

ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ ГОЛОГО ЗЕМЛЕКОПА

© 2019 г. Е. А. Горшкова^{1,2,3*}, Е. О. Губернаторова^{1,2}, А. Д. Медведовская¹,
М. Ю. Высоких³, С. Хольце⁴, Т. Б. Хильдебрандт⁴, М. С. Друцкая²,
С. А. Недоспасов^{1,2,3**}

E-mail: *gorshsama@gmail.com; **sergei.nedospasov@gmail.com

¹Кафедра иммунологии биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

²Лаборатория молекулярных механизмов иммунитета, Институт молекулярной биологии
им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия;

³Институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского МГУ, Москва, Россия;

⁴Отдел репродуктивной биологии, Институт зоологии и дикой природы
Ассоциации Лейбница, Берлин, Германия

Поступила: 08.12.2018. Принята: 22.01.2019

Голый землекоп (*Heterocephalus glaber*) — эусоциальный грызун известный благодаря своей необычно высокой продолжительности жизни. Биохимические признаки старения и болезни, ассоциированные с возрастом (рак, нейродегенеративные заболевания) у голых землекопов проявляются в меньшей степени, чем у других лабораторных грызунов. Иммунная система участвует в старении организма и регуляции канцерогенеза, однако ее строение и физиологические особенности иммунной системы у голого землекопа пока мало изучены. Нами выявлены следующие структурные отличия по сравнению с мышью: меньшее абсолютное количество иммунных клеток костного мозга и селезенки, малый размер лимфоидных фолликулов селезенки и лимфатических узлов, более высокая представленность миелоидных клеток на периферии. Эти результаты могут послужить основой для будущих исследований иммунитета голого землекопа, и его вклада в его долголетие.

Ключевые слова: голый землекоп, морфология иммунной системы, миелоидные клетки, модели старения

DOI: 10.31857/S102872210005015-1

Адрес: 119334, Москва, улица Вавилова, д. 32, Недоспасов Сергей Артурович. Тел.: +7(499)1352311.

E-mail: sergei.nedospasov@gmail.com

Авторы:

Горшкова Е. А., аспирант, кафедра иммунологии биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия; Лаборатория молекулярных механизмов иммунитета, Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия; Отдел молекулярной иммунологии, Институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского МГУ, Москва, Россия;

Губернаторова Е. О., аспирант, кафедра иммунологии биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия; Лаборатория молекулярных механизмов иммунитета, Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия;

Медведовская А. Д., студент, кафедра иммунологии биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

Высоких М. Ю., к.б.н., заведующий лабораторией молекулярных механизмов старения, Институт физико-хими-

ческой биологии им. А. Н. Белозерского МГУ, Москва, Россия;

Хольце С., научный сотрудник, отдел репродуктивной биологии, Институт зоологии и дикой природы Ассоциации Лейбница, Берлин, Германия;

Хильдебрандт Т. Б., профессор, заведующий отделом репродуктивной биологии, Институт зоологии и дикой природы Ассоциации Лейбница, Берлин, Германия;

Друцкая М. С., к.б.н., ведущий научный сотрудник, Лаборатория молекулярных механизмов иммунитета, Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия;

Недоспасов С. А., доктор биологических наук, профессор, академик, заведующий кафедрой иммунологии биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия; заведующий лабораторией молекулярных механизмов иммунитета, Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия; руководитель отдела молекулярной иммунологии, Институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского МГУ, Москва, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Голый землекоп (*Heterocephalus glaber*, Rupel, 1842) — вид подземных грызунов семейства *Bathyergidae*, распространенный в Восточной Африке (Кения, Сомали, Эфиопия, Джибути). Для голых землекопов характерна эусоциальность [1], то есть жизнь в колонии, где существует разделение на размножающихся и не размножающихся (рабочих) особей. Среди млекопитающих описано только два вида, обладающих подобным устройством общества: собственно, голый землекоп, и родственный ему вид — дамарский пескорой (*Fukomys damarensis*). В колониях присутствует одна фертильная самка (королева) и несколько фертильных самцов, которые на протяжении долгого времени поддерживают размер группы (60–300 особей в дикой природе). Описанная специфичность структуры популяции сказывается на генетическом разнообразии внутри колонии — изолированные популяции землекопов являются высоко инбредными [2]. Переход к подземному образу жизни способствовал уменьшению давления отбора, увеличению продолжительности жизни и снижению темпа эволюции. Вместе с этим, суровые условия дефицита кислорода, пищи и воды, высокие энергетические затраты на строительство тоннелей в твердом грунте, наряду с формирующейся эусоциальностью, привели к тому, что эффективный размер популяций стал небольшим, и, как следствие, в геноме закрепилось большее число несинонимичных замен по сравнению с родственными видами наземных грызунов [3]. Другими словами, благодаря эволюции в экстремальных условиях, голые землекопы приобрели множество удивительных признаков.

При секвенировании генома голого землекопа были открыты мутации, ассоциированные с необычными чертами физиологии данного вида. Например, нехарактерную для млекопитающих пойкилотермию связывают с мутациями в гене термогенина (*UCP1*), отвечающего за несократительный термогенез (non-shivering thermogenesis, NST). Замены в нуклеотидной последовательности гена *UCP1* могут приводить к снижению способности термогенина переносить протоны, а также к худшему связыванию регулирующих белок молекул — пуриновых оснований и жирных кислот [4]. Различные компоненты клеточного метаболизма голых землекопов обогащены специфическими молекулярными вариациями белков: системы репарации ДНК [5] и стабилизации трансляции [6],

ареста клеточного цикла [7, 8], и клеточного дыхания [9]. Интересно, что гены, ассоциированные с иммунной функцией, также несут следы положительного эволюционного отбора [3].

Таким образом, широкая представленность специфических адаптаций молекулярных процессов голого землекопа дает основания полагать, что иммунная система этих животных может также обладать уникальными для млекопитающих свойствами. Поскольку исследования, посвященные проблеме функционирования иммунной системы голых землекопов, находятся на сегодняшний день в зачаточном состоянии, **целью работы** являлась первичная характеристика морфологии и клеточного состава лимфатической ткани голого землекопа и выявление потенциальных отличий от хорошо изученных лабораторных грызунов. Такие уникальные отличия могли бы выступить объектами для дальнейшего углубленного исследования адаптаций иммунной системы этих удивительных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные

В работе были использованы образцы от половозрелых рабочих особей голого землекопа возраста от 6 месяцев до 3-х лет, полученных из колоний Института зоологии и дикой природы Лейбница (Берлин, Германия), а также колонии института ФХБ им. А. Н. Белозерского МГУ. В качестве контроля была использована группа половозрелых мышей возраста 6–8 недель дикого типа линии C57B/6, полученных из питомника лабораторных животных «Пушино». Для оценки морфологии и клеточного состава использовали костный мозг, селезенки и пейеровы бляшки (ПБ) голого землекопа и мыши.

Гистология

Для получения гистологических срезов селезенки и пейеровых бляшек голого землекопа и мышей, ткани фиксировали нейтральным забуференным 10% формалином («BioVitrum», Россия), затем производили обезвоживание в изопропиловом спирте и заключали в парафин Paraplast («Leica», Германия). Срезы органов толщиной 5 мкм были подготовлены на микротоме Slee Cut 4055 («Slee Mainz», Германия) и окрашены гематоксилином и эозином (BioVitrum, Россия). Микрофотографии срезов были получены при помощи микроскопа Leica

DM4000 B LED («Leica», Германия). На изображениях при малом увеличении (25х) оценивали отношение площади фолликулов белой пульпы селезенки к площади селезенки в поле зрения при помощи программы ImageJ.

Выделение иммунных клеток и проточная цитофлуориметрия

Для выделения клеток, селезенки и пейеровы бляшки перетирали через ситечко с размером ячеек 70 мкм («Corning», США) в буфере PBS, содержащем 2% FBS («HyClone», США). Клетки костного мозга вымывали из костей бедра при помощи тонкой иглы (25G). Костный мозг и спленоциты осаждали и затем ресуспендировали в буфере ACK (1х) при температуре 37°C на 2 минуты для лизиса эритроцитов. Клетки подсчитывали при помощи автоматического счетчика Countess («Thermo Fisher», США). Суспензию клеток окрашивали антителами, позволяющими отделить мертвые клетки Fixable Viability Dye—eFluor 506 («eBioscience», США), а также анти-

телями к маркерам миелоидных клеток CD11b—Pe-Cy7 (клон M1/70 («eBioscience», США)) и CD14—APC (клон TM1 (house-made, DRFZ) для клеток голого землекопа и клон Sa14-2 («BioLegend», США) для мыши), для которых было показано кросс-специфическое распознавание поверхностных антигенов голого землекопа. Анализ данных проточной цитометрии проводили в приложении FlowJo («TreeStar», США). Статистический анализ результатов проводили в программе GraphPad Prism 6.0 при помощи t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия между группами при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичные лимфоидные органы голого землекопа

В ходе длительных наблюдений при вскрытии животных в колонии института зоологии и дикой природы Лейбница был установлен факт, что даже у молодых особей голого зем-

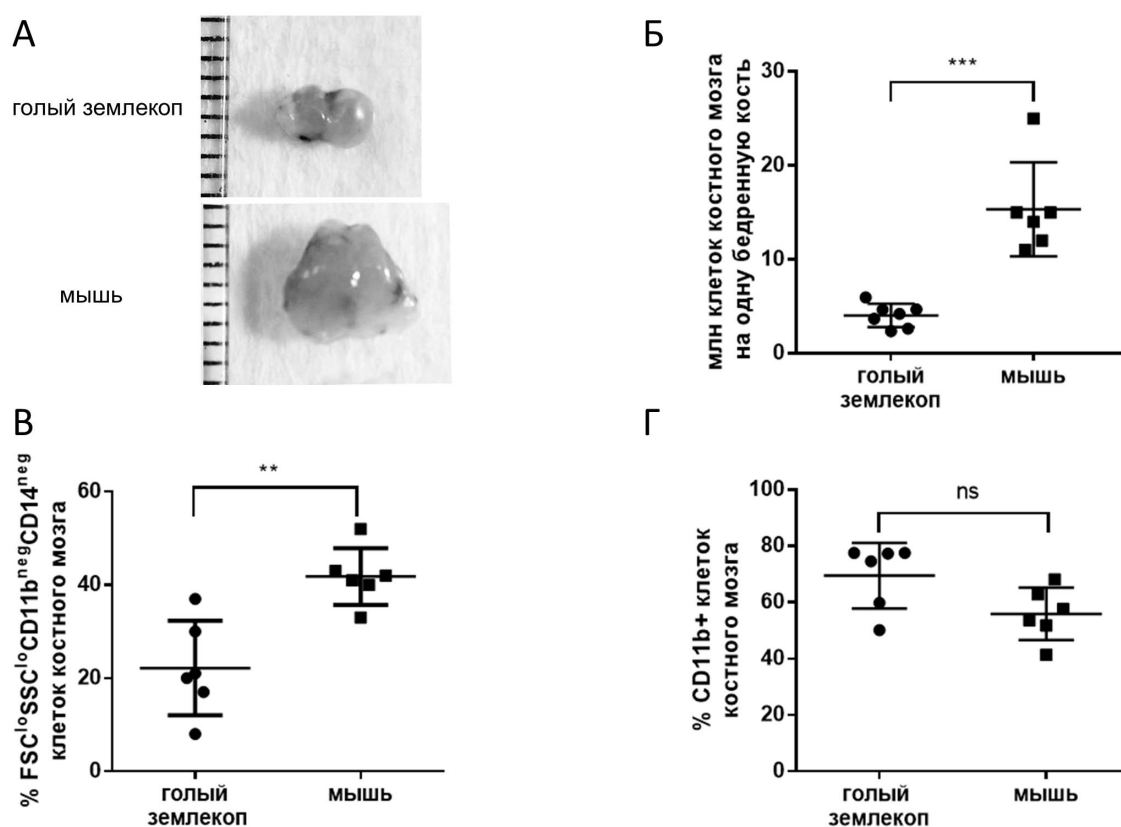


Рис. 1. Тимус и костный мозг голого землекопа содержат меньшее количество клеток по сравнению с мышью.

А — общий вид тимуса молодых голого землекопа и мыши; Б — количество клеток костного мозга при расчете на одну бедренную кость; В — доля смешанной популяции лимфоцитоподобных клеток костного мозга, отрицательных по маркерам Viability Dye, CD11b и CD14; Г — процент CD11b-положительных миелоидных клеток костного мозга. (**) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$.

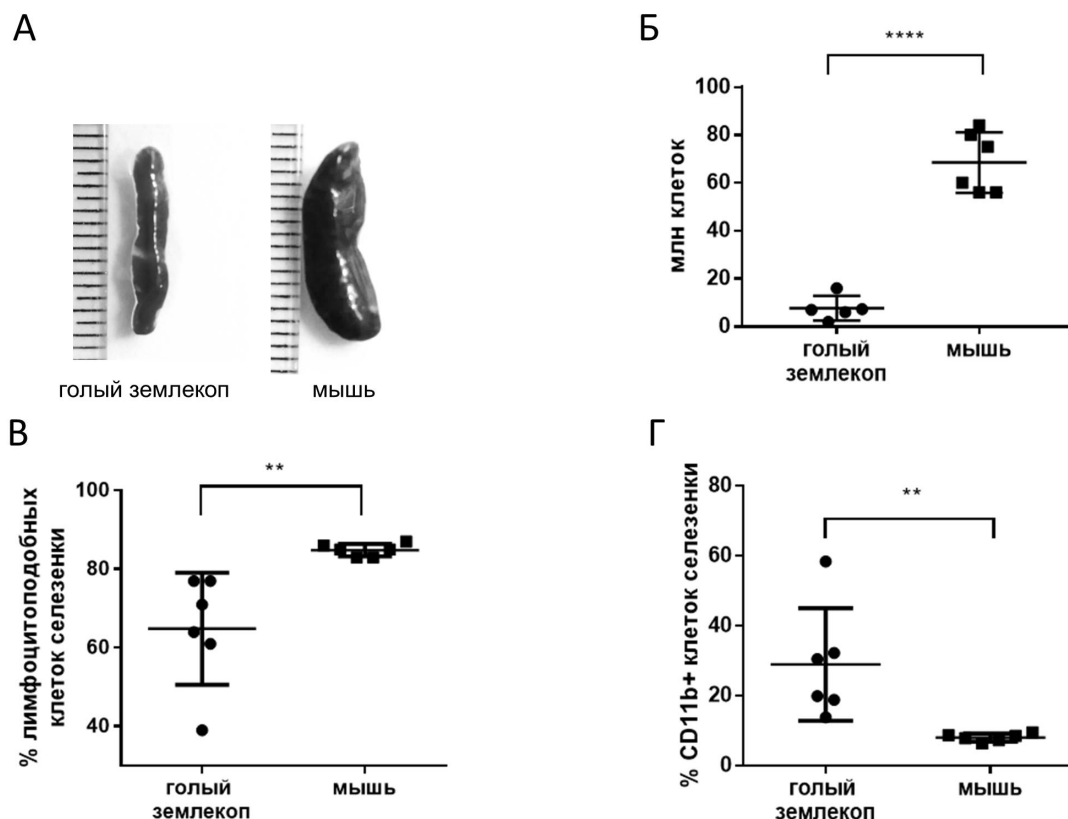


Рис. 2. Селезенка голого землекопа содержит меньшее абсолютное количество клеток относительно мыши за счет снижения доли лимфоцитоподобных клеток.

А – внешний вид органа; Б – абсолютное количество живых спленоцитов после лизиса эритроцитов; В – доля малых лимфоцитов селезенки, отрицательных по маркерам Viability Dye, CD11b и CD14; Г – доля живых CD11b-положительных клеток селезенки; (**) $p < 0,01$; (****) $p < 0,0001$.

копа тимус имеет небольшой размер по сравнению с тимусом мыши (рис. 1А).

Другой первичный лимфоидный орган, костный мозг, также отличался в количественном отношении от костного мозга мыши. Так, из двух бедренных (*femur*), двух больших берцовых (*tibia*) и двух плечевых костей (*humerus*) голого землекопа в совокупности удавалось получить только $15,3 \pm 4,7$ млн. клеток ($n=7$), в то время как стандартное количество клеток, которое удается извлечь из одной бедренной кости мыши составляет около 15–20 млн. Если предположить, что соотношение ткани костного мозга в полостях крупных костей конечностей голого землекопа соответствует значениям, наблюдаемым у мышей, то в пересчете на одну бедренную кость у голого землекопа наблюдается значительно меньшее количество клеток костного мозга (рис. 1Б). Цитометрический анализ популяций иммунных клеток ограничен набором антител, для которых ранее было установле-

но кросс-специфическое распознавание антигенов голого землекопа: CD11b и CD14. Так как данные маркеры позволяют выявить популяцию миелоидных клеток (в основном, макрофагов, нейтрофилов, моноцитов), смешанную популяцию предшественников и малых лимфоцитов (Т и В-клеток) определяли, как отрицательную по этим маркерам, а её границы уточняли по малому размеру и гранулярности в координатах прямого/бокового светорассеяния (FSC/SSC).

У голого землекопа определялось пониженное, по сравнению с мышью, содержание отрицательных по миелоидным маркерам клеток (рис. 1В). Однако частота миелоидных CD11b-положительных клеток в костном мозге голого землекопа не показала значимого различия между видами (рис. 1Г).

Вторичные лимфоидные органы голого землекопа

Одним из наиболее крупных иммунных органов голого землекопа является селезенка. По-

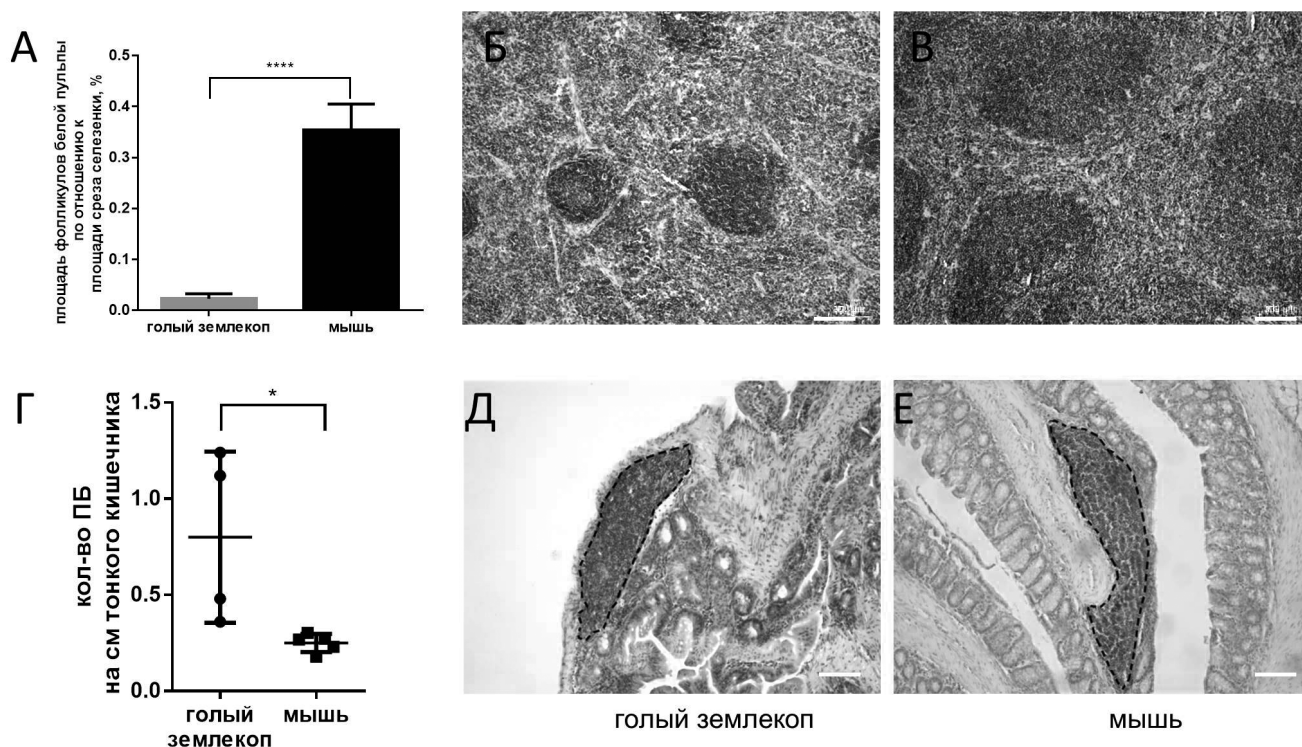


Рис. 3. Структура вторичной лимфоидной ткани голого землекопа — селезенки и пейеровых бляшек.

А — относительная площадь фолликулов белой пульпы, Б — структура белой пульпы селезенки голого землекопа; В — структура белой пульпы селезенки мыши; Г — относительное количество пейеровых бляшек на сантиметр тонкого кишечника у голого землекопа и мыши; Д — общий вид пейеровой бляшки голого землекопа; Е — общий вид пейеровой бляшки мыши, Масштабная шкала — 300 мкм, окрашивание гематоксилин-эозин. (*) $p < 0,05$; (****) $p < 0,0001$.

мимо визуально отличной от мыши морфологии, меньшей длины и толщины лентовидной селезенки голого землекопа (**рис. 2А**), мы также отметили меньшее абсолютное количество иммунных клеток селезенки после лизиса эритроцитов (**рис. 2Б**). Более точно, доля миелоидных CD11b-положительных клеток в селезенке голого землекопа выше, чем у мышей (**рис. 2Г**), а отрицательная по миелоидным маркерам, смешанная популяция лимфоцитоподобных клеток, напротив, представлена меньшим процентом (**рис. 2В**). Это наблюдение согласуется с данными гистологии: на срезах селезенки заметно, что у голого землекопа снижен относительный объем белой пульпы (**рис. 3А**). Строение белой пульпы также различается: у мыши В-клеточные фолликулы сливаются с параартериальными муфтами, а у голого землекопа — расположены разрозненно посреди красной пульпы (**рис. 3Б, 3В**).

Лимфатические узлы у голого землекопа, как правило, малы, что усложняет их поиск и вы-

деление для последующего цитофлуориметрического анализа. Напротив, лимфоидная ткань кишечника ярко выражена, причем размер и количество пейеровых бляшек у голого землекопа соответствуют таковым у лабораторных мышей. Поскольку длина тонкого кишечника у голого землекопа в несколько раз меньше, чем у мыши, плотность расположения пейеровых бляшек значительно выше (**рис. 3Г**). Интересно, что на поверхности слепой кишки, как у мыши, так и у землекопа находятся 1–2 крупные пейеровы бляшки. Гистологический анализ срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, не выявил отличий в структуре пейеровых бляшек грызунов (**рис. 3Д, 3Е**).

ОБСУЖДЕНИЕ

К настоящему моменту исследователи не пришли к единому мнению даже относительно базовых характеристик иммунной системы

голового землекопа, вероятно, из-за отсутствия методов экспериментальной индукции патологии у животных данного вида [10], а также ограниченного числа иммунологических реагентов, распознающих ткани голового землекопа. Гистопатологические данные, собранные на протяжении 15 лет в одной из крупнейших лабораторных колоний [11] указывают на то, что наиболее распространенной причиной спонтанной гибели являются травмы, нанесенные животными друг другу в результате борьбы за социальный статус в колонии, и их гнойно-септические осложнения, второе место занимают различные патологии почки [12].

В литературе сообщалось о двух случаях крайней чувствительности голового землекопа к вирусным инфекциям. В первом случае экспериментальное заражение рекомбинантным вирусом простого герпеса первого типа (HSV1), непатогенного для мыши, вызывало 100% гибель голых землекопов. Авторы отмечают, что динамика развития заболевания и гистопатологическая картина при летальной инфекции HSV1, наблюдаемая у голых землекопов, сходна с таковыми у людей с иммунодефицитом или находящихся на иммуносупрессивной терапии [13]. В другой работе описано случайное заражение колоний ротавирусом, приведшее к гибели более 60% рабочих особей, что в условиях дикой природы можно было бы приравнять к полному её исчезновению [14], при этом наиболее чувствительными к инфекции оказались животные с высоким коэффициентом инбредности [15]. Стоит отдельно отметить, что в результате эпизоотии погибли в основном рабочие особи, поддержание подчиненного социального статуса которых, по некоторым данным, регулируется глюкокортикоидами [16], и самцы с повышенным уровнем тестостерона, участвующие в размножении [17]. Известно, что как глюкокортикоидные гормоны, так и тестостерон обладают иммуносупрессивными свойствами [18]. Можно предположить, что редуцированность адаптивной ветви иммунитета, а также чувствительность к вирусным инфекциям, могут быть объяснены специфической гормональной композицией, поддерживающей социальную структуру колоний стабильной в течение длительного времени.

Похожие на наблюдаемые нами различия между голым землекопом и лабораторной мышью в размере селезенок и в количестве спленоцитов описаны также при сравнении лабораторных и диких мышей [19]. При меньшем

абсолютном количестве, доля Т-, В- и миелоидных клеток в селезенке диких мышей выше, и содержит пропорционально большее количество активированных популяций. Из этого можно сделать вывод, что полноценный, эффективно противостоящий широкому спектру патогенов иммунитет, как в случае диких мышей, обеспечивается за счет меньшего абсолютного количества клеток и их высокой активации. Сходные с нашими наблюдения касательно морфологии селезенки голового землекопа были сделаны в работе *Cheng et al* [20]. Кроме того, макрофаги костного мозга в первичной культуре также показали более высокую способность к фагоцитозу и продукции TNF в ответ на стимуляцию липополисахаридом, чем у мыши. Возможно, высокая активность макрофагов и их пропорционально большее количество в селезенке голового землекопа позволяет эффективно улавливать антигены из крови, и, таким образом компенсировать относительно низкую представленность компонентов адаптивного иммунитета.

Интересно, что на фоне снижения доли лимфоидных клеток в костном мозге голового землекопа, пейеровы бляшки этих грызунов выражены очень ярко. Можно предположить, что пейеровы бляшки играют исключительную роль в онтогенезе иммунной системы вида. Так, например, у некоторых животных (коровы, овцы) лимфоидная ткань кишечника выступает в качестве первичного органа развития В-клеток [21]. С другой стороны, выраженность лимфоидной ткани кишечника у голового землекопа может свидетельствовать о её важности в контроле микрофлоры. Наиболее крупным отделом кишечника голового землекопа является слепая кишка (*sesum*), занимающая около 8% массы тела и обеспечивающая до 60% энергетических потребностей животного, за счет микробного производства жирных кислот [22]. Показано, что помимо непатогенной флоры, в основном представленной группой *Bacteroides*, в композиции микрофлоры слепой кишки присутствует также патогенная бактерия *Treponema*, участвующая в ферментации пищи [23]. Таким образом, развитая лимфоидная ткань кишечника голового землекопа могла возникнуть как адаптация, позволяющая осуществлять регуляцию обильной микрофлоры, выполняющей важнейшую метаболическую функцию в организме голового землекопа.

Таким образом, в морфологии иммунных органов между голым землекопом и мышью наблюдаются явные отличия: так, селезенка, яв-

ляясь одним из наиболее крупных иммунных органов у голого землекопа, содержит на порядок меньшее количество клеток по сравнению с мышью. Вместе с этим, тимус и лимфатические узлы голого землекопа значительно редуцированы в размере, что может свидетельствовать о преобладании врожденного иммунитета над адаптивным у этих животных. Решающую роль в дальнейшем изучении иммунной системы голого землекопа будет играть получение или идентификация новых специфических антител, которые позволят точнее определять различные популяции иммунных клеток.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят В. П. Скулачева за стимуляцию интереса к изучению голого землекопа, Ю. В. Шебзухова и А. А. Круглова за предоставление кросс-специфических антител против CD14 человека (клон ТМ1), а также О. А. Аверину за помощь при некропсии животных. Работа поддержана грантом РФФ 14-50-00029 и грантом РФФИ 17-04-02112.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Jarvis J. U.* Eusociality in a mammal: cooperative breeding in naked mole-rat colonies. *Science* 1981, 212(4494), 571–573.
2. *Reeve H. K., Westneat D. F., Noon W. A., Sherman P. W., Aquadro C. F.* DNA “fingerprinting” reveals high levels of inbreeding in colonies of the eusocial naked mole-rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990, 87(7), 2496–2500.
3. *Du K., Yang L., He S.* Phylogenomic analyses reveal a molecular signature linked to subterranean adaptation in rodents. *BMC Evol Biol*, 2015. 15: p. 287.
4. *Kim E. B., Fang X., Fushan A. A., Huang Z., Lobanov A. V., Han L., Marino S. M., Sun X., Turanov A. A., Yang P., Yim S. H., Zhao X., Kasaikina M. V., Stoletzki N., Peng C., Polak P., Xiong Z., Kiezun A., Zhu Y., Chen Y., Kryukov G. V., Zhang Q., Peshkin L., Yang L., Brown R. T., Buffenstein R., Wang B., Han C., Li Q., Chen L., Zhao W., Sunyaev Sh. R., Park T. J., Zhang G., Wang J., Gladyshev V. N.* Genome sequencing reveals insights into physiology and longevity of the naked mole rat. *Nature* 2011, 479(7372), 223–227. DOI:10.1038/nature10533.
5. *Evdokimov A., Kutuzov M., Petruseva I., Lukjanchikova N., Kashina E., Kolova E., Zemerova T., Romanenko S., Perelman P., Prokopov D., Seluanov A., Gorbunova V., Graphodatsky A., Trifonov V., Khodyreva S., Lavrik O.* Naked mole rat cells display more efficient excision repair than mouse cells. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(6), 1454–1473; doi:10.18632/aging.101482
6. *Azpurua J., Ke Z., Chen I. X., Zhang Q., Ermolenko D. N., Zhang Z. D., Gorbunova V., Seluanov A.* Naked mole-rat has increased translational fidelity compared with the mouse, as well as a unique 28S ribosomal RNA cleavage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013, 110(43), 17350–17355. DOI:10.1073/pnas.1313473110.
7. *Tian X., Azpurua J., Hine C., Vaidya A., Myakishev-Rempel M., Abulaeva J., Mao Z., Nevo E., Gorbunova V., Seluanov A.* High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat. *Nature* 2013, 499(7458), 346–349.
8. *Tian X., Azpurua J., Ke Z. H., Augereau A., Zhang Z. D. D., Vijj J., Gladyshev V. N., Gorbunova V., Seluanov A.* INK4 locus of the tumor-resistant rodent, the naked mole rat, expresses a functional p15/p16 hybrid isoform. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015, 112(4), 1053–1058.
9. *Park T. J., Reznick J., Peterson B. L., Blass G., Omerbasic D., Bennett N. C., Kuich P. H. J. L., Zasada C., Browe B. M., Hamann W., Applegate D. T., Radke M. H., Kosten T., Lutermann H., Gavaghan V., Eigenbrod O., Begay V., Amoroso V. G., Govind V., Minshall R. D., Smith E. S. J., Larson J., Gotthardt M., Kempa S., Lewin G. R.* Fructose-driven glycolysis supports anoxia resistance in the naked mole-rat. *Science* 2017, 356(6335), 307–311.
10. *Manskikh V. N., Averina O. A., Nikiforova A. I.* Spontaneous and Experimentally Induced Pathologies in the Naked Mole Rat (*Heterocephalus glaber*). *Biochemistry (Mosc)* 2017, 82(12), 1504–1512.
11. *Delaney M. A., Nagy L., Kinsel M. J., Treuting P. M.* Spontaneous histologic lesions of the adult naked mole rat (*Heterocephalus glaber*): a retrospective survey of lesions in a zoo population. *Vet. Pathol.* 2013, 50(4), 607–621.
12. *Delaney M. A., Kinsel M. J., Treuting P. M.* Renal Pathology in a Nontraditional Aging Model: The Naked Mole-Rat (*Heterocephalus glaber*). *Vet Pathol*, 2016, 53(2), 493–503.
13. *Artwohl J., Ball-Kell S., Valyi-Nagy T., Wilson S. P., Lu Y., Park T. J.* Extreme susceptibility of African naked mole rats (*Heterocephalus glaber*) to experimental infection with herpes simplex virus type 1. *Comp Med*, 2009, 59(1), 83–90.
14. *Ross-Gillespie A., O’Riain M. J., Keller L. F.* Viral epizootic reveals inbreeding depression in a habitually inbreeding mammal. *Evolution* 2007, 61(9), 2268–2273.
15. *Ingram C. M., Troendle N. J., Gill C. A., Braude S., Honeycutt R. L.* Challenging the inbreeding hypothesis in a eusocial mammal: population genetics of the naked mole-rat, *Heterocephalus glaber*. *Mol Ecol*, 2015, 24(19), 4848–4865.
16. *Bens M., Szafranski K., Holtze S., Sahm A., Groth M., Kestler H. A., Hildebrandt T. B., Platzer M.* Naked mole-rat transcriptome signatures of socially suppressed sexual maturation and links of reproduction to aging. *BMC Biology* 2018, 16(1), 77. Naked mole-rat transcriptome signatures of socially suppressed sexual maturation and links of reproduction to aging. doi.org/10.1186/s12915-018-0546-z
17. *Swift-Gallant A., Mo K., Peragineet D., Monks D. A., Holmes M. M.* Removal of reproductive suppression reveals latent sex differences in brain steroid hormone receptors in naked mole-rats, *Heterocephalus glaber*. *Biol Sex Differ*, 2015, 6, 31.

18. Taneja V. Sex Hormones Determine Immune Response. *Front Immunol.*, 2018, 9, 1931.
19. Abolins S., King E. C., Lazarou L., Weldon L., Hughes L., Drescher P., Raynes J. G., Hafalla J. C. R., Viney M. E., Riley E. M. The comparative immunology of wild and laboratory mice, *Mus musculus domesticus*. *Nat Commun*, 2017, 8, 14811.
20. Cheng J., Yuan Z., Yang W., Xu C., Cong W., Lin L., Zhao S., Sun W., Bai X., Cui S. Comparative study of macrophages in naked mole rats and ICR mice. *Oncotarget* 2017, 8(57), 96924–96934.
21. Yasuda M., Jenne C. N., Kennedy L. J., Reynolds J. D. The sheep and cattle Peyer's patch as a site of B-cell development. *Vet. Res.* 2006, 37(3), 401–415.
22. Suckow M., Stevens K., Wilson R. The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents. American College of Laboratory Animal Medicine. 2012: Academic Press.
23. Cong W., Xing J., Feng Y., Wang J., Fu R., Yue B., He Z., Lin L., Yang W., Cheng J., Sun W., Cui S. The microbiota in the intestinal and respiratory tracts of naked mole-rats revealed by high-throughput sequencing. *BMC Microbiol.* 2018, 18(1), 89.

ABOUT THE NAKED MOLE RAT LYMPHOID TISSUES

© 2019 E. A. Gorshkova^{1,2,3*}, E. O. Gubernatorova^{1,2}, A. D. Medvedovskaya¹,
M. Yu. Vyssokikh³, S. Holtze⁴, T. B. Hildebrandt⁴, M. S. Drutskaya²,
S. A. Nedospasov^{1,2,3**}

*E-mail: *gorshsama@gmail.com; **sergei.nedospasov@gmail.com*

¹Department of Immunology, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

³Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

⁴Department of Reproduction Management, Leibniz-Institute for Zoo and Wildlife Research, Berlin, Germany

Received: 08.12.2018. **Accepted:** 22.01.2019

The naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*) is an eusocial rodent living underground, known for its unusually high life expectancy. Biochemical markers of age associated diseases (cancer, neurodegenerative diseases) in naked mole-rat are less pronounced than in other laboratory rodents. The immune system is involved in the aging and carcinogenesis regulation, however, the immune system in the naked mole-rats is yet not investigated well. We found that the immune system of naked mole-rats has structural differences compared to a mouse immune system: a smaller number of the bone marrow cells and splenocytes, the small size of the lymphoid follicles of the spleen and lymph nodes, a higher proportion of myeloid cells in the periphery. Taken together, these data provide a basis for studying the fundamental immunity patterns of the naked mole rat, and their contribution to the extraordinary longevity.

Key words: naked mole rat, immunomorphology, myeloid cells, model of healthy aging

Authors:

Gorshkova E. A., ☒ PhD student, Department of Immunology, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. **E-mail:** gorshsama@gmail.com;

Gubernatorova E. O., PhD student, Department of Immunology, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

Medvedovskaya A. D., student, Department of Immunology, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

Vyssokikh M. Yu., PhD (Biology), head of laboratory, Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

Holtze S., scientist, Department of Reproduction Management, Leibniz-Institute for Zoo and Wildlife Research, Berlin, Germany;

Hildebrandt T. B., Professor, head of Reproduction Management Department, Leibniz-Institute for Zoo and Wildlife Research, Berlin, Germany;

Drutskaya M. S., PhD (Biology), leading researcher, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

Nedospasov S. A., ☒ MD (Biology), Professor, academician, head of Department of Immunology, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; head of laboratory, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; head of laboratory, Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

119334, Russia, Moscow, Vavilova str., 32. Phone: +7(499)1352311. **E-mail:** sergei.nedospasov@gmail.com