

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-54-58

Тверской А. В., Морозов В. Н., Морозова Е. Н., Тверская А. В.,  
Заболотная С. В., Яценко Е. А., Ткаченко О. О.

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»  
(НИУ «БелГУ»), г. Белгород

## ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Цель.** Изучить морфологические особенности лимфатических узлов у людей в возрасте 65-69 лет и провести анализ полученных результатов с данными других исследователей.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 30 лимфатических узлах, полученных при вскрытии трупов людей в возрасте 65-69 лет. Лимфатические узлы подвергались стандартной гистологической проводке и заливке в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование выполняли с определением экспрессии маркеров Ki-67, p53, bcl-2 и Cyclin B1.

**Результаты.** На срезах лимфатических узлов определялось утолщение капсулы и соединительнотканых трабекул, местами их расщепление адипоцитами. Зональное строение лимфатического узла сглажено. Лимфатические узелки в корковом веществе имеют нечёткие контуры, в них отсутствуют герминативные центры. Границы межузелковой и паракортикальной зон не определяются. Краевой синус местами неравномерно расширен. В мозговом веществе мозговые тяжи замещаются белой жировой тканью. Мозговые синусы расширены, в просвете некоторых из них располагаются адипоциты. Мелкие артерии и артериолы с утолщенными стенками и признаками гиалиноза. При иммуногистохимическом исследовании пролиферативной активности клеток лимфатического узла в данном возрасте по экспрессии маркера Ki-67 выявлено значительное снижение количества положительно окрашенных лимфоцитов как в корковом, так и в мозговом веществе. При исследовании экспрессии рецепторов Cyclin B1 и p53 – реакция негативная в обоих случаях, а при реакции с антителами к bcl-2 выявлено слабое цитоплазматическое окрашивание лимфоцитов коркового и мозгового вещества.

**Заключение.** Собственные и литературные данные указывают на то, что с возрастом в лимфатических узлах человека, крыс и мышей происходят однонаправленные дегенеративно-дистрофические изменения, результатом которых является увеличение доли соединительной и жировой ткани и уменьшение лимфоидной. Эти изменения можно считать морфологическими признаками угнетения лимфоцитопоеза, гуморального и клеточного иммунитета в лимфатических узлах.

**Ключевые слова:** лимфатический узел, корковое вещество, мозговое вещество, маркер Ki-67, маркер p53, маркер Cyclin B1, маркер bcl-2, возрастные изменения.

**Актуальность.** Известно, что иммунологическая реактивность организма снижается с возрастом. Клинически важно, что при её снижении увеличивается частота инфекционных, аутоиммунных и опухолевых заболеваний [8].

Лимфатические узлы являются важными вторичными органами иммунной системы, в которых иммунокомпетентные клетки могут быстро реагировать на патогены крови и лимфы, создавая долгосрочные адаптивные иммунные ответы. С возрастом возникающие структурные изменения влияют на функционирование иммунокомпетентных клеток, что в конечном итоге может привести к менее эффективным или сниженным иммунным реакциям [6].

Лимфатические узлы гистологически и функционально подразделяются на три зоны: корковое вещество, паракортикальную зону и мозговое вещество. Корковое вещество лимфатического узла является В-зависимой зоной, состоящей из первичных и вторичных лимфатических узелков (фолликулов). Первичные лимфатические узелки образованы малыми тёмными

лимфоцитами, а вторичные – светлым герминативным центром, окруженным темным узким краем, состоящим из малых В-лимфоцитов. Центр размножения в основном представлен В-лимфоцитами на разных уровнях дифференцировки и малым количеством дендритных клеток ретикулярной стромы. Паракортикальная зона является Т-зависимой зоной и окружает фолликулы коркового вещества, а также расположена между ним и мозговым веществом. Мозговое вещество лимфатического узла образовано малыми В-лимфоцитами, организованными в мозговые тяжи, между которыми находятся мозговые синусы [1, 2] (рис. 1).

**Цель исследования.** Изучить морфологические особенности лимфатических узлов у людей в возрасте 65-69 лет и провести анализ полученных результатов с данными других исследователей при изучении человека, а также наиболее часто используемых для экспериментальных целей лабораторных животных – мышей и крыс.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 30 лимфатических узлах, полученных при вскрытии

Tverskoi A V., Morozov V N., Morozova E N., Tverskaya A V., Zabolotnaya S V., Yatsenko E A., Tkachenko A O.

Belgorod State National Research University, Belgorod

## AGE CHANGES IN LYMPH NODES (OWN DATA AND REVIEW OF LITERATURE)

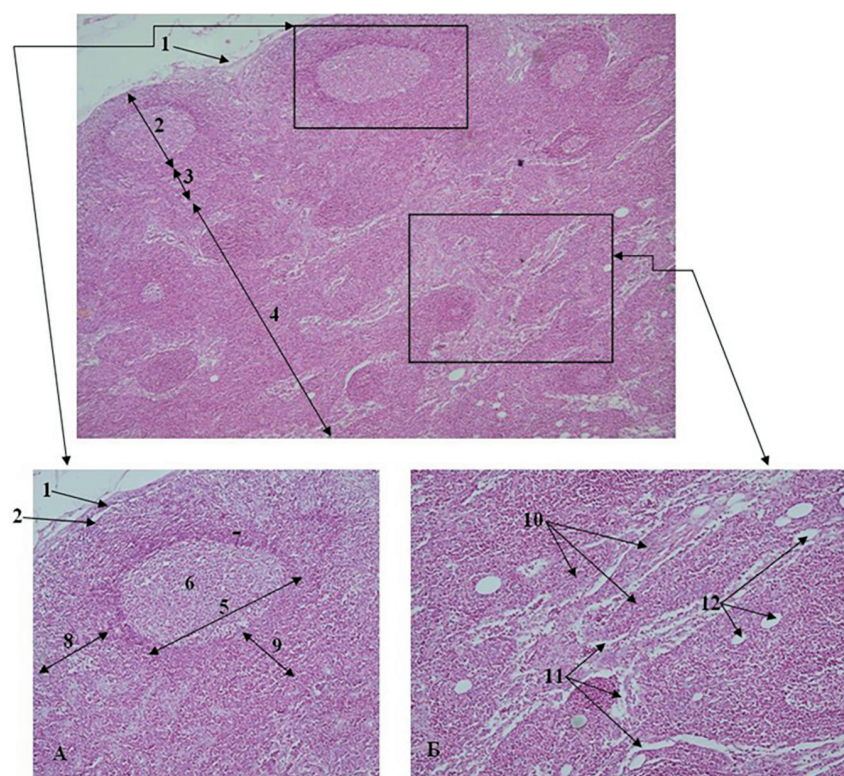
**Aim.** To study the morphological features of lymph nodes in people aged 65-69 years and to analyze the results with data from other researchers.

**Materials and methods.** The study was carried out on 30 lymph nodes obtained during autopsy of people aged 65-69 years. Lymph nodes were subjected to standard histological protocol; slides were stained with hematoxylin and eosin. An immunohistochemical study was performed to determine the expression of the markers Ki-67, p53, bcl-2 and Cyclin B1.

**Results.** The thickening of the capsule and connective tissue trabecules were determined on the sections of the lymph nodes, the cleavage of trabecules by adipocytes. The zonal structure of the lymph node is smoothed. Lymphatic nodules in the cortex have unclear contours, they do not have germinal centers. The boundaries of the internodular zone and paracortex are not determined. The marginal sinus is unevenly expanded. In the medulla, medullary cords are replaced by white adipose tissue. The medullary sinuses are dilated, adipocytes are located in the lumen of some of them. Small arteries and arterioles with thickened walls and signs of hyalinosis occur. An immunohistochemical study of the proliferative activity of lymph node cells shows a significant decrease in the number of positively stained lymphocytes in both the cortex and medulla by the expression of the Ki-67 marker. In a study of the expression of Cyclin B1 and p53 receptors, the reaction is negative in both cases, while a reaction with antibodies to bcl-2 revealed weak cytoplasmic staining of lymphocytes of the cortex and medulla.

**Conclusion.** Own and literature data shows that with age, unidirectional degenerative and dystrophic changes occur in the lymph nodes of humans, rats and mice. This results in increase in the proportion of connective and adipose tissue and a decrease in lymphoid tissue in the lymph nodes. These changes can be considered morphological signs of inhibition of lymphocytopoiesis, humoral and cellular immunity in the lymph nodes.

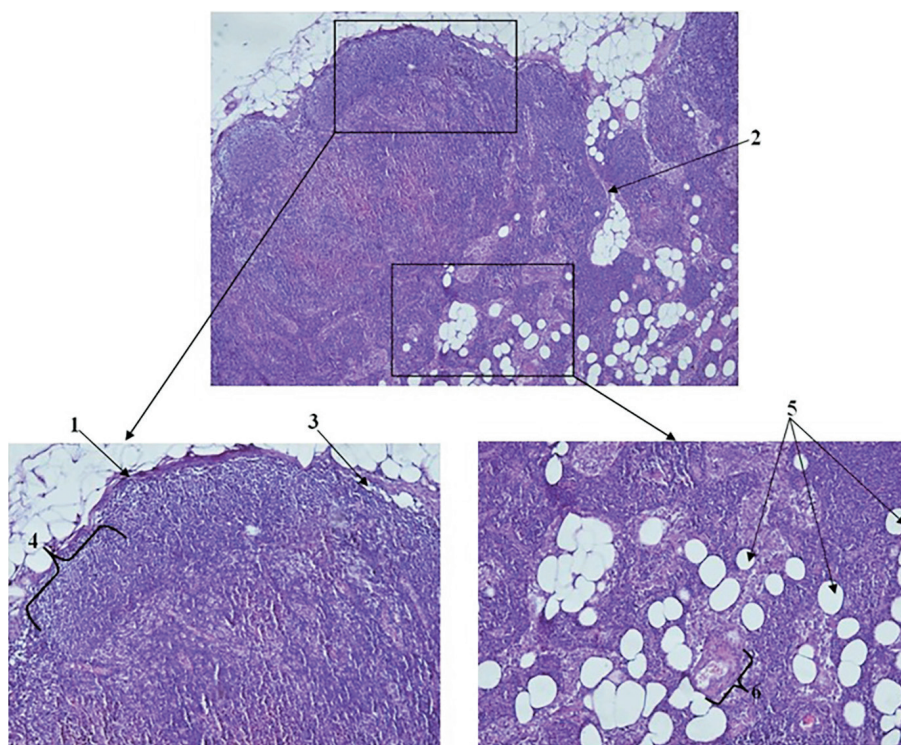
**Keywords:** lymph node, cortex, medulla, Ki-67 marker, p53 marker, Cyclin B1 marker, bcl-2 marker, age changes.



**Рис. 1.** Общий план строения лимфатического узла человека (А – корковое вещество, Б – мозговое вещество): 1 – капсула; 2 – корковое вещество; 3 – паракортикальная зона; 4 – мозговое вещество; 5 – вторичный лимфатический узелок; 6 – герминативный центр; 7 – венец вторичного лимфатического узелка (темный узкий край); 8 – межзелочковая зона; 9 – паракортикальная зона; 10 – мозговые тяжи; 11 – мозговые синусы; 12 – единичные белые жировые клетки. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение 4х (верхний рисунок) и 20х (нижние рисунки)

трупов людей в возрасте 65-69 лет. Лимфатические узлы подвергались стандартной гистологической проводке и заливке в парафин, а полученные гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином [3]. Иммуногистохимическое исследование выполняли с определением экспрессии маркера пролиферативной активности Ki-67, а также транскрипционного фактора p53, регулятора апоптоза bcl-2 и регулятора митоза Cyclin B1. В качестве хромогена использовали диаминобензидин.

**Результаты и их обсуждение.** На срезах лимфатических узлов, окрашенных гематоксилином и эозином, определялось утолщение капсулы и соединительнотканых трабекул, местами их расщепление адипоцитами. Зональное строение лимфатического узла сглажено. Лимфатические узелки в корковом веществе имеют нечёткие, размытые контуры, в них отсутствуют герминативные центры. Границы межзелочковой и паракортикальной зон не определя-



**Рис. 2.** Морфологические особенности лимфатических узлов, полученных при вскрытии трупов людей в возрасте 65-69 лет: 1 – утолщенная капсула; 2 – расщепленная адипоцитами трабекула; 3 – расширенный краевой синус; 4 – лимфатический узелок коркового вещества с размытыми контурами без герминативного центра; 5 – адипоциты, замещающие мозговые тяжи; 6 – артериола с утолщенной стенкой и признаками гиалиноза. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение 4x (верхний рисунок) и 20x (нижние рисунки)

ются из-за размытых контуров лимфатических узелков. Краевой синус местами неравномерно расширен. В мозговом веществе мозговые тяжи замещаются белой жировой тканью, что соответствует липоматозной атрофии. Мозговые синусы расширены, в просвете некоторых из них располагаются адипоциты. Мелкие артерии и артериолы с утолщенными стенками и признаками гиалиноза (рис. 2).

При иммуногистохимическом исследовании пролиферативной активности клеток лимфатического узла в данном возрасте по экспрессии маркера Ki-67 выявлено значительное снижение количества положительно окрашенных лимфоцитов как в корковом, так и в мозговом веществе (рис. 3). При исследовании экспрессии рецепторов Cyclin B1 и p53 – реакция негативная в обоих случаях (рис. 4). А при реакции с антителами к bcl-2 выявлено слабое цитоплазматическое окрашивание до 85-90% лимфоцитов коркового вещества и 50-60% лимфоцитов в мозговом веществе в области липоматозной атрофии (рис. 5).

Установленная морфологическая картина изменений лимфатических узлов в целом соответствует литературным данным.

Так, Аминова Г. Г. и Мнихович М. В. (2018), при гистологическом исследовании подколенных лимфатических узлов у людей 80-91 лет выявили дегенеративные изменения стромы, уменьшение количества лимфоцитов

в корковом, мозговом веществе и паракортикальной зоне, появление участков паренхимы без лимфоцитов. Также обнаружено расширение синусов лимфатических узлов, прорастание паренхимы лимфатического узла коллагеновыми волокнами и появление белой жировой ткани [4].

Ерохеева Л. М. и Мнихович М. В. (2018) при гистологическом и иммуногистохимическом изучении нижних трахеобронхиальных лимфатических узлов установили, что с возрастом происходит постепенное замещение паренхимы лимфатического узла плотной волокнистой соединительной тканью. Мозговое вещество преобладает на корковом, содержит много зрелых CD20+ В-клеток. Лимфатические узелки коркового вещества уменьшаются в размере и не имеют герминативных центров. Паракортикальная

зона истончается и фрагментируется, не содержит CD4+ Т-хелперов. Ki-67+ клетки отсутствуют во всех зонах лимфатического узла [7].

Hadamitzky C. et al. (2010) при исследовании поверхностных паховых лимфатических узлов у 41 умершего пациента в возрасте от 17 до 98 лет также регистрировал постепенное замещение паренхимы лимфатических узлов соединительной и белой жировой тканью и ее обеднение лимфоцитами [11].

При исследовании лимфатических узлов, полученных от японцев пожилого возраста были обнаружены изменения по типу слоев кожи лука в синусах мозгового вещества узлов грудной полости (гиалиноз медиастинального типа), в то время как эозинофильные, стеклообразные и пятнистые поражения постоянно определялись в В-зависимых зонах лимфатических узлов таза (гиалиноз тазового типа). Гиалиноз медиастинального типа состоял из тонких коллагеновых фибрилл (диаметром около 50 нм), тогда как гиалиноз тазового типа имел толстые фибриллы (диаметром около 150 нм). Гиалиноз по-видимому, является одним из основных событий, которые снижают функцию узловой фильтрации и разрушают узел при старении [16].

В исследовании Kafel H. A. et al. (2019) на 35 подмышечных лимфатических узлах лиц в возрасте 18-70 лет было установлено уменьшение количества лимфатических узелков с герминативным центром и уменьшение

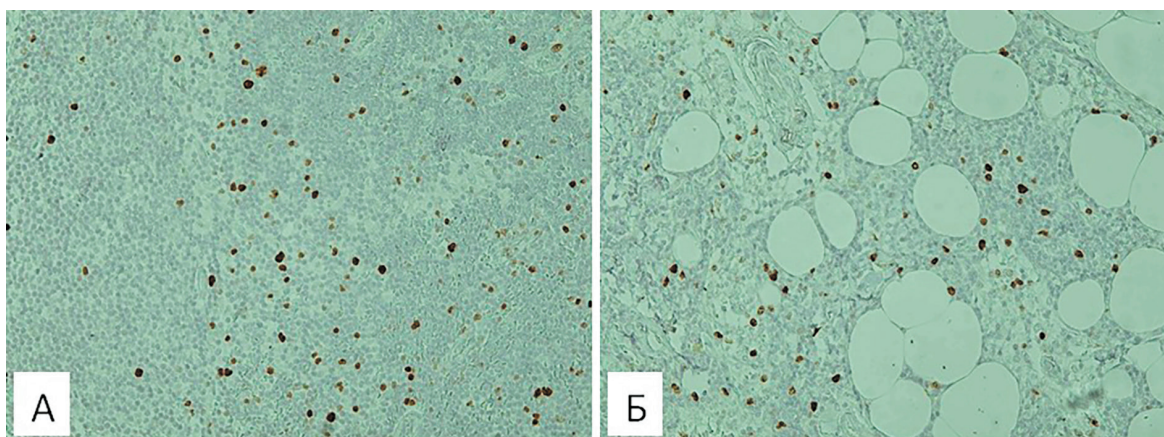


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование пролиферативной активности по экспрессии маркера Ki-67: незначительное количество Ki-67-позитивных лимфоцитов в корковом (А) и мозговом (Б) веществе лимфатического узла. Ув.  $\times 400$

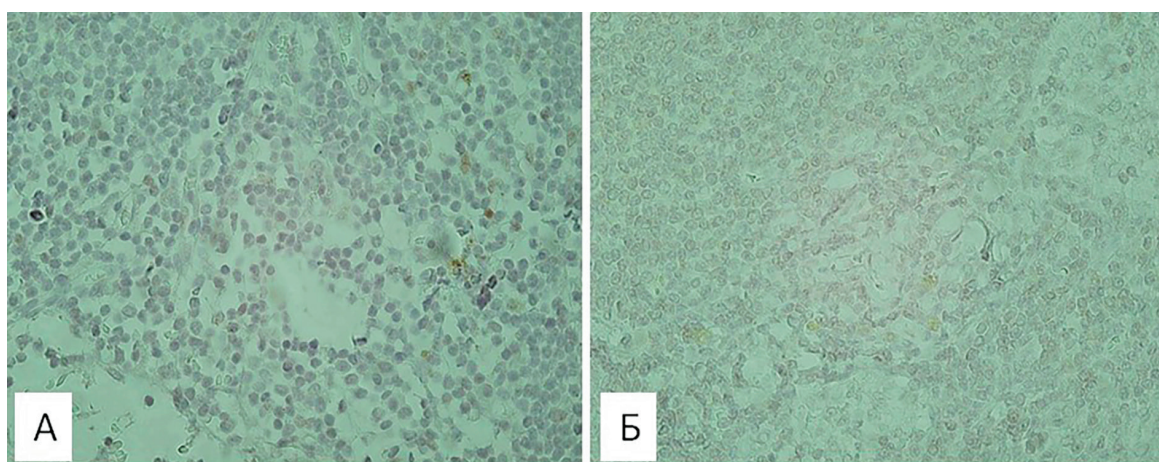


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование: отсутствие экспрессии ядерных маркеров p53 (А) и Cyclin B1 (Б) в корковом веществе лимфатического узла. Ув.  $\times 400$

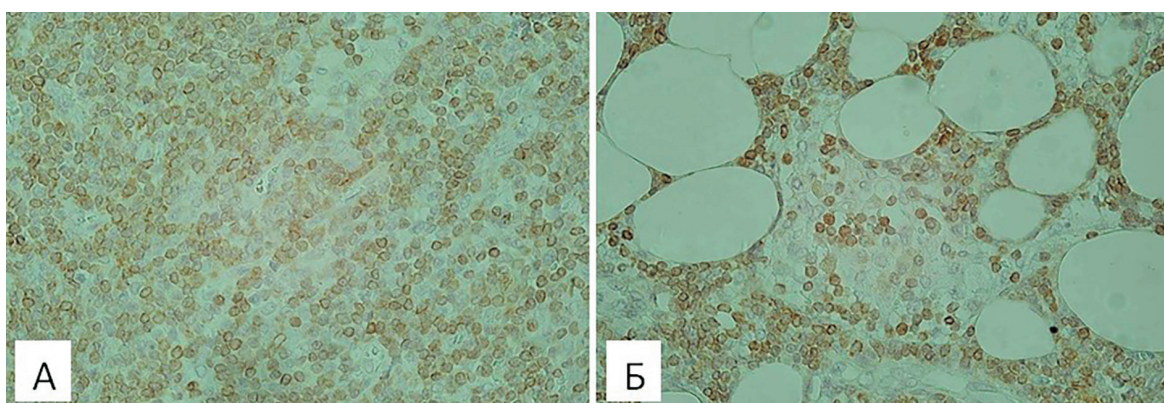


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование: умеренная равномерная экспрессия bcl-2 в 85-90% лимфоцитов коркового вещества (А) и 50-60% в мозговом веществе в области липоматозной атрофии (Б). Ув.  $\times 400$

размеров последнего. Снижалась толщина паракортикальной зоны. Развивалась липоматозная атрофия паренхимы – замещение ее белой жировой тканью [10].

На развитие липоматозной атрофии области ворот лимфатического узла и его паренхимы также указывал Kaiserling K. et al. (2004) в исследовании на 200 лимфатических узлах. Даже при крайней степени липоматозной

атрофии в лимфатическом узле сохраняются участки Т-и В-зависимых зон паренхимы и сохраняется ток лимфы по системе синусов [12].

При исследовании паховых лимфатических узлов 160 крыс линии Вистар в возрасте 12-15 месяцев аспекте было выявлено уплотнение коркового, мозгового вещества и паракортикальной зоны вследствие замещения

паренхимы соединительной тканью. В результате этого, замедляется ток лимфы через систему синусов лимфатического узла [9].

В другом исследовании на крысах линии Fischer F344 возрастом 12-37 месяцев, количество клеток уменьшалось в корковом веществе лимфатических узлов, герминативных центров в лимфатических узелках, растяжение мозговых синусов. Соотношение коркового вещества к мозговому уменьшалось, увеличивалось количество фибробластов в этих зонах [14].

При исследовании клеток стромы лимфатических узлов установлено, что с возрастом количество фибробластических ретикулярных клеток и фолликулярных дендритных клеток уменьшается, изменяется их морфологическая картина, уменьшается продукция CXCL13 фолликулярными дендритными клетками – маркера активности герминативных центров лимфатических узелков, а также частота и амплитуда сокращений стенки лимфатических сосудов [5, 13, 15, 17, 18, 19, 20].

**Выводы.** Таким образом, собственные и литературные данные указывают на то, что с возрастом в лимфатических узлах человека, крыс и мышей происходят однонаправленные дегенеративно-дистрофические изменения, результатом которых является увеличение доли соединительной и жировой ткани и уменьшение лимфоидной. Эти изменения можно считать морфологическими признаками угнетения лимфоцитопоеза, гуморального и клеточного иммунитета в лимфатических узлах. При этом количество активно пролиферирующих лимфоцитов резко снижается как в корковом, так и в мозговом веществе.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Гунин А. Г. Гистология в схемах и таблицах: учебное пособие. М.: Практическая медицина, 2018. 224 с.
- Кузнецов С. Л., Мушкхамбаров Н. Н. Гистология, цитология и эмбриология. 3-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. 640 с.
- Саркисов Д. С., Перов Д. С. Микроскопическая техника. Москва: Медицина, 1996. 544 с.
- Aminova G. G., Mnikhovich M. V. Morphology and cytoarchitectonics of the popliteal lymph node in people of senile age // *Adv Gerontol.* 2018. 31 (5). P. 774-779.
- Becklund B. R., Purton J. F., Ramsey C., Favre S. "et al." The aged lymphoid tissue environment fails to support naïve T cell homeostasis // *Sci Rep.* 2016. 6. P. 30842.
- Castelo-Branco C., Soveral I. The immune system and aging: a review // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. 30 (1). P. 16-22.
- Erofeeva L. M., Mnikhovich M. V. Changes in the Structure and Cell Composition of Human Carinal Lymph Nodes during Aging // *Bull Exp Biol Med.* 2018. 165 (5). P. 702-706.
- Fulop T., Witkowski J. M., Pawelec G., Cohen A. A. "et al." On the immunological theory of aging // *Interdiscip Top Gerontol.* 2014. 39. P. 163-176.
- Gorchakova O. V., Gorchakov V. N. Structural and functional peculiarities of the of inguinal lymph nodes and lymph flow during aging // *Morfologija.* 2013. 144 (4). P. 25-29.
- Hadamitzky C., Spohr H., Debertin A. S., Guddat S. et al. Age-dependent histoarchitectural changes in human lymph nodes: an underestimated process with clinical relevance? // *J Anat.* 2010. 216 (5). P. 556-562.
- Kafeel H. A., Sathialakshmi V., Shaweez F. S. Histomorphometric Study of Axillary Lymph Nodes in Different Age Groups // *National Journal of Clinical Anatomy.* 2019. 08 (04). P. 136-141.
- Kaiserling K., Ruck P., Kaiserling E. Lipomatous atrophy of lymph nodes // *Lymphologie in Forschung und Praxis.* 2004. 8 (1). P. 11-21.
- Pan W., Suami H., Taylor G. I. Senile changes in human lymph nodes // *Lymphat Res Biol.* 2008. 6 (2). P. 77-83.
- Pahlavani M. A., Richardson A., Cheung H. T. Age-dependent changes of the mesenteric lymph node of Fischer F344 rats: morphological and histometric analysis // *Mech Ageing Dev.* 1987. 39 (2). P. 137-146.
- Richner J. M., Gmyrek G. B., Govero J., Yizheng Tu "et al." Age-dependent cell trafficking defects in draining lymph nodes impair adaptive immunity and control of West Nile virusinfection // *PLoS Pathog.* 2015. 11. P.
- Taniguchi I., Murakami G., Sato A., Fujiwara "et al." Lymph node hyalinization in elderly Japanese // *Histol Histopathol.* 2003. 18 (4). P. 1169-1180.
- Thompson H. L., Smithey M. J., Surh S. D., Nikolish-Zugich J. Functional and Homeostatic Impact of Age-Related Changes in Lymph Node Stroma // *Front Immunol.* 2017. 14;8. P. 706.
- Turner V. M., Mabbott N. A. Influence of ageing on the microarchitecture of the spleen and lymph nodes // *Biogerontology.* 2017. 18 (5). P. 723-738.
- Turner V. M., Mabbott N. A. Structural and functional changes to lymph nodes in ageing mice // *Immunology.* 2017. 151 (2). P. 239-247.
- Zolla V., Nizamutdinova I. T., Scharf B., Clement C. C. et al. Aging-related anatomical and biochemical changes in lymphatic collectors impair lymph transport, fluid homeostasis, and pathogen clearance // *Aging Cell.* 2015. 14. P. 582-594.

## Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: morozov\_v@bsu.edu.ru.

Тверской Алексей Владимирович, к. м. н., доцент, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Морозов Виталий Николаевич, к. м. н., доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Морозова Елена Николаевна, к. м. н., доцент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Тверская Анастасия Владимировна, к. м. н., доцент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Заболотная Светлана Владимировна, к. м. н., доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Яценко Евгений Александрович, к. м. н., доцент кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Ткаченко Олеся Олеговна, ассистент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.