

УДК: 611.438:611.018

© Пирс Г. (Перевод с англійського: Кащенко С.А., Захаров А.А.\*\*), 2011

## НОРМАЛЬНАЯ СТРУКТУРА, ФУНКЦИЯ И ГИСТОЛОГИЯ ТИМУСА

Пирс Г. \* Кащенко С.А.\*\*, Захаров А.А.\*\*

\*AstraZeneca, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, United Kingdom; \*\*ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»

**Пирс Г.** Нормальна структура, функція та гістологія тимуса (Переклад з англійської: Кащенко С.А., Захаров О.О.) // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3 (додаток). – С. 4-8.

Тимус, первинний лімфоїдний орган і джерело розвитку Т-клітинної імунологічної функції, морфологічно різномірний. Це фактично епітеліальний орган, в якому епітеліоретикулоцити формують структуру, що містить Т-клітини разом з іншими нечисленними клітинами лімфоїдного ряду. Існує симбіотична взаємодія між тимічним мікрооточенням і тимоцитами, що розвиваються. Під контролем тимуса також знаходиться процес надходження зрілих Т-лімфоцитів в системний кровоток. Кіркова речовина тимуса густо заселена тимоцитами на тлі нечисленних епітеліоретикулоцитів. У мозковій речовині органу знаходяться зріліші клітини, епітеліоретикулоцити і ряд інших клітин представлені ширше. Розуміння нормальних морфологічних особливостей тимуса і їх змін в умовах довкілля є наріжним каменем в оцінці системної імунної функції організму.

**Ключові слова:** Т-клітини, епітеліоретикулоцити, позитивний і негативний відбір, SCID миші, безепітеліальні ділянки.

**Пирс Г.** Normal structure, function and histology of the thymus (Перевод с англійського: Кащенко С.А., Захаров А.А.) // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3 (додаток). – С. 4-8.

Тимус, первичный лимфоидный орган и источник развития Т-клеточной иммунологической функции, морфологически разнообразен. Это фактически эпителиальный орган, в котором эпителиоретикулоциты формируют структуру, содержащую Т-клетки, наряду с другими немногочисленными клетками лимфоидного ряда. Существует симбиотическое взаимодействие между тимическим микроокружением и развивающимися тимоцитами. Под контролем тимуса также находится процесс поступления зрелых Т-лимфоцитов в системный кровоток. Кортиковое вещество органа находятся более зрелые клетки, эпителиоретикулоциты и ряд других клеток представлены более широко. Понимание нормальных морфологических особенностей тимуса и их изменений в условиях окружающей среды является краеугольным камнем в оценке системной иммунной функции организма.

**Ключевые слова:** Т-клетки, эпителиоретикулоциты, положительный и отрицательный отбор, SCID мыши, безэпителиальные участки.

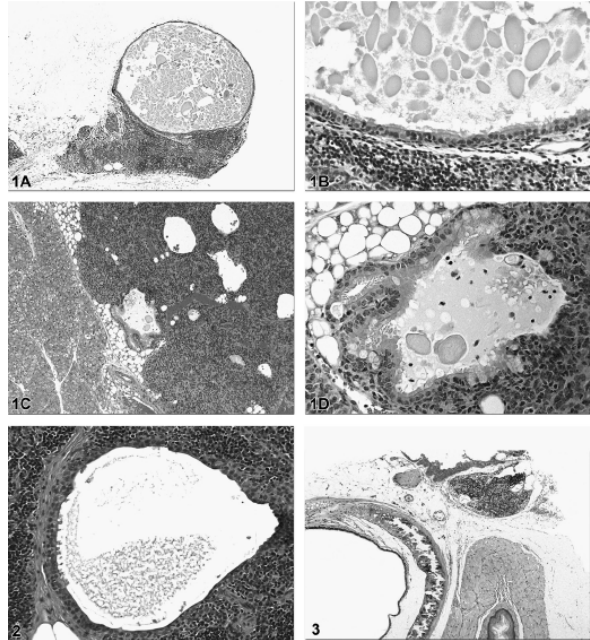
**Pearse Gail.** Normal structure, function and histology of the thymus (Translated: Kashchenko S.A., Zakharov A.A.) // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3 (додаток). – С. 4-8.

The thymus, a primary lymphoid organ and the initial site for development of T cell immunological function, is morphologically similar across species. It is actually an epithelial organ in which its epithelial cells provide a framework containing T cells as well as smaller numbers of other lymphoid cells. Asymbiotic interaction exists between the thymic microenvironment and developing T cells, and the specificity of T cell release into the systemic circulation is under thymic control. The thymic cortex in a young animal is heavily populated by developing T cells along with a smaller proportion of associated epithelial cells. Larger, more mature T cells are found in the medulla where epithelial and other cell types are more abundant. Understanding normal morphological features of the thymus and their perturbations provides a cornerstone to assessing immune system function.

**Key words:** T cells; epithelial cells; positive & negative selection; SCID mice; epithelium-free areas.

**Развитие.** Тимус грызунов развивается от энтодермы III и IV жаберного кармана и окружающей мезенхимы [6]. Жаберный карман соединяется с глоткой через тимофарингеальный канал, остатки которого в составе развивающейся паренхимы тимуса, возможно, дают начало различным эпителиальным структурам (рис. 1, 2). В процессе развития тимус, наряду с щитовидной и околощитовидной железой, имеющих то же происхождение, мигрирует каудально. Эти органы разделяются, когда тимус мигрирует в грудную клетку. Эмбриональные остатки вилочковой железы могут развиваться эктопически в составе тканей шеи (рис. 3), щитовидной (рис. 4) и околощитовидной желез [22]. По мере окончания миграции органа эпителиальные клетки формируют сеть, пронизанную развивающимися кровеносными сосудами. Вследствие быстрого заселения органа предшественниками лимфоцитов, мигрирующих из развивающихся гемопоэтических тканей (11-12 день гестации у мышей), тимус становится лимфоэпителиальным органом. В литературе описаны случаи развития среди тканей паренхимы тимуса щитовидной и околощитовидной железы из-за общности их происхождения (рис. 5, 6).

Тимус является первым лимфоидным органом, который сформирован к моменту рождения и подвергается быстрому дальнейшему развитию в ответ на постнатальную антигенную стимуляцию.



**Рис. 1.** Киста тимуса: А – крупная киста тимуса крысы-самца F344 2-х лет, заполненная эозинофильным содержимым; В – большое увеличение стенки этой же кисты, выстланной цилиндрическим реснитчатым эпителием; С – киста тимуса мыши BALB/c с SCID; D – эта же киста на большом увеличении, выстланная цилиндрическим реснитчатым эпителием с единичными бокаловидными клетками.

**Рис. 2.** Киста тимуса собаки (по Dr.Michael Leach).

**Рис. 3** – эктопическая ткань тимуса на шее крысы-самки F344 2-х лет.

Генетические факторы также оказывают существенное влияние на особенности тимусзависимого иммунного ответа. У крыс и мышей тимус достигает пика развития к моменту полового созревания, затем подвергается постепенному обратному развитию.

#### Фиксация и гистологическая проводка тимуса.

Обычно тимус взвешивают до фиксации с удалением окружающей жировой и соединительной ткани.

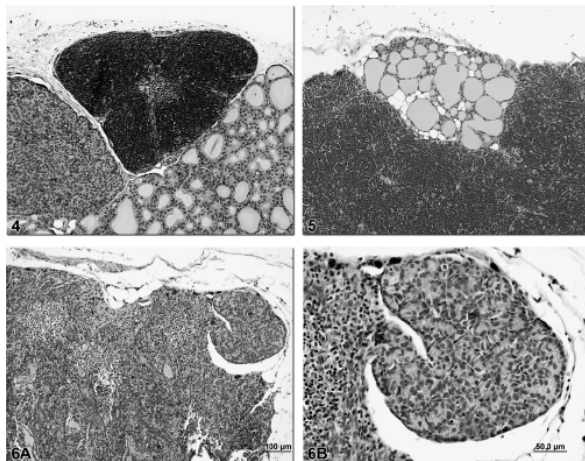


Рис. 4. Эктопический тимус на стыке щитовидной и паращитовидной желез.

Рис. 5. Эктопическая ткань щитовидной железы в тимусе.

Рис. 6. Эктопическая ткань паращитовидной железы в тимусе (по Dr. Michael Leach): А – эктопическая ткань паращитовидной железы под капсулой; В – тот же участок под большим увеличением.

#### Кровоснабжение, иннервация и лимфоотток.

Артерии, кровоснабжающие тимус, проходят в составе соединительнотканых междольковых перегородок и проникают в паренхиму органа на уровне корково-мозговой границы. Далее артериолы разветвляются на капилляры, которые проникают в корковое и мозговое вещество. В корковом веществе они образуют комплекс капиллярных дуг, которые совместно с периваскулярными лимфоцитами, макрофагами и периферическими эпителиоретикулоцитами формируют гематотимусный барьер [2]. По данным Kuper et al., фенестрированные капилляры в корковом веществе встречаются редко [13]. Это ограничивает контакт развивающихся лимфоцитов с молекулами антигенов, циркулирующих в кровеносном русле. Для сравнения, капилляры мозгового вещества фенестрированы и свободно проницаемы для антигенов. В итоге, кровь поступает в посткапиллярные вены, а далее – в вены мозгового вещества на уровне кортико-мозговой границы [2]. Структурная организация микроциркуляторного русла тимуса мышей описана Kato [16].

Считается, что пролимфоциты проникают в паренхиму тимуса через крупные вены в области

корково-мозговой границы и возвращаются в циркуляторное русло через посткапиллярные вены. Периваскулярные пространства этих сосудов содержат скопления фенотипически зрелых Т-лимфоцитов, которые экспрессируют маркер Mel 14, являющийся рецептором, участвующим в миграции лимфоцитов сквозь лимфатическое сосудистое русло [18]. Эфферентные лимфатические сосуды впадают в прилежащую пару лимфоузлов. Афферентное звено в тимусе отсутствует. Тимус грызунов имеет интенсивную норадренергическую иннервацию, однако, некоторыми авторами показан и частичный холинергический компонент [5]. Нервные волокна сопровождают кровеносные сосуды в пределах капсулы и междольковых перегородок. Наибольшее их количество наблюдается в области корково-мозговой границы.

**Гистология.** Среди всех лимфоидных органов тимус является гистологически наиболее неоднородным [11]. Одновременно он содержит и лимфоидный, и эпителиальный компонент, что делает его уникальным среди всех органов иммунной защиты. Эпителиальные клетки формируют структуру, содержащую, преимущественно, Т-лимфоциты, небольшую популяцию В-лимфоцитов, плазматических и других видов клеток, например, нейроэндокринных, встречающихся довольно редко. Морфологически доля тимуса содержит корковое и мозговое вещество, разделенные обильно васкуляризованной корково-мозговой зоной.

**Эпителиальная строма.** Большая часть поддерживающей структуры тимуса образована сетью эпителиоретикулоцитов [2]. Эпителиальные клетки в субкапсулярной зоне коркового вещества формируют 1-2 глубоких слоя. Эпителиоретикулоциты различаются по форме в зависимости от локализации и выполняемой функции. Так, клетки плоской формы присутствуют в наружной зоне коркового вещества, формируют гематотимусный барьер. Более широко представлены эпителиоретикулоциты звездчатой формы, встречающиеся повсеместно в паренхиме тимуса. Эпителиальные клетки четко подразделяются на несколько типов в зависимости от антигенной экспрессии, ультраструктурной характеристики, и способности синтезировать тимические гормоны, такие как тималин, тимозин, тимопоэтин и тимический гуморальный фактор [5]. Иммуногистохимически выделяют 4 типа эпителиоретикулоцитов: субкапсулярные кортикальные, собственно кортикальные, эпителиоретикулоциты мозгового вещества и тельца Гассала. Основные антигенные детерминанты эпителиоретикулоцитов тимуса человека представлены в таблице 1 [22].

Таблица 1. Основные антигенные детерминанты эпителиоретикулоцитов тимуса человека

Тип эпителиоретикулоцита	Антигенная детерминанта			
	Кератин	Анти тимозин $\alpha 1$	Анти тимопоэтин	HLA/1a
Субкапсулярный кортикальный	+	+	+	+
Собственно кортикальный	+	-	-	+
Эпителиоретикулоцит мозгового в-ва	+	+	-	-
Тельце Гассала	++	-	-	-

Более подробный перечень иммуногистохимических маркеров эпителиоретикулоцитов представлен в работах Greaves, Kuper et al., Suster and Rosai [10, 17, 22]

**Капсула.** Каждая доля тимуса окружена тонкой

соединительнотканной капсулой, которая отдает перегородки (септы) вглубь паренхимы органа, разделяя ее на доли различного размера и формы. Капсула состоит из наружного и внутреннего слоев коллагеновых и ретикулярных волокон, между кото-

рыми иногда встречаются единичные лимфоциты. Внутренний слой, впячиваясь в паренхиму, формирует септы. Часто от капсулы к центру дольки проходят хорошо различимые трабекулы. При специальной окраске небольшое количество соединительной ткани обнаруживается в капсуле, трабекулах и периваскулярных пространствах, но, в отличие от других лимфоидных органов, в тимусе практически отсутствует стромальный соединительнотканый компонент. Основной поддерживающей структурой паренхимы тимуса, как уже упоминалось, являясь эпителиоретикулярная сеть. В субкапсулярной зоне коркового вещества обнаружены так называемые «окна» – участки паренхимы, в которых отсутствует эпителиоретикулярная строма [7, 8].

**Корковое вещество.** Гистологически корковое вещество тимуса окрашивается темнее и состоит из плотно расположенных незрелых лимфоцитов, среди которых расположены более светлые и малочисленные эпителиоретикулоциты и непостоянная популяция фагоцитирующих макрофагов, имеющих костномозговое происхождение (рис. 9). Субкапсулярная зона коркового вещества содержит крупные митотически активные лимфобласты с округлым или овальным ядром и базофильной цитоплазмой. По направлению от субкапсулярной зоны к корково-мозговой границе постепенно увеличивается количество малых, митотически менее активных клеток. В субкапсулярной зоне и собственно корковом веществе дольки расположены быстро делящиеся короткоживущие лимфоциты, клеточный цикл которых завершается апоптозом, поэтому присутствие в этой области апоптотических телец рассматривается как нормальное явление. Эти структуры фагоцитируются макрофагами и видны в их цитоплазме (англ. – «tingible-body macrophages») (рис. 10).

**Корково-мозговая зона.** Характеризуется наличием многочисленных кровеносных сосудов, преимущественно артериол, со слабо развитой периваскулярной соединительной тканью, и зрелых и незрелых Т-лимфоцитов. Также встречаются дендритные клетки и различное количество В-лимфоцитов и плазматических клеток, количество которых увеличивается с возрастом животных.

**Мозговое вещество.** Является общим для всех долек и переходит из одной в другую, может иногда граничить с капсулой (рис. 11) [11]. Мозговое вещество долек окрашивается более светло, содержит меньшее количество клеток, чем корковое, однако, зрелые Т-лимфоциты встречаются гораздо чаще; хорошо различимы эпителиоретикулоциты, тельца Гассала, макрофаги, нефагоцитирующие дендритные клетки костномозгового происхождения, В-лимфоциты, немногочисленные мионидные клетки (рис. 12). Т-лимфоциты мозгового вещества больше по размерам, окрашиваются бледнее, чем корковые.

Тельца Гассала в мозговом веществе тимуса грызунов встречаются реже по сравнению с вилочковой железой человека и приматов. У мышей они мелкие и, зачастую, определяются только при использовании методов иммуногистохимии. Тельца Гассала реагируют только с антителами к кератину высокой молекулярной массы (АЕ2), являющимся маркером полностью сформированных и созревших эпителиоцитов, не вступая в реакцию с антителами к другим иммуногистохимическим маркерам тимического эпителия.

Клетки тимических телец крупные, полигональной формы, окрашиваются бледно, иногда в цитоплазме встречаются гранулы, она вакуолизирована и

подвергнута дистрофической кальцификации. У крыс эти клетки образуют концентрические наслоения вокруг клеточного детрита или организованного кератина (рис. 13). У мышей эти структуры слабо развиты и не формируют скопления кератина в центре.

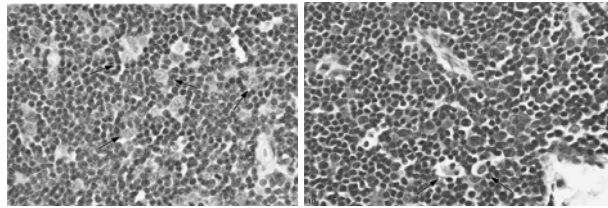


Рис. 9. Участок коркового вещества тимуса крысы Sprague–Dawley в возрасте 50 суток. Рис. 10. Участок коркового вещества молодой крысы. Стрелками показаны макрофаги («tingible-body macrophages»).

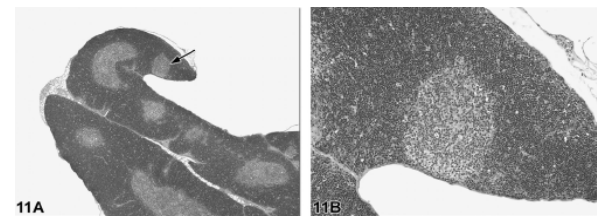


Рис. 11. Участок тимуса 6-недельной мыши BALB/c: А – стрелкой показано мозговое вещество, прилежащее к капсуле; В – тот же участок под большим увеличением.

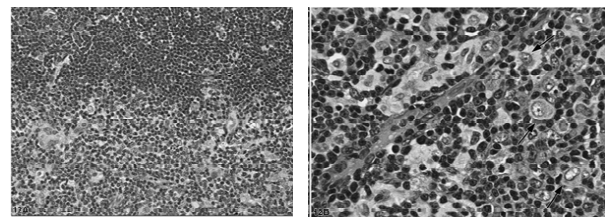


Рис. 12. Участок паренхимы тимуса 3-месячной мыши В6С3F1: А – граница между корковым и мозговым веществом; В – мозговое вещество. Стрелками показаны эпителиоретикулоциты.

Мионидные клетки в мозговом веществе тимуса человека и грызунов встречаются довольно редко [22]. Они имеют ультраструктурные и иммуногистохимические свойства поперечно-полосатой мышечной ткани; окрашиваются позитивно на десмин и миозин.

Гистогенез мионидных клеток до конца не установлен, некоторые исследователи указывают на общность их происхождения с эпителиоретикулоцитами. В мозговом веществе в небольших количествах присутствуют нейроэндокринные клетки. Их физиологическая функция неясна, известно, что они могут быть источником развития злокачественных опухолей. Также в мозговом веществе присутствует небольшая популяция базофилов и эозинофилов.

**Корково-мозговое соотношение.** Субъективно соотношение между корковым и мозговым веществом тимических долек определяется визуально довольно просто на малом и среднем увеличениях и часто используется в комплексной гистопатологической оценке тимуса [7]. Так как данное соотношение может изменяться в зависимости от положения органа при изготовлении срезов, рекомендуется стандартная ориентация тимуса при обработке (рис. 7). Gryphonas et al. проводили морфометрическое исследование гистологических срезов тимуса intactных крыс Sprague–Dawley [19]. Результаты изучения препаратов по методике этих авторов показали, что среднее корково-мозговое соотношение составляет

4,4 – 4,7 у самцов в возрасте 30 и 90 суток, и 3,9 – 6,3 у самок в возрасте 30 и 60 дней.

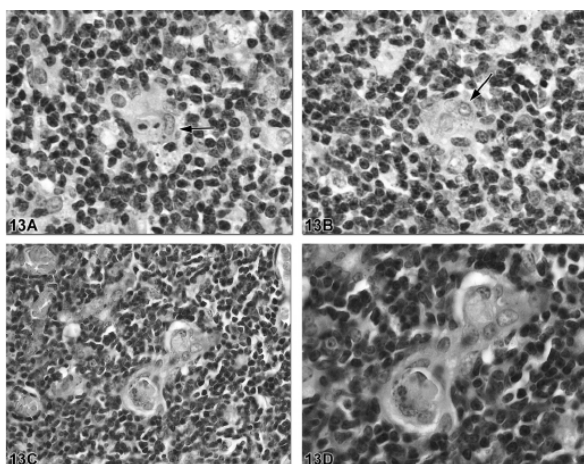


Рис. 13. Тельца Гассали в мозговом веществе тимуса мыши B6C3F1.

**Электронная микроскопия.** При электронной микроскопии видно, что эпителиоретикулоциты имеют длинные вытянутые отростки, соединяющиеся с соседними клетками с помощью десмосом, и покрыты базальной мембраной. Эпителиоретикулоциты мозгового вещества овальной формы, крупные, с короткими цитоплазматическими выростами и большим количеством секреторных органелл. Особенности тимического микроциркуляторного русла мышей были детально изучены Като [16].

**Функции.** Тимус является первичным лимфоидным органом, в котором костномозговые предшественники Т-лимфоцитов проходят развитие и дифференцировку в условиях тимического микроокружения, что позволяет сформировать популяцию функционально адекватных иммунокомпетентных клеток. Наиболее полный комплексный обзор всех функциональных аспектов иммунной системы был проведен Abbas, Brown et al., Tizard, Lebish et al. [1, 4, 15, 23].

Протимоциты мигрируют из красного костного мозга в тимус через микроциркуляторное русло корково-мозговой зоны и проходят 4 стадии созревания по мере продвижения от субкапсулярной зоны через корковое вещество в мозговое, и, в конце концов, возвращаются в гемодинамику как зрелые Т-лимфоциты. В процессе интра тимической миграции развивающиеся Т-клетки (timoциты) пролиферируют и дифференцируются, что проявляется изменением их размеров, экспрессией различных рецепторов к антигенам и интерлейкинам [18]. Фенотипические изменения связаны с реарранжировкой гена рецептора Т-клеток (TCR), что вызвано необходимостью приобретения лимфоцитами иммунологической компетентности. Данный факт был подробно изучен Perryman [20].

Промежуточные стадии созревания тимоцитов могут быть охарактеризованы с помощью иммунологического фенотипа, о котором судят по экспрессии комплекса TCR-CD3 и его корецепторов CD4 и CD8 (дифференцировочные антигены) [13]. Тимоциты дифференцируются из «дважды негативного» фенотипа (CD4<sup>-</sup>/CD8<sup>-</sup>) в промежуточный «дважды позитивный» (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), что свойственно большинству тимоцитов коркового вещества. Успешное взаимодействие TCR и молекул I класса главного комплекса гистосовместимости (МНС) приводит к дифференцировке предшественников Т-хелперов (цитотоксических Т-лимфоцитов) или Т-

супрессоров (CD4<sup>-</sup>/CD8<sup>+</sup>). Развитие Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>-</sup> фенотип) стимулирует взаимодействие TCR с молекулами II класса МНС. Эти монопозитивные зрелые фенотипы встречаются, в основном, в мозговом веществе [5].

Тимус также контролирует выход Т-лимфоцитов в кровеносное русло путем положительной и отрицательной селекции. Положительный отбор включает ограничения касательно МНС, при которых к клональной дифференцировке допускаются только клетки, способные распознавать МНС I и II собственного организма. Существенную роль в положительной селекции играют клетки-«няньки» тимуса, способные к экспрессии МНС I и II. При негативном отборе развивающиеся Т-клетки, несущие на своей поверхности рецепторы к антигенам собственного организма (аутореактивные клетки), подвергаются апоптозу, что приводит к клональному уничтожению потенциально опасных клеток. Таким образом, количество лимфоцитов коркового вещества намного превышает число клеток, мигрирующих в мозговое вещество, и, со временем, поступающих в общий кровоток. Присутствие апоптотических телец и аномальных макрофагов («tingible-body macrophages») является нормальной гистологической особенностью коркового вещества тимуса, особенно у молодых животных. Преобладание апоптотических телец в тимусе может рассматриваться как нарушение положительной селекции тимоцитов [5].

**Безэпителиальные участки («окна»).** Эти зоны содержат единичные макрофаги и лимфоциты с высокой митотической активностью (рис. 14). Считается, что «окна» являются специфическим путем миграции тимоцитов без контакта со стромальными элементами, обеспечивающими селекцию [8].

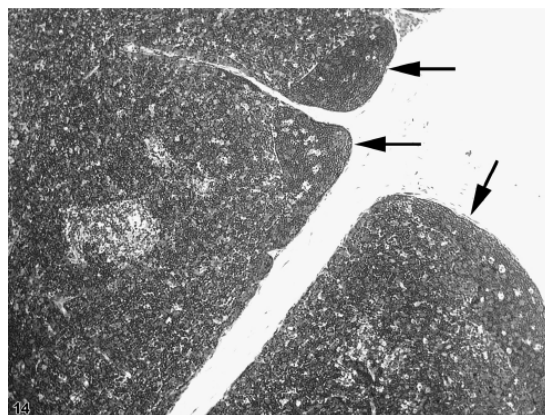


Рис. 14. Безэпителиальные участки коркового вещества тимуса крысы Wistar (показаны стрелками).

Итак, корковые и мозговые эпителиоретикулоциты, макрофаги, дендритные клетки участвуют в процессах развития и дифференцировки тимоцитов. Эпителиоретикулоциты играют роль в положительном и отрицательном отборе, синтезируют молекулы класса I МНС, но, в то же время, строго дифференцированно продуцируют молекулы класса II МНС в зависимости от локализации в паренхиме тимуса. В субкапсулярной зоне расположены клетки-«няньки», формирующие плотные межклеточные контакты с большим количеством развивающихся лимфоцитов [4]. Эти клетки играют важную роль на ранних стадиях дифференцировки тимоцитов. Субкапсулярные и мозговые эпителиоретикулоциты синтезируют ряд тимических гормонов. Так, тимозин стимулирует развитие тимоцитов на поздних

стадиях, тимопоэтин, тимический гуморальный фактор и сывороточный тимический фактор важны для регуляции реактивности лимфоцитов [2]. Дендритные клетки выполняют антигенпрезентирующую роль (с помощью МНС I и II) и являются более эффективными в процессах отрицательного отбора, чем эпителиоретикулоциты.

**Генетически модифицированные животные.** Общеизвестно, что существует симбиотическая связь между тимическим микроокружением и развивающимися Т-лимфоцитами. Исследователями были разработаны различные модели экспериментов на мышах, призванные продемонстрировать роль микроокружения в положительной и отрицательной селекции тимоцитов и потенциальное ответное влияние Т-клеток на него [5, 24].

**SCID мыши.** Комбинированный иммунодефицитный синдром (англ. – SCID: Severe combined immunodeficiency syndrome) – генетическое заболевание, характеризующееся нарушением развития Т- и В-лимфоцитов. Важным аспектом дифференцировки Т-лимфоцитов является реарранжировка и экспрессия генов, кодирующих антигенспецифические рецепторы Т-клеток (и поверхностные иммуноглобулиновые рецепторы В-лимфоцитов). Незавершенная реарранжировка этих генов приводит к элиминации предшественников лимфоцитов и почти полному отсутствию зрелых функционально активных форм клеток. У мышей за этот процесс отвечает ДНК-зависимая протеинкиназа. Недостаточность этого фермента приводит к спонтанной аутосомно-рецессивной мутации в С.В-17 у мышей BALB/c. Гомозиготные по данному аллелю животные характеризуются полным отсутствием адекватно функционирующих Т- и В-лимфоцитов. У них также довольно сложно обнаружить тимус. Van Ewijk показал в своих исследованиях, что у мышей с данным синдромом также страдает тимическое микроокружение [24]. Стромальные элементы у таких животных имели корковый фенотип наряду с практически полным отсутствием мозговых эпителиоретикулоцитов. Гистологически тимус состоял из маленьких диспластических долек, содержащих немногочисленные лимфоциты (рис. 15). У некоторых мышей (англ. – «leaky SCIDS») со временем дифференцировка Т-лимфоцитов частично восстанавливалась, что сопровождалось очаговой реорганизацией эпителиоретикулоцитов мозгового вещества.

У детей SCIDS возникает как следствие мутации генов 1 и 2 активации рекомбиназы (RAG1 и RAG2), участвующей в синтезе ДНК лимфоцитов.

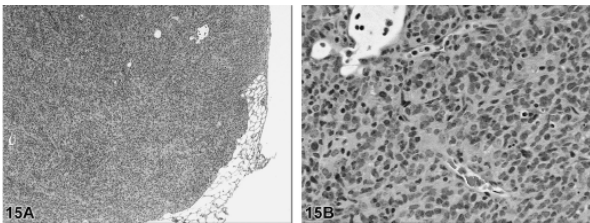


Рис. 15. Участок паренхимы тимуса мыши BALB/c с SCID на малом и большом увеличении.

#### **Атимические мыши (athymic/nude mice).**

Гомозиготные мыши характеризуются нарушением развития шерстного покрова и дисгенезией тимуса, находящегося на рудиментарной стадии развития, что морфологически выглядит как совокупность разрозненных эпителиальных канальцев с отсутствием клеток лимфоидного ряда [12].

#### **ЛІТЕРАТУРА:**

**В оригинале статья была опубликована: Toxicologic Pathology, 34:504–514, 2006.**

1. Abbas A. Diseases of immunity / Pathologic Basis of Disease // A. Abbas, V. Kumar, N. Fausto. – 2004. – P. 193 – 267.
2. Banks W. Applied Veterinary Histology / Banks W. – Mosby, St. Louis, 1993.
3. Brelinska R. Thymic nurse cells: their functional Ultrastructure / R. Brelinska, J.B. Warchol // Microsc Res Tech. – 1997. – № 38. – P. 250 – 266.
4. Brown Jr. T. Immunopathology. Mechanisms of Disease. A Textbook of Comparative General Pathology (edited by D. Slauson and B. Cooper) / T. Brown Jr., M. Suter, D. Slauson. – Mosby, St. Louis, 2002. – P. 247 – 297.
5. Differential effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, bis(tri-n-butyltin) oxide and cyclosporine on thymus histophysiology / E.J. De Waal, H.J. Schuurman, H. Van Loveren, J.G. Vos // Crit. Rev. Toxicol. – 1997. – № 27. – P. 381 – 430.
6. Dijkstra C. Normal Anatomy, Histology, Immunohistology, Ultrastructure, Rat / C. Dijkstra, T. Sminia // Hematopoietic System. Monographs on Pathology of Laboratory Animals (edited by T. Jones, J. Ward, U. Mohr and R. Hunt). – Springer-Verlag, Berlin, 1993. – P. 249 – 256.
7. Elmore S. Enhanced histopathology evaluation of thymus / S. Elmore // Toxicol. Pathol. – 2006. – № 34. – P. 656 – 665.
8. Epithelium-free area in the thymic cortex of rats / J.P. Bruijntjes, C.F. Kuper, J.E. Robinson, H.J. Schuurman // Dev. Immunol. – 1993. – № 3. – P. 113 – 122.
9. Evidence for a functional second thymus in mice / G. Terzowski, S.M. Muller, C.C. Bleul et al. // Science. – 2006. – № 312. – P. 284 – 287.
10. Greaves P. (2000). Hematopoietic and Lymphatic Systems / Greaves P. // Histopathology of Preclinical Toxicity Studies. Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation. – Elsevier, Amsterdam, 2000/ – P. 87 – 156.
11. Haley P.J. Species differences in the structure and function of the immune system / P.J. Haley // Toxicology. – 2003. – № 188. – P. 49 – 71.
12. Hansen C. The Nude Gene and Its Effects / C. Hansen // The Nude Mouse in Experimental and Clinical Research (edited by J. Fogh and B. Giovanella). – Academic Press, New York, 1978. – P. 1 – 12.
13. Immune System / C.F. Kuper, E. de Heer, H. Van Loveren, J.G. Vos // Handbook of Toxicologic Pathology. – Academic Press, San Diego, 2002. – Vol. 2. – P. 585 – 646.
14. Immunohistochemical markers for the rodent immune system / J. M. Ward, C.R. Erexson, L.J. Faucette // Toxicol. Pathol. – 2006. – № 34. – P. 616 – 630.
15. Immunopathology of laboratory animals / I.J. Lebish, A. Hurvitz, R.M. Lewis, D.V. Cramer, S. Krakowka // Toxicol. Pathol. – 1986. – № 14. – P. 129 – 134.
16. Kato S. Thymic microvascular system / S. Kato // Microsc. Res. Tech. – 1997. – № 38. – P. 287 – 299.
17. Kuper F. Pathology in Immunotoxicology / F. Kuper, H.J. Schuurman, J.G. Vos // Methods in Immunotoxicology. – Wiley-Liss, New York, 1995. – Vol. 1 – P. 397 – 436.
18. Lymphoid microenvironments in the thymus and lymph node / W. van Ewijk, P.J. Brekelmans, R. Jacobs, E. Wisse // Scanning Microsc. – 1988. – № 2. – P. 2129 – 2140.
19. Oral (gavage), in utero and postnatal exposure of Sprague-Dawley rats to low doses of tributyltin chloride. Part II: effects on the immune system / H. Tryphonas, G. Cooke, D. Caldwell // Food Chem Toxicol. – 2004. – № 42. – P. 221 – 235.
20. Perryman L.E. (2004). Molecular pathology of severe combined immunodeficiency in mice, horses and dogs / L.E. Perryman // Vet. Pathol. – 2004. – № 41. – P. 95 – 100.
21. Schuurman H.J. Histopathology of the immune system as a tool to assess immunotoxicity / H.J. Schuurman, C.F. Kuper, J.G. Vos // Toxicology. – 1994. – № 86. – P. 187 – 212.
22. Suster S. Thymus / S. Suster, J. Rosai // Histology for Pathologists. – Raven Press, New York, 1992. – P. 261 – 275.
23. Tizard I. Veterinary Immunology. An Introduction. 7th Edition / I. Tizard. – WB Saunders, Philadelphia, 2004.
24. van Ewijk W. T-cell differentiation is influenced by thymic microenvironments / W. van Ewijk // Ann. Rev. Immunol. – 1991. – № 9. – P. 591 – 615.

Надійшла 11.09.2011 р.  
Рецензент: проф. В.І.Лузін