

Статья поступила в редакцию 14.10.2020 г.

Ровда Ю.И., Ведерникова А.В., Силантьева И.В., Миняйлова Н.Н.
Кемеровский государственный медицинский университет,
Кузбасская областная детская клиническая больница,
г. Кемерово, Россия

АСПЕКТЫ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ТИМУСА) ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА (ЧАСТЬ I)

Огромной загадкой биологии, медицины (в первую очередь, иммунологии) и в частности педиатрии, является вилочковая железа (тимус). И это несмотря на то, что он обращал самое пристальное внимание исследователей на протяжении 4-х и более веков. Только в 20 веке определилось отношение ученых к органу как генератору и регулятору иммунных реакций, участнику производства многих популяций иммунокомпетентных клеток и прочее.

Тимус и в настоящее время рассматривается как производное иммунной системы и, в большей степени, как ее центральный орган. Инфекционные болезни, системные аутоиммунные заболевания, онкология, проблема тканевой несовместимости определяют продолжительность жизни человека и поэтому понятен научный интерес к теме изучения функций иммунной системы и ее центрального органа – вилочковой железы. Сложность изучения заключается в огромном количестве интегральных связей вилочковой железы с другими компонентами иммунной системы, нейроэндокринной, гемopoэтической и соединительной тканью, органами (и клетками) обеспечивающими барьерную функцию и т.д. Вычленив из этого континуума функции, непосредственно касающиеся тимуса – это высокотехнологическая задача чрезвычайной сложности.

Интерес педиатров к этой области знаний связан с определенным пониманием онтогенеза человека от рождения до старости, где тимус осуществляет основную роль в антенатальном и раннем постнатальном периоде. Задача данного обзора, по возможности, вычленив и акцентировать внимание на некоторых, на наш взгляд, «белых пятнах» неоднозначной оценки функций, приписываемых вилочковой железе, ее структурам и клеточному пулу.

Ключевые слова: тимус; дети; инволюция вилочковой железы; морфология тимуса

Rovda Yu.I., Vedernikova A.V., Silantjeva I.V., Minyaylova N.N.

Kemerovo State Medical University,
Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital, Kemerovo, Russia

THE THYMUS GLAND (THYMUS) ASPECTS IN CHILDREN (PART I)

The thymus gland (thymus) is a huge mystery of biology, medicine (primarily immunology) and, in particular, pediatrics. Despite the fact that it has been calling attention of researchers for over 4 centuries. Only in the 20th century, the attitude of scientists to the organ as to a generator and regulator of immune reactions, a participant in the production and differentiation of many populations of immunocompetent cells, and so on, was determined.

The thymus is now regarded as a derivative of the immune system and, to a greater extent, as its central organ. Infectious diseases, systemic autoimmune diseases, oncology, the problem of tissue incompatibility determine the life expectancy of a person and therefore the scientific interest to the functions of the immune system and its central organ - the thymus gland is understandable. The key challenge of the study is in the huge number of integral connections of the thymus gland with other components of the immune system, microbiome, neuroendocrine, hematopoietic and connective tissues, organs (and cells) providing barrier function, etc. To isolate functions directly related to the thymus from this continuum is a high-tech task of extreme complexity.

The interest of pediatricians in this area of knowledge is associated with a certain understanding of human ontogenesis from birth to old age, where the thymus plays a major role in the antenatal and early postnatal periods. The purpose of this review, as far as possible, is to isolate and focus on some, in our opinion, «white spots» of an ambiguous assessment of morphological transformations and functions attributed to the thymus gland, its structures and cell pool.

Key words: thymus; children; thymic involution; thymic morphology

Спозиции современного обзорного представления, который, в основном, определяет клеточный и гуморальный иммунитет. Тимические факторы участвуют в дифференцировке тимоцитов, которые в свою очередь обеспечивают противовирусный, противогрибковый, противоопухолевый, антитрансплантационный, противотуберкулезный и прочие виды иммунитета. Мощная кооперация тимоцитов через

T-клетки-посредники с В-лимфоцитами обеспечивает адекватный гуморальный (посредством антител) иммунитет. Вся огромная популяция лимфоцитов встраивается и взаимодействует (через рецепторы, цитокины) с системой гистосовместимости и микробиома, с системами фагоцитирующих мононуклеаров и комплемента, с клеточными образованиями барьерных органов (кожа, слизистые и др.), эндокринной и нервной системами, образуя, в

Корреспонденцию адресовать:

РОВДА Юрий Иванович,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3842) 73-46-00; E-mail: y.i.rovda@rambler.ru

Информация для цитирования:

Ровда Ю.И., Ведерникова А.В., Силантьева И.В., Миняйлова Н.Н.
Аспекты вилочковой железы (тимуса) детского возраста (часть I) //
Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №4(83). С. 59-69.

DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10050

конечном счете, органично функционирующий мощный континуум, обеспечивающий контроль за состоянием внутренней среды и который принято называть иммунной системой организма [Ровда Ю.И.]. Недостаточность или поломка одного из главных звеньев иммунитета (в том числе и тимуса) должна влиять на функционирование всего континуума (в большей или меньшей степени) и это, в первую очередь, должно проявляться слабой противоиной защитой (в том числе против оппортунистических инфекций), риском появления системных, онкологических заболеваний, туберкулеза и т.д.

Помимо того, что тимус (Тм) является органом иммунной системы, это — железа внутренней секреции, и в период внутриутробного развития она оказывается в реципрокных взаимоотношениях с процессами формирования гипоталамуса, эндокринных и лимфоидных органов, а в последующем, на протяжении всей жизни, через взаимодействие тимико-лимфатической, гемопоэтической и нейро-эндокринной систем, микробиома участвует в поддержании гомеостаза (адаптации) организма [1].

Несмотря на то, что термин «тимус» известен ещё со времен античной медицины (в своих трудах его довольно часто упоминал Клавдий Гален, связывая с возникновением ряда заболеваний), а история относительно интенсивного изучения органа насчитывает около 400 лет, вилочковая железа (ВЖ) до настоящего времени остается «железой — загадкой», структурно-функциональные особенности которой в разные возрастные периоды изучены еще крайне недостаточно [1].

В доступной для изучения литературе описано несколько вариантов происхождения названия органа. Анатомическая форма Тм в виде вилки дала ему название «вилочковая железа». Другое, не менее распространенное название железы — тимус — также связано с ее формой и происходит от слова «thyme» — лист тимьяна, который она, по-видимому, напоминала древним анатомам. Возможно, что название органа связано и с греческим словом «thymos» — душа [1, 2].

Следует отметить, что в зарубежной литературе большее распространение получило название «тимус»; отечественными учеными допускаются оба названия органа.

Одна из основных иммунологических функций вилочковой железы была обнаружена в 1961 году, когда иммунолог Жак Ф.А.П. Миллер показал, что тимэктомия, выполненная на мышках сразу после рождения, делает их очень восприимчивыми к

инфекциям и вызывает их преждевременную смерть. Он также наблюдал выраженную лимфопению в крови, селезенке и лимфатических узлах этих мышечей. Эти животные также не могли отвергнуть чужеродный кожный трансплантат, что являлось неотъемлемым признаком иммунного ответа в то время. Миллер пришел к выводу, что тимус является органом, ответственным за развитие иммунокомпетентных клеток, которые составляют специфическую клеточную популяцию тимус-зависимых (Т) лимфоцитов [3].

До настоящего времени опубликовано огромное количество работ, посвященных изучению морфологии и роли тимуса в иммунном ответе, но, как и раньше, Zygmunt Zdrojewicz, Ewelina Pachura в 2016 году подчеркивают роль тимуса в том, что он контролирует и гармонизирует всю иммунную систему организма. И, что он является основным донором клеток для лимфатической системы, так же как костный мозг является донором клеток, например, для кроветворной, сердечно-сосудистой и других систем. Именно внутри тимуса создаются клетки-предшественники, которые затем созревают и дифференцируются в зрелые Т-клетки [4].

Rita Rezzani, Lorenzo Nardo, Gaia Favero, Anderson MS, Lio CW в этом же году вновь подтверждают концепцию о том, что тимус является первичным лимфоидным органом, ответственным за выработку иммунокомпетентных Т-клеток; тимус и его специализированное микроокружение (стромы) играют ключевую роль во множественных процессах развития, ведущих к образованию функционально зрелых Т-клеток. [5]. Тем не менее, до сих пор огромная проблема морфологической интерпретации органа, его лабильность, многогранные реципрокные взаимодействия с другими органами и системами (также и в системе мать-плацента-плод) представляют сложнейшую задачу в изучении непосредственных функций этой железы, ее конкретной роли в противоиной защите человека и, в частности, детей. Решение этой задачи открывает путь к профилактике инфекционных заболеваний даже на донозологическом этапе.

Эмбриогенез.

Инволюции тимуса и его функций в онтогенезе

На сегодняшний день эмбриогенез и анатомическое расположение тимуса в определенной степени изучены. Закладка тимуса происходит к концу первого месяца внутриутробного развития из III и IV пар жаберных карманов. К моменту рождения он является самым крупным и единственным в орга-

Сведения об авторах:

РОВДА Юрий Иванович, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: y.i.rovda@rambler.ru

ВЕДЕРНИКОВА Алена Владимировна, ассистент, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: smombilla@gmail.com

СИЛАНТЬЕВА Ирина Валерьевна, врач педиатр, ГАУЗ КОДКБ, г. Кемерово, Россия. E-mail: silanteva_i@mail.ru

МИНЯЙЛОВА Наталья Николаевна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: mnn1911@mail.ru

низме полностью структурно и функционально сформированным лимфоидным органом. Критическим периодом внутриутробного становления ВЖ являются 7-12 недели, именно в этот период происходит формирование основных структур органа. Морфогенез тимуса подходит к завершающей стадии к 17-й неделе внутриутробного развития; с 21-й недели тимус отчетливо визуализируется по результатам сонографии [6] и, наконец, к 24-й неделе полноценной становится функция тимопоэза. С 21-й по 36-ю недели гестации ежемесячно вилочковая железа увеличивается в 1,7-1,9 раза; начиная с 37-й недели, темпы её роста замедляются (увеличение происходит не более чем в 1,3 раза).

Необходимо подчеркнуть, что у новорожденных здоровых детей тимус полностью сформирован, хорошо функционирует и полностью активен, вне зависимости от деятельности этого органа у их матерей [7]. Зобная железа новорожденного составляет 0,5 % веса тела (это 10-15 грамм), в то время как селезенка – 11 грамм, а сердце – 24 грамма.

Существует мнение, что у новорожденных детей разбросы её значений могут достигать от 3,2 г до 20,0 г [8].

Авторы публикаций, посвященных патологоанатомическому исследованию ВЖ, отмечают, что масса Тм новорожденного в среднем составляет 4,8 г, в возрасте 1 месяц – 5,9 г, в 2 месяца – 7,9 г, в 6 месяцев – 9,4 г, в 1 год – 10,8 г, в 2 года – 9,9 г [2]. По мнению некоторых исследователей-морфологов, наибольший рост Тм наблюдается в течение первого года жизни ребенка, а максимальная масса органа относительно массы тела отмечается в 2-4 года. Абсолютная максимальная масса Тм (25,0-40,0 г) наблюдается в периоде полового созревания, после чего происходит уменьшение органа, а железистая ткань ВЖ замещается жировой [1, 2].

Размер и масса ВЖ непостоянны, сильно варьируют в пределах одной и той же возрастной группы, и претерпевают возрастные изменения [6, 9]. Форма ВЖ может быть листовидной (68,8 %), цилиндрической (9,6 %), пирамидальной (конусовидной) (7,2 %), реже бобовидной, овальной, либо неопределенной [10]. В ряде случаев авторы указывают на наличие связи между формой ВЖ и патологией; например, цилиндрическая форма часто наблюдается в зрелом возрасте, либо у детей при хронических протекающих заболеваниях, сепсисе, гнойном плеврите, гипотрофии 2-3 степени. Предполагают, что неравномерная скорость, переменное направление роста сосудов создают предпосылки к вариабельности роста паренхимы тимуса, что и лежит в основе

его морфологической особенности у разных детей в популяции [11].

Самая высокая продукция Т-лимфоцитов сохраняется до двух лет. Именно в эти годы происходят первичные контакты с инфекционными агентами и формируются долгоживущие Т-клетки памяти, которые живут более 20 лет и воспроизводят сами себя. В дальнейшем, поступление новых патогенов становится более редким событием, в связи с чем содержание организмом целого тимуса становится нецелесообразным и тимус подвергается возрастной инволюции со скоростью ~3 % в год от истинно тимической ткани. Созданный с большими энергетическими затратами пул зрелых периферических Т-лимфоцитов (в последующем мигрирующих из тимуса в ткани) включает относительно долгоживущие клетки, способные отвечать клональной экспансией (пролиферацией) на встречу с антигеном. Поэтому возрастная инволюция тимуса не приводит к катастрофическому снижению иммунитета. Кроме того, иммунная система располагает некоторыми компенсаторными возможностями замещения отдельных функций недостающих Т-лимфоцитов [12].

С функциональной точки зрения тимус можно подразделить на два компартмента: паренхиму и строму. Клеточный состав паренхимы представлен: Т-лимфоцитами, дендритными клетками, макрофагами и В-клетками, то есть клетками гемопоэтического ряда. Клеточный состав стромы: дендритные клетки, макрофаги, клетки эндотелия, фибробласты и тимические эпителиальные клетки (ТЭК) [13]. В целом, строма представляет собой организованную трехмерную сеть, обуславливающую строение всего органа, которая способствует осуществлению процессов созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов. Незаменимость ТЭК при дифференциации Т-клеток подтверждается тем, что какие-либо генетические мутации в этих клетках вызывают иммунодефицитные состояния и нарушения аутоиммунного характера.

Согласно современным представлениям, в долях паренхимы тимуса различают 4 структурно-функциональные зоны [14]:

1. Субкапсулярная зона, в которой, вероятно, встречаются пре-Т-лимфоциты с нелимфоидным элементом тимуса, а также происходит пролиферация Т-лимфоцитов и первый этап их созревания.

2. Внутренняя кортикальная зона, где осуществляется прямой контакт с макрофагами и эпителием, которые с помощью антигенов первого и второго классов системы HLA, а также под действием

Information about authors:

ROVDA Yuriy Ivanovich, doctor of medical sciences, professor of the department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: y.i.rovda@rambler.ru

VEDERNIKOVA Alena Vladimirovna, assistant, department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: cmombilla@gmail.com

SILANTIEVA Irina Valerievna, pediatrician, Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital, Kemerovo, Russia. E-mail: silanteva_i@mail.ru

MINYAYLOVA Natalia Nikolaevna, doctor of medical sciences, docent, professor of department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: mnn1911@mail.ru

тимических гормонов и интерлейкинов, влияют на следующий этап созревания Т-клеток и на возникновение аутоотолерантности.

3. Медуллярная зона, в которой находятся по большей части уже зрелые Т-лимфоциты и, вероятно, совершается их антигеннезависимое развитие при контакте с интердигитирующими и эпителиальными клетками, а также под влиянием тимических гормонов и интерлейкинов. Именно из этой зоны зрелые Т-клетки мигрируют из органа на периферию.

4. Внутридольковые периваскулярные пространства, по которым перемещаются Т-клетки, а в корковом веществе эти пространства являются ещё и частью гемато-тимического барьера, в состав которого также входят эпителиальные клетки с базальной мембраной, перicyты и эндотелий сосудов [2].

Главной рабочей клеткой иммунной системы является лимфоцит. Лимфоцит происходит из стволовой гемопоэтической полипотентной клетки. Ее маркером является CD34. Ранние предшественники Т-лимфоцитов мигрируют из костного мозга в тимус, но, благодаря гемато-тимическому барьеру, достигают своей цели не более 5 % клеток. Поступившие в корковый слой тимуса лимфоциты называются тимоцитами. Решающее событие в развитии Т-лимфоцитов – формирование антигенраспознающего рецептора, которое может произойти в условиях тимического микроокружения. Под тимическим микроокружением понимают наличие пула клеток, в окружении которого Т-лимфоциты дифференцируются под действием выделяемых ими биологически активных веществ [15]. Именно эпителиальные клетки создают в тимусе микроокружение, которое определяет развитие Т-лимфоцитов [16]. Например, ретикулярные эпителиоциты являются источником сигналов, обуславливающих формирование рецепторов для антигенов и разделение Т-лимфоцитов на субпопуляции CD4⁺ (Т-хелперов), CD8⁺ (Т-цитотоксических) и др.

Взаимодействие тимоцитов с дендритными клетками является предпосылкой процесса отрицательной селекции. Они представляют ауто- и аллоантиген Т-клеткам, отвечая за индукцию толерантности Т-лимфоцитов к ауто- и аллоантигенам [17]. Иммунологическая толерантность тимуса обеспечивает защиту организма от потенциально ауто- и аллоагрессивных клонов. Также на созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов в тимусе влияют макрофаги, которые выявляются во всех зонах. Активированные макрофаги выделяют цитокины ИЛ-1, которые повышают пролиферацию Т-лимфоцитов и их дифференцировку [18]. Кроме того, макрофаги фагоцитируют погибающие лимфоциты, то есть участвуют в генетически запрограммированном процессе апоптоза Т-лимфоцитов [19].

Известно, что в тимусе есть ещё клетки-няньки, располагающиеся в подкапсулярной зоне коркового вещества [19]. Эти клетки выявляются в тимусе мышей, крыс и человека [19]. Клетки характеризуются тем, что они более крупные по размерам и

могут сохранять в своей цитоплазме более 100 клеток-лимфоцитов, среди которых около половины обнаруживаются в фазе митоза [19]. Предполагается, что клетки-няньки могут участвовать в процессировании антигена, образовании белков МПС-II комплекса, а также фагоцитировать подвергнутые апоптозу тимоциты [1, 19].

Главными посредниками во взаимодействиях иммунной и нейроэндокринной систем в тимусе являются антигенпредставляющие клетки: дендритные клетки и макрофаги. Они секретируют ключевые иммунорегуляторные факторы, в том числе и биогенные амины, изменяют количество и соотношение нейромедиаторов в микроокружении тимоцитов, а также принимают активное участие в процессах размножения клеток и их дифференцировке [20]. Известно, что функциональная активность антигенпредставляющих клеток и тимоцитов находится под контролем нервной и эндокринной систем [21].

Известно, что различные стадии пролиферации, разделения, метаболическая и функциональная активность клеток тимуса контролируются различными биологически активными веществами (БАВ). Тимус вырабатывает большое количество БАВ (до 40 видов), подразделяющихся на цитокины (гамма-интерферон, интерлейкины, фактор некроза опухоли, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и др., которые действуют как эндокрины) и тимические гормоны (тимозин, тимический гуморальный и тимический десятый фактор, тимулин, тимопоэтин и тимостимулин и др.). Следует отметить, что до сих пор окончательно не установлена биологическая роль гормональных веществ тимуса. Известно, что они оказывают влияние не только на лимфопоэз, но и на метаболизм кальция и фосфора, обмен и утилизацию глюкозы, мышечный тонус, рост и половое созревание, обладают обезболивающим действием, влияют на пигментный обмен. Участвуя в дифференцировке Т-лимфоцитов, они также формируют оптимальную толерантность к собственным антигенам. Число В-лимфоцитов в тимусе составляет около 1 % и мало меняется в дальнейшем до рождения [22].

Созревшие аутоотолерантные Т-лимфоциты покидают тимус через внутридольковые периваскулярные пространства, а аутоагрессивные лимфоциты подвергаются элиминации [23]. Покидая тимус, Т-лимфоциты мигрируют в тимусзависимые зоны периферических органов иммунной системы, где приобретают способность к специфической активации. Как уже упоминалось, под влиянием стромальных элементов лимфоциты становятся способными реагировать на стимулы микроокружения, т.е. на тимические факторы, и синтезировать специфические маркеры Т-лимфоцитов [24]. Периферические Т-клетки подразделяются на различные субпопуляции (Т-хелперы – Th CD4, Т-киллеры – CD8 и др.). В целом, на сегодняшний день выделяют уже более 10 типов Т-клеток, а в будущем предстоит обнаружить еще большее их разнообразие. Однако

в любом случае следует помнить о том, что у различных классов Т-клеток антиген узнают разные рецепторные молекулы. Используя современные методы биохимического, серологического и молекулярно-генетического анализа клонированных популяций Т-клеток, можно выявить различия между этими рецепторными молекулами (CD – сокращение Cluster differentiation) [12]. На поверхности Т-клеток представляется возможным обнаружить, например, следующие CD: CD2 – обнаруживается на всех зрелых периферических Т-лимфоцитах, принимает участие в процессе неспецифической активации Т-клеток; CD3 – является специфическим сигналом для активации зрелой Т-клетки (при этом CD3 участвует в передаче сигнала внутрь клетки); CD4 – присущ Т-лимфоцитам, функционально характеризуемым как хелперы и индукторы; при контакте Т-лимфоцитов с антигенпрезентирующей клеткой CD4 выступает в роли специфического места связывания детерминант белковых молекул МНС класса II; CD25 – экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах [12].

Клетки с маркерами CD4 и CD8 образуют так называемую эффекторную группу Т-лимфоцитов, которая непосредственно ответственна за клеточный иммунный ответ. Роль CD4, именно Th1 («воспалительные Т-клетки»), в данной кооперации сводится к активации макрофагов, синтезу IFN- γ , IL-2, которые стимулируют пролиферацию и дифференцировку CD8-клеток и NK-клеток. Суть же работы CD8 заключается в распознавании антигенов, представленных на МНС I класса от возбудителей (вирусов, микобактерий и т.п.), размножающихся внутриклеточно. Распознавание инфицированной клетки происходит по изменению молекулы МНС I класса, после чего CD8-лимфоциты посредством лимфотоксина вызывают повышение проницаемости мембраны клетки-мишени, ее осмотическое набухание, выход из нее внутриклеточного содержимого (лизис), тем самым вызывая гибель [25].

При онкологической трансформации клетки ее МНС претерпевает ряд изменений, которые распознаются NK-клетками (натуральными киллерами – клетками, обеспечивающими противовирусный, противоопухолевый виды иммунитета). NK-клетки являются одним из важнейших компонентов врожденного иммунитета. На их поверхности возможно обнаружить следующие кластеры дифференциации: CD3, CD16, CD56. После обнаружения изменения МНС I класса на клетке или его отсутствия NK-клетки секретируют перфорин, создающий дефект в клеточной мембране пораженной клетки, через который в нее проникают специфические молекулы и протеазы, тем самым вызывая апоптоз или же осмотический лизис клетки. Механизмы при антитрансплантационных реакциях отличаются лишь причиной, поскольку ткани, пересаженные от чужого организма, имеют отличный от собственного МНС I класса антиген и распознаются как чужеродные. Это и служит причиной клеточно-опосредован-

ных реакций в системе «трансплантант-хозяин», приводящих к его отторжению [25].

В целом, клеточный состав Т-лимфоцитов в ВЖ обновляется за 4-6 дней. Количество тимоцитов в ВЖ максимально в дневные и ночные часы; снижается утром и вечером, когда происходит массовая миграция лимфоцитов из ВЖ [31]. Зрелые Т-лимфоциты имеют маркеры CD3, CD4, CD8, CD6, CD5, CD7, T-cR и антигены HLA 1-го и 2-го классов [2].

Методом, позволяющим выявлять соответствующие кластеры дифференцировки лимфоцитов (CD) является проточная цитофлуориметрия, которая, помимо зрелых клеток, способна количественно определять пул наивных (недифференцированных) Т-лимфоцитов. Наивными Т-лимфоцитами называют клетки, недавно мигрировавшие из тимуса (НТЭ), но еще не подвергшиеся воздействию антигенной стимуляции. Разделение Т-лимфоцитов на наивные и зрелые стало возможным после обнаружения особенностей экспрессии на данных лимфоцитах кластера дифференциации – CD45. Посредством альтернативного сплайсинга с гена CD45 может быть синтезировано несколько изоформ конечной молекулы: CD45RA – полная форма молекулы; CD45R0 – низкомолекулярная форма [27]. Наиболее часто описываются следующие фенотипы наивных Т-лимфоцитов: CD45RA+CD4+ и CD45RA+ CD4+CD31+ [28, 29].

Исследование субпопуляции Т-лимфоцитов CD3+CD45RA+ выявили наличие следующих поверхностных маркеров: CCR1, CCR3, CCR5, CCR7; молекулы селектина – CD62L. Молекулы CD62L и хемокин CCR7 позволяет данным лимфоцитам эффективно проникать в тимус-зависимые зоны периферических органов иммунной системы из крови через вены с высоким эндотелием [26]. Данные факты делают возможным выделение наивных Т-лимфоцитов как отдельной субпопуляции. В иммунологии принято выделять две субпопуляции наивных Т-лимфоцитов: центральные – прошедшие несколько эпизодов деления в периферических (вторичных) органах иммунной системы; и тимические – Т-лимфоциты, только что покинувшие тимус. Отличительной особенностью названных двух групп наивных Т-лимфоцитов является наличие молекулы CD31 – она присутствует на тимической группе, тогда как на центральной ее нет [7]. Доказательством, что тимические наивные лимфоциты с наличием поверхностной молекулы CD31 являются недавно вышедшими из тимуса, служит связь экспрессии молекулы CD31 и наличие в них TREC (ТРЭК) [30, 31].

Все чаще в отечественной и зарубежной литературе появляется аббревиатура TREC (англ.) или ТРЭК (рус.). Т-экспозиционные кольца (ТРЭК) или T-cell receptor excision circles (TREC) – структуры, формирующиеся во время созревания Т-лимфоцитов на этапе перестройки генов Т-клеточного рецептора (TCR). В процессе перестройки генов TCR происходит сближение пространственно разделенных

генетических сегментов. Находящийся между ними генетический материал вырезается и замыкается в кольцо, которое не удаляется из клетки, а хранится в эписомах. Эти кольца и обозначаются как Т-рецепторные эксцизионные кольца (ТРЭК).

В периферическом отделе иммунной системы ТРЭК присутствуют главным образом в Т-клетках, недавно эмигрировавших из тимуса (НТЭ или RTE – Recent thymic emigrants), которые не успели поделиться после выхода из вилочковой железы; то есть, на наивных тимических Т-лимфоцитах с поверхностной молекулой CD31. Содержание ТРЭК в периферических Т-лимфоцитах отражает интенсивность двух процессов – эмиграции Т-клеток из тимуса и уровня пролиферативных процессов на периферии. Поскольку в отсутствие интенсивной антигенной стимуляции уровень пролиферации Т-клеток на периферии варьирует слабо, содержание ТРЭК (в т.ч. и CD 31) можно рассматривать преимущественно как показатель Т-лимфопоэтической функции тимуса [33].

Методы, применимые для оценки функции тимуса в моделях на животных (введение флуоресцентных красителей в тимус *in vivo* с последующим определением их концентрации в крови, применение генно-модифицированных клеток), не могут быть использованы с этой целью у человека. Определение ТРЭК является единственным подходом, который пригоден для исследования Т-клеток как у животных, так и у человека [34].

Выявление ТРЭК осуществляют с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), которая в настоящее время является наиболее надежным и достаточно широко используемым методом оценки функционального состояния тимуса человека [29, 33]. Срок жизни ТРЭК оценивается в 3,8 года [36], что важно учитывать при интерпретации результатов [33]. После выхода НТЭ из тимуса и «доставки» их в периферические органы иммунной системы происходит деление наивных тимических Т-лимфоцитов с фенотипом CD31 для накопления клеточного пула, в ходе чего они теряют TREC и, одновременно с этим, на этих клетках перестает экспрессироваться поверхностная молекула CD31 [31]. То есть, из разряда «наивных» Т-лимфоцитов они переходят в группу «зрелых». Следует отметить, что за счет перестройки Т-клеточного рецептора происходит формирование иммунологической толерантности. Таким образом, определение наивных Т-лимфоцитов с поверхностной молекулой CD31 по эффективности приближено или даже равнозначно определению TREC – для оценки продуктивной способности ВЖ [29].

CD45RA+ клетки необходимы для адекватного ответа иммунной системы при встрече с новым антигеном, поскольку для формирования Т-клеток памяти при инфицировании организма или хирургическом вмешательстве необходимо наличие покоящихся CD4+CD45RA+CD45R0–, и появление на их поверхности молекул CD45R0 взамен изоформы CD45RA [37].

С возрастом численность популяции CD45RA+ клеток постепенно снижается, что связано с угнетением иммунной функции. CD45RA+ являются весьма чувствительными к стрессу клетками. Их количество существенно снижается в периферической крови при неблагоприятных условиях. Так, исследование влияния курения матерей на численность колонии CD45RA+ у их новорожденных детей показало резкую стагнацию этого фенотипа вплоть до полного исчезновения [38].

Следует отметить, что в настоящее время в литературных данных присутствуют работы относительно наивных Т-лимфоцитов, НТЭ, ТРЭК, однако в данных работах не описаны общепринятые «нормативные» возрастные границы содержания данных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови, что свидетельствует о недостаточном изучении данной проблемы.

Характерной особенностью тимуса является **возрастная инволюция**. В результате возрастной инволюции происходит увеличение частоты инфекционных и аутоиммунных заболеваний, а также снижение эффективности вакцинации в пожилом возрасте. Возрастная инволюция – это необратимый и нормальный физиологический процесс, как и процесс старения. При инволюции процентное соотношение жиров и коллагена увеличивается, а воды – уменьшается. Размер органа в целом тоже уменьшается [39].

Максимальный вес в соотношении с другими органами у человека тимус имеет в возрасте 1 года. А если говорить об абсолютном максимальном весе, то он наблюдается в возрасте 12-14 лет, затем следует его инволюция. Предположительно это связано с половым созреванием, поскольку установлено, что половые гормоны могут вызывать атрофию органа. Такое влияние гормонов на тимус возможно ввиду наличия на поверхности стромальных и лимфоидных клеток эстрогеновых рецепторов. Явные иммуномодулирующие свойства, в частности, инициация атрофии тимуса, характерны для В-эстрадиола [40]. Стероидные гормоны в целом, и глюкокортикоидные гормоны в частности, оказывают воздействие на лимфоидную ткань, причем тип эффекта зависит от дозы гормона и стадии дифференцировки клеток. Один и тот же гормон в разных дозах может вызывать как апоптоз, так и пролиферацию тимоцитов. После окончания пубертата происходит постоянное снижение массы тимуса приблизительно на 3 % ежегодно [39]. Жировая ткань замещает собой лимфоидную, в основном в области соединительной капсулы и септ.

В целом, возрастную инволюцию тимуса связывают со снижением количества предшественников из костного мозга, с гибелью клеток стромы, с изменением гормонального фона, даже с концентрацией цитокинов и ростовых факторов внутри тимуса, не говоря уже об эффективности реаранжировки Т-клеточного рецептора, но пока более конкретные механизмы, вызывающие возрастную инволюцию, еще не определены. Однако, даже при явно выра-

женной атрофии тимус все же выполняет свою функцию и поддерживает дифференцировку Т-клеток [39]. По-видимому, возрастная инволюция является количественным, а не качественным процессом, так как имеются данные о полноценной пролиферации тимоцитов и реаранжировке TcR в стареющем тимусе. Кроме того, с гистологической точки зрения остаточные зоны кортекса и медуллы выглядят нормальными и остаются иммунокомпетентными, а также отмечена роль тимуса в возобновлении периферического пула Т-лимфоцитов после антиретровирусной терапии, химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых людей [28].

Большой интерес для исследования представляет так называемая **акцидентальная инволюция (АИ)** тимуса, которая, по мнению многих авторов, может представлять собой морфологическую перестройку органа в ответ на любые стрессорные влияния.

Например, Першин С.Б. и соавт. [35] с акцидентальной инволюцией (АИ) связывают стереотипный ответ ВЖ на различные неблагоприятные, чрезвычайно сильные воздействия на организм (заболевания, травмы, интоксикация, голод, охлаждение и др.) [35].

Эти причины, вызывающие развитие АИ, могут быть чрезвычайно многообразны. Помимо выше указанных, это и злокачественные опухоли, нарушения обмена веществ в организме [41]. Отмечены случаи развития АИ ВЖ после спленэктомии [42]. Значение охлаждения и гипоксии также неоднозначны. Например, у новорожденных при острой кислородной недостаточности АИ ВЖ, как правило, не наблюдалось. Авторы Тертичный А.С. и Заратьянц О.В. отмечают, что при врожденных пороках сердца, сопровождающихся гипоксией, АИ либо отсутствует, либо не бывает значительно выраженной, ограничиваясь начальными стадиями [43]. Но авторы Кузьменко Л.Г. и Логинова Н.П. описывают тесную связь между увеличением размеров тимуса и врожденными пороками [44].

Процесс инволюции ВЖ у детей связывают и с учебными нагрузками, которые, как правило, действуют в прессинговом режиме однонаправленного характера, подавляя возрастную динамику развития физиологических систем, создают у школьников критические состояния напряжения адаптации, дезадаптации и развитие болезни.

АИ ВЖ в детском возрасте чаще описывают при инфекционных заболеваниях, особенно желудочно-кишечного тракта, при тяжелых сливных пневмониях, при менингоэнцефалитах, при сепсисе, местных нагноительных процессах (флегмоны, остеомиелит), злокачественных опухолях, кахексии различного генеза [2].

Из вышеизложенного следует, что патогенез АИ ВЖ сложен и в настоящее время до конца еще не раскрыт. Предполагают, что чаще это является проявлением адаптационного синдрома в ответ на стрессовое воздействие [2]. Ведущее значение при этом отводится реактивным сдвигам в гипоталамо-гипо-

физарно-надпочечниковой системе, возрастающему количеству глюкокортикоидов в крови, со снижением выработки ВЖ биологически активных веществ [2]. Процесс, как правило, не бывает однозначным во всех долях ВЖ, а чаще соответствует «степени зрелости» органа ко времени возникновения стрессового фактора [2]. В частности, Гузаревич В.Б. и соавт. расценивают факт увеличения тимуса как результат компенсаторной реакции (т.е. варианта нормы и закономерного явления в ответ на влияние стрессовых факторов), а в некоторых случаях, как пограничные состояния, сопровождающиеся морфофункциональной незрелостью органов и систем [15].

В литературных источниках, описываются 5 стадий АИ [30]. И, если первые три фазы могут сопровождаться увеличением органа (с последовательным увеличением пролиферации пре-Т-лимфоцитов [2], затем их уменьшением за счет увеличения пула макрофагов, увеличения отека и полнокровия стромы), то последующие 4-я и 5-я фазы характеризуются его инволюцией (уменьшением), нарушением структуры, клеточным опустошением, фиброзом и замещением жировой тканью. Как правило, 5-я фаза является необратимой [30]. Согласно этой классификации, IV-V стадию сложно отнести к «случайному, несущественному» ответу ВЖ на неблагоприятное воздействие какого-то стрессора на организм, поскольку этот ответ является фатальным для органа. И это семантически противоречит самому определению АИ (от латинского слова «accidentis» – случайность [45], или второстепенный, несущественный [Википедия]). В этих случаях можно предположить наличие атрофии или предшествующей, нераспознанной дисплазии (различной степени выраженности и как результат фетопатии), поскольку перечисленные изменения носят необратимый характер, характеризуются явлениями фиброза органа и грубо нарушают его основную функцию – иммуногенез. Т.е., по-прежнему остаются неизвестными точная функциональная роль акцидентальной инволюции и ее вероятный исход: является ли она закономерной реакцией на стрессовую ситуацию, в которую поставлен организм, либо это проявление той самой фетопатии, «неполноценности» тимуса и его неспособности полноценно отреагировать на стрессовый прецедент [46]. Нет в литературе и четких разграничений между IV и V стадиями акцидентальной инволюции и истинной гипоплазией (дисплазией) или атрофией данного органа. Нет четких представлений и о морфогенезе различных вариантов тимомегалии [46].

В монографии «Патология тимуса у детей» [2], при всем понимании сложности морфологической верификации этого органа, дифференцировка между такими понятиями, как дисплазия и гипоплазия вилочковой железы, дисхронизм (незрелость) и атрофия железы, оставляет желать продолжения этой темы. До сих пор остается загадкой характер реакции вилочковой железы на психоэмоциональный и прочий стресс. Почему в разных случаях

(например, при космических полетах [50] или при действии иммунотоксикантов [47]) это может проявляться только снижением пролиферации клеток тимуса и рассуждением о неспецифической стереотипной реакции на стресс, но, в то же время, не исключать развитие атрофии.

Говоря об атрофии тимуса, Haley et al. (2005), Elmore [48] подразумевают потерю клеточности вилочковой железы, которая является физиологическим явлением и хорошо известна при старении. Они не упоминают об акцидентальной инволюции, а считают, что, атрофия тимуса возникает во многих случаях, таких как психоэмоциональный стресс, недоедание, инфекции и лечение рака. Атрофия тимуса может возникнуть из-за апоптоза тимоцитов, ухудшения строения тимуса, потери притока ETPs в тимус или комбинации указанных выше сценариев. Авторы считают, что эти проявления могут происходить как из-за прямого (например, влияния ВИЧ-инфекции на тимоциты), так и косвенного (например, увеличение стресс-индуцированных глюкокортикоидов) воздействия на тимус. В первом случае, как и последующем, нет упоминания об акцидентальной инволюции. Например, известны несколько экспериментальных моделей и некоторые исследования на людях, где инфекции патогенными микроорганизмами приводят к атрофии тимуса.

Недавнее исследование показало, что ISPs являются наиболее чувствительными, тогда как CD8+SP T-клетки являются наиболее устойчивым подтипом тимуса во время заражения *Salmonella Typhi murium* у мышей. Кроме того, в этом исследовании также была выявлена роль индуцированной инфекцией продукции IFN- γ в замедлении созревания CD4+ и CD8+SP тимоцитов [49]. Почему в одних случаях острой смерти у детей раннего возраста на вскрытии обнаруживают тимомегалию, в других — резкое уменьшение массы и объема этого органа? Даже если этой смерти в обоих случаях предшествовала (а чаще являлась причиной) бактериальная инфекция. Т.е., причина одна (инфекция + стресс), а результат разный. Напрашивается вывод о том, что морфологическая структура этого органа (и функция тоже) изначально (до заболевания) была качественно различной, хотя эволюционно к моменту рождения ребенка он должен иметь критерии морфологической идентичности и зрелости [Ровда Ю.И.].

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Kharchenko VP, Sarkisov DS, Vetshev PS, Galil-Ogly GA, Zaratyants O.V. Diseases of the thymus. М.: Triada-X, 1998. 232 p. Russian (Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С., Галил-Оглы Г.А., Заратьянц О.В. Болезни вилочковой железы. М.: Триада-Х, 1998. 232 с.)
2. Ivanovskaya TE, Zaratyants OV, Leonova LV, Voloshchuk IN. Thymus pathology in children. SPb.: Sotis, 1996. 270 p. Russian (Ивановская Т.Е., Заратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н. Патология тимуса у детей. СПб.: Сотис, 1996. 70 с.)
3. Miller JF. The thymus and the development of immunologic responsiveness. *Science*. 1964; 144(3626): 1544-1551. doi: 10.1126/science.144.3626.1544.
4. Zdrojewicz Z, Pachura E, Pachura P. The thymus: a forgotten, but very important organ. *Adv Clin Exp Med*. 2016; 25(2): 369-375. doi: 10.17219/acem/58802.
5. Rezzani R, Nardo L, Favero G, Peroni M, Rodella LF. Thymus and aging: morphological, radiological, and functional overview. *Age (Dordr)*. 2014; 36(1): 313-351. doi: 10.1007/s11357-013-9564-5.
6. Esmurzieva ZI. Ultrasonic description of thymus gland of fetuses at different stages of gestation and children in the first year of their lives: Abstr. dis. ... cand. med. sciences. М., 2008. 25 p. Russian (Эсмурзиева З.И. Ультразвуковая характеристика вилочковой железы плодов разных сроков гестации и детей первого года жизни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 25 с.)
7. Kuzmenko LG, Kiseleva NM, Simonova AV. Aging and thymus. *J of Scientific Articles Health and Education in the XXI Century*. 2013; 15(1-4): 170-175. Russian (Кузьменко Л.Г., Киселева Н.М., Симонова А.В. Старение и тимус //Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. 2013. Т. 15, № 1-4. С. 170-175.)
8. Matkovskaya TV. Thymus enlargement in children. Tomsk, 1991. 152 p. Russian (Матковская Т.В. Увеличение тимуса у детей. Томск: ТГУ, 1991. 152 с.)
9. Silantyeva IV, Rovda YI, Bad'ina OS, Khasanova IG. Anatomical and morphological features and methods for assessing the transverse size and volume of the thymus gland in children. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2011; 2(45): 11-16. Russian (Силантьева И.В., Ровда Ю.И., Бад'ина О.С., Хасанова И.Г. Анатомо-морфологические особенности и способы оценки поперечного размера и объема вилочковой железы у детей //Мать и Дитя в Кузбассе. 2011. № 2(45). С. 11-16.)
10. Anisimova VP. On the influence of antenatal pathology on the state of the thymus gland. *Immunology and immunopathological conditions in children*: Abstr. report all-union. scientific. conf. November 22-24, 1983. М., 1983. P. 18. Russian (Анисимова В.П. О влиянии антенатальной патологии на состояние вилочковой железы //Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. 22-24 ноября 1983 г. М., 1983. С. 18.)
11. Petrenko VM. The initial stages of thymus organogenesis. *Intern J of Appl and Fund Research*. 2012; 12: 19-22. Russian (Петренко В.М. Начальные этапы органогенеза тимуса //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012. № 12. С. 19-22.)

12. Kozarezova TI, Kuvshinnikov VA, Vasilevsky IV, Klimkovich NN. Lymphadenopathy syndrome in children. Minsk: BelMAPO, 2006. 102 p. Russian (Козарезова Т.И., Кувшинников В.А., Василевский И.В., Климович Н.Н. Синдром лимфаденопатии у детей. Минск: БелМАПО, 2006. 102 с.)
13. Alves NL, Huntington ND, Rodewald HR, Di Santo JP. Thymic epithelial cells: the multi-tasking framework of the T cell «cradle». *Trends Immunol.* 2009; 30: 468-474.
14. Ivanovskaya TE. Hyperplasia of the thymus gland and the status of thymic-lymphaticus in infants. *Pediatrics.* 1970; 1: 22-29. Russian (Ивановская Т.Е. Гиперплазия вилочковой железы и статус тимико-лимфатикус у детей грудного возраста //Педиатрия. 1970. № 1. С. 22-29.)
15. Guzarevich VB, Osipova YeA, Kizelevich AI, Khlebovets NI. Thymomegaly in infants. *J of the Grodno State Medical University.* 2005; 3: 227-228. Russian (Гузаревич В.Б., Осипова Е.А., Кизелевич А.И., Хлебовец Н.И. Тимомегалия у детей грудного возраста //Журнал ГрГМУ. 2005. № 3. С. 227-228.)
16. Torbek VE, Semenov AS. Reactive changes in lymphocytes and reticular epithelial cells of the thymus of offspring during neuroimmunization of mothers in the experiment. *Problems, achievements and prospects for the development of biomedical sciences and practical health care.* Simferopol, 2010. Т. 146, part 5. P. 157-159. Russian (Торбек В.Э., Семенов А.С. Реактивные изменения лимфоцитов и ретикулярных эпителиоцитов тимуса потомства при нейроиммунизации матерей в эксперименте //Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Симферополь, 2010. Т. 146, ч. 5. С. 157-159.)
17. Pashchenkov MV, Pinegin BV. The role of dendritic cells in the regulation of the immune response. *Immunology.* 2002; 23: 313-320. Russian (Пашченков М.В., Пинегин Б.В. Роль дендритных клеток в регуляции иммунного ответа // Иммунология. 2002. Т. 23. С. 313-320.)
18. Mikhailova M.N. Morphofunctional changes in the thymus and blood counts after the introduction of cyclophosphamide, immunofan and their combination: Abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 2004. 23 p. Russian (Михайлова М.Н. Морфофункциональные изменения тимуса и показатели крови после введения циклофосфана, иммунофана и их комбинации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 23 с.)
19. Kashchenko SA, Zakharov AA. Modern ideas about the structure of the thymus. *Perspectives of medicine and biology.* 2010; 2(1): 22-32. Ukrainian (Кащенко С.А., Захаров А.А. Современные представления о строении тимуса // Перспективы медицины та біології. 2010. Т. 2, № 1. С. 22-32.)
20. Talaev VYu, Babaykina ON, Lomunova MA, Tsaturov ME, Matveichev AV, Nikonova MF, Talaeva EB. Functional properties of monocytic dendritic cells of newborns in short-term cultures. *Immunology.* 2008; 29(3): 141-147. Russian (Талаев В.Ю., Бабайкина О.Н., Ломунова М.А., Цатуров М.Э., Матвейчев А.В., Никонова М.Ф., Талаева Е.Б. Функциональные свойства моноцитарных дендритных клеток новорожденных в краткосрочных культурах //Иммунология. 2008. Т. 29, № 3. С. 141-147.)
21. Linkova NS, Polyakova VO, Kvetnoi IM. Age dynamics of differentiation of human thymus immune cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2011; 151(5): 569-572. Russian (Линькова Н.С., Полякова В.О., Кветной И.М. Возрастная динамика дифференцировки иммунных клеток тимуса человека //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 151, № 5. С. 569-572.)
22. Anisimova VP. The role of morphofunctional rearrangements of the thymus in metabolic and endocrine disorders of the body. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics.* 1994; 39(1): 35. Russian (Анисимова В.П. Роль морфофункциональных перестроек тимуса в обменно-эндокринных нарушениях организма //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1994. Т. 39, № 1. С. 35.)
23. Lopukhin YM, Arion VY. Thymus, immunodeficiency, immunocorrection. *Materials of the 1st National Conference of RAKKI.* M., 1997. P. 113-120. Russian (Лопухин Ю.М., Арион В.Я. Тимус, иммунодефицит, иммунокоррекция //Матер. 1-й национ. конф. РАККИ. М., 1997. С. 113-120.)
24. Balashanova EA, Mazur LI. Prevalence of iron deficiency anemia in children of the first year of life in the Samara region. *Pediatric Pharmacology.* 2015; 12(3): 340-344. Russian (Балашанова Е.А., Мазур Л.И. Распространенность ЖДА у детей первого года жизни в Самарской области //Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12, № 3. С. 340-344.)
25. Churina EG. The role of regulatory T cells in the immunopathogenesis of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: Abstr. dis. ... dr. med. sciences. Tomsk, 2012. 42 p. Russian (Чурина Е.Г. Роль регуляторных Т-клеток в иммунопатогенезе туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2012. 42 с.)
26. Labunets IV. Age features of rhythmic fluctuations of the endocrine function of the thymus. *J of the Academy of Medical Sciences Ukraine.* 2000; 6(4): 783-791. Russian (Лабунец И.В. Возрастные особенности ритмических колебаний эндокринной функции тимуса //Журнал Академии мед. наук Украина. 2000. Т. 6, № 4. С. 783-791.)
27. Bogomazova IM. Clinical significance of echographic and doppler studies of the adrenal glands of the fetus in placental insufficiency: Abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 2009. 24 p. Russian (Богомазова И.М. Клиническое значение эхографического и доплерометрического исследования надпочечников плода при плацентарной недостаточности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 24 с.)
28. Rovda YuI, Shmulevich SA, Shabal'din AV, Lukoyanycheva EB. Subpopulation profiles of T-helper cells expressing CD45RA- and CD31-markers in children after thymectomy performed upon surgical treatment of congenital heart disease. *Medical Immunology.* 2016; 18(2): 119-128. Russian (Ровда Ю.И., Шмулевич С.А., Шабалдин А.В., Лукоянычева Е.Б. Особенности субпопуляций Т-лимфоцитов хелперов, экспрессирующих CD45RA- и CD31-маркеры, у детей после тимэктомии,

- выполненной при хирургическом лечении врожденного порока сердца // *Медицинская иммунология*. 2016. Т. 18, № 2. С. 119-128.)
29. Donetskova AD, Nikonov MF, Vaganov PD, Smyslova ZV, Kuzmenko LG, Pashchenkov MV. A new approach to the study of thymopoiesis in thymomegaly in children. *Immunology*. 2014; 4: 204-207. Russian (Донецкова А.Д., Никонова М.Ф., Ваганов П.Д., Смыслова З.В., Кузьменко Л.Г., Пашченков М.В. и др. Новый подход к исследованию тимопоэза при тимомегалии у детей // *Иммунология*. 2014. № 4. С. 204-207.)
30. Kuzmenko LG, Smyslova ZV, Agarval R.K. The size of the thymus, fetal infection, and congenital malformations. *Elektronnyy nauchno-obrazovatel'nyy vestnik zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke*. 2015; 17(1): 8-14. Russian (Кузьменко Л.Г., Смыслова З.В., Агарвал Р.К. Величина тимуса, внутриутробная инфицированность и врожденные пороки развития // *Электронный научно-образовательный вестник здоровье и образование в XXI веке*. 2015. Т. 17, № 1. С. 8-14.)
31. Loginovaya NP. Immunomorphological aspects of the structure of the thymus in children of the first year of life with congenital heart defects. *Medical Almanac*. 2015; 2: 112-116. Russian (Логинова Н.П. Иммуноморфологические аспекты строения тимуса у детей первого года жизни при врожденных пороках сердца // *Медицинский Альманах*. 2015. № 2. С. 112-116.)
32. Rovda YI, Silantjeva IV. The problem of lymphatism in pediatrics. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2011; 1(44): 3-8. Russian (Ровда Ю.И., Силантьева И.В. Проблема лимфатизма в педиатрии // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2011. № 1(44). С. 3-8.)
33. Donetskova AD, Yarin AA. T-receptor excision rings and the significance of their determination in the clinic. *Immunology*. 2013; 4: 220-226. Russian (Донецкова А.Д., Ярилин А.А. Т-рецепторные эксцизионные кольца и значимость их определения в клинике // *Иммунология*. 2013. № 4. С. 220-226.)
34. Hazenberg MD, Verschuren MC, Hamann D, Miedema F, van Dongen JJ. T cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation. *J Mol Med (Berl)*. 2001; 79(11): 631-640. doi: 10.1007/s001090100271.
35. Pershin SB, Frenkel ID, Sidorov VD. Neuroendocrine (hypothalamic-pituitary) regulation of immunogenesis. *Immunology*. 1985; 4: 7-10. Russian (Першин С.Б., Френкель И.Д., Сидоров В.Д. Нейроэндокринная (гипоталамо-гипофизарная) регуляции иммуногенеза // *Иммунология*. 1985. № 4. С. 7-10.)
36. Donetskova AD, Frolenko AL, Troshina VV, Smolyagin AI, Yarin AA. Thymic excision circles in the peripheral blood lymphocytes, age-related dynamics and the effect of thymectomy. *Immunology*. 2010; 31(6): 293-299. Russian (Донецкова А.Д., Фроленко А.Л., Трошина В.В., Смолягин А.И., Ярилин А.А. Тимусные эксцизионные кольца в лимфоцитах периферической крови. Возрастная динамика и влияние тимэктомии // *Иммунология*. 2010. Т. 31, № 6. С. 293-298.)
37. Goldrath AW, Bogatzki LY, Bevan MJ. Naive T Cells Transiently Acquire a Memory-like Phenotype during Homeostasis-Driven Proliferation. *J. Exp. Med*. 2000; 192(4): 557-564. doi: 10.1084/jem.192.4.557.
38. Klyueva N. Influence of various dietary regimes on the formation of age-related changes in the adaptive reactions of the body. *Bulletin of the Chelyabinsk State University. Education and healthcare*. 2014; 2: 9-15. Russian (Клюева Н. Влияние различных режимов питания на формирование возрастных изменений адаптационных реакций организма // *Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение*. 2014. № 2. С. 9-15.)
39. Pearse G. Histopathology of the thymus. *Toxicol Pathol*. 2006; (34): 515-547.
40. Okasha SA, Ryu S, Do Y, McKallip RJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Evidence for estradiol-induced apoptosis and dysregulated T cell maturation in the thymus. *Toxicology*. 2001; 163: 49-62.
41. Ageev AK. Histopathology of the human thymus gland. L.: Medicine, 1973. 128 p. Russian (Ареев А.К. Гистопатология вилочковой железы человека. Л.: Медицина, 1973. 128 с.)
42. Adam EJ, Ignots PI. Sonography of the thymus in healthy children: frequency of visualization, size, and appearance. *Am. J. Roentgenology*. 1993; 61(1): 153-155.
43. Tertichny AS. Clinical and morphological changes in the thymus gland in children with congenital heart defects: Abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 2000. 21 p. Russian (Тертичный А.С. Клинико-морфологические изменения вилочковой железы у детей с врожденными пороками сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. С. 7-21.)
44. Artemenko KA. Dynamics of development and involution of the thymus gland in children of the Belgorod region living in areas with different ecological situations: Abstr. dis. ... cand. med. sciences. Kursk, 2004. 24 p. Russian (Артеменко К.А. Динамика развития и инволюции вилочковой железы у детей Белгородской области, проживающих в районах с различной экологической ситуацией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск, 2004. 150 с.)
45. Hammar JA. The new views as to the morphology of the thymus gland and their bearing on the problem of the function of the thymus. *Endocrinology*. 1921; 5(6): 731-760. <https://doi.org/10.1210/endo-5-6-731P>. 543-573.
46. Rovda Yul, Voroshilina KI, Bad'ina OS, Shmulevich SA, Ivanova EV, Seliverstov IA. Sonometric parameters of the thymus in premature babies of 3 and 12 months corrected age, born with extremely low, very low and low body weight. *Pediatrics*. 2016; 95(1): 61-66. Russian (Ровда Ю.И., Ворошилина К.И., Бад'ина О.С., Шмулевич С.А., Иванова Е.В., Селиверстов И.А. Сонометрические параметры тимуса у недоношенных детей 3- и 12-месячного скорректированного возраста, родившихся с экстремально низкой, очень низкой и низкой массой тела // *Педиатрия*. 2016. Т. 95, № 1. С. 61-66.)
47. Badjina OS, Rovda Yul, Silantjeva IV, Mynalova NN, Shmulevich SA, Bunina EG et al. Sonometric parameters of the thymus gland in children of the first six years of life in the siberian region. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2014; 2(57): 153-158. Russian (Бад'ина О.С., Ровда Ю.И., Силантьева И.В., Миняйлова Н.Н., Шмулевич С.А., Бунина Е.Г. и др. Сонометрические параметры вилочковой железы у детей первых шести лет жизни, проживающих в сибирском регионе // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2014. № 2(57). С. 153-158.)

48. Elmore SA. Enhanced histopathology of the thymus. *Toxicol Pathol.* 2006; 34(5): 656-665.
49. 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. *Scientific Reports.* 2017; (7): 40793.
50. Horie K, Kato T, Kudo T, Sasanuma Hiroki, Miyauchi Maki, Akiyama Nobuko et al. Impact of spaceflight on the murine thymus and mitigation by exposure to artificial gravity during spaceflight. *Scientific Reports.* 2019; 9: 19866.

* * *