

УДК: 615.616.4

© Бибик Е.Ю., Берест А.Ю., 2011

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОРФОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОГО ЛИМФОИДНОГО ОРГАНА

Бибик Е.Ю., Берест А.Ю.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

**Бібік О.Ю., Берест О.Ю.** Сучасні уявлення про морфогенез первинного лімфоїдного органа // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С.43-46.

Наведено відомості про основні структурно-функціональні особливості тимусу. Узагальнені основні органомеритричні, морфометричні та ультрамікроскопічні дослідження будови тимусу. Планується проведення подальших комплексних досліджень морфогенезу тимусу щурів за умов впливу різноманітних харчових домішок та іонізуючого випромінювання.

**Ключові слова:** імунна система, тимус, морфогенез

**Бибик Е.Ю., Берест А.Ю.** Современные представления о морфогенезе первинного лимфоидного органа // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С. 43-46.

Приведены сведения об основных структурно-функциональных особенностях тимуса. Обобщены основные органомеритрические, морфометрические и ультрамикроскопические особенности строения тимуса. Планируется проведение дальнейших комплексных исследований морфогенеза тимуса крыс в условиях влияния различных пищевых добавок и ионизирующего излучения.

**Ключевые слова:** иммунная система, тимус, морфогенез

**Bibik E.Yu., Berest A.Yu.** Modern information about morphogenesis of thymus // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С. 43-46.

There was information about the main morphological peculiarities of thymus. We found main morphogenesis peculiarities of the rat's thymus in different age groups, made organometric, morphometric and ultrastructural investigations. We are going to do future complex examinations of the morphogenesis of the rat's thymus in the food additions influence and ionize radiation.

**Key words:** thymus, morphogenesis, age changes

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что уровень иммунологической реактивности организма в значительной степени определяет течение и исход многих заболеваний. Состояние здоровья современного общества в целом характеризуется снижением иммунологической реактивности и, как следствие, увеличением числа острых и хронических заболеваний, вызванных воздействием экзогенных естественных и антропогенных факторов окружающей среды.

Первичный лимфоидный орган тимус – это полифункциональный орган, который играет важную роль в развитии и регуляции не только иммунных, но и многих других физиологических процессов [1-3]. В этой связи, в последнее время тимус определяют как нейроиммуноэндокринный модуль.

Эпителлиальная закладка тимуса начинается у эмбрионов человека 5 мм длиной (4 неделя) в области III–IV глоточных карманов [81, 289-292]. В пренатальном развитии тимуса, можно выделить 3 основные стадии в его формировании: стадию эпителиальной закладки (4-7 недели), лимфоэпителиальной закладки (7-10 недели) и зональной дифференцировки вещества (10 - 12 недели) [4-5].

По данным электронномикроскопических исследований, проведенных [6,7], эпителиоциты тимуса эмбриона пятинедельного возраста содержат в своей цитоплазме секреторные вакуоли и цистерны, что подтверждает секреторную активность клеток. Уже на 7,5-8 неделе эмбриогенеза тимические гормоны (в том числе и компоненты тималина) развивающейся закладки зобной железы привлекают сюда клетки-предшественники Т-лимфоцитов и стволовые кроветворные клетки. Это свидетельствует о том, что эндокринная функция тимуса первична, тогда как в дальнейшем присоединится вторая не менее важная его функция – лимфоэпителиальная.

Тимус изменяется в течение всей жизни: сначала он прогрессивно развивается, а затем подвергается инволюции. Наибольшую относительную массу (1%) вилочковая железа имеет к моменту рождения, наибольшую абсолютную массу – к моменту полового созревания]. Активный рост тимуса наблюдается в неонатальном периоде, в течение первых двух

лет жизни, а в возрасте от 11 до 15 лет приостанавливается и вновь активизируется между 17 и 19 годами жизни. После этого начинается его возрастная инволюция, но полностью он не исчезает, островки его долек сохраняются до конца жизни. Процесс атрофии корковой зоны тимуса у человека начинается с 15-ти летнего возраста, а мозговой – с 25 лет. В основе этой динамики лежат преобразования в строении тимуса.

Этапы внутритимусной дифференцировки клеток от мигрировавшего в орган костномозгового предшественника (пре-Т-клеток) до зрелого Т-лимфоцита, покидающего тимус, связаны с изменением экспрессии фенотипических Т-клеточных маркеров. Основными из них являются: CD4 - корцептор Т-хелперов, CD8 - корцептор цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров) и альфа-бета ТКР (Т-клеточный антигенраспознающий рецептор). Первые мигранты из костного мозга – пре-Т-клетки представляют собой лимфобласты, имеющие определенный набор поверхностных молекул, но лишены основных маркеров дифференцировки: CD4 и CD8. Отсюда и их название «двойные негативы». Они заселяют верхнюю часть коры тимуса, расположенную непосредственно под капсулой органа - субкапсулярную область. В полностью развитом тимусе двойные негативные клетки составляют незначительный, всего около 5% от общего числа тимоцитов клеточный пул [8,9].

Взаимодействие раннего предшественника со стромой субкапсулярной области приводит к экспрессии первого специфического маркера Т-клеток: CD4 - у людей и Thy-1 - у мышей. Обе молекулы обладают адгезивными свойствами и относятся к суперсемейству иммуноглобулинов. Тимоцитарные бласты субкапсулярной области, находясь в тесном контакте с эпителиальными клетками-кормилицами (клетками-«няньками»), которые активно пролиферируют и завершают свой путь развития в данной области умеренной экспрессией корцепторов CD4 и CD8 и бета-цепи ТКР. Тимоциты с фенотипом CD4+ - CD8+ - бетаТКР+ перемещаются в корковый слой. Факт прохождения положительной селекции в коре определяет дальнейшую дифференцировку на

субпопуляции CD4+CD8- и CD4+CD8+, которая осуществляется, в основном, в переходной области - кортико-медулярном соединении под влиянием взаимодействия с дендритными клетками (ДК) и макрофагами (Мф). Здесь же проходит и отрицательная селекция тимоцитов. В результате прошедших дифференцировочных событий в медулярной области накапливаются клетки с фенотипом CD4+CD8-ТКР+ (Т-хелперы) и CD4+CD8+ТКР+ (Т-киллеры), часть которых мигрирует в периферические органы иммуногенеза [12].

У большинства млекопитающих и человека тимус имеет сходное строение и топографию [10,11]. На органном уровне тимус представляет собой лимфоэпителиальный паренхиматозный дольчатый орган, покрытый соединительнотканной капсулой и окруженный снаружи бурой жировой тканью. Тимус у человека состоит из двух неодинаковой величины долей - правой и левой, связанных соединительной тканью. Иногда между главными долями вклинивается промежуточная доля. Каждая доля состоит из долек, имеющих корковое и мозговое вещество. Капсула и междольковые перегородки формируются из волокнистой соединительной ткани - стромы органа. Паренхима органа образована лимфоидной тканью, в основе которой лежит эпителиальная ткань, состоящая из отростчатых клеток - эпителиоретикулоцитов. Между долями находится прослойки соединительной ткани, которые распространяются только до кортико-медулярной границы. Соединительнотканый каркас выражен в тимусе особенно слабо, строма составляет около 10% массы органа и состоит из эпителиальных и ретикулярных клеток. Определяющая роль эпителиальной стромы проявляется в становлении тимуса в онтогенезе, а также при его регенерации после повреждающих воздействий [13]. Во всех этих процессах эпителиальный компонент тимуса относительно стабилен, тогда как лимфоидный компонент лабильно реагирует на разные воздействия.

Строение соединительнотканной стромы тимуса крысы детально описано в работе G. Sainte-Marie, F.-S. Peng, D. Marcoux [23]. Доли разделены на дольки с помощью перегородок, простирающихся от капсулы до мозгового вещества. Глубокие участки или гребни перегородок расширяются и окружают большинство сосудистых ветвей, следующих по направлению от ворот или к воротам доли. Капсула и перегородки дают начало трабекулам, которые идут радиально через кору к мозговому веществу долек и окружают кровеносные сосуды. Многие трабекулы тонкие и содержат мелкие капилляры. Местами капсула тимуса представляет собой однородный коллагеновый слой. В других участках капсула имеет отчетливое двухслойное строение. Междольковые перегородки представляют собой складки внутреннего, более толстого слоя капсулы. Между слоями капсулы и в основаниях септ или больших трабекул находятся жировые клетки, тучные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты и плазмоциты.

В исследованиях срезов тимуса, импрегнированных серебром, было показано наличие в этом органе сети ретикулярных волокон. В капсуле и септах существуют две сети таких волокон. В одной сети длинные и толстые волнообразные ретикулярные волокна идут параллельно друг другу. В другой, более рыхлой сети грубые волокна идут косо или перпендикулярно волокнам первой сети. Медулярные зоны, лишенные крупных сосудов, содержат тонкую волокнистую сеть, более редкую, чем в корковом веществе. Кроме способности ретикулярных волокон обеспечивать меха-

ническую и поддерживающую функцию, известно, что они также способны адсорбировать на себе антигены, проникающие в строму тимуса из капилляров капсулы, являясь, таким образом, важнейшим компонентом барьера, задерживающего антигены в строме [22]. С другой стороны, так как адсорбция антигенов идет параллельно их диффузии по длине кортикальных волокон, эти волокна проводят антиген через кору, создавая возможность контакта антигенов с микроокружением тимуса.

Функциональная активность тимуса во многом определяется его васкуляризацией. Кровеносное русло вилочковой железы имеет определенные особенности, детально описанные в исследованиях [23]. Ветви хиларных артерий, следующие в гребнях междольковых перегородок (септ), образуют медулярные артериолы, которые проникают в прилегающее мозговое вещество или септальные артериолы, которые проходят в септе некоторое расстояние. Септальные артериолы в ряде случаев проникают в корковое вещество в составе крупных трабекул и пересекают его, достигая мозгового вещества, или образуют капилляры, которые пересекают кортекс и продолжают в вены в зоне кортикомедулярного соединения. Некоторые ветви медулярных артериол пересекают кортекс в широких трабекулах и снова ветвятся. От таких ветвей также начинаются капсулярные капилляры, которые пересекают кору поперек и соединяются с медулярными венами. Оставшиеся медулярные артериолы дают начало артериолярным кортикальным капиллярам, которые радиально расходятся в направлении корковой периферии, где они образуют сеть анастомозирующих аркад. Эти аркады дают начало венозным кортикальным капиллярам. Аркадные капилляры идут вдоль края кортекса часто под прямым углом к кортикальным капиллярам. Окрашенные срезы подтверждают, что эти аркады находятся в капсуле. Кортикальные капилляры расположены на расстоянии 40-50 мкм от корковой периферии. Частота боковых анастомозов между кортикальными капиллярами постепенно нарастает к периферии коркового вещества. Мозговое вещество содержит более широкопетлистую, а значит, и более редкую сеть капилляров, чем в коре. Авторы считают, что формирование сети аркадных капилляров в капсуле и септах является особенностью тимуса и отличает его от других лимфоидных органов, поскольку капилляры паренхимы селезенки и ЛУ не пенетрируют капсулу.

Известно, что первая стволовая клеточная линия проникает из крови в не васкуляризованную эпителиальную закладку тимуса через кровеносные сосуды примитивной капсулы под влиянием хемоаттрактантов эпителиальных клеток. Если этот процесс продолжается и в дальнейшем через капсулярные капилляры, то этим объясняются свойства периферии кортекса. Преимущественно капсулярное расположение аркад капилляров увеличивает извитость их сети и, следовательно, их способность захватывать редко циркулирующие стволовые клетки. Капсулярные капилляры расположены близко к кортикальным эпителиальным клеткам и непосредственно по отношению к стволу клеток на периферии кортекса. Данные электронномикроскопического исследования показали, что капилляры, локализованные в капсуле тимуса, являются фенестрированными [14,15]. Фенестры эндотелиальных клеток имеют тонкие диафрагмы. Часто вблизи этих сосудов находятся лейкоциты.

В ходе ультраструктурных и гистохимических ис-

следований были получены данные о структурных основах для существования гематотимического барьера. Первым и основным его компонентом является непрерывный слой эндотелия кровеносных капилляров с плотными межэндотелиальными контактами и низкой микропиноцитозной активностью. Вторым компонентом барьера является непрерывная базальная мембрана кровеносных капилляров. Третий компонент барьера - периваскулярное пространство и содержащиеся в нем коллагеновые волокна и Мф. Такое стратегическое расположение Мф позволяет им улавливать любые антигенные субстанции, преодолевшие барьер капиллярной стенки. Четвертый компонент барьера - слой периваскулярных эпителиальных клеток, со всех сторон окружающий капилляр. Пятый компонент барьера - базальная мембрана, на которой расположены периваскулярные эпителиальные клетки. Обе базальные мембраны гематотимического барьера содержат коллаген IV типа.

Концепция гематотимического барьера долгое время оставалась незыблемой. Коровое вещество тимуса рассматривалось как среда, свободная от антигенов, в которой происходит созревание Т-лимфоцитов. Однако в литературе постоянно появлялись данные, противоречащие данной концепции. В серии работ [16-18] было показано, что антигены, циркулирующие в крови, могут обходить гематотимический барьер и проникать в тимус транскапсулярным путем. Поскольку кровеносные капилляры капсулы тимуса являются фенестрированными, то антигены из крови могут проникать в соединительнотканную строму, а затем вдоль ретикулярных волокон, идущих от капсулы вглубь коркового вещества, достигают собственно лимфоэпителиальной паренхимы тимуса. Пассаж молекул антигенов идет центрипетально, то есть в том же направлении, в котором продвигаются созревающие тимоциты - от субкапсулярной зоны к мозговому веществу. Следовательно, аутоантигены могут играть определенную роль в процессах созревания Т-лимфоцитов. Результаты этих экспериментов составили основу гипотезы о связи лимфоэпителиальной паренхимы тимуса с внутренней средой организма, участии аутоантигенов во внутритимической дифференцировке Т-лимфоцитов и новой теории формирования иммунологической толерантности [19]. Авторы признают, что классический гематотимический барьер, по-видимому, существует, но функциональное значение его остается неясным. Таким образом, вопрос о роли гематотимического барьера вновь открыт для дискуссии.

Для осуществления описанных выше функций тимус обладает специфическим индуктивным микроокружением. Главным компонентом микроокружения являются эпителиальные клетки [18,20,21]. В разных зонах тимуса эти клетки демонстрируют различные фенотипические и морфологические характеристики, и каждая клетка выполняет строго определенную функцию, обеспечивая ту или иную стадию дифференцировки Т-лимфоцитов. Иммунофенотипические исследования с использованием наборов моноклональных антител выявили на светополитическом уровне различия между эпителиальными клетками в субкапсулярной, внутренней кортикальной и медулярной зонах тимуса мышей, крыс и человека. В общих чертах эти различия заключаются в следующем:

- Эпителиальные клетки субкапсулярной зоны содержат тимусные гормоны, экспрессируют цитокератин, слабо экспрессируют или не экспрессируют вообще антигены главного комплекса гистосовместимости (МНС).

- Клетки внутренней кортикальной зоны не содержат тимусных гормонов, слабо экспрессируют цитокератин, сильно экспрессируют антигены II класса МНС.

- Медулярные эпителиальные клетки содержат тимусные гормоны, экспрессируют цитокератин, не экспрессируют антигены МНС.

Систематическое морфологическое исследование эпителиальных клеток во всех структурно-функциональных зонах тимуса, проведенное Z. Milicevic, N.M. Milicevic (1997), позволило выделить 7 типов эпителиальных клеток, различающихся по ультраструктурной организации [24]. К ним относятся следующие клетки: 1) субкапсулярные/парасептальные/периваскулярные клетки, 2) светлые эпителиальные клетки, 3) промежуточные эпителиальные клетки, 4) темные эпителиальные клетки, 5) недифференцированные клетки, 6) большие медулярные клетки, 7) веретенчатые клетки. Следует отметить, что авторы не включили в свою классификацию клетки, принимающие участие в образовании телец Гассала.

Эпителиальные клетки тимуса имеют ряд общих ультраструктурных признаков. Все они содержат в цитоплазме промежуточные филаменты и соединяются с соседними клетками посредством десмосом. Белки промежуточных филаментов относятся к кератинам. По данным M.D. Kendall (1986), эпителиальные клетки в тимусе образуют подобие синцития, так как инъекция красителя (procion yellow) в несколько клеток приводит к быстрому прокрашиванию всей сети эпителиальных клеток в корковом веществе.

Кроме эпителиальных клеток в создании специфического тимусного микроокружения принимают участие нелимфоидные клетки мезенхимного происхождения - Мф и интердигитирующие клетки (ИДК). Мф являются обязательным компонентом нормального тимуса. Они появляются в тимусе на ранних этапах эмбрионального развития [478]. Мф тимуса имеют костномозговое происхождение, это крупные неправильной формы клетки, отличающиеся наличием многочисленных складок на поверхности, в их цитоплазме содержатся лизосомы, пиноцитозные пузырьки, митохондрии. Одной из главных функций тимических Мф является элиминация поврежденных лимфоцитов при атрофии тимуса. Мф синтезируют ИЛ-1 (альфа и бета), ИЛ-6 и фактор некроза опухолей (ФНО), а также простагландин Е, ограничивающие процессы пролиферации в тимусе. Мф тимуса представляют собой гетерогенную популяцию, отличающуюся морфологически, фенотипически и по функциональным способностям. Иммунофенотипические исследования выявляют в тимусе ED1+ и ED2+ Мф. Первые являются активно фагоцитирующими, локализованы во всех зонах тимуса, демонстрируют высокую активность кислой фосфатазы и экспрессируют на поверхности антигены II класса МНС. По своим характеристикам они напоминают Мф с окрашенными тельцами в герминативных центрах. Их функция заключается в утилизации лимфоцитов, погибающих в результате негативной селекции. С другой стороны, эти Мф входят в систему гистосовместимости, могут представлять тимоцитам антигены II класса МНС и, следовательно, принимать непосредственное участие в процессах позитивной и негативной селекции Т-лимфоцитов. ED2+ Мф являются нефагоцитирующими. Между этими двумя типами Мф есть промежуточная форма - нефагоцитирующие ED1+ Мф. Функции нефагоцитирующих Мф в тимусе до конца

не выяснены, однако установлено, что в коре они часто образуют розетки с тимоцитами, которые активно пролиферируют. Сигналом к пролиферативной активации Т-лимфоцитов является интерлейкин-1, продуцируемый Мф. Популяция ED2+ Мф в постнатальной жизни может пополняться как за счет дифференцировки ED1+ Мф, так и за счет поступления новых предшественников - циркулирующих моноцитов, которые проникают в тимус через посткапиллярные вены и периваскулярные пространства.

В кортикомедулярной зоне тимусной дольки располагаются особые клетки, называемые аргирофильными премедулярными клетками [312]. Эти клетки являются люминесцирующими, содержат в гранулах биогенные амины - катехоламины и серотонин, простагландин E<sub>2</sub>. По мнению А.И. Александровой премедулярные клетки способны синтезировать биогенные амины и относятся к клеткам АПУД-системы [10]. В субкапсулярной зоне также обнаружены клетки, содержащие биогенные амины, однако они являются клетками-поглотителями биогенных аминов, не способны к их синтезу и относятся к типичным Мф. Таким образом, Мф в тимусе принимают участие в создании фона биогенных аминов. Премедулярные клетки являются их продуцентами. Субкапсулярные Мф регулируют фон биогенных аминов, поглощая избыток этих веществ из интерстиция.

ИДК имеют предположительно моноцитарное происхождение. Предшественники этих клеток появляются в тимусном зачатке в плодном периоде развития и заселяют мозговое вещество. В мозговом веществе доля эпителиальных клеток выше, а плотность тимоцитов не столь велика. Значение мозгового вещества состоит в обеспечении антигензависимого созревания Т-лимфоцитов. В этой части долек содержатся Мф, немногочисленные дендритные клетки, мозговые кольца, в состав которых входят сосуды, мононуклеары и эпителиоциты. У ряда млекопитающих в мозговом веществе тимуса имеются тельца Гассала - концентрические бесклеточные структуры, представляющие собой участки ороговения эпителиальных клеток [21,22].

Врожденное или приобретенное отсутствие тимуса, инволюция отдельных его зон не приводит к полному прекращению Т-клеточной селекции. В этих условиях функция Т-клеточного его созревания обеспечивается теми органами и тканями, на которых экспрессируются НЛА-антигены различных классов и адгезивные рецепторы, которые способны стимулировать развитие Т-лимфоцитов, компенсируя его неэффективность в вилочковой железе. При изучении бестимусных мышей было установлено, что процессы, которые осуществляются в тимусе в эмбриональном периоде, могут реализоваться вне его, хотя и существенно растягиваются во времени. Факторами, ответственными за внетимусное развитие Т-лимфоцитов, служат эпителиальные клетки в коже и аксессуарные клетки в брюшной полости.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что тимус является уникальным комплексным органом нейроэндокринной и иммунной систем. Однако, несмотря на значительное количество новых фактов о структуре и функциях тимуса, полученных в последние годы, некоторые вопросы нормальной морфологии данного органа еще далеко неясны, что диктует необходимость проведения дальнейших комплексных исследований в этом направлении.

**Перспективы дальнейших исследований** Нами планируется провести комплексные эксперимен-

тальные исследования по изучению морфогенеза органов иммунной системы лабораторных животных, подвергшихся хроническому комбинированному воздействию ионизирующего излучения и наиболее распространенных пищевых добавок.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Зуфаров К.А. Органы иммунной системы (структурные и функциональные аспекты) / Зуфаров К.А., Тухтаев К.Р.-Ташкент, ФАН, 1987.-341с.
2. Сапин М.Р. Лимфоидные структуры и стресс //Морфология.-1993.-Т.105, №9-10.-С.146-147
3. Сапин М.Р. Иммунная система человека / Сапин М.Р., Этинген А.Е.- М.: Медицина, 1996.-324с.
4. Хлыстова З.С. Последовательность встраивания лимфоидных органов в развивающуюся иммунную систему плода человека и ее значение в перинатальной патологии / Хлыстова З.С., Калинин И.И., Шмелева С.П., Работникова Е.А. //Архив патологии.-2002.-№2.-С.16-19
5. Хлыстова З.С. Карта заселения органов иммунной системы эмбриона и плода человека Т- и В-лимфоцитами и начало эндокринной функции тимуса / Хлыстова З.С., Шмелева С.П., Калинин И.И. //Иммунология.-2002.-№2.-С.80-82
6. Филиппова Л.О. Пренатальный морфогенез некоторых органов иммунной системы.В кн.: Актуальные вопросы морфологии / Филиппова Л.О., Макаев В.Г.- Черновцы, 1990.-С.329
7. Шумейко Н.С. Становление и возрастные преобразования основных структурных компонентов вилочковой железы человека: Автореф. дис. канд.мед.наук, М., 1999.-22с.
8. Ярилин А.А. Структура тимуса и дифференцировка Т-лимфоцитов / Ярилин А.А., Пинчук В.Г., Гришневич Ю.А. - Киев: Наукова думка, 1991. - 248 с.
9. Цейликман О.Б. Активация апоптоза как механизм развития инволюции вилочковой железы при повторных иммобилизациях / Цейликман О.Б., Сибиряк С.В., Цейликман В.Э. и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 2005. - Т. 139, № 1. - С. 38-39.
10. Александрова Л.И. Морфология органов иммунной системы при воздействии переменного электромагнитного поля промышленной частоты: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - М., 1995. - 40 с.
11. Аминова Г.Г. Цитоархитектоника разных зон тимуса крысы // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1987. - Т. 93, № 11. - С. 73-76.
12. Анализ изменений количества стромальных клеток-предшественников в тимусе и селезенке животных различных возрастных групп / Лебединская О.В., Горская Ю.Ф., Шуклина Е.Ю. и др. // Морфология. - 2005. -Т. 127, № 3. - С. 41-44.
13. Бибиц Е.Ю. Особенности микроорганизации тимуса крысы при экстремальной хронической гипертермии // Украинський морфологічний альманах. - 2007. - № 4. - С. 13-16.
14. Бибиц Е.Ю. Ультраструктура тимуса интактных половозрелых крыс // Украинський медичний альманах. - 2006. - Т. 9, № 4. - С. 22-25.
15. Бородин Ю.И. Микроанатомическая организация тимуса крысы при длительном потреблении вод разного состава / Бородин Ю.И., Голубева И.А., Маринкина О.Г. // Морфология. - 2004. - Т. 126, № 4. - С. 23-24.
16. Волошин Н.А. Эпителиальные каналы вилочковой железы - тимозинзависимые структуры / Волошин Н.А., Мальчев В.А., Яхница А.Г. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1991. - Т. 111, № 3. - С.327-330.
17. Мотуляк А.П. Гетерогенность эпителиоцитов тимуса після вилку низьких доз гамма-випромінення / Мотуляк А.П., Левіцький В.А., Толоконнікова Н.М., Ткач-Мотуляк О.В. // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2006. -Т. 5, № 2. - С.45.
18. Benin S. Extracellular matrix of the human thymus: immunofluorescence studies on frozen sections and cultured epithelial cells / Benin S., Savino W., Cohen S. // J. Histochem.Cytochem. - 1985. - V. 33. - P. 655-664.
19. Buijnt J.P. Epithelium-free area in the thymic cortex of rats / Buijnt J.P., Kuper C.F., Robinson J.E. // Develop. Immunol. - 1993. - V. 3, № 2. - P. 113-122.
20. Dewaal E.J. The cortical epithelium of the rat thymus after in vivo exposure to bis(Tri-N-Butil)Oxide (TBTO) - an (immuno)histological and ultrastructural study / Dewaal E.J., Schuurman H.J., Rademakers L.H. // Arch. Toxicol. - 1993. - V. 67, № 3. - P. 186-192.
21. Goya R.G. Homeostatis, thymic hormones and aging / Goya R.G., Bolognani F. // Gerontology. - 1999. - V. 45, № 3. - P. 174-178.
22. Buijnt J.P. Epithelium-free area in the thymic cortex of rats / Buijnt J.P., Kuper C.F., Robinson J.E., Schuurma H.J. // Develop.Immunol. - 1993. - V. 3, № 2. - P. 113-122.
23. Sainte-Marie G. The stroma of the thymus of the rat: Morphology and antigen diffusion, a reconsideration / Sainte-Marie G., Peng F.-S., Marcoux D. // Amer.J.Anat. - 1986. - V.177, № 3. - P.333-352.
24. Milicevic Z. Ultrastructure of different types of thymic epithelial cells in normal and cyclosporin-A-treated rats / Milicevic Z., Milicevic N.M. // Anat. Embriol. - 1997. - V. 196. - P. 171-183.

Надійшла 01.09.2011 р.  
Рецензент: проф. С.А.Кашенко