зонах / Т.А. Романова, П.А. Карпов, В.И. Акиншин // Актуальные вопросы, теоретической и практической педиатрии: материалы-конф.- Белгород, 2001.- С. 11-15.
140. Рубцов, Р. В. [Текст] / Особенности телосложения рабочих горнорудной промышленности с хроническим обструктивным заболеванием легких профессиональной этиологии в постконтактный период Р. В. Рубцов // Вестн. проблем биологии и медицины. – 2016. – Т. 1, № 4 (133). – С. 298–303.
141. Рустам Тухватшин. [Текст] / Урановые хвостохранилища - опасно! Бишкек. - 2012. – 12 с.
142. Сабиров Э.С. [Текст] / Особенности строение и иннервации тимуса крупного рогатого скота холмогорской породы в онтогенезе: дисс. к.б.н. – Казань, 2009. – 142 с.

143. Сайдакова Е.В. [Техст] / Феномен иммунного истощения // Успехи современной биологии, 2017. Т. 137, № 1. С. 70-8322, № 4. С. 609-624
144. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. [Техст] / Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М.: АПП: «Джангар», 2000.- 184 с.
145. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. [Техст] / "Иммунная система человека" // М: Медицина, 1996, 304с.
146. Силантьева И.В., Ровда Ю.И., Бадина О.С. и др. [Техст] / Анатомо-морфологические особенности оценки поперечного размера и объема вилочковой железы у детей //Мать и дитя в Кузбассе. – 2011. - №2(45). – С.11-15.
147. Сиротина О.Б. [Техст] / Клинико ультразвуковая характеристика тимуса в норме и при тимомегалии у детей раннего возраста: автореф. дис. канд. мед. наук //- Хабаровск, 2000.- 22 с.
148. Слоним А.Д. [Техст] / Экологическая физиология животных: Руководство по физиологии. Л.: Наука. - 1979. - С.234-238.
149. Сметанкина М.А. [Техст] / Патоморфогенез щитовидный и вилочковой желез при бронхопневмонии у телят в различных техногенных зонах Свердловской области: автореф. к.м.н. – Екатеринбург, 2011. - 21 с.
150. Собуров К.А. [Техст] / Нормативные и возрастные особенности иммунологической реактивности у жителей техногенных зон горной местности Кыргызстана: метод. пособие / К.А. Собуров, А.А. Казыбекова. – Бишкек, 2014. – 46 с.
151. Степанов П.Ф., Забродин В.А. [Техст] / Возрастная характеристика стромально-паренхиматозных отношений тимуса человека // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1989. №12. С. 45-51.
152. Страдина М.С. [Техст] /Строение тимуса в отдаленные сроки после воздействия иммуномодуляторов, применяемых на фоне интенсивных физических нагрузок (экспериментально-морфологическое исследование): автореф. к.м.н. - Санкт- Петербург, 2009. - 24 с.

153. Стратиков А.С. [Техст] / Надпочечники и вилочковая железа // Д- literature wliterats-adaptationRussian надпочечники и вилочковая железа 07.06.2011 Библиотека по медицине.
154. Стручко Г.Ю., Акцидентальная инволюция тимуса после спленэктомии // Морфология. 2001. № 5. - С. 65 - 71.
155. Стручко Г.Ю. Москвичев Е.В., Меркулова Л.М., Кострова О.Ю., Михайлова М.Н. / Морфологическая картина и иммуногистохимический фенотип тимуса после введения полиоксидония // Иммунология. – 2014. - №5. – С. 260-263.
156. Суранова Г.Ж. [Техст] / Особенности накопления и влияние урана на сердечно-сосудистую систему у животных в условиях высокогорья: Автореф. дисс. к.м.н. – Бишкек, 2009.
157. Таточенко В.К., Озерцовский Н.А., Федорова А.М. [Техст] / Иммунопрофилактика- 2009 // справочник.- М.: Торговый Дом Аллерген.- 2009. 1975с.
158. Ташболтаева С.С. [Техст] / Роль ренин-ангиотензии альдостероновой системы в процессе адаптации крыс к условиям высокогорья: автореф. к.б.н. – Душанбе, 2011.
159. Темботов А.К. [Техст] / Проблемы экологии горных территорий // А.К. Темботов. Майкоп, 2001. С. 185.
160. Тимохина Е.П., Яглова Н.В., Яглов В.В., Обернихин С.С. [Техст] / Гистофизиологические изменения тимуса крыс при длительном воздействии низких доз дихлоридифенилтрихлорэтана// Медицина труда и промышленная экология. Издательство: Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова (Москва) 2018. Стр. 42-46.
161. Ткачук М.Г. [Техст] / Изменения тимуса и селезенки в условиях реадаптации после физических нагрузок // Росс. морф, ведомости. 2001. -№1-2.-С. 92-94.

162. Третьяков В.А. [Техст] / "Топографо-анатомические особенности вилочковой железы человека в возрастном аспекте и их практическое значение" // Автореф. дис. канд. мед.наук. Ижевск, 1966. - 24 с.
163. Труфакин В.А. [Техст] / "Иммуноморфологические аспекты аутоиммунных процессов" // Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние, 1983. 178 с.
164. Тупикина Е.Б. [Техст] / Структурно-функциональные взаимоотношения щитовидной железы, яичников и тимуса матери и потомства в норме и при нарушении йодной обеспеченности: дисс. к.б.н. – Саратов, 2000. - 440 с.
165. Тухватшин, Р.Р. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника [Текст] / Р.Р. Тухватшин: монография - С-Пб., 2000. - 383 с.
166. Тухватшин Р.Р. [Техст] / Современные медико-экологические проблемы и пути решения: монография / Р.Р. Тухватшин, А.Н. Нурмухамбетов, М.К. Балабекова. – Алматы, 2014. - 151 с.
167. Федорова Н.П. [Техст] / Морфологические основы защитно-приспособительных реакций соединительной ткани кожи и тимуса при повреждающих воздействиях: автореф. к.б.н. – М., 2009.
168. Федорова Е.С. [Техст] / Возрастная динамика факторов микроокружения в тимусе человека: автореф. на дис. канд. биол. наук. - 2009. – 23 с.
169. Физиология человека /Под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько.
170. Фрейдлин И.С. [Техст] / "Загадки тимуса. Возраст и иммунитет" // Соросовский образовательный журнал. 1997. - № 5 (18). - С. 26-29.,
171. Фриденштейн А.Я. [Техст] / "Стволовые остеогенные клетки костного мозга" // Онтогенез. 1991. - Т.22, №2. - С. 189-197
172. Фриденштейн А.Я., Горская Ю.Ф., Лациник Н.В., Шуклина Е.Ю., Нестеренко В.Г. [Техст] / "Возрастные изменения содержания стромальныхклоногенных клеток в кроветвоных и лимфоидных органах" // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1999. Т. 127. №5. С. 550-553.

173. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. [Техст] / "Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения". // Фолиант. - 2001. - 158 с.
174. Хаитов Р.М. Современное представление о защите организма от инфекции / Р.М.Хаитов, Б.В.Пинегие // Иммунология.2000.- №1.-С.61-64.
175. Хирокова К. Тимус и старение // Иммунология и старение. М., Мир, 1980.-277 с.
176. Черниченко И.И. [Техст] / Акушерские аспекты, физическое развитие детей проживающих в условиях повышенного радиационного фона // И.И. Черниченко // Экология и здоровье женщины.-1999.- №1.- С. 72-75.
177. Шабалин В.Н. [Техст] / "Основные закономерности старения организма человека" // Здравоохранение Российской Федерации. 2009. - № 2. - С. 13 -18.
178. Шайхутдинов, Е. М. [Техст] / Последствия нефтяного загрязнения для окружающей среды Атырауской области Республики Казахстан Е. М. Шайхутдинов, А. Г. Касанова // Science time. – 2020. – № 2 (74). – С. 68–72.
179. Шамырканов, У.М. [Техст] / Классификация хвостохранилищ Кыргызстана У. М. Шамырканов // Науч. и образоват. проблемы граждан. защиты. – 2010. – № 3. – С. 41–48.
180. Шаназарова, А. С. [Текст] / Оценка содержания тяжелых металлов в растениях хвостохранилища п. Сумсар (Джалал-Абадская область) //А. С. Шаназарова, А. Т. Ахматова // Вестн. Кырг.-Рос. Славян. ун-та. – 2015. – Т. 15, № 1. – С. 165–167.
181. Шеркауи М.Ф. [Техст] / "Изменение вилочковой железы у плода, исход для него беременности, родов и развитие новорожденного в постнатальном периоде" // Дис. канд.мед.наук. Харьков, 1984. - 223с.
182. Шигаева М.И., Гриценко Е.Н., Мурзаева С.В., Горбачева О.С., Таланов Е.Ю., Миронова Г.Д. "Возрастные изменения Функционирования митохондриальной системы транспорта калия" // Биофизика. 2010. № 5.- С.1030-1037.

183. Шишкова В.Н. [Техст] / "Проблема жирового перерождения костного мозга- современный взгляд" // Архив журнала «Кардиология» Москва. №7. 2012.
184. Шумейко Н.С. "Становление и возрастные преобразования основных структурных компонентов вилочковой железы человека" // Автореф. дисс. канд. мед.наук. М., 1979. 24 с.
185. Щербак В.А., Щербак А.И., Щербак [Техст] / А.Г. Морфологические изменения тимуса при остром стрессе у крыс // Морфология, 2004. Т. 126. - В.4. - С. 145.
186. Эседова А.Э. [Техст] / Морфология тимуса при воздействии бальнеологических факторов: автореф. к.м.н. – М., 2008.
187. Эсмурзиева З.И. Ультразвуковая характеристика вилочковой железы плодов разных сроков гестации и детей первого года жизни: дисс. к.м.н. - Москва, 2008. – 124 с.
188. Этинген Л.Е. Нормальная морфология человека старческого возраста. М., 2003. - 256 с.
189. Юрчинский В.Я. Возрастные изменения внутриорганного сосудистого русла тимуса в сравнительно-морфологическом ряду позвоночных // Журнал. Медицинская иммунология. Издательство: Санкт-Петербургское региональное отделение Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (Санкт-Петербург). 2018. -С. 571-576.
190. Юшков Б.Г., Попов Г.К., Северин М.В., Ястребов А.П. [Техст] / "Гликопротеины и гемопоэз" // Екатеринбург. Изд. УрГМИ, 1994. 127 С.
191. Юшков, Б.Г., Черешнев, В.А., Климин, В.Г., Черешнева, М.В. [Техст] / "Иммунная система и регуляция физиологических функций" // Учебное пособие. Екатеринбург, 2001. 74 с.
192. Яковенкова Л.А. Морфофункциональное состояние и свободнорадикальный гомеостаз щитовидной железы и надпочечников половозрелых и неполовозрелых самцов крыс при адаптации к

периодическому охлаждению. // Автореферат на соискание ученой степени канд.биол.наук. Астрахань.2009.

193. Яковенкова М.А. Морфофункциональные состояния и свободнорадикальный гомеостаз щитовидной железы и надпочечников половозрелых и неполовозрелых самцов крыс при адаптации к периодическому охлаждению: дис. к.б.н. – Астрахань, 2009.

194. Янишевская М.А., Блинова Е.А., Кореченкова А.В., Аксеев А.В. [Текст] / Анализ связи полиморфного локуса RS1052133 гена OGG1 с риском развития злокачественных новообразований у людей, подвергшихся радиационному воздействию// Радиация и риск. Москва, 2023.-Т.32.-№3.-С.97-103

195. Ярилин А.А. [Текст] / "Основы иммунологии" // А.А. Ярилин. М.: Медицина, 1999. 608с.

196. Ястребов А.П., Юшков Б.Г., Большаков В.Н. [Текст] / "Регуляция гемопозза при воздействии на организм экстремальных факторов" // Свердловск, 1988. 152 с.

197. Abdalla M.A. Morphometric and histological studies on the adrenal glands of the camel *Camelus dromedarius* / M.A. Abdalla, A.M. Ali // Acta morphol neer.-scand. 1988. №4. P.269-281.

198. Acute phase inflammation is characterized by rapid changes in plasma/peritoneal fluid N-glycosylation in mice [Text] / Y. Rombouts , H. S. Jónasdóttir, Ederveen Hipgrave [et al.] // Glycoconjugate J. – 2016. – Vol. 33, N 3. – P. 457–470.

199. Ahamed, M. Environmental exposure to lead and its correlation with biochemical indices in children [Text] / M. Ahamed, S. Verma, A. Kuma // Sci Total Environ. - 2005. - Vol. 346. - P. 48-55.

200. Alexandrova L.I. Lipchenko V.K. Experimental study of the organs of the immune system // Folia morphol./CSSP/.-1989.-V.37.,N4.-P.341-342.

201. Aly A.E. Morphology of thymus in water buffalo fetus. //Anat.Anz. 1982, № 4. -p.38-41.

202. Aras O, Hanson N.Q., Bakanay S.M., et al. [Text] / Endothelial nitric oxide gene polymorphism (Glu298Asp) is not associated with coronary artery disease in Turkish population. *Thromb Haemost.* 2002; 87:347-9.
203. A review on peripheral blood CD4⁺ T lymphocyte counts in healthy adult Indians [Text] / Ashwini Shete, Madhuri Thakar, Philip Raj Abraham [et al.] // *Indian J. Med. Res.* – 2010. – Vol. 132, N 6. – P. 667–675.
204. Archer O.K., Sutherland D.R. and Good R.A. [Text] / The developmental biology of lymphoid tissue in the rabbit, in: Consideration of the role of thymus and appendix. // *Lab. Investig.* 1964. - V. 13. - № 3. - P. 259-271.
205. Arya S. The thymus [Text] / Endocrine pathology, general and surgical // Ed. J. Bloodworth. N.-Y., etc. - 1982. - 2 ed. -p. 767 – 833.
206. Auerbach R. Experimental analysis of mouse thymus and splun morphogenesis. // R.A. Good and A.E. / Gabrielsen The thymus in immunobiology Harper and Row, 1964. № 5, p.- 95 111.
207. Baenkler H.W. [Text] / The environment and the immune system // *Dtch.med. Wochenschr.* -1985.vol.110, N8.-P.-312-315.
208. Bagaitkar, J. Cellular dynamics of resolving inflammation [Text] / J. Bagaitkar // *Blood.* – 2014. – Vol. 124, N 11. – P. 1701–1703.
209. Becker, K. W. Metal limitation and toxicity at the interface between host and pathogen [Text] / K. W. Becker, E. P. Skaar // *FEMS Microbiol Rev.* – 2014. – Vol. 38, N 6. – P. 1235–1249.
210. Baksh D., Davies J.E., Zandstra P.W. [Text] / "Adult human bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells are capable of adhesion-independent survival and expansion" // *Exp. Hematol.* 2003, P.723-732.
211. Banergee I., Gupta V., Ganesh S. [Text] / Assosiation of gene polymorphism with genetic susceptibility to stroke in Asian populations: a meta-analysis. *J.Hum.Genet.* 2007. – 52 (3):205-19.
212. Bargman W. Der Thymus. Handbuch der mikroskopischen Anatomie Des Menschen. Berlin, 1943. Bd. VI-172 s.
213. Bartel H. Electron mucroscopic study of involuting thymus. // *Acta*

med.pol.", 1979. 20. No.1. p.5-6.

214. Becks G.R., Burow G.N. [Text] / Thyroid diseases and pregnancy // Clin. North Am. - 1991. vol. 75(1). - P121-150.

215. Begum M. [Text] / Age related changes in weight of the thymus gland of Bangladeshi people / M. Begum, K.P. Uttam, J. Alam // Bangladesh Journal of Anatomy. – 2010. – Vol. 8, №1. – P. 10-12.

216. Bessi M., Лимфоидная ткань. Электронно-микроскопическая анатомия. // М.-1967.-С. 100-107.

217. Bianco P., Riminucci M., Gronthos S., Robey P.G. [Text] / "Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications" // Stem Cells 2001, P.180-192.

218. Bloom S.R. [Text] /The relation between adrenal blood flow and Cortisol output in response to ACTH in conscious calves S.R. Bloom, A.V. Edwards, C.T. Jones // J. Physiol. 1990. Vol.442. P.60.

219. Blood changes generated after vanadium inhalation [Text] / A. González-Villalva, A. Rodriguez-Lara, L. f. Montaña, Araceli Lima-Melo // Current Topics in Toxicology. – 2009. – N 6. – P. 31–38.

220. Bodey Bela. Evolution of Hassel's bodies in the course of the ontogenetic development of the human thymus. Biol. Cell; 1982,45, №. 2. p.94.

221. Bone marrow mesenchymal stem cells modified pathological changes and immunological responses in ovalbumin-induced asthmatic rats possibly by the modulation of miRNA155 and miRNA133 [Text] / Mahdi Ahmadi, Reza Rahbarghazi, Amir-Ali Shahbazfar [et al.] // Gen. Physiol. Biophys. – 2018. – Vol. 37, N 3. – P. 263– 274.

222. Bone marrow mesenchymal stem cells repair Cr (VI)- injured kidney by regulating mitochondria-mediated apoptosis and mitophagy mediated via the MAPK signaling pathway [Text] / Fei Yin, Jun Yan, Yue Zhao [et al.] // Ecotoxicol. Environ Saf. – 2019. – N 176. – P. 234–241.

223. Braun Hildegard. [Text] /Beitrage zur Histologie und Zytologie des bestrohlten Thymus. // St rahlentheropie", 1964, v. 121.- No.4.- p.567-574.

224. Bukhtoyarov, O.V. [Text] / Psychoimmunological rehabilitation of advanced cancer patients with psychogenic medical history/ O.V. Bukhtoyarov, D. M. Samarin // International Journal of Medicine and Medical Sciences. - 2013. - Vol. 5, №11. – P. 498–502.
225. Burnet F. Role of the thymus and related organs in immunity[Text] // Brit. Med. J. - 1962. - vol. 2. - P. 807-811.
226. Burnet F.W. Целостность организма и иммунитет / М.: Мир.- 1964.
227. Burnet F.M. Role of the thymus and related organs in immunity [Text] // Brit. med. J. 1962. - № 5308. - P. 807-811.366. (Burnet F.M.) Бернет Ф. Клеточная иммунология. М.: Мир, 1971.- 543 с.
228. Candeias S.M., Gaip U.S. [Text] /The Immune System in Cancer Prevention / S.M. Candeias, U.S. Gaip // Development and Therapy. Anticancer Agents Med Chem. – 2016. – Vol.16, №1. - P. 101-107.
229. CD8+CD122+ T-cells: a newly emerging regulator with central memory cell phenotypes [Text] / J. Liu, D. Chen, G. D. Nie, Z. Dai // Frontiers in Immunology. – 2015. – N 6. – P. 752–770.
230. Charbord P., Tavian M., Humeau L., Peault B. [Text] /"Early ontogeny of the human marrow from long bones" // An immunohistochemical study of hematopoiesis and its microenvironment. Blood. 1996. P.4109-4119.
231. Chen R., Lai U.H., Zhu L., Singh A., Ahmed M., Forsyth N.R. [Text] / Reactive Oxygen Species Formation in the Brain at Different Oxygen Levels: The Role of Hypoxia Inducible Factors // Front Cell Dev Biol. 2018. V. 6, № 132. P. 1-12.
232. Chuvilina O.J. [Text] /Mitotic index and cell nuclear volume of zona glomerulosa in postnatal growth of vat adrenals / O.J. Chuvilina, O.U. Kirillov // Ibid. 1984. Bd.98. S.213-217.
233. Clark S.L. [Text] /J. Electron microscopy study of the thymus in mice of strain. 129//1. In: The Thymus in immunology. New York. Hoeber Horper, 1964.- P. 85- 94.

234. Clark, D. ID. Clark, S. Sweenly, S. Safe[Text] // Immynopharmacology. -1993.-Vol. 6. P. 746-751.
235. Common and distinct mechanisms of induced pulmonary fibrosis by particulate and soluble chemical fibrogenic agents [Text] / Jie Dong, Xiaoqing Yu, Dale W Porter [et al.] // Arch. Toxicol. – 2016. – Vol. 90, N 2. – P. 385-402.
236. Conget P.A., Minguell J.J. "Phenotypical and functional properties of human bone marrow mesenchymal progenitor cells" // J. Cell Physiol. 1999. - V. 181. - №1. P. 67 -73.
237. Consolini R., Legitimo A., Calleri A., Milani M. [Text] /Distribution of agerelated thymulin in normal subjects through the course of life /A.Legitimo, A. Calleri, M. Milani //Clin.Exp. Immunol. - 2000. – Vol. 121, № 3. – P.444–447.
238. Crivellato, E. Nico B., Ribatti D. Mast cell contribution to tumor angiogenesis: a clinical aapproach // Eur. Cytokine Netw. - 2009. – Vol. 20, №4. – P. 197-206.
239. Csaba, G. The immunoendocrine thymus as a pacemaker of lifespan / G. Csaba// Acta Microbiologica et Immunologica. – 2016 – Vol. 63, № 2 – P. 139 – 158.
240. Deimann, W., Strobel, E.-S. [Text] / "Activated macrophages induce haemopoietic islands in the adalt rat liver " // Blood cells. 1991. Vol. 17. P. 140-146.
241. Dermizel R., Feldmann H.U., Molls M., Kreuztelder E. [Text] / Strukturelle Organisation des immune sustems // J. Immunology. 1990. -V. 11. - № 11. -P. 388-391.
242. Di Marino V., Argama M., Brunet Ch., Coppens J., Bonnoit J. [Text] / Macroscopic study of the adult thymus // Surg. Radiol. Anat. 1987. -t.9. - № 1. - P. 51-62.
243. Ding Zhang [Text] / Effects of Chronic Cadmium poisoning on Zn, Cu, Fe, Ca and Metallothionein in liver and Kidney of rats Ding Zhang, Jianfeng Gao, Kerong Zhang et al. // Biological trace elementary research. – 2012. - Vol. 149. - N 1. - P. 57-63.
244. Dolcetti R., A lymphomagenic role for HIV beyond immune

suppression? / R. Dolcetti, A. Gloghini, A. Caruso, A. Carbone // Blood. - 2016. – Vol.127, № 11. - P. - 1403-1409.

245. Doleski PH, Cabral FL, Jantsch MH, Ebone RS, Adefegha SA, Leal DBR, Schetinger MRC. Kinetic properties of E-NTPDase activity in lymphocytes isolated from bone marrow, thymus and mesenteric lymph nodes of Wistar rats. Mol Cell Biochem. 2024 Sep;479(9):2447-2458.

246. Dong, J. [Text] / Macrophage polarization and activation at the interface of multi-walled carbon nanotube-induced pulmonary inflammation and fibrosis [Text] / J. Dong, Q. Ma // Nanotoxicology. – 2018. – Vol. 12, N 2. – P. 153–168.

247. Duda P.L., Gupta A. [Text] /Hassal's corpuscles in chelonian thymus. // Curr. Sei. (India), 1980, 49, No.5, p.202-203.

248. Elenkov I.J. Stress System Organization, Physiology and Immunoregulation / I.J. Elenkov, G.P. Chrousos // Neuroimmunomodulation. -2006. - Vol. 13. - P. 257 - 267.

249. Effects of an amylopectin and chromium complex on the anabolic response to a suboptimal dose of whey protein [Text] / T. N. Ziegenfuss, H. L. Lopez, A. Kedia [et al.] // J. Int. Soc. Sports Nutr. – 2017. – N 14. – P. 6.

250. Effects of trimester-specific exposure to vanadium on ultrasound measures of fetal growth and birth size: a longitudinal prospective prenatal cohort study [Text] / J. Hu, Y. Peng, T. Zheng [et al.] // Lancet Planet Health. – 2018. – Vol. 2, N 10. – P. 427–437.

251. Exposure to Welding Fumes, Hexavalent Chromium, or Nickel and Risk of Lung Cancer [Text] / B. Pesch, B. Kendzia, H. Pohlabeln, W. Ahrens // Am. J. Epidemiol. – 2019. – Vol. 188, N 11. – P. 1984-1993.

252. Gallegos M.A. Central tolerance: good but imperfect / M.A. Gallegos, M.J. Bevan // Immunological Reviews. – 2006. – Vol. 209. – P.290-296.

253. Guo, X. J. New fronts emerge in the influenza cytokine storm [Text] / X. J. Guo, P. G. Thomas // Semin. Immunopathol. – 2017. – Vol. 39, N 5. – P.

541–550.

254. Giannopoulou I., Pagida M.A., Briana D.D.[Text]/ Panayotacopoulou M.T. Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: the role of dopamine and neurotrophins // *Send to Hormones* (Athens). 2018. V. 17, № 1. P. 25-32.

255. Glovatchcka V. [Text] / Chronic stress-induced changes in pro-inflammatory cytokines and spinal glia markers in the rat: a time course study/ V. Glovatchcka, H. Ennes, E.A. Mayer, S. Bradesi // *Neuroimmunomol.* – 2012. – Vol. 19, №6. – P. 367–376.

256. Goldstein G., Maskay I. "The Human Thymus" // London, Heimann. -1969. 268 p.

257. Gonçalves R, Couto J, Ferreira P, Costa JM, Silvério D, Silva ML, Fernandes AI, Madureira P, Alves NL, Lamas S, Saraiva M. SARS-CoV-2 variants induce distinct disease and impact in the bone marrow and thymus of mice. *iScience*. 2023 Feb 17;26(2):105972

258. Gordon J. Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis / J. Gordon, N.R. Manley // *Development.* – 2011. – Vol. 209. – P. 58-75.

259. Gress R.E. Reduced thymus activity and infection prematurely age the immune system / R.E. Gress, S.G. Deeks // *J. Clin. Invest.* - 2009. - Vol. 119, № 10. – P. 2884–2887.

260. Guo R, Li W, Li Y, Li Y, Jiang Z, Song Y. Generation and clinical potential of functional T lymphocytes from gene-edited pluripotent stem cells. *Exp Hematol Oncol*. 2022 May 14;11(1):27. doi: 10.1186/s40164-022-00285-y.

261. Gutman G.A., Weissman J. Morphological and functional aspects of immunology. // *Immunology*.-1971.-N12.-P.595.

262. Hale L.P., Braun R.D. Hypoxia in the thymus role of oxygen tension in thymocyte survival // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2002.

263. Hammar J.A. [Text] /The new as to the morphology of the thymus gland their bearing of the problem of the function of the thymus // *Endocrinology*. 1921. -№5.-S. 543-573,731 -760.

264. Hendrix, TM, et al. [Text] /Thymic nurse cells exhibit epithelial progenitor phenotype and create unique extra-cytoplasmic membrane space for thymocyte selection. Cell Immunol. – 2010. - 261(2). - P.81-92. doi: 10.1016/j.cellimm. 2009.11.004.
265. Hedden J.W. Thymic endocrinology / J.W. Hedden // Ann. NY Acad. Sci. – 1998. – Vol. 840. – P. 352-358.
266. Helmut Walbe. Zur Anatomie des Schweinen thymus. Geiederung, Topographie skeletopie und vascularisation. // Zbe. Veterinarmed., 1982, v. 11, № 3. p. 213-233.
267. Hexavalent chromium induces renal apoptosis and autophagy by disrupting the balance of mitochondrial dynamics in rats [Text] / Xiaoyan Zheng, Siyu Lee, Chiayi Lee [et al.] // Ecotoxicol Environ Saf. – 2020. – Vol. 204. – P. 204.
268. Hino C, Xu Y, Xiao J, Baylink DJ, Reeves ME, Cao H. The potential role of the **thymus** in immunotherapies for acute myeloid leukemia. Front Immunol. 2023 Feb 6; 14:1102517.
269. Herbert T.B., Kohen S. Stress and immunity in humuns: A. metanalytic review // Psychosom. Med. - 1993. - Vol.55. - P. 364-379.
270. Hossam, Ebaid. Neutrophil depletion in the early inflammatory phase delayed cutaneous wound healing in older rats: improvements due to the use of un-denatured camel whey protein [Text] / Ebaid Hossam // Diagn. Pathol. – 2014. – N 9. – P. 46.
271. Huang, Y. Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity [Text] / Y. Huang, Z. Chen // Am. J. Transl. Res. – 2016. – Vol. 8, N 6. – P. 2490-2497.
272. Hughes M.J., Kopetzky M.T. Alberations in responses to drugs of atria from white rats acclimated to hypolaric hypoxia //N.J. Appl physiol. - 1981.
273. Human macrophages differentially produce specific resolvin or leukotriene signals that depend on bacterial pathogenicity [Text] / O. Werz, J. Gerstmeier, S. Libreros [et al.] // Nat. Commun. – 2018. – Vol. 9, N 1. – P. 59.
274. Immune cell production of Interleukin 17 induces stem cell features

of pancreatic intraepithelial neoplasia cells [Text] / Y. Zhang, M. Zoltan, E. Riquelme [et al.] // Gastroenterology. – 2018. – Vol. 155, N 1. – P. 210–223.

275. In utero exposure to hexavalent chromium disrupts rat fetal testis development [Text] / W. Zheng, F. Ge, K. Wu [et al.] // Toxicol. Lett. – 2018. – Vol. 299. – P. 201–209.

276. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs [Text] / Linlin Chen, Huidan Deng, Hengmin Cui, Jing Fang // Oncotarget. – 2018. – Vol. 9, N 6. – P. 7204–7218.

277. Itoh T. / T. Itoh, S. Kasakara, S. Aizu // Cell Tiss. Res.-1982.- Vol.226.- P. 469-476.

278. Jelena Nedjic 1, Martin Aichinger, Jan Emmerich, Noboru Mizushima, Ludger Klein. Autophagy in thymic epithelium shapes the T-cell repertoire and is essential for tolerance.// Nature. - 2008 Sep 18;455(7211):396-400.

279. Jorgensen A., Ropke C., Nielsen M., Madsen H., Svejgaard A. / Tissue Antigens // Munksgaard volume 47-issue 4. - New York. - 1996.

280. Joshua, D.E., et al., Biology and therapy of multiple myeloma. Med J Aust, 2019. 210(8): pp. 375-380.

281. Kapoor V, Collins A, Griffith K, Ghosh S, Wong N, Wang X, Challen GA, Krambs J, Link D, Hallahan DE, Thotala D. Radiation induces iatrogenic immunosuppression by indirectly affecting hematopoiesis in bone marrow. Oncotarget. 2020 May 12;11(19):1681-1690.

282. Kendall M. Age and seasonal changes in the thymus. The cells of the thymus. // The Thymus Gland / Ed.M. Kendall. - London. -1981.- p.21-37, 63-65.

283. Kennedy S. Kiecolt-Glaser. K., Glaser R/ Immunological consequences of acute acute and chronic stressors: Mediating role of interpersonal relationships // Br. Med. Psychol. – 1988. – V. 61. – P. 77 – 85.

284. Kingston R., Jenkinson E., Owen G. Characterisation of stromal cell population in the developing thymus of normal and nude mice //Eur.J.Innunol. - 1984. V. 14. —p.1052-1056.

285. Klein L. Antigen presentation in the themus for positive selection

and central tolerance induction. Nature Reviews immunology. 2009; 9 833-844.

286. Kogame T, Egawa G, Nomura T, Kabashima K. Waves of layered immunity over innate lymphoid cells. Front Immunol. 2022 Oct 4; 13:957711.

287. Kumar, K. P. Partners in crime: neutrophils and monocytes/macrophages in inflammation and disease [Text] / P. K. Kumar, A. J. Nicholls, C. H. Y. Wong // Cell. Tissue Res. – 2018. – Vol. 371, N 3. – P. 551–565.

288. Kurd NS, Lutes LK, Yoon J, Chan SW, Dzhagalov IL, Hoover AR, Robey EA. A role for phagocytosis in inducing cell death during thymocyte negative selection. Elife. 2019 Dec 23;8:e48097.

289. Kystaubayeva, N. Complexes of 1-(2-ethoxyethyl)-4-(dimethoxyphosphoryl)-4-hydroxypiperidine with ions of biogenic metals: synthesis and properties [Text] / N. Kystaubayeva, T. Zharkynbek, R. Rakhmatulina // Хим. журн. Казахстана. – 2018. – № 3. – С. 145–154.

290. Faheen Shah. Environmental exposure of lead and iron deficit anemia in children age ranged 1-5 years: A cross sectional study [Text] / Faheen Shah, Sasneem Gul Kazi, Hassan, Imran Afridi, Jameel Ahmed Baig et al.// Science of The Total Environment. – 2010. – Vol. 408. - Issue 22. - p. 5325-5330.

291. Flora, G. Toxicity of lead: A review with recent updates [Text] / G. Flora, D. Gupta, A. Tiwari // Interdiscip Toxicol. - 2012. - Vol. 5. - P. 47-58.

292. Lennon D.P., Edmison J.M., Caplan A.I. "Cultivation of rat marrow-derived mesenchymal stem cells in reduced oxygen tension: effects on in vitro and in vivo osteochondrogenesis // J.CellPhysiol. 2001. V. 187. № 3. P. 345 - 355.

293. Levings M., Bacchetta R, Schulz U., Roncarolo M. The role of IL10 and TGFβ in the differentiation and effector function of regulatory cells [Text] / M. Levings, R. Bacchetta, U. Schulz, M. Roncarolo // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2002. - Vol.129. – P. 263 – 276.

294. Lin D, Zhang Y, Cui D, Wei J, Chen Y, Chen J, Xu S, Zhao D, Chen Q **Immune** regulatory effects of micro RNA9-3. *Blood Cells Mol Dis.* 2022 Nov; 97:102697.
295. Li Y, Li X, Geng X, Zhao H. The IL-2A receptor pathway and its role in lymphocyte differentiation and function. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022 Oct;67:66-79.
296. Love P.E., Bhandoola A. Signal integration and crosstalk during thymocytemigration and emigration. *Nat Rev Immunol.* – 2011. - V.11, №7. - P. 469-477. doi: 10.1038/nri2989.
297. Luitingh H.C. Protein-bound iodine, erythrocytes and their relation to rate of gain / H.C. Luitingh. *J. Agrio. sei.* 1962. Vol.3. P.58.
298. Luu TT, Søndergaard JN, Peña-Pérez L, Kharazi S, Krstic A, Meinke S, Schmied L, Frengen N, Heshmati Y, Kierczak M, Boudierlique T, Wagner AK, Gustafsson C, Chambers BJ, Achour A, Kutter C, Höglund P, Månsson R, Kadri NFOXO1 and FOXO3 Cooperatively Regulate Innate Lymphoid Cell Development. *Front Immunol.* 2022 Jun 9; 13:854312.
299. Mandal A., Viswanathan C. Natural killer cells: In health and disease / A. Mandal, C. Viswanathan // *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* – 2015. Vol. 8, №2. – P. 47-55.
300. McPherson K. et al. ABC of breast diseases. Breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics // *Brit. Med. J.* – 2000. – Vol. 321. – P. 628 – 634.
301. Menetrier-Caux C. Differences in tumor regulatory T-cell localization and activation status impact patient outcome / C. Menetrier-Caux, M. Gobert, C. Caux // *Cancer Res.* – 2009. - Vol. 69. - P. 7895–7898.
302. Mesenchymal stromal cells and immunomodulation: a gathering of regulatory immune cells [Text] / M. Najar, G. Raicevic, H. Fayyad-Kazan [et al.] // *Cytotherapy.* – 2016. – Vol. № 18, N 2. – P. 160–171.
303. Metcalf D. Multiple thymus in aged mice. // *Nature.* 1965. - N.5005. - P. 103-118.

304. Metcalf D. The Thymus. Berlin; Heidelberg; N.Y.: Springer-Verlag, 1966. - 144 p.
305. Michaud D.S. Understanding the Role of the Immune System in the Development of Cancer: New Opportunities for Population-Based Research / D.S. Michaud, E.A. Houseman, C.J. Marsit, H.H. Nelson, J.K. Wiencke, K.T. Kelsey // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2015. – Vol. 24, №12. – P. 1811-1819.
306. Mietkiwskik K. Comparative studies of the C cells in the thyroid glands of the domestic pig and cat [Text] / K. Mietkiwskik // Folia histochem. et cytochem. 1974. №3-4. P.247-252.
307. Miller J.F. A.P. Immunological functions of the thymus. // Lancet. - 1961. V.2. - № 7. - P. 748-749.
308. Miller J., Ducor P. "Die biologie des Thymus" // Frankfurt: Acad.Verlag. 1964. 112 p.
309. Montecino-Rodriguez E, Dorshkind K. The layered development of mouse B and T Cells. Immunol Rev. 2023 May; 315(1):79-88.
310. Moore A.J. Dendritic cell development: a choose-your-own-adventure story / A.J. Moore, M.K. Anderson // Advanced in hematology. - 2013. - Vol. 2013. – 16 p.
311. Muramatsu, K. Vascularized bone graft for oncological reconstruction of the extremities: review of the biological advantages / K. Muramatsu, T. Hashimoto, Y. Tominaga, T. Taguchi // Anti-cancer Res. – 2014. – T. 34, № 6. – P. 2701–2707.
312. Nalivaeva N.N., Turner A.J., Zhuravin I.A. Role of Prenatal Hypoxia in Brain Development, Cognitive Functions, and Neurodegeneration // Front Neurosci. 2018. № 12. P. 825.
313. Nauman G, Danzl NM, Lee J, Borsotti C, Madley R, Fu J, Hölzl MA, Dahmani A, Dorronsoro Gonzalez A, Chavez É, Campbell SR, Yang S, Satwani P, Liu K, Sykes M. Defects in Long-Term APC Repopulation Ability of Adult Human Bone Marrow **Hematopoietic** Stem Cells (HSCs) Compared with Fetal Liver HSCs. J Immunol. 2022 Apr 1;208(7):1652-1663.

314. Neumann A.K., Yang J. Hypoxia inducible factor α regulates T cell receptor signal transduction //Proc Natl Acad sci USA, 2005.
315. Nicolas, J. F. /J.F. Nicolas, C. Auger, M. Dardenne [Text] // Thymus. 1988.- Vol. 11. -P. 187-201.
316. Otto, H. Pathologie des Thymus [Text] /H. Otto // Spezielle Pathologische Anatomie. Berlin, 1994.- P.13-17.
317. Ottaway G.A. The efficiency of entry of lymphoid cells into lymphoid and nonlymphoid tissue// Adv.Exp.med. biol.- 1982.-Vol..149.-P. 219-224.
318. Ozoga J.J., Verme L.J. The thymus gland as a Nutritional status indicator in Deer //J.Wildi.Manage, 1978.-v.42. No.4.-p.791-798.
319. Palumbo A. et al., [Text] / Revised international multiple myeloma staging system: report of the International Myeloma Working Group. J Clin Oncol, 2015. 33(26): pp.2863-9
320. Pages F. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored / F. Pages, J. Galon, M. C. Dieu-Nosjean, E. Tartour, C. Saut s-Fridman, W. H. Fridman // Oncogene. – 2010. - №29. – P.1093–1102. PMID: 19946335 DOI: 10.1038/ onc.2009.416.
321. Palmer D.B. The effect of age on thymic function / D.B. Palmer // Frontiers in Immunology. – 2013. – Vol. 4. – 6 p.
322. Rajkumar S.V., Multiple myeloma: updated information on diagnosis, risk stratification and treatment in 2020. American Journal of Hematology, 2020. 95(5): pp. 548-567.
323. Ramos SA, Armitage LH, Morton JJ, Alzofon N, Handler D, Kelly G, Homann D, Jimeno A, Russ HA. Generation of functional thymic organoids from human pluripotent stem cells. Stem Cell Reports. 2023 Apr 11;18(4):829-840.
324. Pardoll D. Cancer and the Immune System: Basic Concepts and Targets for Intervention [Text] / D. Pardoll //Semin Oncol. – 2015. – Vol. 42, №4. – P. 523- 538.
325. Penn I., Starzl T.E. Immunosuppression and cancer [Text] / I. Penn,

T.E. Starzl // Transplant Proc. – 1973. – Vol.5, №1. – P. 943-947.

326. Raut R.S. Morphohistological study of thymus of an adult cadaver / R.S. Raut, A. Gaikwad, B.H. Bahetee // Int. J. of Recent Trends in Science and Technology. – 2013. – Vol. 9, №1. – P. 146-148.

327. Resolution of pulmonary inflammation induced by carbon nanotubes and fullerenes in mice: role of macrophage polarization [Text] / C. S. Lim, D. W. Porter, M. S. Orandle [et al.] // Front. Immunol. – 2020. – N 11. – P. 1186.

328. D. Ribatti, E. Crivellato. The role of mast cell in tissue morphogenesis. Thymus, duodenum, and mammary gland as examples / D. Ribatti, E. Crivellato // Experimental Cell Research. - 2016. -Vol. 341. - P. 105-109. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.11.022

329. Plasticity of human Th17 cells and iTregs is orchestrated by different subsets of myeloid cells [Text] / B. Hoechst, J. Gamrekelashvili, M. P. Manns [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 117, N 24. – P. 6532–6541.

330. Pora E. A., Toma V., Biology of thymus involution. // Rev. Roum. d, endocrinol. 1971. - V.8. - N.1. - P. 57-63.

331. Poskitt D.C., Barnett J., Duffey K., Kimpton W.G., Muller H.K. Involution of the thymus in marsupial mice // Dev. And Comp. Immund., 1984, 8, No.2, p.483-488

332. Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: A metaanalysis containing 8252 patients [Text] / Y. Zhou, Q. Wei, J. Fan [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2018. – Vol. 479. – P. 181–189.

333. Rani Ray, Rina. Adverse hematological effects of hexavalent chromium: an overview [Text] / Rina Rani Ray // Interdiscip. Toxicol. – 2016. – Vol. 9, N 2. – P. 55–65

334. Review of Chromium (VI) Apoptosis, Cell Cycle Arrest, and Carcinogenesis [Text] / A. Chiu, J. Shi, W. K. P. Lee et al [Text] // Environ. Sci. Health. With Environ. Carcinog. Ecotoxicol. – 2010. – Vol. 28, N 3. – P. 188–230.

335. Roediger W.E. A comparative study of the normal human neonatal and the canine thyroid C-cells [Text] / W.E. Roediger // J. Anat. 1973. №2. P.255-

336. Role of vanadium in cellular and molecular immunology: association with immune- related inflammation and pharmacotoxicology mechanisms [Text] / O. Tsave, S. Petanidis, E. Kioseoglou [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2016. – N 40. – P. 122– 130.

337. Rosmarinic acid attenuates chromium-induced hepatic and renal oxidative damage and DNA damage in rats [Text] / Azem A. Khalaf, Eman I. Hassanen, Marwa A. Ibrahim [et al.]// *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2020. – Vol. 34, N 11. – e22579. 400.

338. Rubin SA, Baron CS, Pessoa Rodrigues C, Duran M, Corbin AF, Yang SP, Trapnell C, Zon LI. Single-cell analyses reveal early thymic progenitors and pre-B cells in zebrafish. *J Exp Med.* 2022. Sep 5;219(9):e20220038.

339. Ruiz Pérez M, Maueröder C, Steels W, Verstraeten B, Lameire S, Xie W, Wyckaert L, Huysentruyt J, Divert T, Roelandt R, Gonçalves A, De Rycke R, Ravichandran K, Lambrecht BN, Taghon T, Leclercq G, Vandenabeele P, Tougaard P. TL1A and IL-18 synergy promotes GM-CSF-dependent thymic granulopoiesis in mice. *Cell Mol Immunol.* 2024 Aug;21(8):807-825.

340. Ryan D.H., Liesveld J.L, Nuccie B.L, et al. "Citokine regulation of early human lymphopoiesis" // *J. Immunol.* — 1994. V. 152. P. 5250.

341. Rybtsova N, Berezina TN, Rybtsov S. Molecular Markers of Blood Cell Populations Can Help Estimate Aging of the **Immune System**. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 16;24(6):5708.

342. Ryland, G.L. et al., [Text] /New genomic findings in multiple myeloma identified by routine diagnostic sequencing. *J Clin Pathol*, 2018. 71(10): pp. 895-899.

343. Sang-Ging Ong. Hypoxia-inducible factor as a therapeutic target for cardioprotection [Text] / Sang-Ging Ong, Derek J. Hausenloy // *Pharmacology, Therapeutics.* - 2012. - Vol. 136. - Issue 1. - P. 69- 81.

344. Shelnutt, S. R. Dermatological toxicity of hexavalent chromium [Text] / S. R. Shelnutt, P. Goad, D. V. Belsito // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2007. – Vol.

37, N 5. – P. 375–387.

345. Schattner M, Psaila B, Rabinovich GA. [Shaping hematopoietic cell ecosystems through galectin-glycan interactions](#). Semin Immunol. 2024 Jul-Sep;74-75:101889

346. Schiller J.T., Lowy D.R. [Text] / Virus infection and human cancer: an overview / J.T. Schiller, D.R. Lowy // Recent Results Cancer Res. – 2014. - №193. - P. 1-10.

347. Scollay R. Thymus cell migration: cells migrating from thymus to peripheral lymphoid organs have a "mature" phenotype // J.Immunol.- 1982.- V. 128.- p. 15661570.

348. Sheng S., Huang J., Ren Y., Zhi F., Tian X., Wen G., Ding G., Xia T.C., Hua F., Xia Y. [Text] /Neuroprotection Against Hypoxic/Ischemic Injury: δ -Opioid Receptors and BDNF-TrkB Pathway // Cell PhysiolBiochem. 2018. V. 47, № 1. P. 302-315.

349. Shimosato Y. Tumors of the Mediastinum. // American Registry of Pathology / June, 1998. 254 p.

350. Slowik A., Dziedzic T., Pera J., et al. [Text] Are genotype, risk and causal relationship to stroke: implications for treatment. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2007. – 9 (3): 198-204.

351. Soares-da-Silva F, Elsaid R, Peixoto MM, Nogueira G, Pereira P, Bandeira A, Cumano A. Assembling the layers of the hematopoietic system: A window of opportunity for thymopoiesis in the embryo. Immunol Rev. 2023 May;315(1): 54-70.

352. Sottoriva K, Paik NY, White Z, Bandara T, Shao L, Sano T, Pajcini KV. A Notch/IL-21 signaling axis primes bone marrow T cell progenitor expansion. JCI Insight. 2022 May 9;7(9): e157015.

353. Steinmann G.G., Klaus B., Muller-Hermelink H.K. The involution of the ageing human thymic epithelium is independent of puberty. A morphometric study. // Scand J Immunol. 1985. - Nov. - V. 22 (5). - P. 563-575.

354. Steinmann, G. Changes in the Human Thymus during aging [Text]

/G. Steinmann // The Human Thymus. — Berlin. 1996.- p.43-89.

355. Strauss G. Induction of apoptosis and modulation of activation and effector function in T cells by immunosuppressive drugs / G. Strauss, W. Osen, K. Debatin // Clin. Exp. Immunol. – 2002 – № 2 – P. 255–266.

356. Suraiya AB, Hun ML, Truong VX, Forsythe JS, Chidgey AP. Gelatin-Based 3D Microgels for In Vitro T Lineage Cell Generation. ACS Biomater Sci Eng. 2020 Apr 13;6(4):2198-2208.

357. Systemic delivery of mesenchymal stem cells condition media in repeated doses acts as magic bullets in restoring IFN- γ /IL-4 balance in asthmatic rats [Text] / R. Keyhanmanesh, R. Rahbarghazi, M. Reza Aslani [et al.] // Life Sci. – 2018. – N 212. – P. 30–36.

358. Tacconelli A., Farina A.R. and all. "The alternative Trkalli splice variant is expressed by murine and human thymus"// Neuroimmunol 2007. Epub .2007. jan. P. 22

359. Talaie T, Wang H, Kuo WI, Danzl N, Gulsen MR, Wolabaugh AN, Ding X, Sykes M, Li HW. [Text] /Origin, phenotype and autoimmune potential of T cells in human **immune system** mice receiving neonatal human **thymus** tissue. Front Immunol. 2023 May 12; 14:1159341.

360. Tesseraux H. Physiologie und Pathologie des Thymus. Leipzig: Barth, 1959. - S. 18-124.

361. Tienblau, H. Ektopic thymus: presenting as neck mass /H. Tienblau // J.Pediatr. Surg-1984.-Vol. 19 P. 197.

362. The addition of an amylopectin/chromium complex to branched-chain amino acids enhances muscle protein synthesis in rat skeletal muscle [Text] / J. R. Komorowski, S. P. Ojalvo, Sarah Sylla [et al.] // J. Int. Soc. Sports Nutr. – 2020. – Vol. 17, N 1. – P. 26.

363. Thomas E.D. "Leukemic transformation of engrafted human marrow cells in vivo" // Lancet. 1972. V.2. P. 196-199.

364. Thymic cytoarchitecture changes in mice exposed to vanadium

[Text] / M. Ustarroz- Cano, I. Garcia-Pelaez, S. Cervantes-Yepez [et al.] // J. Immunotoxicol. – 2017. – Vol. 14, N 1. – P. 9–14.

365. Thomas W. W. Shields. Mediastinal Surgery. / Williams & Wilkins / February, 1991.

366. G. Ureta, F. Osorio, J.Morales, M. Roseblatt, M.R. Bono, J.A. Fierro Generation of dendritic cells with regulatory properties / G. Ureta, F. Osorio, J.Morales, M. Roseblatt, M.R. Bono, J.A. Fierro// Transplant Proc. - №39. - 2007. - P.633-637

367. Van der Pomp G., Antoni M.H., Mulder C.L. et al. Psychoneuroimmunology and the course of breast cancer // Psycho-oncology. – 1994. – Vol. 3. – P. 271–288.

368. Van Furth R., Schmitt H.R. Hijmans W. The immunological development of human fetus// J.Exp.Med.- 1965.-Vol.122.- p.1173-1191.

369. Vanadium: Risks and possible benefits in the light of a comprehensive overview of its pharmacotoxicological mechanisms and multi-applications with a summary of further research trends [Электронный ресурс] / A. Ścibior, Ł. Pietrzyk, Z. Plewa, A. Skiba // J. Trace Elem. Med. Biol. – 2020. – N 61. – Режим доступа: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7152879/>. – Загл. с экрана.

370. Vecchione A, Khosravi-Maharlooei M, Danzl N, Li HW, Nauman G, Madley R, Waffarn E, Winchester R, Ruiz A, Ding X, Fousteri G, Sykes M. Follicular helper- and peripheral helper-like T cells drive autoimmune disease in human immune system mice. BioRxiv [Preprint]. 2024 May 5:2024.05.02.591692.

371. Verley J.M. Hollmann K.H. Tumors of the Mediastinum // Kluwer Academic Publishers. January 1992. - 112 p.

372. Vivier E., Raulet D.H., Moretta A., et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. Science. -2011. -Vol. 331. - № 6013. - P. 44 -49.

373. Von Gaudecker B. The development of human thymus microenvironment [Text] / B. Von Gaudecker // The Heman Thymus / ed. H. Muller

Hermellink.-Berlin: Springer Verlag.-1986.-P.2-43.

374. Wahlang B., Role of Cytochrome P450 Monooxygenase in Carcinogen and Chemotherapeutic Drug Metabolism [Text]/ B. Wahlang, K.C. Falkner, M.C. Cave, R.A. Prough // Adv Pharmacol. – 2015. - №74. - P. 1-33.

375. Wang W, Xu ZZ, Costanzo M, Boone C, Lange CA, Myers CL Pathway-based discovery of genetic interactions in breast cancer / Wang W, Xu ZZ, Costanzo M, Boone C, Lange CA, Myers CL.// PLoS Genet. - 2017. –V.13, №9. doi: 10.1371289.

376. Wagner V. [Text] / V. Wagner, M.Wagnerova // Ekoimmunologie.Praha. 1988.

377. Wang Z, Wei H, Li Y, Chen W, Lin Z, Lai Y, Ding L, Zhang L, Zeng H. [Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes effectively ameliorate the outcomes of rats with acute graft-versus-host disease.](#) FASEB J. 2024 Jul 15;38(13):e23751.

378. Watts M.E., Pocock R., Claudianos C. [Text] / Brain Energy and Oxygen Metabolism: Emerging Role in Normal Function and Disease // Front Mol Neurosci. 2018. V. 11, № 216. P. 1-13.

379. Weissman I.L., Gutman G.A., Freidberg S.H., Jerabek L. Lymphoid tissue architecture. III. Germinal Centers, T cells and thymus dependent vs. thymus independent antigens [Text] / Adv. Exp. Med. Biol. 1986. - V, OL. 66. - P. 229-239.

380. Wernecke,K. Sonographic features of mediastinal tumor [Text] /K. Wernecke// AJR- 1994-Vol.163- P. 1357-1364.

381. Wick M. Atlas of Thymus / Mediastinum Pathology[Text] // Lippincott / Williams & Wilkins / November, 1997. 145 p.

382. Wood G.W. Macrophages in the thymus [Text] / G.W. Wood // Surv. Immunol. Res. – 1985. – Vol. 4, №3. – P. 179 -191.

383. Wood D. E., Thomas C. R. Mediastinal Tumors. Jr. (Editor) / Springer-Verlag New York. Incorporated / June, 1995.

384. Wu X, Hou Q, Zhao Z, Wang J, Guo Y, Lu L, Han J. Effects of Soy-

Whey Protein Nutritional Supplementation on Hematopoiesis and **Immune** Reconstitution in an Allogeneic Transplanted Mice. *Nutrients*. 2022 Jul 22;14(15):3014.

385. Xin X.Y., Song Y.Y., Ma J.F., et al., Gene polymorphisms and risk of adult early-onset ischemic stroke: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2009. – 124 (5): 619-24. 71.

386. Yamasaki M. Studies of the thyroid and thymus arteries of Japanese and fetuses. // *Anat. Anz*. 1989. - № 3. - P. 213 - 221.

387. Yang Z.Z. The role of Treg cells in the cancer immunological response / Z.Z. Yang, S.M. Ansell // *Am. J. Immunol.* – 2009. - Vol. 5, №. 1. - P. 17–28.

388. Yunden Droma M.D. Adaptation to high altitude in sherpas; association with the insertion // Deletion polymorphism in the angiotensin - converting enzyme gene. Literature white rats adaptation the adaptation to high altitude in sherpas 08.06.11.

389. Zapata AG. Lympho-Hematopoietic Microenvironments and Fish Immune System. *Biology (Basel)*. 2022 May 13;11(5):747.

390. Zatz V., Goldstein A. [Text] /Thymosins, lymphokines and immunology of aging. // *Gerontology*. № 31. - P. 263-277.

391. Zatz, M. [Text] /Thymosins, lymphokines and the immunology of aging Text. /M. Zatz, A. Goldstein // *Gerontology*.- 1985.- Vol. 31.- P. 263-277.

392. Zeleniak A, Wiegand C, Liu W, McCormick C, K R, Alavi A, Guan H, Bertera S, Lakomy R, Tajima A, Cohen H, Wong S, Balikani L, Mizerak B, Bar-Joseph Z, Trucco M, Banerjee I, Fan Y[Text]/ De novo construction of T cell compartment in humanized mice engrafted with iPSC-derived thymus organoids. *Nat Methods*. 2022 Oct;19(10):1306-131.

393. Zitvogel, L. Nutrition, inflammation and cancer [Text] / L. Zitvogel, F. Pietrocola, G. Kroemer // *Nat. Immunol.* – 2017. – N 18. – P. 843–850.

394. Zeng M, Zhang Y, Zhang X, Zhang W, Yu Q, Zeng W, Ma D, Gan J, Yang Z, Jiang X.JTwo birds with one stone: YQSSF regulates both proliferation and

apoptosis of bone marrow cells to relieve chemotherapy-induced myelosuppression. *Ethnopharmacol.* 2022 May 10;289:115028.

395. Zinchenko D.A. Age morphology of the immune organs of turkeys different genotypes in postnatal ontogenesis. Thesis for the degree of Candidate of Biological Sciences.2019; 151.

396. Zinger O., Chapiro B. [Text] / Effect of cell size on epinephrine- and ACTH-induced fatty acid release from isolated cells. // *J. Lipid Res.* 1971. - V. 12. - P. 91-95.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1



«Утверждаю»

Ректор КГМА им.И.К.Ахунбаева
д.м.н., профессор
И.О.Кудайбергенова

И.О. Кудайбергенова
18 март 2024 г.

АКТ внедрения

результатов научно-исследовательских, научно-технических работ,
(или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности

1. Автор исследования: Абаева Тамара Сураналиевна

2. Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ и (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:

«Темпы формирования и старения органов иммунной системы у человека и животных, обитающих в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 -Патологическая физиология.

3. Краткая аннотация: Исследовано влияние климато-географических факторов на заболеваемость население в различных районах Кыргызстана в зависимости от темпов формирования красного и белого ростка костного мозга, созревания вилочковой железы, показателей иммунной системы с новорожденного до старческого возраста.

4. Эффект от внедрения: Результаты диссертации Абаевой Т.С. внедрены в учебный процесс на кафедре патологической физиологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева при чтении лекции 2-3 курса по темам «Иммунная система» и «Кроветворная система». Результаты диссертации «Темпы формирования и старения органов иммунной системы у человека и животных, обитающих в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана» позволил раскрыть студентам механизмы формирования и старение органов в разных регионов Кыргызстана в возрастном аспекте у людей и экспериментальных животных.

5. Место и время внедрения: Кыргызская государственная медицинская академия им.И.К.Ахунбаева, кафедра патологической физиологии.

6. Форма внедрения: В международной высшей школе медицины г.Бишкек (МВШМ) проанализированы актуальность изучение для Кыргызстана

имеющего несколько климато-географических зон с различным уровнем загрязнения окружающей среды влияния окружающей среды на здоровье людей и закономерности формирования экопатологии у людей всех возрастов, проживающих в регионах экологического риска. своевременность их в наблюдения в систему здравоохранение для оздоровлению населения.

Представитель организации, в которую внедрена разработка:

К.м.н., доцент
кафедры патофизиологии



Раимов Б.Р.

Представитель научной-учебной организации, из которого исходит внедрение:

Заведующая кафедрой
патологии
МВШМ, к.м.н., доцент



Молдоташева Г.С.

Подпись гр. Молдоташева Г.С.
заверяю:
Руководитель отдела управления персоналом МВШМ
" 15 " 03 2024 г. М.П. Ярулла

Утверждаю

Директор Жайылской территориальной
больницы, Чуйская область, г. Кара-Балта

Жумабаев Н.А

2024



АКТ внедрения

результатов научно-исследовательских, научно-технических работ,
(или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности

1. **Автор исследования:** Абаева Тамара Сураналиевна

2. **Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ и (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:**

«Темпы формирования и старения органов иммунной системы у человека и животных, обитающих в различных климато-географических и экологических условиях Кыргызстана» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 -Патологическая физиология.

3. **Краткая аннотация:** Исследовано влияние климато-географических факторов на заболеваемость население в различных районах Кыргызстана в зависимости от темпов формирования красного и белого ростка костного мозга, созревания вилочковой железы, показателей иммунной системы с новорожденного до старческого возраста.

4. **Эффект от внедрения:** Данные диссертационного исследования Абаевой Т.С., показали: население г. Кара-Балта находится в зоне риска, связанного с воздействием уранового хвостохранилища, расположенного рядом с городом. Нарушение темпов в созревания красного и белого ростков костного мозга, тимуса приводит к развитию состояния иммунодефицита, начиная с грудного возраста. В итоге, г. Кара-Балта отмечается среди детей высокая заболеваемость новообразованиями, роста числа врожденных аномалий, патологии мочеполовой системы, что требует пристального внимания со стороны системы здравоохранения по оздоровлению населения, внедрению экологических и социально-политических программ, мероприятий способствующих снижения действия негативных факторов, решения вопросов по рекультивации хвостохранилища.

5. Место и время внедрения: Чуйская область, Жайылская территориальная больница, г.Кара-Балта ул. Бейшеналиева, д.1

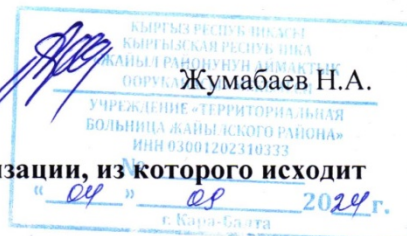
6.Форма внедрения: Международная высшая школа медицины г.Бишкек (МВШМ) проанализировала своевременность для здравоохранения по оздоровлению населения, внедрения экологических и социально-политических программ по снижению действия негативных факторов, решению вопросов рекультивации хвостохранилища.

Представитель организации, в которую внедрена разработка: директор Жайылской территориальной больницы, Чуйская область,г. Кара-Балта - Жумабаев Нурбек Абдыраимович

Представитель научной-учебной организации, из которого исходит внедрение: д.м.н, профессор международной высшей школы медицины г. Бишкек - Узаков Орозали Жаанбаевич

Представитель организации, в которую внедрена разработка:

Директор Жайылской
территориальной больницы,
Чуйская область, г. Кара-Балта



Представитель научной-учебной организации, из которого исходит внедрение:

Заведующая кафедрой патологии
МВШМ, к.м.н., доцент



Молдаташева Г.С.

Подпись гр. Молдаташева Г.С.
заверяю:
Руководитель отдела управления персоналом МВШМ
" 04 " 09 2024 г. М.Н. Яруна