

*Николайчук Кирилл Михайлович, студент института медицины и психологии имени Зельмана, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный университет», г. Новосибирск*

*Федотова Марина Сергеевна, студент института медицины и психологии имени Зельмана, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный университет», г. Новосибирск*

*Быстрова Валерия Игоревна, студент института медицины и психологии имени Зельмана, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный университет», г. Новосибирск*

*Джугашвили Екатерина Игоревна, студент института медицины и психологии имени Зельмана, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный университет», г. Новосибирск*

*Левченко Ирина Дмитриевна, студент института медицины и психологии имени Зельмана, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный университет», г. Новосибирск*

*Чечеткина Софья Александровна, студент института медицины и психологии имени Зельмана, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный университет», г. Новосибирск*

*Горчакова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, НИИ клинической и экспериментальной лимфологии - филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск*

## **АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЛИМФОУЗЛОВ РАЗНОЙ ТОПОГРАФИЧЕСКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ НА ПОЗДНЕМ ЭТАПЕ ОНТОГЕНЕЗА**

**Аннотация:** Цель работы – это изучение структурной организации лимфоузлов, претерпевших старческие изменения и принадлежащих к разным топографическим регионам. В работе использовали гистологический метод

оценки лимфоузлов. Исследования показали, что возраст-обусловленное различие структурной организации лимфоузлов связано с функцией дренируемых органов разных лимфатических регионов. Каждый из регионарных лимфоузлов характеризуется особенностями своей внутренней структуры при старении. Брыжеечный лимфоузел характеризуется минимальной величиной корково-мозгового индекса, площади межузелковой части коры, Т-зоны, низким соотношения Т- и В-зон и большим размером мозгового вещества. Трахеобронхиальный лимфатический узел характеризуется высоким значением корково-мозгового индекса, большой площадью межузелковой части коры (Т-зоны) и низким значением соотношения лимфоидных узелков с герминативным центром и без него. Паховый лимфоузел характеризуется большей площадью паракортикальной области, мозгового лимфатического синуса, соотношения лимфоидных узелков с герминативным центром и без него. Старческая реорганизация лимфоузлов меняет размеры основных компартментов, что определяет морфофункциональный вариант регионарной специализации лимфоузлов.

**Ключевые слова:** лимфатический регион, лимфоузлы, геронтология.

**Annotation:** The purpose of the work is to study the structural organization of lymph nodes that have undergone senile changes and belong to different topographic regions. The histological method for assessing lymph nodes was used in the work. Studies have shown that the age-related difference in the structural organization of the lymph nodes is associated with the function of the drained organs of different lymphatic regions. Each of the regional lymph nodes is characterized by the peculiarities of its internal structure during aging. The mesenteric lymph node is characterized by the minimum value of the cortical-medullary index, the area of the internodular part of the cortex, the T-zone, the low ratio of T- and B-zones, and the large size of the medulla. The tracheobronchial lymph node is characterized by a high cortical-medulla index, a large area of the internodular part of the cortex (T-zone), and a low ratio of lymphoid nodules with and without a germinal center. The inguinal

lymph node is characterized by a larger area of the paracortical region, the cerebral lymphatic sinus, the ratio of lymphoid nodules with and without the germinal center. The senile reorganization of the lymph nodes changes the size of the main compartments, which determines the morphological and functional variant of the regional specialization of the lymph nodes.

**Key words:** lymphatic region, lymph nodes, gerontology.

## **Введение**

Проблема старения и вопрос здоровья и качества жизни пожилых людей остается актуальным на сегодняшний день из-за характерных для них морфологических изменений со стороны разных органов и систем организма, в том числе лимфатической системы [1; 2; 3]. Это актуализирует необходимость изучения морфологии лимфатической (лимфоидной) системы, как системы жизнеобеспечения в разные периоды жизни, связанной с необходимостью повышения неспецифической резистентности.

Важная роль принадлежит периферическим лимфоидным органам – регионарным лимфоузлам, относящихся к защитному барьеру организма и отвечающих за формирование иммунного ответа на воздействие внешней среды [1; 4]. Лимфоузлы занимают особое место в лимфатической системе, осуществляя одновременно дренаж и иммунную функцию, и они являются индикаторами состояния внутренней среды [5; 6; 7]. При этом прогностическая значимость оценки состояния структурной организации регионарных лимфоузлов в их взаимосвязи с дренируемыми органами остается одним из важных направлений в морфологических исследованиях старения. Важно учитывать принадлежность лимфоузлов к соматической или висцеральной группе с учетом возраста [8] и определить территориальную специфику их изменений в соответствии с концепцией лимфатического региона [1]. Это важно в прогностическом плане для характеристики адаптивных резервов и возможностей возрастной модификации периферических лимфоидных органов.

Последние заключаются в изменении размера лимфоузлов, замещении

лимфоидной ткани на соединительную или жировую, утолщении капсулы и трабекул, огрублению ретикулярной ткани, расширении мозгового вещества и уменьшении числа лимфоидных узелков с герминативным центром. Дополнительно изменяется лимфатическое русло за счет изменения величины лимфатических синусов. В связи с этим встает проблема старения и поддержания качества жизни организма на поздних этапах онтогенеза. Это делает актуальным исследование возраст-индуцированного изменения морфологии лимфатической системы, как системы жизнеобеспечения, связанной с эндэкологической безопасностью и повышением неспецифической резистентности [9; 10].

### **Материалы и методы**

Работа выполнена на 45 белых крысах самцах Wistar возрастом 1–2 года. Выбранный возраст животных соотносится со старческим периодом жизни человека (75 лет), что рассчитано при помощи коэффициента 1,7 [11]. Все животные в процессе исследования имели свободный доступ к воде и получали стандартную диету. Объектом исследования послужили паховые, брыжеечные, трахеобронхиальные лимфатические узлы. В основе выбора указанных лимфоузлов лежат принципы экологической лимфологии [1]. Исследовательская работа включала следующие методы.

Гистологический метод применили для оценки размерности компартментов лимфатических узлов. В основе метода лежит изготовление гистологических препаратов с последующим изучением их методом световой микроскопии (используются микроскопы Leica DM 750, Микмед-2 со сканирующей приставкой ScanMicro, совмещенные с компьютером) в соответствии существующим требованиям к гистологическому исследованию. Извлеченные лимфоузлы фиксировали в 10% нейтральном формалине для последующего выполнения классической схемы проводки и заливки материала в парафин. Завершающим этапам было приготовление парафиновых срезов и их окрашивание гистологическими красителями (гематоксилин и эозин, азур и эозин, трихромный краситель по С. Masson).

Статистическая обработка полученных результатов осуществляется с помощью программы Excel и StatPlus Pro, AnalystSoft Inc. Осуществлен расчёт средней арифметической с определением ее стандартной (среднеквадратической) ошибки. Применен t-критерий Стьюдента для оценки уровня статистической значимости различий ( $p \leq 0,05$ ) при условии нормального распределения или близкому к нему.

Эксперимент на животных проведен в соответствии с принципами биоэтики, правилами лабораторной практики (GLP, European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86/609/EEC), изложенных на Женевской конференции (1971), а также в документах «Об утверждении правил лабораторной практики», «О гуманном обращении с экспериментальными животными» (Минздрав СССР № 775 от 12.08.1977), «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), руководство по лабораторным животным [12] и в соответствии с приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003. Выведение из опыта и болезненные манипуляции на животных выполняли под общим эфирным наркозом. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» (протокол № 126 от 30.11.2016).

### **Результаты и обсуждение.**

Лимфатические узлы в зависимости от принадлежности к определенному лимфатическому региону имеют характерные признаки и различия в структурных-функциональных характеристиках. В процессе старения лимфоузлы различных топографических областей претерпевают реорганизацию структуры. Конструктивные особенности висцеральных и соматических лимфоузлов определяются разно направленным изменением площади структурно-функциональных зон. Благодаря этому лимфоузлы определяют характер лимфодинамики, состояние внеклеточного матрикса и иммунные свойства внутренней среды в своем лимфатическом регионе, принадлежащим разным органам [4; 13]. Общей закономерностью является инволюция

лимфоидной ткани, увеличение соединительной ткани, уменьшение площади вторичных лимфоидных узелков в сравнении с молодыми животными (табл. 1).

В структуре лимфоузлов старых животных доля соединительной ткани резко возрастает, что проявляется утолщением капсулы и трабекул всех групп лимфоузлов в разной степени выраженности (табл. 1). Это находит свое подтверждение и в других работах [5; 6; 7]. Прогрессивный ряд изменения площади капсулы лимфатических узлов можно составить следующим образом: паховый ( $6,91 \pm 0,38\%$ ), брыжеечный ( $14,93 \pm 0,14\%$ ), трахеобронхиальный ( $17,14 \pm 0,30\%$ ). Показательно, что капсула в лимфоузлах висцеральной группы увеличивается в 2,2-2,4 раза больше, чем в соматических лимфатических узлах.

Стандартизация площади лимфоузлов позволила выявить, что корковое вещество занимает определенную долю площади, увеличивающуюся последовательно в ряду: брыжеечный (58,88%), паховый (64,24%) и трахеобронхиальный (74,08%) лимфоузлы. Площадь мозгового вещества имеет противоположную тенденцию корковому, так на мозговое вещество в трахеобронхиальном лимфоузле приходится 25,9%, в паховом – 34,1%, а в брыжеечном – 40,96%.

При этом независимо от топографической области, где расположены лимфоузлы, последние образованы корковым и мозговым веществами. Соотношения коркового и мозгового вещества определяется индексом К/М, который имеет разную величину для брыжеечного ( $1,44 \pm 0,03$ ), пахового ( $1,88 \pm 0,06$ ), трахеобронхиального ( $2,86 \pm 0,06$ ) лимфоузлов. Индекс К/М указывает на разную степень доминирования коркового вещества в лимфоузлах разной локализации в зависимости от лимфатического региона.

Корковое вещество включает межузелковую часть коры, паракортикальную область и лимфоидные узелки, а мозговое – мозговые тяжи и мозговые лимфатические синусы. Данные структуры определяют иммунные свойства лимфатических узлов, формируя Т- и В-зависимые зоны, отвечающие за клеточный и гуморальный иммунитет. Тимус-зависимая зона (Т-зона), включающая межузелковую часть коры и паракортикальную область,

формирует Т-зависимый иммунный ответ (клеточное звено иммунного ответа) в соответствующем лимфатическом регионе. Величина Т-зоны прогрессивно увеличивается в следующем ряду лимфатических узлов: брыжеечный ( $28,58 \pm 2,15\%$ ), трахеобронхиальный ( $38,96 \pm 2,48\%$ ), паховый ( $46,20 \pm 3,12\%$ ). У старых животных междуузловая часть коры обладает тенденцией к сокращению своей площади. Так, наименьшая площадь данного компартмента в брыжеечном лимфоузле –  $5,98 \pm 0,28\%$ , промежуточная в паховом лимфоузле –  $8,10 \pm 0,38\%$  и наибольшая в трахеобронхиальном лимфатическом узле –  $14,52 \pm 0,31\%$ . Однако междуузловая часть коры не всегда претерпевает возраст-обусловленную инволюцию. Так, при морфометрии было обнаружено, что междуузловая часть коры увеличивается в 1,3 раза в паховом, уменьшается в 2,1 раза в брыжеечном и остается на том же уровне в трахеобронхиальном лимфоузле в сравнении с молодыми животными (табл. 1). Размер паракортикальной области старых животных сопоставим с молодыми в лимфоузлах разных лимфатических регионов. На долю паракортикальной области старых животных в висцеральной группе лимфатических узлов приходится порядка  $22,63 \pm 1,06\%$  –  $24,44 \pm 2,24\%$ . Размер данного компартмента в паховом лимфоузле составляет  $36,87 \pm 2,85\%$ , что в 1,5 раза больше, чем в висцеральной группе лимфоузлов. Однако на фоне неизменного размера компартмента наблюдается неравномерное распределение клеток по площади, что проявляется малой клеточной плотностью в центре структуры и большой концентрацией клеток на ее периферии. Такое клеточное перераспределение обусловлено обеднением паракортикальной области лимфоидными клетками. Описанные изменения Т-зоны обуславливают возрастное снижение эффективности клеточного звена иммунитета.

Тимус-независимая зона (В-зона), включающая лимфоидные узелки и мозговые тяжи, отвечает за эффективность В-клеточного иммунитета (гуморальное звено иммунного ответа). В-зона занимает почти одинаковую площадь в паховом ( $32,73 \pm 2,14\%$ ) и трахеобронхиальном ( $34,84 \pm 2,48\%$ ) лимфоузлах и большую часть в брыжеечном ( $44,85 \pm 3,16\%$ ) лимфоузле старых

животных. Лимфоидные узелки с герминативным центром в процессе онтогенеза уменьшаются в площади в паховом лимфоузле в 1,4 раза, в брыжеечном в 1,9 раза и трахеобронхиальном в 2,3 раза лимфоузлах до уровня 4,79%–5,84% (табл. 1). Данные изменения отражаются на соотношении лимфоидных узелков с герминативным центром и без него. Этот показатель последовательно снижается в ряду лимфоузлов: паховый ( $1,10 \pm 0,03$ ), брыжеечный ( $0,91 \pm 0,03$ ), трахеобронхиальный ( $0,69 \pm 0,03$ ) (табл. 2), как свидетельство снижения пролиферативной активности, особенно в лимфоузлах висцеральной группы. Мозговые тяжи старых животных в паховом узле занимают порядка  $21,62 \pm 1,36\%$  и трахеобронхиальном лимфоузле –  $22,11 \pm 1,07\%$ , что сопоставимо с показателями для лимфоузлов молодых животных. В брыжеечном лимфоузле площадь мозговых тяжей увеличиваются в 2 раза в сравнении с молодыми животными и составляет порядка  $34,8 \pm 0,51\%$ . Разное представительство Т- и В-доменов определяет их соотношение в зависимости от локализации лимфоузлов (табл. 2). Для пахового и трахеобронхиального лимфоузлов соотношение Т-зоны и В-зоны зон составляет  $1,41 \pm 0,04$  и  $1,12 \pm 0,04$  соответственно, а для брыжеечного лимфоузла –  $0,64 \pm 0,02$ . Индекс соотношения Т- и В-зон позволяет судить о преобладающем типе иммунного ответа: клеточный – в паховом и трахеобронхиальном, гуморальный – в брыжеечном лимфоузлах.

Отдельно стоит рассмотреть транспортную систему лимфоузла, ответственную за дренажно-детаксикационную функцию. Лимфодренажная система в лимфатическом узле образована субкапсулярными, кортикальными и мозговыми лимфатическими синусами. Совместно описанные структуры формируют определённый уровень развития синусной системы лимфоузлов в зависимости от их топографической локализации. В молодом возрасте для пахового лимфоузла характерно преобладание паракортикальной зоны при развитой синусной системе, для трахеобронхиального лимфоузла преобладание В-зоны при минимальной площади синусов, а для брыжеечного лимфоузла равномерное развитие Т- и В-зон при широкой синусной системе.

Возрастные изменения затрагивают транспортную систему лимфоузлов. С



возрастом наблюдается увеличение площади общей синусной системы в паховых (в 1,8 раза), уменьшении в трахеобронхиальных (в 1,2 раза) и брыжеечных (в 1,9 раза) лимфоузлах в сравнении с молодыми животными. Синусная система в лимфоузлах старых животных достигает порядка 9,04%–14,29% мало отличаясь между группами лимфоузлов. При этом по величине, занимаемой площади, преобладает мозговой лимфатический синус в паховом лимфоузле ( $12,5 \pm 0,51\%$ ), что больше в 2 раза чем в брыжеечном ( $6,16 \pm 0,38\%$ ) и больше в 3,3 раза чем в трахеобронхиальном ( $3,79 \pm 0,40\%$ ) лимфоузле. Подобные преобразования приводят к изменению водного и иммунного гомеостаза в разной степени в соответствующих лимфатических регионах.

Конструктивные особенности висцеральных и соматических лимфоузлов определяются регионарными признаками старения, обуславливая их различие между собой.

Брыжеечный лимфоузел старых животных характеризуется минимальной величиной корково-мозгового индекса, площади междузелковой части коры, Т-зоны, низким соотношения Т- и В-зон и большим размером мозгового вещества от других групп лимфоузлов. В структуре брыжеечного лимфатического узла преобладает В-зона (мозговые тяжи) и синусная система (табл. 1, 2).

Трахеобронхиальный лимфатический узел старых животных характеризуется высоким значением корково-мозгового индекса, высокой долей соединительнотканного компонента, большой площадью междузелковой части коры и низким значением соотношения лимфоидных узелков с герминативным центром и без него. Анатомио-функциональный вариант трахеобронхиального лимфоузла на поздних этапах онтогенеза характеризуется преобладанием Т-зоны (междузелковая часть коры) при наличии узких лимфатических синусов (табл. 1, 2).

Паховый лимфоузел старых животных характеризуется большой площадью паракортикальной области, мозгового лимфатического синуса, соотношения лимфоидных узелков с герминативным центром и без него. Морфологический вариант пахового лимфоузла на поздних этапах онтогенеза

характеризуется относительно развитыми Т- и В-зонами (за счет паракортикальной области и лимфоидных узелков соответственно) при широких лимфатических синусах (табл. 1, 2).

### Выводы

Однако с возрастом в лимфатическом русле происходят регионарные изменения, носящие инволюционный характер и проявляющиеся микроанатомическими преобразованиями. Старческая реорганизация лимфоузлов меняет размеры основных функциональных компартментов, что определяет анатомо-функциональный вариант регионарной специализации лимфоузлов. Брыжеечный лимфоузел характеризуется минимальной величиной корково-мозгового индекса, площади междузелковой части коры, Т-зоны, низким соотношения Т- и В-зон и большим размером мозгового вещества. Трахеобронхиальный лимфатический узел характеризуется высоким значением корково-мозгового индекса, большой площадью междузелковой части коры (Т-зоны) и низким значением соотношения лимфоидных узелков с герминативным центром и без него. Паховый лимфоузел характеризуется большей площадью паракортикальной области, мозгового лимфатического синуса, соотношения лимфоидных узелков с герминативным центром и без него. Возраст-обусловленное различие в структурной организации лимфоузлов отражает особенности дренируемых разных органов в соответствии с концепцией лимфатического региона.

Таблица 1. Площадь структур лимфоузлов разной локализации у старых животных, %

Структура	Паховый лимфоузел	Брыжеечный лимфоузел	Трахеобронхиальный лимфоузел
Капсула	6,91±0,38*	14,9±0,14 <sup>#</sup>	17,4±0,30 <sup>#</sup>
Субкапсулярный синус	1,74±0,17 <sup>#</sup>	5,35±0,12 <sup>#</sup>	5,25±0,23 <sup>#</sup>
Междузелковая часть коры	8,10±0,38 <sup>##</sup>	5,98±0,28 <sup>#</sup>	14,5±0,31 <sup>#</sup>
Паракортикальная область	38,1±2,85*	22,6±1,06 <sup>#</sup>	24,4±2,24 <sup>#</sup>
Лимфоидный узелок без герминативного центра	5,29±0,26*	5,26±0,10*	7,55±0,21 <sup>#</sup>
Лимфоидный узелок с герминативным центром	5,84±0,36 <sup>#</sup>	4,79±0,27**	5,18±0,56*
Мозговые тяжи	21,6±1,36**	34,8±0,51**	22,1±1,07*
Мозговой лимфатический синус	12,5±0,51 <sup>#</sup>	6,16±0,38**	3,79±0,40 <sup>#</sup>

P > 0,05\*; P < 0,001<sup>#</sup>; P < 0,05\*\*; P < 0,01<sup>##</sup>

Таблица 2. Индексы разных лимфоузлов у старых животных

Структура	Паховый лимфоузел	Брыжеечный лимфоузел	Трахеобронхиальный лимфоузел
Соотношение коркового и мозгового вещества (индекс К\М)	2,20±0,03 <sup>#</sup>	1,76±0,04 <sup>#</sup>	2,79±0,08 <sup>#</sup>
Соотношение Т- и В-зон (индекс Т\В)	1,34±0,06*	0,65±0,03 <sup>#</sup>	0,97±0,03 <sup>#</sup>
Соотношение лимфоидных узелков с герминативным центром и без него (индекс Ф <sub>2</sub> /Ф <sub>1</sub> )	1,33±0,03 <sup>#</sup>	1,07±0,02 <sup>#</sup>	1,77±0,04 <sup>#</sup>

P > 0,05\*; P < 0,001<sup>#</sup>; P < 0,05\*\*; P < 0,01<sup>##</sup>;

### Библиографический список:

1. Бородин, Ю.И. Лимфатическая система и старение / Ю.И. Бородин // *Фундаментальные исследования*, 2011. – № 5. – С.11–15.
2. Бураева З.С. Возрастные изменения лимфатического русла связочного аппарата внутренних женских половых органов: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Бураева Зарина Сарматовна. – Москва, 2009. – 113 с.
3. Новицкий М.В. Морфологические особенности лимфатического русла глотки овец на этапах постнатального онтогенеза: Автореф. дис. ... канд. ветерин. наук: 16.00.02 / Новицкий Максим Валерьевич. – Абакан, 2009. – 154 с.
4. Age-dependent histoarchitectural changes in human lymph nodes: an underestimated process with clinical relevance? / С. Hadamitzky, Н. Spohr, А.С. Debertin [et al.] // *J. Anat.*, 2010. – V.216. – P.556–562.
5. Шведавченко, А.И. Особенности анатомии и топографии лимфатических узлов / А.И. Шведавченко, Т.Л. Русских // *Морфология*, 2008. – № 3. – (257) – С.120.
6. Шведавченко, Л.И. Лимфатическая система как часть иммунной системы или целостное образование / А.И. Шведавченко, О.С. Михайленко // *Морф. вед.*, 2008. – № 3-4. – С.147–148.
7. Ward, J.M. Immunohistochemistry and Morphology of Reactive Lesions in Lymph Nodes and Spleen from Rats and Mice / J.M. Ward, Н. Uno, Ch.H. Frith // *Toxicologic Pathology*, 1993. – V. 21. – No. 2. – P.199–205.

8. Сапин, М.Р. Сегментарные лимфатические узлы / М.Р. Сапин, Э.И. Борзяк, А.К. Усович // Архив анат., гистол. и эмбриол., 1985. – Т. LXXXIX. – № 8. – С.70–74.

9. Петренко В.М. Гомеостаз индивида: лимфатическая и лимфоидная системы / В.М. Петренко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2016. – № 8 (1). – С.46–51.

10. Петренко В.М. Лимфатическая и лимфоидная системы: определение / В.М. Петренко // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион, 2009. – № 4 (12). – С.12–19.

11. Гелашвили, О.А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы / О.А. Гелашвили // Саратовский научно-медиц. журнал, 2008. – Том 4. – № 22. – С.125–126.

12. Каркищенко, Н.Н. Лабораторные животные (положение и руководство) / Н.Н Каркищенко. – М.: Межакадемическое изд-во «ВПК», 2003. – 138 с.

13. Сапин, М.Р. Сегментарные лимфатические узлы / М.Р. Сапин, Э.И. Борзяк, А.К. Усович // Архив анат., гистол. и эмбриол., 1985. – Т. LXXXIX. – № 8. – С.70–74.