

**STRUCTURAL CHANGES IN THE THYMUS UNDER THE PATHOGENIC FACTORS ACTION**

Sumy State University (Sumy, Ukraine)

[olha.prykhodko@ukr.net](mailto:olha.prykhodko@ukr.net)

*The thymus is the primary lymphoid (immune) organ in which antigen-independent proliferation and differentiation of T-lymphocytes occur and protects the body against various pathogenic factors. A comprehensive study of the morphological features of the thymus is relevant and one of the primary tasks of theoretical and practical medicine. The goal is to analyze and generalize data from the modern scientific literature on structural changes in the thymus under exposure to various exo- and endoantigens. It is possible to predict its further changes and develop methods for their prevention and correction, having followed the patterns of structural reorganization of the thymus under the influence of specific pathogens. The article analyzes data from the literature on the effects of cyclophosphamide, immunofan, salt extract of *Hirudo verbana*, tobacco smoke, formaldehyde, staphylococcal toxoid, polyoxypropylene-triol triglycidyl ester aqueous solution, adjuvant arthritis, light stress, reticuloendotheliosis virus, ablation therapy on the structural components of the thymus. Data are presented that emphasize the severity of the age-related clinical picture of COVID-19 and SARS-CoV-2, which is explained by insufficient antiviral immune function and an excessive self-destructive immune reaction, which includes T-cell immunity and is associated with already existing chronic inflammation in the human body of elderly. In addition, there is current information on the structure of the thymus and patterns of changes in its structural organization in age-related involution and atrophy. In most cases, due to the short-term exposure of the research animals to various exo- and endoantigens, changes in the thymus of the type of compensatory-adaptive reaction develop; that is, they are not specific.*

**Key words:** thymus, experiment, cortical substance, brain substance, lymphocytes.

**Connection of the publication with planned research works.**

This work is a fragment of the research topic "Morphological aspects of experimental pathology of internal organs and musculoskeletal system", state registration number 0123U101135.

**Introduction.**

The thymus belongs to the primary lymphoid (immune) organs [1]. Since antigen-independent proliferation and differentiation of T-lymphocytes takes place in the thymus, it is of great interest to study the possibilities of controlling thymus function for therapeutic purposes in the conditions of autoimmune diseases, immunodeficiency, immunotherapy and immunocorrection [2].

In general, the structure of the rat thymus is typical and close to the structure of this gland in humans. Because of what this experimental model is justified and probable, the obtained data can be extrapolated to a person. Each lobe of the thymus is formed by lobules in which the cortex and medulla are visualized [1]. Small lymphocytes are characterized by a densely stained nucleus, surrounded by a narrow cytoplasmic rim filled with ribosomes and containing up to ten mitochondria, a small zone of the Golgi apparatus and endoplasmic reticulum. Large lymphocytes are structurally intermediate between small lymphocytes and monocytes, but they lack monocytic granules [3].

The thymus is necessary for the development and maturation of T cells. It is susceptible to atrophy, in which thymus cellularity and disruption of its architecture are lost. It can lead to a decrease in the output of naive T cells. Atrophy of the thymus is often associated with ageing. The thymic function is critical for reducing morbidity and mortality associated with various clinical conditions, including infections and transplantation. Therefore, therapeutic interventions that increase thymopoietic potential and reduce thymus atrophy are rel-

evant. These treatments increase thymus production, which is vital in producing favourable outcomes in the clinical setting. Such methods include the administration of IL7, zinc, keratinocyte growth factor, and ablation of sex steroids during thymic atrophy treated with leptin [4]. T-lymphocytes are essential mediators of immunity produced by the thymus in proportion to its size [5].

The study of the structural reorganization of the thymus parenchyma is an urgent task for both morphologists and practising physicians.

**The aim of the study.**

Analysis and generalization of data from modern scientific literature regarding structural changes in the thymus under exposure to various exo- and endoantigens. Following the patterns of structural reorganization of the thymus under the influence of certain pathogens, it is possible to predict its further changes and develop methods of prevention and correction.

**Main part.**

The thymus specific density significantly depends on the number of degranulated mast cells and the absolute number of microcirculatory vessels, especially lymphatic vessels. The specific density index and the lymphocyte-epithelial index change in a wave-like manner during the first week of life every 12 hours. These changes are accompanied by changes in the structure of the extracellular matrix, the absolute number of small lymphocytes in the cortical substance of the thymus lobes, and the adhesive properties of lymphocytes. Grigorieva O.A. and Apt O.A. studied the dynamics of changes in the period from 0 to 2, from 12 to 16 and from 108 to 120 hours after birth. At this time, there was a discrete migration of lymphocytes from the thymus through the paravascular lymphatic vessels. After the temporary local oedema reduction, the lymphatic vessels emptied, and their number decreased. Therefore, the emigration of lymphocytes from the thymus occurs

along the lymphatic vessels at the top of periodic short-term local oedema [6].

Yerokhina V.V. and Avilova A.V. describe a study in which male rats were given a single dose of cyclophosphamide at 200 mg/kg. Immunocorrection was performed with immunofan at a dose of 50 µg/kg of rat body weight. As it turned out, on the 3rd day after the correction of induced immunosuppression with immunophane, signs of accidental involution are characteristic of the structural organization of the thymus. Chromatin in the nucleus of lymphocytes is condensed in lumps and is located on the periphery; the thin rim of the cytoplasm contains ribosomes, polysomes, and single mitochondria. On the 30th day, after the correction, an increase in the proportion of plasma cells is described in the cortical substance of the lobules of the thymus; the proportion of cells with signs of mitosis increases, so there is a process of restoration of the population of lymphoid cells, as well as macrophages [7].

Aminov R.F., with co-authors, analyzed the morphological parameters of rats' thymus under the influence of *Hirudo verbana* salt extract. Female rats were injected with a standardized saline extract from medical leech bodies twice before and twice after mating. The animals were withdrawn from the experiment on the 60th day after the last administration of the substance. The material was collected on the 15th, 30th, 45th and 60th day of post-embryonic ontogenesis. As a result, it was found in the offspring that the number of cells per unit area (400 µm<sup>2</sup>) increases in both the cortical and medulla of the thymus lobes, the relative area of the cortical matter increases, the relative area of the medulla decreases, and the cortical-cerebral index increases. All the results obtained by the authors indicate that the salt extract of *Hirudo verbana* has a stimulating effect on immunogenesis in the primary organs of the lymphoid system [8].

Tobacco smoke harms the normal functioning of the thymus, not only in animals that were directly exposed to negative influence but also in offspring. V. Tkachenko conducted an experiment in which adult rats were exposed to cigarette smoke in a closed chamber for 15 minutes. The level of cotinine was studied in the blood of the offspring. Rats were mechanically injured on the outer surface of the right hind limb and removed from the experiment 24 and 48 hours later. As a result, there was a significant increase in the level of cotinine in the blood, which confirms the tobacco intoxication of the rats. The most pronounced changes in the thymus were found two days after thymus injury, where only male rats were exposed to tobacco, and after 24 and 48 hours in the group of progeny, where both male and female rats were exposed to smoking. An increase in the mass of the thymus and the area of the nuclei of epitheliocytes was observed. The wounding process in the offspring had signs of purulent inflammation with histolysis and the development of phlegmon and necrotic changes. Therefore, the influence of tobacco smoke on the progeny has been proven as a result of the intoxication of the parents of rat pups, which ultimately leads to a violation of wound healing due to a decrease in the reactivity of the entire organism [9].

N.A. Voloshyn, with co-authors, conducted research on white rats on 1, 2, 3, 5, 9, 14, 21, and 30 days after birth. An experimental group of animals was intrauterinely injected with 0.05 ml of staphylococcal toxoid

(1:10) on the 18th day of pregnancy. Within 30 days after birth, the group of rats injected with staphylococcal antigen showed increased expression of SC5 receptors with a peak in the first three days and on the 14th day after birth. The area occupied by CK5+ – epithelioreticulocytes increased significantly, namely by 1.5 times in rats of the experimental group from the 1st to the 9th day after birth with a maximum on the 1st day, then decreased and almost reached the value of the intact and control groups rats until the 30th day of observation. All the changes described above by the authors indicate an increase in the functional activity of epithelioreticulocytes as cells of the microenvironment [10].

Vash I.Yu. investigated formaldehyde's effect on the thymus's structural organisation. Inhalations of formaldehyde at a concentration of 2.766 mg/m<sup>3</sup> were carried out once a day for 60 minutes for 20, 30, 60 and 90 days. The number of cells on an area of 2500 µm<sup>2</sup> of the subcapsular zone of the thymus in animals under the influence of formaldehyde for 10, 20 and 30 days did not change reliably. After 40 and 60 days, this indicator was lower than the control by 8.90% and 9.63%. Inhalation of formaldehyde led to a decrease in the relative area of the cortical substance of the thymus lobes, and the phenomenon of inversion of the cortical substance and the brain substance was observed. Under the influence of formaldehyde, a picture of the so-called "starry sky" was observed in the cortical substance of the thymus lobes. A decrease in the severity of changes in the thymus of rats in the rehabilitation group, which after 60 days of exposure to formaldehyde stayed for 30 days in standard vivarium conditions, compared to animals that received 90 exposures, indicates the reversibility of the above-described changes [11].

Shyian D. and co-authors studied the xenobiotic's effect on the thymus's structural components. In the study, sexually mature male rats were injected with aqueous solutions of triglycidyl ester of polyoxypropylene triol (TEPPT) at a dose of 1/10 LD50 of 5.75 g/kg for 7, 15, 30, and 45 days. The study indicates that exposure to polyoxypropylene triol triglycidyl ester caused marked organometric changes in the thymus of rats. A 100% effect on all morphometric parameters of the thymus under the influence of TEEPPT was noted. However, more pronounced changes were observed on the 7th and 30th days. The study revealed that the greatest limits of parameter fluctuations and their significant variability were the indicators of the length and width of the thymus. All obtained morphological data indicate an active reaction of the thymus to the induced xenobiotic [12].

Thymic epithelial cells (TECs) are believed to play an important role in T cell development and have been identified primarily in mice by lectin binding and anti-keratin antibodies. Sawanobori Y. et al. performed a study using putative marker antibodies and novel monoclonal antibodies (i.e., ED 18/19/21 and anti-CD205 antibodies) that revealed that rat TECs are phenotypically divided into three subsets: ED18 +ED19+/-keratin 5 (K5)+K8+CD205+ class II MHC (MHCII)+ cortical TECs (cTECs), ED18+ED21-K5-K8+Ulex europaeus lectin 1 (UEA-1)+CD205-medullary TECs (mTEC1s), and ED18+ED21+K5+K8dullUEA-1-CD205- medullary TECs (mTEC2s). Thymic cells were identified in smears as ED18+ED19+/-K5+K8+ subset of cTEC. mTEC1 preferentially expresses MHCII, claudin-3, claudin-4, and an

autoimmune regulator. Using the ED18 and ED21 antibodies also identified three TEC subsets in mice. The authors found two clear zones, free of TEC, in the subcapsular area and the medulla [13].

Zimecki M. and co-authors demonstrated the therapeutic utility of calf thymus extract to alleviate the symptoms of autoimmune encephalomyelitis in rats by clinical, immunological, histological and ultrastructural parameters [14].

With age, the thymus rapidly atrophies, which leads to a progressive decrease in the formation of new T cells. This reduced output is compensated by the duplication of existing T cells, but this leads to a gradual dominance of memory T cells and a reduced ability to respond to new pathogens or vaccines. Griffith A.V., with coauthors, emphasize that accelerated and irreversible atrophy of the thymus results from a stromal deficiency of the reducing enzyme catalase, which leads to increased damage by hydrogen peroxide produced as a result of aerobic metabolism. Genetic supplementation of catalase in stromal cells would reduce atrophy, as would chemical antioxidants, thus providing a mechanistic link between antioxidants, metabolism, and normal immune function [5].

It is known that the thymus atrophies during infections. Majumdar S. and Nandi D. conducted a systematic study of changes in thymocyte subpopulations, highlighting the main points. In particular, there is a block in the path of development of CD4-CD8- double negative (DN) thymocytes; CD4+CD8+ double positive (DP) thymocytes, mainly in DP1 (CD5loCD3lo) and DP2 (CD5hiCD3int), but not DP3 (CD5intCD3hi); single positive (SP) thymocytes are more resistant to exhaustion, but their maturation is delayed, resulting in the accumulation of CD24hiCD3hi SPs. A study in *Ifny*<sup>-/-</sup> mice demonstrated that endogenous *Ifny* produced during infection enhances the depletion of DN2-DN4 subsets, promotes DP3 accumulation and delays thymocyte SP maturation [15].

Thymic epithelial cells (TEC) form a three-dimensional mesh that supports the development and maturation of thymocytes. In their study, Sun L. and co-authors emphasize that CD45(-)FSP1(+) thymus non-hematopoietic cells represent a unique subset of fibroblast-derived specific protein 1 (FSP1)(-) cells. Deletion of these cells in FSP1-TK transgenic mice caused thymic atrophy through loss of TECs, especially mature medullary TECs (MHCII (high), CD80 (+) and Aire (+)). In a model of thymic injury and regeneration induced by cyclophosphamide, the absence of the non-hematopoietic subpopulation of CD45(-)FSP1(+) fibroblasts significantly delayed thymic regeneration. In fact, FSP1(+) thymic fibroblasts released more IL-6, FGF7, and FSP1 into the culture medium than their FSP1(-) counterparts. Their subsequent experiments showed that the FSP1 protein could directly enhance the proliferation and maturation of TECs in *in vitro* culture systems. FSP1-deficient mice had significantly smaller thymus size and smaller TECs than controls [16].

Juvenile rheumatoid arthritis (JRA) is a chronic autoimmune systemic disease of the connective tissue that develops before age 16, with damage to the joints and internal organs. The pathogenesis of this disease lies in activating cellular and humoral links of immunity. The thymus is a unique complex organ of the neuroendo-

crine and immune system, capable of producing various biologically active substances that play a significant role in immunological and many other physiological processes. Adjuvant arthritis is accompanied by a typical autoimmune reaction, the main link of which is T-cell immunity. The most commonly developed model of rheumatoid polyarthritis in rats is close to human rheumatoid arthritis in terms of clinical course, pathological and histological data. Therefore, it is reliable in reproduction and allows for studying the links of rheumatoid arthritis pathogenesis and revealing the preventive and therapeutic effects of drugs. Kaladze N.N. and co-authors in reconstructed adjuvant arthritis with the help of an electron microscopic study showed the development of changes in the cellular elements of the thymus according to the type of hydropic dystrophy. Based on the obtained results, the authors believe that the changes in the mentioned pathology negatively affect the body's immune status [17].

Sorokina I.V. and Bocharova T.V. studied the effect of light stress on rabbits' thymus and spleen under constant illumination. In the thymus, changes appeared after two months of the experiment; in particular, hyperplasia of the cortical substance, an increase in the density of the location of cells, and an acceleration of the proliferation and differentiation of lymphocytes were observed. After six months, a decrease in the mass of the thymus, a decline in the number of lymphoid nodules, signs of involution, and cells in a state of apoptosis were found [18].

Reticuloendotheliosis virus or avian retrovirus can infect various birds and cause immunosuppression. Therefore, Fu L. and co-authors conducted a study to establish the relationship between thymic lymphocyte apoptosis and the proliferation of T-cell subtypes with immunosuppression. The results indicate that REV infection causes thymic lymphocyte apoptosis, suppresses T-lymphocyte proliferation, changes T-cell subsets, and enhances the immunosuppressive effect. In addition, several new causes of reticuloendotheliosis virus-induced immunosuppression in the thymus of infected chickens have also been identified [19].

The external structure and topography of the thymus of children change as the normal process of its involution takes place. Wee T. and co-authors emphasize that thymus tissue can be localized orthotopically within the anterior mediastinum or ectopically, related to the course of its embryonic development. This phenomenon in children during imaging studies can lead to incorrect interpretation of a normal thymus as a pathology [20].

Epithelial cells of the thymus play an essential role in the differentiation of T cells. It is known that several transcription factors are necessary for the development and functioning of thymus epithelial cells. Recent advances in understanding thymic epithelial cell heterogeneity have provided some new insights into the transcriptional requirements of epithelial cell subtypes. However, it is unknown whether epithelial cell progenitors exist in the adult thymus; thus, the factors linking putative progenitors to differentiated cell types are poorly understood. Martinez-Ruiz G.U. et al. believe that new single-cell transcriptomic and epigenomic technologies should provide rapid progress in this field [2].

The thymus undergoes a decline in functional capacity during ageing, leading to a progressive decline in naive T-cell output. Atrophy of the organ is evidenced by the deterioration of the thymus microenvironment, including limited epithelial-mesenchymal transitions, fibrosis and adipogenesis. The study of cellular changes in the thymus at different stages of life, including mouse models with single-cell RNA sequencing, reveals an expansion in the number of different cell types that influence thymic function [21].

In the process of proliferation and differentiation of T-lymphocytes in the thymus, they interact with many different types of cells in the microenvironment, for example, stromal cells, which include epithelial, mesenchymal, and other non-T-lineage immune cells. "Scavenger cells" are also necessary for cleaning the thymus parenchyma from apoptotic thymocytes, such as macrophages [22].

Age-related involution is accompanied by a decrease in the number of epithelial cells and a reduction in the proliferation of T cells. Yang B. and co-authors investigated the therapeutic effect of metformin on thymus degeneration in rats with accelerated ageing of mice, which was achieved by intraperitoneal injection of D-galactose (120 mg/kg/day) for eight weeks. Metformin was administered intragastrically at a dose of 100 or 300 mg/kg body weight per day, respectively, for six weeks. A histological study showed that using metformin can alleviate thymus atrophy, which is caused by D-galactose. In addition, metformin therapy increased mitochondrial membrane potential, decreased mitochondrial reactive oxygen species, malondialdehyde and superoxide dismutase levels, and restored mitochondrial balance through increased expression of dynamin-related protein 1. Thus, metformin demonstrated a positive effect on thymus atrophy [23].

Therapeutic measures used to treat cancer provoke damage to the thymus and accordingly limit the restoration of protective immunity. Therefore, Cosway E.J. and colleagues conducted a study demonstrating that eosinophils are essential to the type 2 intrathymic immune network that ensures thymic recovery after ablation therapy. Eosinophil regulation of thymic regeneration occurs through the concerted action of natural killer cells, which trigger CCL11 production via IL4 receptor signalling in the thymic stroma and ILC2, which are the intrathymic source of IL5. This cytokine therapeutically accelerates thymic regeneration after injury. The above findings identify an intrathymic network consisting of many innate immune cells that restore thymic function during the recovery of the adaptive immune system [24].

Non-T-lineage thymic stromal cells, namely thymic epithelial cells, endothelial cells, mesenchymal/fibroblast cells, dendritic cells, and B cells, provide signals and functions necessary for thymocyte development as well as homeostasis of the thymic stroma itself. In addition, Thymus stromal cells in the early stages of T-cell development play the homing precursors of the thymus, contribute to the induction of differentiation of T-lineage cells and support the proliferation of thymocytes [25].

Dendritic cells (DCs) in the thymus are involved in the formation of central tolerance, but they also perform other functions, such as pathogen recognition. Li Y. and his co-authors conducted a study in which all common DC subgroups were found in the thymus of people of

different ages. It was noted that most DC accumulates in the epithelial space of the human thymus. It was found that the cortical substance of the human thymus lobules atrophies relatively faster than the medulla, which leads to a gradual increase in the ratio of the area of the medulla to the cortical substance with increasing age. The density of DC subsets in the human thymus showed various changes with increasing age, which contributed to a change in the composition of DC subsets. The density of plasmacytoid DCs in the human thymus gradually increases with ageing, suggesting that these cells play another, as yet unexplored, role in addition to providing central tolerance [26].

Understanding the pathogenesis of the effect of various viral agents on the body is essential for developing new treatment methods. With the beginning of the coronavirus pandemic (SARS-CoV-2) at the beginning of 2020, the direction of studying the effect of this virus on immune organs became relevant. Lins M.P. and Smaniotto S. claim that the new virus causes lymphopenia and other probable pathological changes in the thymus parenchyma [27].

The severe course of COVID-19 disease is most often observed in the elderly and the presence of inflammatory diseases. Dysfunction of the thymus can be a predisposing factor and worsening of its course. Any disorders of the thymus from childhood can lead to its abnormal function and explain the severe course of COVID-19 disease among younger people. Kellogg C. and Equils O. treated patients with thymic dysfunction prophylactically with convalescent serum or recombinant antibodies and may respond better to high-dose or adjuvant therapy with a COVID-19 vaccine. It has been concluded that therapeutic measures that stimulate thymus regeneration can improve patients' general health and can be included in the treatment protocol for COVID-19 [28].

The severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the global pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19) has particularly severe symptoms and mortality in the elderly. A growing body of evidence shows that the features of the severity of the age-related clinical picture of COVID-19 are explained by impaired antiviral immune function and an excessive self-destructive immune response, which includes T-cell immunity and is associated with already existing chronic inflammation in the body of the elderly. Age-related changes, i.e., T-cell immunodeficiency, are not only characterized by a limited diversity of T-cell receptors, the accumulation of exhausted and/or senescent memory T cells, as well as increased self-reactivity of T cells and cells of innate immunity induced by chronic inflammation. Many of these changes can be traced to age-related involution/degeneration of the thymus [29].

"Immunoaging" includes a decline in innate and acquired immunity and increased production of inflammatory cytokines. This scenario of immunological dysfunction and its association with disease development in the elderly has been widely studied, particularly in infections that can be fatal, such as influenza and COVID-19 [30].

The limited number of tissue-specific stem epithelial cells of the thymus in vitro seriously hinders the implementation of thymus regenerative therapy. Current solutions are mainly based on growth factors that can stimulate the differentiation of pluripotent stem cells into tissue-specific ones. Target-specific small

chemical compounds represent an alternative solution that can induce and maintain clonal expansion of tissue-specific thymic stem epithelial cells and reversibly block their differentiation into mature cells. Furthermore, these compounds can be used as part of culture media intended to reproduce these cells in vitro and develop preparations for the regeneration of the thymus in vivo. It should help to achieve the ultimate goal – autologous regeneration of thymus tissue in children who have had it removed during cardiac surgery [31].

DOI 10.29254/2077-4214-2023-1-168-62-72

УДК 611.438+599.23 +616.438

Приходько О. О.

## СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ЗАГРУДНИННОЇ ЗАЛОЗИ ЗА УМОВ ДІЇ ПАТОГЕННИХ ЧИННИКІВ Сумський державний університет (м. Суми, Україна)

[olha.prykhodko@ukr.net](mailto:olha.prykhodko@ukr.net)

*Тимус є первинним лімфоїдним (імунним) органом, в якому відбувається антигеннезалежна проліферація та диференціація Т-лімфоцитів, забезпечує захист організму від різних патогенних факторів. Всебічне вивчення морфологічних особливостей за груднинної залози є актуальним та одним з першочергових завдань теоретичної та практичної медицини. Мета – аналіз та узагальнення даних сучасної наукової літератури щодо структурних змін тимусу за умов впливу різних екзо- та ендоантигенів. Прослідкувавши закономірності структурної реорганізації за груднинної залози під впливом тих чи інших патогенів, можна прогнозувати її подальші зміни, а також розробити методи їх запобігання та корекції. В статті проаналізовано дані літератури щодо впливу циклофосфаміду, імунофану, сольового екстракту *Hirudo verba*, тютюнового диму, формальдегіду, стафілококового анатоксину, водного розчину тригліцидилового ефіру поліоксипропілентріолу, ад'ювантного артриту, світлового стресу, вірусу ретикулоендотеліозу, абляційної терапії на структурні компоненти за груднинної залози. Наведено дані, які підкреслюють особливості важкості вікової клінічної картини COVID-19 та SARS-CoV-2, що пояснюються недостатньою противірусною імунною функцією та надмірною саморуйнівною імунною реакцією, що включає Т-клітинний імунітет і пов'язана з уже існуючим хронічним запаленням в організмі людей похилого віку. Наведено сучасну інформацію щодо особливостей будови тимусу, закономірностей зміни його структурної організації в процесі вікової інволюції та атрофії. В більшості випадків в результаті короткотривалого впливу на організм досліджуваних тварин різних екзо- та ендоантигенів у тимусі розвиваються зміни по типу компенсаторно-приспосувальної реакції, тобто не специфічні.*

**Ключові слова:** тимус, експеримент, кіркова речовина, мозкова речовина, лімфоцити.

### Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дана робота є фрагментом науково-дослідної теми «Морфологічні аспекти експериментальної патології внутрішніх органів та опорно-рухового апарата», державний реєстраційний номер 0123U101135.

#### Вступ.

Тимус належить до первинних лімфоїдних (імунних) органів [1]. У зв'язку з тим, що в за груднинній залозі відбувається антигеннезалежна проліферація та диференціація Т-лімфоцитів, великий інтерес становить вивчення можливостей контролю функції тимусу з терапевтичною метою в умовах аутоімунних захворювань, імунодефіциту, імунотерапії та імунокорекції [2].

Загалом будова тимусу щурів є типовою та близькою до будови даної залози у людини. Через що дана експериментальна модель є виправданою та вірогідною, отримані дані можна екстраполювати на людину. Кожна частка тимусу утворена часточками, в яких чітко візуалізується кіркова та мозкова речовина [1]. Малі лімфоцити характеризуються щільно забарвленим ядром, яке оточене вузьким цитоплазма-

### Conclusions.

Under the short-term influence of any factor on the body of experimental animals, all changes in the thymus manifest a compensatory-adaptive reaction and are not specific. Under the conditions of long-term exposure, a decrease in cell density, apoptosis of lymphocytes, and loss of functional capabilities of the organ is observed.

### Prospects for further research.

They consist in the study of changes in the structural organization of the thymus parenchyma under conditions of general, cellular and extracellular dehydration.

тичним обідком, заповненим рибосомами та містить до десяти мітохондрій, невелика зона апарату Гольджі та ендоплазматичної сітки. Великі лімфоцити за структурою займають проміжне місце між малими лімфоцитами і моноцитами, але в них відсутні моноцитарні гранули [3].

Тимус необхідний для розвитку і дозрівання Т-клітин. Він надзвичайно чутливий до атрофії, при якій відбувається втрата клітинності тимусу та порушення його архітектури. Це може призвести до зниження виходу наївних Т-клітин. Атрофія тимусу часто пов'язана зі старінням. Функціонування тимусу має вирішальне значення для зниження захворюваності та смертності, пов'язаної з різними клінічними станами, включаючи інфекції та трансплантацію. Тому актуальними є терапевтичні втручання, які підвищують тимопоетичний потенціал і знижують атрофію тимусу. Ці методи лікування підвищують вироблення тимусу, що є життєво важливим фактором у створенні сприятливих результатів у клінічних умовах. Такими методами є введення IL7, цинку, фактора росту кератиноцитів і абляція статевих стероїдів під час атрофії тимусу лікування лептином [4]. Т-лімфоцити є

важливими медіаторами імунітету, які виробляються тимусом пропорційно до його розміру [5].

Вивчення структурної реорганізації паренхіми тимусу є актуальним завданням як для морфологів, так і практикуючих лікарів.

#### Мета дослідження.

Аналіз та узагальнення даних сучасної наукової літератури щодо структурних змін тимусу за умов впливу різних екзо- та ендокригенів. Прослідкувавши закономірності структурної реорганізації за груднинної залози при дії тих чи інших патогенів, можна прогнозувати її подальші зміни, а також розробити методи їх запобігання та корекції.

#### Основна частина.

Питома щільність тимусу суттєво залежить від кількості дегранульованих тучних клітин, абсолютної кількості мікроциркуляторних судин, особливо лімфатичних. Показник питомої щільності та лімфоцитарно-епітеліальний індекс змінюються хвилеподібно протягом першого тижня життя кожні 12 годин. Ці зміни супроводжуються змінами структури позаклітинного матриксу, абсолютної кількості малих лімфоцитів у кірковій речовині часточок тимусу та адгезивних властивостей лімфоцитів. Григор'єва О.А. та Апт О. А. вивчили динаміку змін в період від 0 до 2, від 12 до 16 і від 108 до 120 годин після народження. У цей час відбувалася дискретна міграція лімфоцитів із тимусу через паравазальні лімфатичні судини. Після зменшення тимчасового локального набряку лімфатичні судини спорожнявалися, їх кількість зменшувалася. Отже, еміграція лімфоцитів із тимусу відбувається по лімфатичних судинах на вершині періодичного короткочасного локального набряку [6].

Ерохіна В.В. та Авілова А.В. описують дослідження, в якому щурам-самцям одноразово вводили циклофосфамід в дозі 200 мг/кг. Імунокорекцію виконували імунофаном в дозі 50 мг/кг маси тіла щура. Як виявилось на 3-тю добу після корекції індукованої імуносупресії імунофаном для структурної організації за груднинної залози характерними є ознаки акцидентальної інволюції. Хроматин в ядрі лімфоцитів конденсований грудками, міститься по периферії, тонкий обідок цитоплазми містить рибосоми, полісоми, поодинокі мітохондрії. На 30-ту добу, після проведеної корекції, в кірковій речовині часточок за груднинної залози описується зростання частки плазмочитів, зростає частка клітин з ознаками мітозу, отже йде процес відновлення популяції лімфоїдних клітин, а також макрофагів [7].

Амінов Р.Ф. зі співавторами провели аналіз морфологічних показників за груднинної залози щурів на фоні впливу сольового екстракту *Hirudo verbana*. Щурам-самкам вводили стандартизований сольовий екстракт із тіл медичної п'явки два рази до злучки та два рази після. Тварин виводили з експерименту на 60 добу після останнього введення речовини. Збір матеріалу виконували на 15, 30, 45 та 60-ту добу постембріонального онтогенезу. В результаті у потомства виявлено, що як в кірковій, так і мозковій речовині часточок тимусу збільшується кількість клітин на одиницю площі (400 мкм<sup>2</sup>), зростає відносна площа кіркової речовини, зменшується відносна площа мозкової речовини, зростає кірково-мозковий індекс. Всі отримані авторами результати свідчать про те, що сольовий екстракт *Hirudo verbana* має стиму-

люючий вплив на імуногенез у первинних органах лімфоїдної системи [8].

Негативний вплив на нормальне функціонування за груднинної залози не тільки тварин, які безпосередньо піддавалися негативному впливу, але і потомства, має тютюновий дим. Ткаченко В. провів експеримент, в якому дорослих щурів протягом 15 хвилин піддавав дії сигаретного диму в закритій камері. В крові потомства досліджували рівень котиніну. Щурятам наносили механічну травму на зовнішній поверхні правої задньої кінцівки та виводили з експерименту через 24 та 48 годин після цього. В результаті відбувалося достовірне підвищення рівня котиніну в крові, що підтверджує тютюнову інтоксикацію щурів. Найвираженіші зміни у за груднинній залозі виявлено через 2 доби після травми тимусу, де тютюновому впливу піддавався лише щур-самець, та через 24 і 48 годин в групі потомства, де тютюновому впливу піддавалися щур-самець та щур-самка. Спостерігалось збільшення маси тимусу і площі ядер епітеліоцитів. Рановий процес у потомства мав ознаки гнійного запалення з гістолізом та розвитком флегмони, некротичними змінами. Отже доведено вплив тютюнового диму на потомство, в результаті інтоксикації батьків щурят, що в результаті призводить до порушення загоєння ран внаслідок зниження реактивності всього організму [9].

Волошин Н.А. зі співавторами провели дослідження на білих щурах на 1, 2, 3, 5, 9, 14, 21, 30 день після народження. Експериментальній групі тварин внутрішньоутробно внутрішньоплідно вводили 0,05 мл стафілококового анатоксину (1:10) на 18 день вагітності. Протягом 30 діб після народження у групи щурів, яким вводили стафілококовий антиген, виявлено підвищення експресії рецепторів СК5 з піком у перші три доби та на 14 добу після народження. Площа, яку займають СК5+ -епітеліоретикулоцити значно збільшувалася, а саме у 1,5 раза у щурів дослідної групи з 1-го по 9-й день після народження з максимумом на 1-й день, далі зменшувалась і майже досягала значення інтактної та контрольної груп щурів до 30-ї доби спостереження. Всі вищеописані авторами зміни вказують на підвищення функціональної активності епітеліоретикулоцитів, як клітин мікрооточення [10].

Vash I.YU. дослідив вплив формальдегіду на структурну організацію тимусу. Інгаляції формальдегіду в концентрації 2,766 мг/м<sup>3</sup> проводили 1 раз на добу протягом 60 хвилин 20, 30, 60 і 90 днів. Кількість клітин на площі 2500 мкм<sup>2</sup> підкапсульної зони тимусу у тварин під впливом формальдегіду протягом 10, 20 і 30 діб достовірно не змінювалася. Через 40 і 60 діб цей показник був нижчим від контролю на 8,90% і 9,63%. Вдихання формальдегіду призводило до зменшення відносно площі кіркової речовини часточок тимусу, спостерігалось явище інверсії кіркової речовини та мозкової речовини. Під впливом формальдегіду в кірковій речовині часточок тимусу спостерігалася картина так званого «зоряного неба». Зменшення вираженості змін у тимусі щурів реабілітаційної групи, які після 60-ти денного впливу формальдегіду перебували 30 днів в стандартних умовах віварію, порівняно з тваринами, які отримали 90 опромінення, свідчить про зворотність вищеописаних змін [11].

Shyian D. зі співавторами вивчали дію ксенобіотика на структурні компоненти загруднинної залози. В проведеному дослідженні статевозрілим щуром самцям вводили через зонд водні розчини тригліцидилового ефіру поліоксипропілентріолу (ТЕППТ) у дозі 1/10 LD50 у перерахунку на 5,75 г/кг протягом 7, 15, 30, 45 днів. Дослідження вказує на те, що вплив тригліцидилового ефіру поліоксипропілентріолу спричиняв помітні органометричні зміни в тимусі щурів. Відзначено 100% ефект на всі морфометричні показники тимусу під впливом ТЕППТ. Проте більш виражені зміни спостерігалися на 7 та 30 добу. Дослідження виявило, що найбільші межі коливань параметрів та їх значну варіабельність мав показник довжини та ширини тимусу. Всі отримані морфологічні дані свідчать про активну реакцію загруднинної залози на індукований ксенобіотик [12].

Вважається, що епітеліальні клітини тимусу (ТЕС) відіграють важливу роль у розвитку Т-клітин і були виявлені в основному у мишей за допомогою зв'язування лектину та антитіл до кератину. Sawanobori Y. зі співавторами провели дослідження з використанням антитіл до передбачуваних маркерів і нових моноклональних антитіл (тобто антитіл ED 18/19/21 і анти-CD205), за допомогою якого було виявлено, що ТЕС щурів розділені на основі фенотипу на три підмножини: ED18+ED19+/-keratin 5 (K5)+K8+CD205+ class II MHC (MHCII)+ cortical TECs (сТЕСs), ED18+ED21-K5-K8+Ulex europaeus lectin 1 (UEA-1)+CD205- medullary TECs (mTEC1s), and ED18+ED21+K5+K8dullUEA-1-CD205- medullary TECs (mTEC2s). Клітини тимусу були визначені в цитомазках як ED18+ED19+/-K5+K8+ підгрупа сТЕС. mTEC1 переважно експресують MHCII, клаудин-3, клаудин-4 і аутоімунний регулятор. Використання антитіл ED18 і ED21 також виявило три підмножини ТЕС у мишей. Автори виявили дві чіткі зони, вільні від ТЕС, у підкапсульній ділянці та в мозковій речовині [13].

Zimecki M. та співавтори продемонстрували терапевтичну корисність екстракту загруднинної залози теляти для полегшення симптомів аутоімунного енцефаломієліту у щурів за клінічними, імунологічними, гістологічними та ультраструктурними параметрами [14].

З віком тимус швидко атрофується, що призводить до прогресуючого зменшення утворення нових Т-клітин. Цей знижений вихід компенсується дублюванням існуючих Т-клітин, але це призводить до поступового домінування Т-клітин пам'яті та зниження здатності реагувати на нові патогени або вакцини. Griffith A.V. зі співавторами наголошують, що прискорена та незворотна атрофія тимусу є результатом стромального дефіциту відновного ферменту каталази, що призводить до посилення пошкодження перекисом водню, що утворюється в результаті аеробного метаболізму. Генетичне доповнення каталази в стромальних клітинах зменшувало б атрофію, як і хімічні антиоксиданти, таким чином забезпечуючи механічний зв'язок між антиоксидантами, метаболізмом і нормальною імунною функцією [5].

Відомо, що тимус атрофується під час інфекцій. Majumdar S. та Nandi D. провели систематичне дослідження змін у субпопуляціях тимоцитів в результаті якого виділили основні моменти. Зокрема спостерігається блок у шляху розвитку CD4-CD8- подвійних

негативних (DN) тимоцитів; CD4+CD8+ подвійно позитивних (DP) тимоцитів, головним чином у DP1 (CD5loCD3lo) і DP2 (CD5hiCD3int), але не DP3 (CD5intCD3hi); поодинокі позитивні (SP) тимоцити більш стійкі до виснаження, але їх дозрівання затримується, що призводить до накопичення CD24hiCD3hi SP. Дослідження з Ifn $\gamma$ -/- мишами продемонструвало, що ендогенний Ifn $\gamma$ , що виробляється під час інфекції, посилює виснаження підмножин DN2-DN4, сприяє накопиченню DP3 і затримує дозрівання SP тимоцитів [15].

Епітеліальні клітини тимусу (ТЕС) утворюють тривимірну сітку, що підтримує розвиток і дозрівання тимоцитів. У своєму дослідженні Sun L. зі співавторами наголошує, що негематопоетичні клітини тимусу CD45(-)FSP1(+) являють собою унікальну підгрупу клітин, що походять із фібробластів, специфічного білка 1 (FSP1)(-). Видалення цих клітин у трансгенних мишей FSP1-TK спричинило атрофію тимусу через втрату ТЕС, особливо зрілих медулярних ТЕС (MHCII (високий), CD80 (+) і Aire (+)). У моделі пошкодження та регенерації тимусу, спричиненого циклофосфамідом, відсутність негематопоетичної субпопуляції фібробластів CD45(-)FSP1(+) значно сповільнила регенерацію тимусу. Фактично, тимічні фібробласти FSP1(+) вивільняли більше IL-6, FGF7 і FSP1 у культуральному середовищі, ніж їхні аналоги FSP1(-). Подальші їх експерименти показали, що білок FSP1 може безпосередньо посилювати проліферацію та дозрівання ТЕС у системах культивування *in vitro*. Миші з відсутнім FSP1 мали значно менший розмір тимусу та менші ТЕС, ніж контрольна група [16].

Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) це хронічне аутоімунне системне захворювання сполучної тканини, що розвивається у віці до 16 років, з ураженням суглобів та внутрішніх органів. У патогенезі цього захворювання лежить активація клітинної та гуморальної ланок імунітету. Унікальним комплексним органом нейроендокринної та імунної системи, здатним продукувати різні біологічно активні речовини, що відіграють головну роль в імунологічних та багатьох інших фізіологічних процесах, є тимус. Ад'ювантний артрит супроводжується типовою аутоімунною реакцією, основною ланкою якої є Т-клітинний імунітет. Найбільш поширена розроблена модель ревматоїдного поліартрити у щурів за клінічною течією, патологічними та гістологічними даними близька до ревматоїдного артрити людини. Вона надійна щодо відтворення та дозволяє вивчати ланки патогенезу ревматоїдного артрити, а також виявляти профілактичну та терапевтичну дію лікарських засобів. Kaladze N.N. та співавтори при відтвореному ад'ювантному артриті за допомогою електронно-мікроскопічного дослідження засвідчили розвиток змін клітинних елементів тимусу за типом гідропічної дистрофії. На підставі отриманих результатів автори вважають, що зміни при зазначеній патології негативно впливають на імунний статус організму [17].

Сорокіна І.В. та Бочарова Т.В. вивчили вплив світлового стресу на тимус та селезінку кроликів за умов постійного освітлення. В загруднинній залозі зміни з'явилися через два місяці експерименту, зокрема спостерігалася гіперплазія кіркової речовини, збільшення щільності розташування клітин, пришвид-

шення процесів проліферації та диференціації лімфоцитів. Через 6 місяців виявлено зменшення маси тимусу, зменшення кількості лімфоїдних вузликів, ознаки інволюції, клітини в стані апоптозу [18].

Вірус ретикулоендотеліозу або пташиний ретровірус, здатний інфікувати різноманітних птахів і викликати імуносупресію. Тому Fu L. зі співавторами провели дослідження з метою встановлення зв'язку між апоптозом лімфоцитів тимусу та проліферацією підтипів Т-клітин з імуносупресією. Отримані результати свідчать про те, що інфекція REV викликає апоптоз лімфоцитів тимусу, пригнічує проліферацію Т-лімфоцитів, змінює підмножини Т-клітин і посилює імуносупресивну дію. Також було виявлено кілька нових причин імуносупресії, викликані вірусом ретикулоендотеліозу в тимусі інфікованих курчат [19].

Зовнішня будова і топографія тимусу дітей змінюється в міру того, як відбувається нормальний процес його інволюції. Wee T. зі співавторами наголошують, що тканина тимусу може бути локалізована ортотопічно в межах переднього середостіння або ектопічно, що пов'язано з ходом її ембріонального розвитку. Дане явище у дітей при візуалізаційних дослідженнях може призвести до неправильної інтерпретації нормального тимусу як патології [20].

Епітеліальні клітини тимусу відіграють важливу роль у диференціації Т-клітин. Відомо, що кілька факторів транскрипції є важливими для розвитку і функціонування епітеліальних клітин тимусу. Останні досягнення у розумінні гетерогенності епітеліальних клітин тимусу забезпечили деякі нові погляди на транскрипційні вимоги підтипів епітеліальних клітин. Однак, невідомо, чи існують попередники епітеліальних клітин в тимусі дорослої людини, і, отже, фактори, що зв'язують передбачувані попередники з диференційованими типами клітин, погано вивчені. Martinez-Ruiz G.U. та співавтори вважають, що нові одноклітинні транскриптомні та епігеномні технології повинні забезпечити швидкий прогрес у цій галузі [2].

Тимус піддається зниженню функціональних можливостей під час старіння, що призводить до прогресивного зниження виходу наївних Т-клітин. Про атрофію органа свідчить погіршення мікрооточення тимусу, в тому числі, обмежені епітеліально-мезенхімальні переходи, фіброз і адипогенез. Вивчення клітинних змін у тимусі на різних етапах життя, включаючи моделі на мишах з секвенуванням одноклітинної РНК, виявляє розширення кількості різних типів клітин, що впливають на функцію тимусу [21].

В процесі проліферації та диференціації Т-лімфоцитів у тимусі відбувається їх взаємодія з багатьма різними типами клітин мікрооточення, наприклад стромальними клітинами, які включають епітеліальні, мезенхімальні та інші імунні клітини не Т-лінії. Також необхідними є «клітини-сміттяри» для очищення паренхіми тимусу від апоптичних тимоцитів, наприклад макрофаги [22].

Вікова інволюція супроводжується зменшенням кількості епітеліальних клітин та зменшенням проліферації Т-клітин. Yang B. зі співавторами досліджували терапевтичний ефект метформіну на дегенерацію тимусу у щурів з прискореним старінням мишей, що досягалося шляхом внутрішньоочеревинної ін'єкцією D-галактози (120 мг/кг/добу) тривалістю

8 тижнів. Метформін вводили внутрішньошлунково у дозі 100 або 300 мг/кг маси тіла на добу відповідно протягом шести тижнів. Гістологічне дослідження показало, що застосування метформіну може полегшити атрофію тимусу, яка викликана D-галактозою. Крім того, терапія метформіном збільшила потенціал мітохондріальної мембрани, зі зниженням мітохондріальних активних форм кисню, рівнів малонового діальдегіду і супероксиддисмутази і відновленням мітохондріального балансу через посилену експресію динамін-зв'язаного білка 1. Таким чином, метформін продемонстрував позитивний вплив на атрофію тимусу [23].

Терапевтичні заходи, які використовуються для лікування раку, провокують пошкодження тимусу та відповідно обмежують відновлення захисного імунітету. Тому Cosway E.J. з колегами провели дослідження, в якому доводять, що еозинофіли є важливою частиною внутрішньотимусної імунної мережі 2 типу, яка забезпечує відновлення тимусу після абляційної терапії. Регуляція еозинофілами регенерації тимусу відбувається через узгоджену дію природних кілерів-клітин, які запускають виробництво CCL11 через передачу сигналів рецептора IL4 у стромі тимусу та ILC2, які є інтратимусним джерелом IL5, цитокінів, що терапевтично прискорює регенерацію тимусу після пошкодження. Вищезазначені результати ідентифікують інтратимічну мережу, що складається з багатьох вроджених імунних клітин, які відновлюють функцію тимусу під час відновлення адаптивної імунної системи [24].

Стромальні клітини тимусу, що належать до не Т-лінії, а саме епітеліальні клітини тимусу, ендотеліальні клітини, мезенхімальні/фіброласти клітини, дендритні клітини та В-клітини, забезпечують сигнали та функції, необхідні для розвитку тимоцитів, а також для гомеостазу самої стромі тимусу. Стромальні клітини тимусу на ранніх стадіях розвитку Т-клітин виконують роль хоумінг попередників тимусу, сприяють індукції диференціації клітин Т-лінії та підтримці проліферації тимоцитів [25].

Дендритні клітини (ДК) у тимусі беруть участь у формуванні центральної толерантності, але вони також виконують інші функції, такі як розпізнавання патогенів. Li Y. та його співавтори провели дослідження, в ході якого в тимусі людей різного віку знайшли всі поширені підгрупи ДК. Відзначено, що більшість ДК накопичується в епітеліальному просторі тимусу людини. Виявлено, що кіркова речовина часточок тимусу людини атрофується відносно швидше, ніж мозкова речовина, що призводить до поступового збільшення співвідношення площі мозкової речовини до кіркової речовини зі збільшенням віку. Щільність підмножин ДК у тимусі людини показала різні зміни зі збільшенням віку, що сприяло зміні складу підмножин ДК. Щільність плазматоцитодних ДК у тимусі людини поступово збільшується зі старінням, що свідчить про те, що ці клітини відіграють іншу, ще не вивчену, роль на додаток до забезпечення центральної толерантності [26].

Розуміння патогенезу впливу різних вірусних агентів на організм має важливе значення для розробки нових методів лікування. З початком пандемії коронавірусу (SARS-CoV-2) на початку 2020 р. актуальним став напрямок вивчення впливу даного віру-



су на імунні органи. Lins M.P. та Smaniotto S. стверджують, що новий вірус викликає лімфопенію та інші ймовірні патологічні зміни в паренхімі тимусу [27].

Тяжкий перебіг захворювання COVID-19 найчастіше спостерігається у осіб похилого віку, та при наявності запальних захворювань. Дисфункція тимусу може бути фактором схильності та погіршення його перебігу. Будь-які порушення тимусу з дитячого віку можуть призвести до його аномальної функції та пояснити тяжкий перебіг захворювання COVID-19 серед осіб молодшого віку. Kellogg C. та Equils O. пацієнтів з порушенням функції тимусу профілактично лікували реконвалесцентом сироваткових чи рекомбінантних антитіл, і вони могли краще реагувати на високі дози або ад'ювантну терапію вакциною від COVID-19. Зроблено висновок про те, що терапевтичні заходи, які стимулюють регенерацію тимусу, можуть покращити загальний стан здоров'я пацієнтів і можуть бути включені в протокол лікування COVID-19 [28].

Важкий гострий респіраторний синдром, викликаний коронавірусом 2 (SARS-CoV-2) та глобальною пандемією коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19), проявляє особливо важкі симптоми та смертність у осіб похилого віку. Все більше доказів показують, що особливості важкості вікової клінічної картини COVID-19 пояснюються недостатньою протівірусною імунною функцією та надмірною саморуйнівною імунною реакцією, що включає Т-клітинний імунітет і пов'язано з уже існуючим хронічним запаленням в організмі людей похилого віку. Вікові зміни, тобто Т-клітинний імунodefіцит, не характеризуються лише обмеженою різноманітністю Т-клітинних рецепторів, накопиченням виснажених та/або старіючих Т-клітин пам'яті, а також підвищенням самореактивності Т-клітин і клітин вродженого імунітету, індукованого хронічним запаленням. Багато з цих змін можна простежити в процесі вікової інволюції/дегенерації тимусу [29].

«Імуностаріння» включає зниження як вродженого, так і набутого імунітету на додаток до посиленого утворення запальних цитокінів. Цей сценарій імунологічної дисфункції та її зв'язок із розвитком захворювань у людей похилого віку було широко вивчено, особливо при інфекціях, які можуть бути смертельними, наприклад грип і COVID-19 [30].

Реалізації регенеративної терапії тимусу серйозно перешкоджає обмежена кількість тканиноспецифічних стовбурових епітеліальних клітин тимусу *in vitro*. Поточні рішення здебільшого базуються на факторах росту, які можуть стимулювати диференціацію плюрипотентних стовбурових клітин до тканиноспецифічних. Цільово-специфічні невеликі хімічні сполуки являють собою альтернативне рішення, яке може індукувати та підтримувати клональне розширення тканиноспецифічних стовбурових епітеліальних клітин тимусу і зворотно блокувати їх диференціацію в зрілі клітини. Ці сполуки можна використовувати як у складі культуральних середовищ, призначених для розмноження даних клітин *in vitro*, так і для розробки препаратів для регенерації тимусу *in vivo*. Це повинно дозволити досягти кінцевої мети – аутологічної регенерації тканини тимусу у дітей, яким під час кардіохірургічних операцій його видалили [31].

#### Висновки.

За умов короткотривалого впливу на організм експериментальних тварин будь-якого чинника всі зміни в тимусі є проявом компенсаторно-приспосовувальної реакції та є не специфічними. За умов довготривалого впливу спостерігається зменшення щільності клітин, апоптоз лімфоцитів, втрата функціональних можливостей органа.

#### Перспективи подальших досліджень.

Полягають у вивченні змін структурної організації паренхіми тимусу за умов загальної, клітинної та позаклітинної дегідратації.

### References / Література

- Harapko TV, Holovatskyi AS. Nalbuphine-induced submicroscopic changes in the components of the thymus vascular bed. *Svit medytsyny i biolohiyi*. 2017;4(62):111-6. DOI: [10.26724/2079-8334-2017-4-62-111-116](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2017-4-62-111-116).
- Martinez-Ruiz GU, Morales-Sanchez A, Bhandoola A. Transcriptional and epigenetic regulation in thymic epithelial cells. *Immunological Reviews*. 2022;305:43-58.
- Anderson DR. Ultrastructure of Normal and Leukemic Leukocytes in Human Peripheral Blood. *Journal of Ultrastructure Research*. 2013;9:5-42.
- Majumdar S, Deobagkar-Lele M, Adiga V, Raghavan A, Wadhwa N, Ahmed SM, et al. Differential susceptibility and maturation of thymocyte subsets during *Salmonella Typhimurium* infection: insights on the roles of glucocorticoids and Interferon-gamma. *Sci Rep*. 2017;7:40793.
- Griffith AV, Venables T, Shi J, Farr A, Remmen H, Szewda L, et al. Metabolic damage and premature thymus aging caused by stromal catalase deficiency. *Cell Rep*. 2015;12:1071-9. DOI: [10.1016/j.celrep.2015.07.008](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.07.008).
- Grygorieva OA, Apt OA. Peculiarities of lymphocytes emigration from newborn thymus. *Pathologia*. 2017;14.3(41):358-63. DOI: [10.14739/2310-1237.2017.3.118765](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2017.3.118765).
- Yerokhina VV, Avilova AV. Morfolohichni zminy pryshchypodibnykh zaloz ta tymusa shchuriv pislia korektsii indukovanoi imunosupresii. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*. 2019;23.1(89):39-46. [in Ukrainian].
- Aminov RF, Syrtsov VK, Fedosieieva OV, Frolov OK. Morfolohichni pokaznyky selezinky ta tymusu shchuriv pislia vplyvu solovoho ekstraktu hirudo verbana. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2019;4:183-7. DOI: [10.26724/2079-8334-2019-4-70-183-187](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-4-70-183-187). [in Ukrainian].
- Tkachenko V. Vplyv pasyvnogo kurinnia batkiv na stan tymusa ta nadnyrkovykh zaloz yikhnikh nashchadkiv na tli mekhanichnoi rany. *EJ*. 2021;26(2):137-44. [in Ukrainian].
- Voloshin NA, Kushch OG, Aravitskiy EO. Expression and quantity dynamics of CK5+ -immunopositive thymic epithelial cells of the subcapsular zone in rats of the early postnatal period after prenatal introduction of staphylococcal anatoxin. *Morphologia*. 2018;12(4):24-30. DOI: [10.26641/1997-9665.2018.4.24-30](https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.4.24-30).
- Vash IYu. Morphological Changes of the Thymus of the Juvenile White Rats Exposed to the Inhalation of Formaldehyde. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2020;9(1):16-23. DOI: [10.18499/2225-7357-2020-9-1-16-23](https://doi.org/10.18499/2225-7357-2020-9-1-16-23).
- Shyian D, Avilova O, Ladnaya I. Organometric changes of rats thymus after xenobiotics exposure. *Arch Balk Med Union*. 2019;54(3):422-30. DOI: <https://doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.3.04>.
- Sawanobori Y, Ueta H, Dijkstra CD, Park CG, Satou M, Kitazawa Y, et al. Three Distinct Subsets of Thymic Epithelial Cells in Rats and Mice Defined by Novel Antibodies. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e109995. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109995>.
- Zimecki M, Artym J, Kocięba M, Kuryszko J, Kaleta-Kuratewicz K, Marycz K. Calf thymus extract attenuates severity of experimental encephalomyelitis in Lewis rats. *Folia Neuropathologica*. 2010;48(4):246-57.
- Majumdar S, Nandi D. Thymic Atrophy: Experimental Studies and Therapeutic Interventions. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2017;87(1):4-14. DOI: <https://doi.org/10.1111/sji.12618>.

16. Sun L, Sun C, Liang Z, Li H, Chen L, Luo H, et al. FSP1(+) fibroblast subpopulation is essential for the maintenance and regeneration of medullary thymic epithelial cells. *Sci Rep*. 2015;5:14871. DOI: [10.1038/srep14871](https://doi.org/10.1038/srep14871).
17. Kaladze NN, Zahorulko AK, Memetova YeYa. Morfogenez tkani timusa u eksperimentalnikh zhivotnikh s modelirovannim adyuvantnim artritom. *Zdorovia dytyny*. 2011;1(28):22.
18. Sorokyna YV, Bocharova TV. Dinamika izmenenii v organakh imunnoi sistemi pri deistvii khronicheskogo svetovogo stressa. *Ekspyrymentalna klinichna medytsyna*. 2016;2(71):183-8.
19. Fu L, Wanga X, Zhaia J, Qia J, Jinga L, Gea Y, et al. Changes in apoptosis, proliferation and T lymphocyte subtype on thymic cells of SPF chickens infected with reticuloendotheliosis virus. *Molecular Immunology*. 2019;111:87-94.
20. Wee T, Lee AF, Nadel H, Bray H. The paediatric thymus: recognising normal and ectopic thymic tissue. *Clin Radiol*. 2021;76(7):477-87. DOI: [10.1016/j.crad.2021.02.017](https://doi.org/10.1016/j.crad.2021.02.017).
21. Bhalla P, Su DM, Oers NSC. Thymus Functionality Needs More Than a Few TECs. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:864777. DOI: [10.3389/fimmu.2022.864777](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.864777).
22. Wang H, Zuñiga-Pflucker JK. Thymic Microenvironment: Interactions Between Innate Immune Cells and Developing Thymocytes. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:885280. DOI: [10.3389/fimmu.2022.885280](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.885280).
23. Yang B, Hamilton JA, Valenzuela KS. Multipotent adult progenitor cells enhance recovery after stroke by modulating the immune response from the spleen. *Stem Cells*. 2017;35(5):1290-302. DOI: [10.1002/stem.2600](https://doi.org/10.1002/stem.2600).
24. Cosway EJ, White AG, Parnell SM, Schweighoffer E, Jolin HE, Bacon A, et al. Eosinophils Are An Essential Element Of A Type 2 Immune Axis That Controls Thymus Regeneration. *Sci Immunol*. 2022;7(69):eabn3286. DOI: [10.1126/sciimmunol.abn3286](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abn3286).
25. Han J, Zuniga-Pflucker JC. A 2020 View of Thymus Stromal Cells in T Cell Development. *J Immunol*. 2021;15;206(2):249-56. DOI: [10.4049/jimmunol.2000889](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000889).
26. Li Y, Chen P, Huang H, Feng H, Ran H, Liu W. Quantification of dendritic cell subsets in human thymus tissues of various ages. *Immunity & Ageing*. 2021;18:44. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12979-021-00255-8>.
27. Lins MP, Smanioto S. Potential impact of SARS-CoV-2 infection on the thymus. *Can. J. Microbiol*. 2021;67:23-8. DOI: [dx.doi.org/10.1139/cjm-2020-0170](https://doi.org/10.1139/cjm-2020-0170).
28. Kellogg C, Equils O. The role of the thymus in COVID-19 disease severity: implications for antibody treatment and immunization. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2021;17:638-43. DOI: [10.1080/21645515.2020.1818519](https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1818519).
29. Wang W, Thomas R, Oh J, Su D-M. Thymic Aging May Be Associated with COVID-19 Pathophysiology in the Elderly. *Cells* 2021;10:628. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10030628>.
30. Pietrobon AJ, Teixeira FME, Sato MN. Immunosenescence and Inflammaging: Risk Factors of Severe COVID-19 in Older People. *Front. Immunol*. 2020;11:579220. DOI: [10.3389/fimmu.2020.579220](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579220).
31. Shichkin V, Antica M. Thymus Regeneration and Future Challenges. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2020;16:239-50. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09955-y>.

## СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ЗАГРУДНИННОЇ ЗАЛОЗИ ЗА УМОВ ДІЇ ПАТОГЕННИХ ЧИННИКІВ

Приходько О. О.

**Резюме.** Тимус є первинним лімфоїдним органом, в якому відбувається антигеннезалежна проліферація та диференціація Т-лімфоцитів. Після цього Т-лімфоцити потрапляють в кров, заселяючи вторинні лімфоїдні органи. Мета – аналіз та узагальнення даних сучасної наукової літератури щодо структурних змін тимусу за умов впливу різних екзо- та ендоантигенів. Прослідкувавши закономірності структурної реорганізації за груднинної залози під впливом тих чи інших патогенів, можна прогнозувати її подальші зміни, а також розробити методи їх запобігання та корекції.

Загалом будова тимусу щурів є типовою та близькою до будови даної залози у людини. Через що експериментальна модель є виправданою та вірогідною, отримані дані можна екстраполювати на людину. Даний орган бере участь в підтриманні гомеостазу та захисту організму від чужорідних антигенів. З віком тканина тимусу зазнає інволютивних змін, чим ще більше погіршується стан організму та ускладнюється перебіг хронічних захворювань. Вікова інволюція призводить до прогресуючого зменшення утворення нових Т-клітин. Цей знижений вихід компенсується дублюванням існуючих Т-клітин, але це призводить до поступового домінування Т-клітин пам'яті та зниження здатності реагувати на нові патогени або вакцини. Про атрофію органа свідчить погіршення мікрооточення тимусу, фіброз і адипогенез. Функціонування тимусу має вирішальне значення для зниження захворюваності та смертності, пов'язаної з різними клінічними станами, включаючи інфекції та трансплантацію. Тому вивчення змін його структурних компонентів та судинного русла за умов дії різних патологічних чинників є важливим завданням морфологів та клініцистів. За умов короткотривалого впливу на організм експериментальних тварин будь-якого чинника всі зміни в тимусі є проявом компенсаторно-приспосувальної реакції та є не специфічними. За умов довготривалого впливу спостерігається зменшення щільності клітин, апоптоз лімфоцитів, втрата функціональних можливостей органа.

**Ключові слова:** тимус, експеримент, кіркова речовина, мозкова речовина, лімфоцити.

## STRUCTURAL CHANGES IN THE THYMUS UNDER THE PATHOGENIC FACTORS ACTION

Przyhodko O. O.

**Abstract.** The thymus is the primary lymphoid organ in which antigen-independent proliferation and differentiation of T-lymphocytes occurs. After that, T-lymphocytes enter the blood and populate secondary lymphoid organs. The aim of study was to analyze and generalize data from modern scientific literature regarding structural changes in the thymus under the conditions of exposure to various exo- and endoantigens. Having followed the patterns of structural reorganization of the thymus under the influence of certain pathogens, it is possible to predict its further changes, as well as to develop methods of their prevention and correction. In general, the structure of the rat thymus is typical and close to the structure of this gland in humans. Due to which this experimental model is justified and probable, the obtained data can be extrapolated to a person. This organ is involved in maintaining homeostasis and protecting the body from foreign antigens. With age, the tissue of the thymus undergoes involutinal changes, which further worsens the condition of the body and complicates the course of chronic diseases. Age-related involution leads to a progressive decrease in the formation of new T cells. This reduced output is compensated by duplication of existing T cells, but this leads to a gradual dominance of memory T cells and a reduced ability to respond to

new pathogens or vaccines. Atrophy of the organ is indicated by the deterioration of the thymus microenvironment, fibrosis and adipogenesis. Thymic function is critical for reducing morbidity and mortality associated with a variety of clinical conditions, including infections and transplantation. The thymus is necessary for the development and maturation of T cells. It is extremely sensitive to atrophy, in which there is loss of thymus cellularity and disruption of its architecture. This can lead to a decrease in the yield of naive T cells. Atrophy of the thymus is often associated with aging. Therefore, the study of changes in its structural components and vascular bed under the influence of various pathological factors is an important task of morphologists and clinicians. Under the conditions of short-term influence of any factor on the body of experimental animals, all changes in the thymus are a manifestation of a compensatory-adaptive reaction and are not specific. Under the conditions of long-term exposure, a decrease in cell density, apoptosis of lymphocytes, loss of functional capabilities of the organ is observed.

**Key words:** thymus, experiment, cortical substance, brain substance, lymphocytes

### ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Prykhodko O. O.: [0000-0001-6215-891X](https://orcid.org/0000-0001-6215-891X)<sup>ABCDEF</sup>

---

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Prykhodko Olha Oleksiyivna / Приходько Ольга Олексіївна

Sumy State University / Сумський державний університет

Ukraine, 40000, Sumy, 2 Rymkoho-Korsakova str. / Адреса: Україна, 40000, м. Суми, вул. Римського-Корсакова 2

Tel.: +380954581456 / Тел.: +380954581456

E-mail: [olha.prykhodko@ukr.net](mailto:olha.prykhodko@ukr.net)

---

**A** – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

*Received 26.08.2022 / Стаття надійшла 26.08.2022 року*  
*Accepted 02.02.2023 / Стаття прийнята до друку 02.02.2023 року*