Влияние активации иммунной системы материнского организма в ранние сроки беременности на постнатальный морфогенез органов иммунной системы потомства

Д.м.н., зав. лаб. Н.В. ЯГЛОВА, к.м.н., ст.н.с. С.С. ОБЕРНИХИН

ФГБУ «НИИ морфологии человека» (директор – член-корр. РАМН, проф. Л.В. Кактурский) РАМН, Москва

Активация Т-клеточного звена иммунной системы на ранних сроках беременности до начала формирования органов иммунной системы плода не влияет на ее исход, но имеет отдаленные последствия в виде длительных, наблюдаемых даже в постпубертатном периоде, нарушений темпов развития центральных и периферических органов иммунной системы потомства, приводящих к более позднему развитию тимуса и замедлению развития паренхимы в селезенке.

Ключевые слова: беременность, тимус, селезенка, пренатальное воздействие, конканавалин А.

Состояние иммунной системы матери играет одну из ключевых ролей в нарушении течения беременности. Активация иммунной системы во время беременности бактериальными и вирусными антигенами, а также лекарственными иммунотропными препаратами, вакцинами создает риск для развития плода [1—4]. Формирование органов иммунной системы плода во многом определяется реактивностью иммунной системы материнского организма [5]. По мнению ряда специалистов [6], активация иммунной системы матери во время беременности может приводить к нежелательным последствиям в формировании у потомства врожденного и приобретенного иммунитета. Одним из наименее изученных аспектов проблемы является связь между состоянием иммунной системы матери на ранних сроках беременности и формированием иммунной системы плода. В качестве модели иммуностимулирующего воздействия нами было выбрано введение конканавалина А — лектина, широко применяемого в иммунологии как Т-клеточный митоген. Показано, что при внутривенном введении конканавалина А происходит усиление секреции цитокинов: фактора некроза опухоли-α, интерлейкина (ИЛ)-2 и интерферона-γ, увеличивается содержание ИЛ-4 и ИЛ-10. Наряду с этим происходит активация клеточного звена иммунитета [7].

Цель настоящего исследования — изучение изменений в иммунной системе беременных самок мышей после однократного введения конканавалина А в ранние сроки беременности, влияния этих изменений на течение беременности и на формирование органов иммунной системы потомства в разные сроки постнатального онтогенеза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В опытах были использованы беременные самки мышей C57BL/6 (n=18) массой тела 18—20 г (питомник «Столбовая»). Беременность определяли и датировали по наличию сперматозоидов во влагалищном мазке или по наличию влагалищной пробки. Самкам опытной группы (n=6) конканавалин А вводили внутривенно на 7-е сутки после оплодотворения в дозе 5 мг на 1 кг массы тела в 200 мкл физиологического раствора только 3 животным. В качестве контрольной группы использовали беременных самок (n=6), которым вводили физиологический раствор в том же объеме. Животных — 3 подопытных и 3 контрольных выводили из эксперимента под эфирным наркозом методом цервикальной дислокации на 7-е сутки после введения конканавалина А (14-е сутки беременности). В качестве группы сравнения использовали небеременных самок аналогичного возраста (n=6). Потомство мужского пола (n=18), полученное от оставшихся беременных контрольных и подопытных самок, выводили из эксперимента через 17 сут (после перехода на самостоятельное вскармливание) и 2,5 мес после рождения (начало активного репродуктивного периода половозрелой особи) передозировкой диэтилового эфира. Эксперимент проведен в соответствии с правилами выполнения работ с использованием экспериментальных животных, утвержденными приказом Минздрава СССР №577 от 12.08.77. На проведение эксперимента получено разрешение этического комитета ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН.

Для морфологического исследования тимус и селезенку беременных и небеременных самок, а также тимус и селезенку потомства фиксировали в растворе Буэна, после стандартной гистологической обработки срезы окрашивали гематоксилином и эозином. При морфометрическом исследовании гистологических препаратов методом световой микроскопии использовали компьютерную программу ImageScope («Leica Microsystems GmbH», Австрия). Для функциональной характеристики спленоцитов и тимоцитов самок определяли уровень пролифератив-

e-mail: yaglova@mail.ru

ной активности *ex tempore* в 4-часовом тесте с включением ^{3}H-тимидина [8]. Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 7.0 («Statsoft», США). Для описания количественных признаков проводили анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения с использованием критериев Колмогорова—Смирнова, Лиллиефорса, Шапиро—Уилка. Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков, имеющих приближенно нормальное распределение, описывали средним значением *M* и стандартной ошибкой среднего значения *m*. Сравнение независимых групп по количественному признаку проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента с учетом значений критерия Левена о равенстве дисперсий, а также критерия Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p<0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании тимуса самок мышей контрольной группы на 14-е сутки беременности выявлены уменьшение размеров органа по сравнению с небеременными самками аналогичного возраста. Соотношение коркового и мозгового веществ не изменялось, но плотность коркового слоя была понижена, субкапсулярный слой не визуализировался. Отличительной особенностью было небольшое количество тимических телец в мозговом слое **(табл. 1)**. Тимические тельца находились в 1-й стадии развития и представляли собой скопления 3—4 ретикулоэпителиоцитов с повышенной оксифилией цитоплазмы без накопления кератиновых масс. Количество лимфоцитов в мозговом веществе также было повышено. Пролиферативная активность тимоцитов была повышена **(см. табл. 1)**.

У беременных самок мышей опытной группы по сравнению с небеременными самками тимус также был резко уменьшен в размерах. Доля коркового вещества была значительно ниже, чем у беременных самок контрольной группы **(см. табл. 1)**. Отмечалось очаговое опустошение коркового вещества, инверсия коркового и мозгового веществ. В мозговом веществе наблюдалось увеличение количества лимфоцитов и тимических телец, появление тимических телец 2-й стадии развития. Пролиферативная активность тимоцитов была значительно ниже, чем у беременных самок контрольной группы, и не отличалась от значений у небеременных самок **(см. табл. 1)**.

При исследовании селезенки беременных самок контрольной группы выявлялось увеличение массы органа по сравнению со значениями у небеременных самок. Доля белой пульпы и клеточность красной пульпы селезенки были уменьшены, а пролиферативная активность клеток селезенки была повышена **(см. табл. 1)**.

После введения конканавалина А беременным самкам отмечалось увеличение массы селезенки, однако соотношение белой и красной пульпы не изменялось по сравнению со значениями у беременных самок контрольной группы. Клеточность красной пульпы превышала значения в группе сравнения. Отличительной особенностью было резкое повышение пролиферативной активности клеток селезенки, превосходившее значения в контрольной группе беременных самок почти в 25 раз **(см. табл. 1)**.

У самок опытной и контрольной групп роды происходили в срок на 20-е сутки беременности. Количество плодов практически не различалось и соответствовало нормативным значениям [9]. Мертворожденных и погибших в первые сутки после рождения не было.

Потомство самок опытной и контрольной групп не имело различий в темпах прироста массы тела. На 14-е сутки постнатального онтогенеза потомство было отсажено от матерей и переведено на самостоятельное вскармливание согласно стандартному рациону для лабораторных животных.

На 17-е сутки масса тела потомства самок опытной группы также не отличалась от массы потомства контрольной группы. При макроскопическом исследовании тимуса и селезенки и гистологическом

***Таблица 1*. Морфофункциональные характеристики тимуса и селезенки самок мышей контрольной и опытной групп на 14-е сутки беременности (*M±m*)**

Показатель	Небеременные самки	Беременные самки	
		контрольная группа	опытная группа
Доля коркового вещества тимуса, %	72,86±2,53	78,31±3,53	51,69±5,99* **
Количество тимических телец на 1 мм^2 площади мозгового вещества	16,83±2,41	4,85±1,12*	8,38±1,56* **
Количество лимфоцитов на 1 мм^2 мозгового вещества	14 084±990	17 000±1266	19 133±444*. **
Пролиферативная активность тимоцитов, имп/мин	2846±140	23 319±1660*	2673±135**
Масса селезенки, г	0,13±0,015	0,17±0,02*	0,55±0,05* **
Доля белой пульпы, %	34,80±3,41	22,48±2,14	24,86±2,56
Количество клеток в 1 мм^2 красной пульпы	21 811±552	15 033±662*	19 500±720**
Пролиферативная активность клеток селезенки, имп/мин	1882±342	4844±240*	120 330±6050* **

Примечание. * — статистически значимые отличия от группы небеременных самок; ** — статистически значимые отличия опытной группы от контрольной группы ($p\leqslant0,01$).

***Таблица 2*. Морфофункциональные показатели развития тимуса у потомства мышей контрольной и опытной групп (*M±m*)**

Показатель	Потомство самок контрольной группы в возрасте		Потомство самок опытной группы в возрасте	
	17 сут	2,5 мес	17 сут	2,5 мес
Относительная масса тимуса, %	0,67±0,11	0,2±0,02**	0,63±0,03	0,39±0,02* **
Доля коркового вещества, %	73,31±3,68	72,83±2,54	77,35±3,51	80,20±1,09*
Ширина субкапсулярного слоя, мкм	58,48±4,47	48,5±3,44**	53,01±3,58	26,01±1,43# *
Количество лимфоцитов в 1 мм^2 мозгового вещества	22180,0±818,0	14084,55±990,63**	17440,0±668,0*	21250,00±526,69** *
Количество тимических телец в 1 мм^2 мозгового вещества	10,27±0,53	16,84±0,82**	12,25±0,68*	7,98±0,67* **

Примечание. * Здесь и в табл. 3: статистически значимые отличия потомства самок опытной группы от потомства самок контрольной группы; ** — статистически значимые отличия в возрасте 2,5 мес от показателей в возрасте 17 сут ($p \leqslant 0,01$).

исследовании препаратов данных органов потомства обеих групп было установлено следующее.

Тимус мышей, рожденных самками контрольной группы, был представлен двумя крупными дольками, снаружи покрыт соединительнотканной капсулой. Дольки тимуса были разделены тонкой перегородкой, в которой проходили сосуды. В дольках было хорошо развито корковое вещество, хорошо визуализировался субкапсулярный слой, представленный плотно лежащими лимфобластами **(табл. 2)**. Граница между мозговым и корковым веществом была четкая. В мозговом веществе обнаруживалось большое количество тимических телец, в основном 1-й и 2-й стадии развития. Тельца 3-й стадии развития встречались редко. В среднем тимические тельца состояли из 3—4 клеток. В мозговом веществе находилось большое количество лимфоцитов **(см. табл. 2)**.

Тимус мышей, рожденных самками, которым на 7-е сутки беременности вводили конканавалин А, также был представлен двумя дольками, покрытыми тонкой соединительнотканной капсулой. Корковый слой также хорошо развит и представлен плотно расположенными лимфоцитами. Субкапсулярный слой также был широким **(см. табл. 2)**. Граница между корковым и мозговым веществом хорошо выражена. Количество тимических телец в мозговом слое выше, чем в предыдущей группе. Они состояли в основном из 4—5 клеток. Более половины тимических телец имели 2-ю стадию развития. Эти данные свидетельствуют о более высоких темпах гибели ретикулоэпителиоцитов. Количество лимфоцитов в мозговом слое было меньше, чем у контрольного потомства **(см. табл. 2)**.

Селезенка потомства самок контрольной группы была покрыта серозной оболочкой, от соединительнотканной основы которой отходили трабекулы, где находились кровеносные сосуды. Белая пульпа селезенки представлена лимфатическими узелками, часть которых лежала изолированно, а часть сливалась, образуя крупные скопления **(табл. 3)**. Все лимфатические узелки были первичными, т.е. не имели герминативных центров. В некоторых лимфатических узелках начинала обособляться периартериальная зона. Лимфатические узелки имели хорошо выраженную маргинальную зону, однако количество клеток в ней было невелико **(см. табл. 3)**. Маргинальные синусы сформированы, умеренно расширены и характеризовались слабым кровенаполнением. Красная пульпа селезенки обильно заселена клетками **(см. табл. 3)**. Встречались эритроциты, нейтрофилы, лимфоциты, а также большое количество эритро- и миелобластов. В красной пульпе также обнаруживалось большое количество мегакариоцитов **(см. табл. 3)**.

Селезенка мышей, рожденных самками, которым вводился конканавалин А, по размеру и гистологическому строению соответствовала селезенке мышей контрольной группы. Белая пульпа селезенки была представлена лимфатическими узелками, часть которых, как и в контрольной группе, лежала изолированно, а часть сливалась, образуя крупные скопления. Доля белой пульпы была снижена **(см. табл. 3)**. Все лимфатические узелки были первичными и представляли собой плотные скопления лимфоидных клеток, в которых не выделялись периартериальная, герминативная и мантийная зоны. Ширина маргинальной зоны была меньше, однако количество клеток в маргинальной зоне было статистически значимо выше контрольных значений **(см. табл. 3)**. Маргинальные синусы были сформированы, характеризовались слабым кровенаполнением. Красная пульпа селезенки отличалась более высоким содержанием кроветворных клеток с преобладанием клеток лимфоцитарного ряда **(см. табл. 3)**. Количество мегакариоцитов в 1 мм^2 среза красной пульпы также статистически значимо превышало их количество у потомства контрольной группы. Эти данные свидетельствуют об усиленных процессах кроветворения, особенно лимфоцитопоэза и тромбоцитопоэза.

У половозрелого потомства мышей контрольной группы в возрасте 2,5 мес масса тимуса значительно уменьшилась по сравнению с предыдущим сроком исследования. Соотношение коркового и мозгового веществ практически не изменилось, а ширина субкапсулярного слоя уменьшилась **(см. табл. 3)**. В мозговом слое количество лимфоцитов снизилось, а тимических телец увеличилось **(см. табл. 3)**. Тимические тельца состояли из 4—5 ретикулоэпителиоци-

***Таблица 3*. Морфофункциональные показатели развития селезенки у потомства мышей контрольной и опытной групп (*M±m*)**

Показатель	Потомство самок контрольной группы в возрасте		Потомство самок опытной группы в возрасте	
	17 сут	2,5 мес	17 сут	2,5 мес
Относительная масса органа, %	0,64±0,06	0,52±0,05**	0,57±0,04	0,39±0,02***
Доля белой пульпы, %	26,6±6,83	34,8±3,41	19,6±4,02	48,15±4,78**
Ширина маргинальной зоны, мкм	60,72±3,51	64,58±1,63	45,55±6,35*	71,59±2,35**
Количество клеток в 1 мм^2 маргинальной зоны	21375,00±781,21	20311,10±1803,73	26962,50±868,99*	22150,0±1265,24**
Количествово клеток в 1 мм^2 красной пульпы	24175,00±803,29	21811,11±552,13**	27275,00±1076,16*	18325,0±1053,86**
Количество мегакариоцитов в 1 мм^2 красной пульпы	16,00±2,48	25,10±5,86**	25,50±3,26*	3,87±0,51* **

тов и находились преимущественно в 1-й и 2-й стадии развития. Таким образом, в тимусе наблюдались изменения, характерные для ранней стадии возрастной инволюции.

Тимус мышей, рожденных самками, которым вводили конканавалин А, также уменьшился в размерах по сравнению с предыдущим сроком исследования, но его относительная масса почти в 2 раза превышала значения потомства контрольной группы **(см. табл. 3)**. Доля коркового вещества была повышена, а ширина субкапсулярного слоя понижена по сравнению со значениями потомства мышей контрольной группы **(см. табл. 3)**. В мозговом веществе количество лимфоцитов увеличилось и превысило значения контрольной группы **(см. табл. 3)**. Количество тимических телец на 1 мм^2 площади мозгового вещества уменьшилось по сравнению как с предыдущим сроком исследования, так и со значениями контрольной группы **(см. табл. 3)**. Таким образом, тимус находился в максимальной степени развития, и признаки возрастной инволюции не выявлялись.

Селезенка потомства мышей контрольной группы в возрасте 2,5 мес по строению соответствовала селезенке половозрелых животных. В ней четко выделялась белая и красная пульпа. Белая пульпа была представлена лимфатическими узелками и периартериальными лимфоидными муфтами. Доля белой пульпы увеличилась по сравнению с предыдущим сроком исследования **(см. табл. 3)**, также наблюдались изменения в структуре лимфатических узелков. Границы между зонами в узелках стали нечеткими, в результате чего лимфатические узелки на срезе выглядели как гомогенное скопление лимфоидных клеток. Тем не менее в узелках хорошо визуализировалась маргинальная зона. По сравнению с предыдущим сроком ее ширина и количество лейкоцитов в ней не изменились **(см. табл. 3)**. В красной пульпе отмечено уменьшение общего количества мононуклеарных клеток, но количество мегакариоцитов увеличилось **(см. табл. 3)**. Основную долю клеток красной пульпы составляли лимфоциты.

Селезенка мышей, родившихся от самок, получавших конканавалин А, имела меньшую массу, но белая пульпа в ней была развита сильнее **(см. табл. 3)**. Большинство лимфатических узелков были вторичными, т.е. имели сформированный герминативный центр. У многих узелков выявлялась периартериальная зона. Ширина маргинальной зоны увеличилась и превысила значения контрольной группы. Количество лейкоцитов в ней уменьшилось, но было выше, чем в контрольной группе **(см. табл. 3)**. Значительно снизилась клеточность красной пульпы, включая и мегакариоциты **(см. табл. 3)**. Таким образом, развитие селезенки не соответствовало возрастной норме.

ОБСУЖДЕНИЕ

Из данных литературы известно, что во время беременности происходят разнонаправленные обратимые изменения в центральных и периферических органах иммунной системы. В тимусе происходят инволютивные процессы, селезенка гипертрофируется [10, 11]. Выявленные нами изменения в контрольной группе соответствовали данным литературы. У самок контрольной группы на 14-е сутки беременности наблюдались акцидентальная инволюция тимуса 1-й стадии. В селезенке выявлено увеличение размеров органа, уменьшение доли белой пульпы, снижение клеточности красной пульпы и увеличение пролиферативной активности клеток селезенки.

Введение Т-клеточного митогена беременным самкам на 7-е сутки беременности приводило к изменениям морфофункциональных характеристик как тимуса, так и селезенки. В тимусе наблюдалась акцидентальная инволюция 3-й стадии, снижение пролиферативной активности тимоцитов, а в селезенке — значительное увеличение размеров органа и резкое повышение пролиферативной активности клеток. Введение конканавалина А небеременным мышам также приводит к акцидентальной инволюции тимуса и спленомегалии [8]. Инволютивные изменения тимуса во время беременности обусловлены рядом причин, из которых наибольшее значение имеют изменения гормонального профиля, изменения нейроэндокринных взаимодействий и воздействие антигенов плода [11]. Наблюдаемое в данном эксперименте усиление инволютивных процессов в тимусе беременных мышей было обусловлено реакцией на активацию клеточного звена иммунитета под воздействием конканавалина А. Изменения в селезенке были обусловлены усилением пролиферации ее клеток. В настоящее время существует не-

сколько точек зрения на причины развития спленомегалии во время беременности. По одним данным [12], увеличение размеров органа происходит за счет повышения количества клеток-предшественников эритропоэза, по другим данным [13], происходит также усиление пролиферации клеток лимфоидных узелков селезенки. При исследовании селезенки беременных самок контрольной группы мы не выявляли увеличения количества клеток в красной пульпе. Доля белой пульпы была снижена. Это позволяет предположить, что одним из механизмов увеличения селезенки является гиперплазия ретикулярных клеток. После введения конканавалина А паренхиматозно-стромальное соотношение в селезенке не изменялось, а количество клеток в красной пульпе, хотя и было повышено, но не превышало значения у небеременных самок. Эти факты свидетельствуют, что спленомегалия развивалась за счет гиперплазии как клеток паренхимы, так и стромы органа. Выявленные изменения в тимусе и селезенке после однократного введения Т-клеточного митогена на 7-е сутки беременности указывали на усиление их физиологических процессов, происходящих в органах иммунной системы во время беременности. Однократная стимуляция Т-клеточного звена иммунной системы на ранних сроках беременности не нарушала физиологическое течение беременности и не влияла на ее исход.

Выявленные у потомства особенности морфофункционального состояния органов иммунной системы указывали на существенные и длительно протекающие изменения постнатального морфогенеза тимуса и селезенки. У потомства наблюдалась задержка возрастной инволюции тимуса и отставание развития селезенки. У грызунов селезенка является универсальным органом гемопоэза не только в пренатальном, но и в раннем постнатальном развитии организма [14]. Сравнительное гистологическое исследование селезенки потомства мышей контрольной и опытной групп в возрасте 17 сут выявляло меньшее развитие лимфоидных образований и большее количество гемопоэтических клеток в красной пульпе, а в возрасте 2,5 мес, наоборот, увеличение белой пульпы и уменьшение клеточности красной пульпы, т.е. более медленное превращение селезенки из органа гемопоэза в орган иммунной системы. Введение конканавалина А беременным самкам проводилось на 7-е сутки, когда у зародыша мыши происходит дифференцировка мезодермы, начинается формирование амниона [9]. Формирование зачатков тимуса и селезенки у эмбриона мыши происходит на 11-е сутки беременности [15], т.е. непосредственного воздействия на зачатки органов, даже в случае проникновения конканавалина А через трофобласт, не было. Наиболее вероятным механизмом воздействия на формирующийся плод было усиление секреции цитокинов, обусловленное конканавалином А.

Таким образом, активация Т-клеточного звена иммунной системы на ранних сроках беременности приводит к усилению акцидентальной инволюции тимуса и резкому повышению пролиферативной активности клеток селезенки материнского организма и не влияет на исход беременности. Однако имеют место отдаленные последствия в виде длительных, наблюдаемых даже в постпубертатном периоде, нарушений темпов развития центральных и периферических органов иммунной системы потомства, приводящих к более позднему развитию тимуса и замедлению развития лимфоидных образований в селезенке.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Robbins J., Bakardjiev A.* Pathogens and the placental fortress. Curr Opin Microbiol 2012; 15: 1: 36—43.
2. *Soumiya H., Fukumitsu H., Furukawa S.* Prenatal immune challenge compromises the normal course of neurogenesis during development of the mouse cerebral cortex. J Neurosci Res 2011; 89: 10: 1575—1585.
3. *Tang A., Quenby S.* Recent thoughts on management and prevention of recurrent early pregnancy loss. Curr Opin Obstet Gynecol 2010; 22: 6: 446—451.
4. *Winter C., Djodari-Irani A., Sohr R., Morgenstern R., Feldon J., Juckel G., Meyer U.* Prenatal immune activation leads to multiple changes in basal neurotransmitter levels in the adult brain: implications for brain disorders of neurodevelopmental origin such as schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 2009; 12: 4: 513—524.
5. *Randall T., Carragher D., Rangel-Moreno J.* Development of Secondary Lymphoid Organs. Ann Rev Immunol 2008; 26: 627—650.
6. *Herberth G., Hinz D., Roder S., Schlink U., Sack U., Diez U., Borte M., Lehmann I.* Maternal immune status in pregnancy is related to offspring's immune responses and atopy risk. Allergy 2011; 66: 8: 1065—1074.
7. *Wang H.X., Liu M., Weng S.Y., Li J.J., Xie C., He H.L., Guan W., Yuan Y.S., Gao J.* Immune mechanisms of Concanavalin A model of autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol 2012; 18: 2: 119—125.
8. *Оберних С.С., Макарова О.В., Малайцев В.В., Богданова И.М., Болтовская М.Н.* Динамика морфофункциональных изменений органов иммунной системы мышей Balb/c при экспериментальном гепатите. Бюлл экспер биол 2006; 141: 4: 451—454.
9. *Theiler K.* The house mouse. Atlas of embryonic development. New York 1989; 132.
10. *Bustamante J., Dai G., Soares M.* Pregnancy and lactation modulate maternal splenic growth and development of the erythroid lineage in the rat and mouse. Reprod Fertil Dev 2008; 20: 303—310.
11. *Kendall M., Clarke A.* The thymus in the mouse changes its activity during pregnancy: a study of the microenvironment. J Anat 2000; 197: 393—411.
12. *Norton M., Fortner K., Bizargity P., Bonney E.* Pregnancy alters the proliferation and apoptosis of mouse splenic erythrois lineage cells and leukocytes. Bio Reprod 2009; 81: 457—464.
13. *Bai Y., Wang T., Wang Z., Cao J., Dong Y., Chen Y.* Effect of sympathetic nerves on proliferation of splenic lymphocytes and antioxidant function of maternal spleen in early pregnant mice. Anat Rec 2011; 294: 875—882.
14. *Козлов Н.А., Яглов В.В.* Частная гистология домашних животных. Под ред. В.В. Яглова. М 2007; 94.
15. *Gordon J., Manley N.* Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis. Development 2011; 138: 3865—3878.