

УДК: 611: 616.438 : 612.017.1

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТИМУСА, КАК ЦЕНТРАЛЬНОГО ОРГАНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ (обзор)

Нуралиев Н.А.¹, Игамова О.К.²

¹Бухарский государственный медицинский институт,

²Ургенчский государственный университет

ХУЛОСА

Мақолада одам ва лаборатория ҳайвонлари тимусининг иммунологик ва морфологик жиҳатларини ўрганиши бўйича клиник-экспериментал тадқиқотларнинг адабиётлар шарҳи келтирилган, улар орасидаги ўхшаш томонлар ва турларининг фарқлари баён этилган ҳамда тимус инволюциясининг ёшга боғлиқ хусусиятлари тавсифланган. Қўлланилган замонавий тадқиқот усуллари организм иммун тизимининг марказий аъзоси сифатида тимусни ўрганишнинг баъзи иммуноморфологик жиҳатларини ҳужайра даражасида тасвирлаш имконини берган.

Калит сўзлар: одам ва сутемизувчилар тимуси, тимус гормонлари, иммуноморфология, тимус инволюцияси.

Огромной загадкой биологии, медицины и иммунологии является вилочковая железа (тимус) и он обращал внимание исследователей на протяжении четырех и более веков. Только в XX веке определилось отношение ученых к данному органу как генератору и регулятору иммунных реакций, участнику производства многих популяций иммунокомпетентных клеток иммунной системы [12,18,23,31].

Тимус и в настоящее время рассматривается как производное иммунной системы организма и, как ее центральный орган. Инфекционные болезни, системные аутоиммунные и онкологические заболевания, проблема тканевой несовместимости определяют продолжительность жизни человека и поэтому понятен научный интерес к теме изучения функций иммунной системы и ее центрального органа - тимуса [19,27,32].

Тимус в переводе с греческого означает «жизненная сила», так, как этот орган обеспечивает омолаживание всего организма. Известно, что тимус не только дифференцирует лимфоциты, но и вырабатывает тимические гормоны, которые активизируют работу иммунной системы, улучшает регенерацию кожи, способствуют быстрому восстановлению клеток [1].

На протяжении длительного периода онтогенеза иммунитета переживает ряд критических этапов, которые необходимо учитывать при оценке состояния естественных защитных сил организма [10].

Тимус - жизненно важный орган иммунной системы, играющий важнейшую роль в развитии и созревании тимоцитов. Атрофия тимуса происходит с возрастом (физиологическая атрофия тимуса) или в

SUMMARY

The article provides a literary review of clinical and experimental researches on the study of immunological and morphological aspects of the thymus of humans and laboratory animals, presents the similarities and typical differences between them, and describes the age-related features of thymic involution. The used modern research methods have made it possible to describe at the cellular level some immunomorphological aspects of the study of the thymus as the central organ of the organism's immune system.

Keywords: human and mammalian thymus, thymic hormones, immunomorphology, thymic involution.

результате вирусной, бактериальной, паразитарной или грибковой инфекции (патологическая атрофия тимуса). Атрофия тимической ткани напрямую приводит к потере тимоцитов и/или разрушению архитектуры тимической ткани, а косвенно - к уменьшению количества наивных Т-клеток и ограничению разнообразия Т-клеточных рецепторов. [12] Таким образом, важно распознать причины и механизмы, вызывающие атрофию тимической ткани. В этом обзоре мы освещаем современные достижения в области инфекционно-ассоциированной патогенной атрофии тимической ткани и обсуждаем ее возможные механизмы. Кроме того, мы обсуждаем, могут ли внеклеточные везикулы/экзосомы быть потенциальными переносчиками патогенных веществ в тимус, а также потенциальные препараты для лечения атрофии тимуса. [5,7]

Тимус - главный лимфоидный орган человеческого организма. Он расположен перед дугой аорты и левой брахиоцефальной веной. Он служит местом созревания Т-клеток. Паренхима тимуса окружена тимической капсулой, которая вдаётся в паренхиму, образуя лобулярную перегородку, и разделяет паренхиму на дольки. Паренхима тимуса состоит из коры и медуллы, которые разделены кортико-медулярным соединением (КМС) [1]. Кора построена из тимических эпителиальных клеток (ТЕС), которые являются ее каркасом, и тимоцитов, заполняющих межтканевое пространство. Медулла состоит из тимических эпителиальных клеток, одиночных позитивных (SP) тимоцитов и макрофагов. Когда общие лимфоидные предшественники, происходящие из

костного мозга, мигрируют в тимическую кору по сосудам, они завершают экспрессию перестроенных Т-клеточных рецепторов (TCR) во внешней коре и меняют свой фенотип с двойных отрицательных (DN) тимоцитов на двойные положительные (DP) тимоциты, то есть с CD4-CD8- на CD4+CD8+ тимоциты. Положительный и отрицательный отбор - два важнейших процесса для дальнейшего развития DP-timoцитов. Положительный отбор очищает тимоциты ДП, которые не могут связываться с пептидом МНС, а отрицательный отбор вызывает апоптоз в тимоцитах, которые экспрессируют самореактивные TCR (2). После прохождения процесса позитивной селекции во внутренней коре и негативной селекции в медулле, тимоциты DP превращаются в одиночные позитивные тимоциты с самотолерантностью, то есть в CD4+CD8- или CD4-CD8+ тимоциты. Затем SP-timoциты выводятся из тимуса в Т-клеточные зоны периферических лимфоидных тканей. В целом, тимус выполняет эти основные функции, которые необходимы для обновления периферических Т-клеток [1, 3, 12].

Возрастная атрофия тимической ткани приводит к снижению количества наивных Т-лимфоцитов, за которым следует ряд иммунных последствий, упомянутых выше [10]. Эта серия возрастных изменений, влияющих на иммунную систему, определяется как иммуносенситивность [15], основными чертами которой являются дефектные иммунные реакции, усиление системного воспаления [16] и повышенная восприимчивость к раку [17]. Возрастная атрофия тимической железы характеризуется увеличением периваскулярного пространства, например, адипоцитов и стромы. При этом эпителиальное пространство тимуса для тимопоэза сокращается до менее чем 10 % тимической паренхимы к 70 годам [10]. Аналогично, при инфекционных заболеваниях острая и хроническая инфекция провоцирует изменения в воспалении и супрессивных путях, которые влияют на функции и целостность многих тканей. Обычно наблюдается истощение тимоцитов, особенно кортикальных лимфоцитов, имеющих фенотип двойного позитива [18].

Для объяснения возрастной атрофии тимической ткани были предложены различные механизмы, включая старение предшественников лимфоцитов, дефекты в экспрессии гена TCR и изменения в микроокружении тимической ткани [10,19,20]. Однако лишь немногие научные исследования посвящены механизму инфекции, связанной с атрофией тимической ткани.

Тимус полностью развивается до рождения, а через год после рождения количество тимических эпителиальных клеток (TECs) начинает уменьшаться в процессе, называемом инволюцией тимуса, когда большие участки железы, населенные тимоцитами, замещаются жировой тканью. Тимус теряет клеточность и организацию в процессе старения быстрее, чем другие ткани, и не может быть обращен вспять.

[3] Предполагаемый механизм инволюции тимуса у человека - половое созревание, когда увеличивается выработка половых гормонов. Это ускоряет уменьшение количества тимоцитов со скоростью 3-5% в год. [4] С возрастом происходит потеря наивных Т-клеток и увеличение Т-клеток памяти. Также снижается разнообразие репертуара Т-клеток. Соответственно, эти изменения приводят к повышению риска заражения инфекциями и неспособности удалить самореактивные Т-клетки.[3]

Кроме того, по мере старения в деятельности Т-клеток наблюдаются функциональные дефекты. Исследования показали, что у пожилых мышей снижается экспрессия маркеров CD3, CD28 и CD27, что может приводить к нарушениям в их стимуляции. Кроме того, ослабляется JAK-STAT-путь, который важен для передачи сигнала для производства цитокинов и пролиферации Т-клеток. [5].

Важность тимуса еще больше подчеркивается, поскольку его отсутствие или нарушение работы приводит к тяжелым заболеваниям, связанным с иммунодефицитом и аутоиммунитетом. При генетических заболеваниях, таких как синдром Ди Джорджа, делеция на хромосоме 22 приводит к тому, что тимус не развивается. У пациентов, по сути, отсутствует адаптивная иммунная система, что приводит к оппортунистическим инфекциям, вызванным различными патогенами. [6, 7].

Измененная архитектура тимуса связана с различными заболеваниями. Например, тимомы - это опухоли, происходящие из эпителиальных клеток тимуса. Большинство этих эпителиальных клеток не способны экспрессировать AIRE, который помогает экспрессировать тканеспецифические антигены (TSA), необходимые для отбора рабочих Т-клеток и удаления самореактивных. Это может способствовать развитию таких аутоиммунных заболеваний, как миастения гравис, которая встречается примерно у 20 % пациентов. [8] У пациентов часто обнаруживаются аутоантитела против интерлейкинов и интерферонов, что препятствует поляризации наивных Т-клеток. Дальнейшие нарушения включают неспособность производить Т-регуляторные клетки Foxp3.

Структурные дефекты, такие как атрофия тимической ткани, приводят к выбросу аутореактивных Т-клеток, которые способны инфильтрировать нелимфоидные ткани и ассоциируются с повышением продукции TNF α и IL-6, вызывая системное воспаление. [5,6,9].

Помимо различных заболеваний, вызывающих дисфункцию тимуса, который очень чувствителен к повреждениям, которые могут быть вызваны вирусными и бактериальными инфекциями, такими как бактериальный липополисахарид и ВИЧ. [10, 11] Режимы кондиционирования при таких видах терапии, как трансплантация костного мозга, а также радиотерапия и химиотерапия могут повредить тимус. [12] Другие факторы, такие как стрессоры окружаю-

щей среды (т.е. глюкокортикоиды, гормоны, воспалительные цитокины и иммуносупрессивные агенты), могут снизить клеточность и количество тимоцитов. [13, 14] У новорожденных детей тимус часто удаляют (тимэктомия) для лучшего доступа к сердцу, что приводит к их восприимчивости к различным инфекциям. [14]

Петренко В.М. [22] подчеркивает, что тимус может быть отнесен к нейроэндокринной системе, поскольку эпителиальные клетки железы вырабатывают вещества. Этот орган вырабатывает до 40 видов биологически активных веществ, подразделяемых на цитокины (интерферон гамма (INF- γ), фактор некроза опухоли (TNF), фактор, стимулирующий колонию гранулоцитов), которые действуют как гормоны тимуса - тимозин, тимулин, тимостимулин. Идентичные результаты получены и Yan F. et al. [38].

Приведены данные о взаимодействии нейроэндокринной системы и тимуса, осуществляемом через нейроэндокринно-иммунные адаптивные системы организма. Присутствие адренергических и пептидергических нервов в тимусе создает условия для воздействия продуцируемых ими нейропептидов. Последние активируют рецепторы на тимических клетках, влияя на основные процессы в тимусе, включая созревание Т-лимфоцитов, продукцию цитокинов, гормонов и пептидов. Продуцируемые тимусом пептиды и/или контролируемые ими цитокины проникают в мозг, влияя на функции нейронов, что создает основу для поведенческих изменений и поддержания гомеостаза в ответ на инфекцию. При старении организма, а также ряде заболеваний показаны нарушения взаимодействий процессов в тимусе и центральной нервной системе [28].

С помощью иммуногистохимических, гистологических и морфометрических методов установлено, что возрастные преобразования тканевой структуры тимуса характеризуются развитием волокнистой соединительной и жировой ткани в корковых септах, что приводит к фрагментации коркового вещества, а затем к отделению фрагментов коры и медуллы [5,15].

Наибольшее прогрессирование инволюционных процессов в тимусе наблюдается во втором зрелом возрастном периоде человека от 36 до 60 лет. У людей пожилого и старческого возраста сохраняются островки паренхимы без дифференцировки на кору и медуллу, окруженные жировой тканью. В процессе возрастной инволюции уменьшается содержание лимфоцитов, снижается их митотическая активность, уменьшается доля клеток, способных к пролиферации в коре и продолговатом мозге. Это связано как с отсутствием притока костномозговых предшественников в тимус, так и с уменьшением количества эпителиальных ретикулярных клеток, создающих микросреду для Т-лимфоцитов. Возрастные изменения сопровождаются снижением количества тимических телец, среди которых увеличивается доля зрелых форм; тимические тельца в тимусе пожилых людей

не обнаруживаются. Скорость возрастной инволюции этого органа носит индивидуальный характер и варьирует в широких пределах, что согласуется с продолжительностью жизни людей [9].

Галеева Е.Н. [5,6] в своей работе использовала секционный материал от 100 плодов человека, полученных путем искусственного прерывания беременности в возрасте от 16 до 22 недель гестации. Для количественной оценки скелетотопии тимуса изучали расстояние от центра тела позвонка исследуемого уровня до края задней поверхности тимических долек, расстояние от центра тела позвонка исследуемого уровня до края передней поверхности тимических долек, расстояние от манубрия и тела грудины до края задней поверхности тимических долек, расстояние от манубрия и тела грудины до края передней поверхности долек тимуса, продольный размер шейной и грудной долек тимуса, поперечный размер долек тимуса, толщина (передне-задний размер) долек тимуса, проведенные от уровня нижнего края ThII-III до ThV. Отмечены особенности скелетотопии тимуса.

В других источниках представлены результаты морфологического исследования долей тимуса человека и белой беспородной крысы в постнатальном онтогенезе с использованием долей тимуса 53 человек и 71 крысы. Установлено, что в постнатальном онтогенезе в строении тимуса человека и белой беспородной крысы прослеживаются общие черты и видовые различия. Эти различия проявлялись в различной топографии долей: взаиморасположение долей, положение нижнего полюса, контакт долей с грудиной. Полученные данные могут быть учтены при моделировании экспериментальных исследований на белых беспородных крысах [21].

Евстропов В.М. [8] изучал у морских свинок различного возраста (1-группа 3-4 недели, 2-группа 3 месяца). клетки тимуса некоторых субклассов, имеющих иммунологическое значение. Изучалось содержание в тимусе тимоцитов с рецепторами к агглютинирующему арахису (PNA+-клетки); E-ПОК с эритроцитами кролика; EAC-ПОК в розеткообразовании с эритроцитами кролика, покрытых антителами и комплементом; T μ -timoцитов розеткообразовани-ем с эритроцитами быка (EA-PO), нагруженными IgM-фракцией специфических антител, а также T γ клеток розеткообразовани-ем с эритроцитами быка, нагруженными IgG-фракцией специфических анти-тел. Показано, что для характеристики возрастных различий тимуса морской свинки могут применяться методы определения в тимусе клеток различных субклассов, имеющих иммунологическое значение, в частности T γ -клеток и PNA+-клеток.[8]

У представителей четырех классов наземных позвоночных (Amphibia, Reptilia, Aves, Mammalia, включая человека) изучен ряд макро- и микроморфологических параметров тимуса: индекс массы тимуса, корково-мозговой индекс, индекс длины, ширины

и толщины долей тимуса, относительная площадь кровеносного русла, количество и размеры тимусных телец, количество тимоцитов коры и мозгового вещества. Установлена степень влияния каждого морфологического показателя на морфологическую структуру тимуса в целом. Выявлено, что повышение емкости энергетического обмена и развитие теплокровности оказывает наиболее существенное влияние на морфологию тимуса позвоночных животных и человека. Показано, что по изученным морфологическим параметрам тимус человека отличается от данного органа позвоночных животных, обитающих в естественной экологически чистой среде, что связано с влиянием на здоровье человека экстремальных условий антропогенного характера [16].

Тимус реагирует на разные экологические, стрессовые, экстремальные и бальнеологические факторы изменением структур и клеточных популяций. От состояния и активности тимуса зависит выраженность защитных реакций организма [23, 24, 34].

Дисфункция тимуса приводит к нарушениям защитных механизмов организма, но гиперактивация может запустить аутоиммунные и пролиферативные процессы. Адекватное функционирование тимуса в детском возрасте обеспечивает развитие иммунной системы, способной к борьбе с инфекциями. Размеры тимуса значительно варьируют в течение жизни и до настоящего времени неправильная интерпретация его состояния ведет к неоправданным открытым биопсиям и тимэктомиям [12, 39].

Установлено, что длительное пребывание крыс в условиях повышенной температуры окружающей среды приводит к достоверному уменьшению органомерических показателей тимуса. Проведенное морфометрическое исследование указывает на уменьшение площади долек тимуса и возрастание площади стромального компонента в сравнении с контролем. Кортиковое вещество характеризуется разрежением поля зрения за счет уменьшения лимфоцитов, снижением их митотической активности, растет концентрация деструктивных клеток и макрофагов. В мозговом веществе увеличивается количество телец Гассала. Эти признаки свидетельствуют о функциональном истощении тимуса крыс, подвергавшихся экстремальному повышенному температурному режиму [2].

Бобрышева И.В., Кашенко С.А. [3] проводили морфометрическое исследование тимуса белых беспородных крыс 3 возрастных периодов: полового созревания, репродуктивного и периода выраженных старческих изменений, которым вводили иммуносупрессор циклофосфан. Показано, что введение циклофосфана вызывает однонаправленные негативные изменения морфометрических показателей тимуса у крыс всех возрастных периодов на 1-30 сутки наблюдения. У животных репродуктивного периода, а также периода выраженных старческих изменений в условиях воздействия на организм цитостатика воз-

растает интенсивность инволютивных процессов.

В связи с огромной важностью тимуса были предложены определенные терапевтические средства для восстановления нарушенной функции тимуса. Такие соединения, как гормоны роста, инсулиновый фактор роста (IGF), многочисленные интерлейкины и кератиноцитарный фактор роста (KGF), как сообщается, увеличивают тимопоэз, пополняют запасы гемопоэтических стволовых клеток и обеспечивают защиту от повреждений. Однако эти методы лечения являются системными, и неизвестно, обусловлены ли улучшения прямым или вторичным действием. Эффект может быть ограниченным и преходящим, а также иметь нежелательные побочные эффекты [3].

Трансплантация является жизнеспособным вариантом для пациентов с синдромом Ди Джорджа и атимичных пациентов. Было показано, что она хорошо переносится и имеет выживаемость $\approx 75\%$. Однако по состоянию на февраль 2021 года только в США не хватало доноров для 107 000 пациентов, стоящих в листе ожидания жизненно важных органов. Некоторые исследования показали, что трансплантация пациентам с синдромом Ди Джорджа может привести к осложнениям. Например, у 20 % пациентов, получивших трансплантацию тимуса, после пересадки развился аутоиммунитет; возможно, это связано с трудностями доставки новообразований к вновь имплантированной тимической ткани [15].

Несмотря на высокую чувствительность к повреждениям, молодой тимус обладает огромной способностью к восстановлению. [16] С другой стороны, способность к регенерации тимуса и иммунитета у пожилых и старых людей снижается. Поэтому для решения всех вышеупомянутых проблем желательно использовать новые подходы регенеративной медицины и целевые методы лечения тимуса. [11]

В этом обзоре сначала будет рассмотрено наше текущее понимание эмбрионального развития компонентов тимуса и его микроокружения. Затем будет рассмотрено развитие и функциональность Т-клеток с акцентом на сигналы в процессе развития. Наконец, мы рассмотрим подходы к регенеративной инженерии тимуса, преимущества, которые они могут принести, их применение и проблемы, с которыми мы сталкиваемся. [12]

Таким образом, анализ научной литературы отечественных и зарубежных исследователей последних 15 лет показали, что были выполнены большое количество клинико-экспериментальных исследований по изучению иммунологических и морфологических аспектов тимуса. Используются современные методы исследований, которые позволили на клеточном уровне описать некоторые иммуноморфологические аспекты данной проблемы. Но, установлено, что недостаточно исследований по влиянию на иммунологические и микробиологические аспекты данного органа различных био- и иммунокорректоров, в связи с чем исследования в данном направлении остаются

актуальными и востребованными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абаева Т.С. Изучение структуры и биометрические показатели вилочковой железы у детей раннего детства и людей пожилого возраста // Международный академический вестник. – 2016. – №5 (17). – С.44-49.
2. Бибик О.Ю. Особливості мікроорганізації тимусу щурів після екстремальної хронічної гіпертермії // Український морфологічний альманах. – 2007. – Том 5, № 4. – С. 13-16.
3. Бобрышева И.В., Кашенко С.А. Морфометрическое исследование тимуса крыс после экспериментальной иммуносупрессии // Украинский морфологический альманах имени профессора В.Г. Ковешникова. – 2017. – Том 15, № 3. – С. 13-18.
4. Бреусенко Д.В., Димов И.Д., Клименко Е.С., Карелина Н.Р. Современные представления о морфологии тимуса // Педиатр. – 2017. – Том 8, № 5. – С. 91-95.
5. Галеева Э.Н. Количественная макро-микроскопическая топографическая анатомия тимуса человека в промежуточном плодном периоде онтогенеза // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С.1299-1304.
6. Галеева Э.Н. Морфологическая характеристика функциональных зон тимуса человека в промежуточном плодном периоде онтогенеза // Оренбургский медицинский вестник. – 2015. – Том III, № 2 (10). – С.15-19.
7. Гармаева Д.К., Белолюбская Д.С., Федорова А.И., Аржакова Л.И., Афанасьева О.Г. Влияние холодового стресса на морфофункциональные показатели тимуса в эксперименте // Морфологические ведомости. – 2019. – Том 27. – № 2. – С. 19-23.
8. Евстропов В.М. Иммунологическая характеристика тимуса у морской свинки // Научное электронное периодическое издание ЮФУ «Живые и биокосные системы». – 2019. – № 30; URL: <https://jbks.ru/archive/issue-30/article-7>.
9. Ерофеева Л.М. Возрастные особенности тканевой структуры и клеточного состава тимуса человека // Морфологические ведомости. – 2017. – Том 25. – № 2. – С. 21-26.
10. Карелина Н.Р., Соколова И.Н., Хисамутдинова А.Р., Артюх Л.Ю., Опледизано М.Д.Л., Свиринов С.В. Возрастные особенности строения и развития органов иммунной системы человека // Российские биомедицинские исследования. – 2021. – Том 6, № 4. – С.47-81.
11. Косырева А.М., Макарова О.В., Осмоловская Е.Ю. Возрастные особенности и половые различия морфофункциональных изменений тимуса у крыс Вистар при системном воспалительном ответе // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2016. – №1. – С.18-26.
12. Кузнецов А.П., Грязных А.В., Сажина Н.В. Физиология иммунной системы: монография. Курган: Изд-во Курганского гос. ун-та. – 2015. – С.150.
13. Кузьменко Л.Г., Киселева Н.М. Современный взгляд на роль тимуса в живом организме и его участие в вакцинальном процессе у детей раннего возраста // Клиническая патофизиология. – 2016. – № 3. – С.104-114.
14. Лабунец И.Ф., Родниченко А.Е., Магдич Л.В., Бутенко Г.М. Тимус и адаптивные изменения клеточного состава костного мозга у животных разного возраста // Успехи геронтологии. – 2011. – Том 24, № 2. – С.207-215.
15. Логинова Н.П., Четвертных В.А., Семченко В.В., Чемурзиева Н.В., Хромцова Г.А. Иммуноцитохимические особенности становления дифференцировки эпителиальных клеток тимуса у детей первого года жизни при эмбриональных нарушениях развития сердца // Фундаментальные исследования. – 2013. – №12. – С.49-53.
16. Макаров В.Г., Макарова М.Н. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. СПб: Издательство «Лема». – 2013. – С. 116.
17. Мороз Г.А. Строение тимуса интактных крыс самцов линии Вистар разного возраста // Світ медицини та біології. – 2009. – №3 (II). – С. 98-102.
18. Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел А.В., Цыган В.Н. Т-лимфоциты – «цензорные» клетки иммунной системы // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – №2. – С.191-197.
19. Мудрак Д.А., Наволкин А.М., Мыльников А.М., Положенков А.Е., Маслякова Г.Н. Гистологические признаки увеличения вилочковой железы // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2020. – Том 9, № 2. – С. 46-52.
20. Нуралиев Н.А., Бектимиров А.М-Т., Алимова М.Т., Сувонов К.Ж. Правила и методы работы с лабораторными животными при экспериментальных микробиологических и иммунологических исследованиях // Методическое пособие. – Ташкент. – 2016. – С.34.
21. Пасюк А.А. Сравнительная характеристика строения и топографии долей тимуса человека и белой крысы // Медицинский журнал. – 2018. – №3. – С.118-122.
22. Петренко В.М. Анатомия тимуса у белой крысы // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – №8. – С. 10-13
23. Полевщиков А.В. Новые данные по иммунофизиологии тимуса // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент. – 2018. – №4. – С.136-138.

24. Пугач П.В., Круглов С.В., Карелина Н.Р. Строение тимуса и брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс в результате антенатального влияния этанола // Педиатр. – 2015. – Том 6, № 4. – С.51-55.
 25. Ровда Ю.И., Миняйлова Н.Н., Ведерникова А.В., Шмулевич С.А., Шабалдин А.В., Зинчук С.Ф., Селиверстов И.А. Аспекты вилочковой железы (тимуса) детского возраста (часть II) // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2021. – №1(84). – С.4-23.
 26. Рожкова И.С. Теплый Д.Л. Морфология тимуса в постнатальном онтогенезе белых крыс // Естественные науки. Эксперим. физиология, морфология и медицина. – 2014. – № 1(46). – С. 67-71.
 27. Толстова Е.М., Зайцева О.В. Физиология и патология тимуса в детском возрасте // Педиатрия. – 2018. – № 97 (6). – С.166-172.
 28. Торховская Т.И., Белова О.В., Зимина И.В., Крючкова А.В., Москвина С.Н., Быстрова О.В., Арион В.Я., Сергиенко В.И. Нейропептиды, цитокины и тимические пептиды как эффекторы взаимодействия тимуса и нейроэндокринной системы // Вестник РАМН. – 2015. – № 70 (6). – С.727-733.
 29. Черешнев В.А., Шмагель К.В. Иммунология. М.: НП «Центр стратегического партнерства». – 2014. – С. 520.
 30. Юрчинский В.Я., Ерофеева Л.М. Количественная характеристика тимусных телец у неполовозрелых позвоночных животных и человека // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2016. – №5(1). – С.76-82.
 31. Ansari A.R., Liu H. Acute thymic involution and mechanisms for recovery // Arch Immunol Ther Exp (Warsz). – 2017. – N 65(5). – P.401-420.
 32. Cowan J.E., Takahama Y., Bhandoola A., Ohigashi I. Postnatal involution and counter-involution of the thymus // Front Immunology. – 2020. – N11. – P.00897.
 33. David L. Owen, Louisa E. Sjaastad and Michael A. Farrar Regulatory T- cell Development // J Immunol. – 2019. – N 203. – P.2031-2041.
 34. Eqqiani P.C., Schwerdt J.I., Console G.M. et al. Physiology and therapeutic potential of thymic peptide thymulin. Curr // Pharm. Des. – 2014. – № 20 (29). – P. 4690- 4696.
 35. Horie K., Kato T., Kudo T., Sasanuma Hiroki, Miyauchi Maki, Akiyama Nobuko. Impact of spaceflight on the murine thymus and mitigation by exposure to artificial gravity during spaceflight // Scientific Reports. – 2019. – N 9. – P.19866.
 36. Li H., Wetchapinant C., Zhang L., Wu K. High-fat diet from wean until early adult hood impairs T-cell development in the thymus // Lipids. – 2020. – N 55(1). – P.35-44.
 37. Rezzani R, Nardo L, Favero G, Peroni M, Rodella LF. Thymus and aging: morphological, radiological, and functional overview // Age (Dordr). – 2014. – № 36(1). – С.313-351.
 38. Yan F., Mo X., Liu J., Ye S., Zeng X., Che D. Thymus function in the regulation of T-cells, and molecular mechanisms underlying the modulation of cytokines and stress signaling (Review) // Mol Med Rep. – 2017. – N16(5). – P.7175-7184.
 39. Zdrojewicz Z., Pachura E., Pachura P. The thymus: a forgotten, but very important organ // Adv Clin Exp Med. – 2016. – № 25(2). – С.369-375.
-