

ДМИТРИЙ ВИКТОРОВИЧ ВАСЕНДИН

кандидат медицинских наук, доцент кафедры техносферной безопасности Института кадастра и природопользования, Сибирская государственная геодезическая академия (Новосибирск, Российская Федерация)
vasendindv@gmail.com

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТИМУСЕ ПРИ ПОВРЕЖДАЮЩИХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Рассматривается актуальная проблема современной медицинской науки – изучение и анализ особенностей структурных изменений в центральном органе иммунной (лимфоидной) системы и эндокринной железе одновременно – тимусе – при воздействии на организм различных повреждающих факторов. Дан обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной этой проблеме. Анализируется, какие изменения структуры тимуса являются основным субстратом его патологии. Результаты проведенных исследований позволяют выделить две фазы протекания реакции после воздействия повреждающих факторов – анаболическую и катаболическую с характерными для них морфологическими критериями. В анаболической фазе определяются значительные структурные изменения на органном, тканевом, клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях организации во всех зонах органа. Железистые структуры, в частности эпителиальные клетки, являются одним из наиболее уязвимых компонентов микроокружения тимуса.

Ключевые слова: тимус, инволюция, атрофия, повреждение, крысы Вистар

Термин «стресс» введен в научный оборот Г. Селье [20] и означает в переводе «напряжение». По его представлениям, состояния стресса различной степени и продолжительности возникают во всех случаях, когда меняющиеся условия среды обитания предъявляют организму определенные требования, ставят перед ним задачи, решение которых требует мобилизации внутренних резервов, напряжения систем регуляции. Таким образом, стресс (общий адаптационный синдром) – это необходимое звено неспецифической реактивности организма, элемент и этап его адаптации к условиям жизни, иными словами, компонент нормальной жизнедеятельности, фактор сохранения гомеостаза. Каждый действующий на организм фактор среды в силу особенностей своей природы вызывает ответную специфическую реакцию, адекватную качеству и силе раздражения, но в любой такой ситуации (как остающейся в пределах нормальной физиологии, так и патологической) обязательно присутствует и неспецифический компонент, характеризующий состояние напряжения как таковое, степень активации систем поддержания гомеостаза. В зависимости от специфики стрессорного фактора сформировались представления о болевом, холодовом, тепловом и других повреждающих (стрессовых) факторах.

Г. Селье [20] показал, что при стрессе основные сдвиги возникают со стороны эндокринной и иммунной систем, участвующих в поддержании постоянства внутренней среды организма в данных условиях.

Тимус является центральным органом иммунной, или лимфоидной, системы и эндокринной железой одновременно. В эмбриологическом аспекте вилочковая железа – один из первых эндокринных органов и первый лимфоидный орган. В тимусе происходят пролиферация костномозговых предшественников Т-лимфоцитов, селекция антигенспецифичных Т-клеток, удаление аутореактивных клонов до функционально зрелых форм и селективная миграция зрелых Т-лимфоцитов на периферию [12]. Эпителиальные клетки тимуса вырабатывают целую серию гормонов полипептидной природы. Большинство гормонов вилочковой железы являются местнодействующими, обеспечивают и регулируют ее функции по типу паракринных и аутокринных влияний, однако некоторые секретируются в кровь и оказывают системные эффекты [26].

Тимус является динамичным органом. Во время всего периода эмбрионального развития и постнатальной жизни высших организмов отсутствует сколько-нибудь продолжительный отрезок времени, в течение которого тимус находился бы в стабильном состоянии [11]. Достигнув своего расцвета, тимус сразу же начинает регрессировать, подвергается возрастной инволюции. Кроме того, тимус реагирует на любые внешние воздействия. Еще в начале нашего столетия J. Hammar назвал резкое уменьшение массы тимуса, возникающее под влиянием травм, голодаания, охлаждения, различных заболеваний, акцидентальной инволюцией [24]. В дальнейшем было признано, что акцидентальная инволюция тимуса есть не что иное, как проявление адапта-

ционного синдрома Г. Селье в ответ на стрессовые воздействия. Несмотря на то что изучению тимуса при стрессе было посвящено довольно много работ, эта проблема привлекает внимание исследователей и в настоящее время [4], [15].

В зависимости от качества, силы и продолжительности воздействия стресс-агента изменяется характер ответной реакции в органе. Как правило, небольшие по силе раздражители вызывают незначительные изменения структуры тимуса, более жесткие воздействия приводят к более выраженным деструктивным изменениям, ведущим к атрофии органа [6], [18]. Анализ результатов большого ряда работ позволяет нам распределить изменения, наблюдаемые исследователями в тимусе после различных воздействий, на 4 группы в зависимости от их силы.

В большинстве литературных источников, касающихся структурных преобразований в тимусе при повреждающих воздействиях, основное внимание уделяется лимфоидной части органа. Изменения микроциркуляторного русла и эпителиального компонента описываются значительно реже. Однако реакция со стороны сосудистого русла тимуса отмечается уже при **воздействии слабых стрессовых факторов**, которые практически не оказывают влияния на состояние структурно-функциональных зон тимуса и клеточный состав его лимфоидной части. Так, было установлено, что через сутки после воздействия таких факторов, как краткосрочная иммобилизация, шум, умеренно высокая температура, рентгеновское облучение в дозе 7 Гр, в течение 2,5 мин., происходят реактивные изменения сосудистого русла экспериментальных животных [14]. Авторы отмечают расширение и полнокровие нутритивных и емкостных сосудов микроциркуляторного русла, резкое уменьшение количества нефункционирующих капилляров, отек цитоплазмы эндотелиоцитов и перинуклеарного пространства, сладжирование эритроцитов. Также были выявлены значительное количество пиноцитозных пузырьков и нарушение контактов эпителиальных клеток. В последующие сроки наблюдения сосудистая реакция в вилочковой железе не обнаруживалась. Если количественные параметры клеточного состава тимуса не отличались у животных после таких воздействий, как краткосрочная иммобилизация, шум и умеренно высокая температура, от контрольных данных, то после облучения в дозе 7 Гр исследователями были отмечены более выраженные ультраструктурные изменения лимфоцитов в виде расширения перинуклеарного пространства, набухания митохондрий и профилей эндоплазматической сети. Причем данное ионизирующее излучение рассматривается авторами именно в качестве стресс-фактора, на который организм реагирует адаптационным синдромом.

Воздействия на организм слабой и средней силы не приводят к инволюции тимуса (уменьшение массы, объема) и практически не изменяют его структуру, но при этом вызывают снижение митотической активности и приводят к изменению клеточного состава органа.

В эксперименте показано, что слабые болевые воздействия, создаваемые в результате инъекций физиологического раствора, не отражались на соотношении структурно-функциональных зон тимуса, но оказывали влияние на их цитологический состав [2]. В подкапсульной зоне тимуса во все сроки эксперимента было снижено число митозов, уменьшалась доля эпителиальных клеток, а доля средних и малых лимфоцитов возрастала, исчезали нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты, численность плазматических клеток изменялась волнообразно – уменьшалась после однократного введения, увеличивалась после 7-кратного введения и вновь снижалась через 14 сут. воздействия. В центральной зоне коры тимуса уменьшалась концентрация малых лимфоцитов и увеличивалось число плазматических клеток. В зоне кортикомедуллярного соединения снижалась митотическая активность, усиливались деструктивные процессы, возрастало количество макрофагов и плазматических клеток. В центральной зоне мозгового вещества увеличивалась доля эпителиальных клеток, а доля малых и средних лимфоцитов снижалась, возрастало количество плазматических клеток.

Некоторые исследователи, используя в своих экспериментах умеренные воздействия, отмечают даже увеличение массы тимуса. Л. И. Александрова обнаружила, что воздействие переменного электромагнитного поля промышленной частоты (50 Гц) до 3 дней приводило к активации лимфоидной ткани тимуса у кроликов, что проявлялось в возрастании массы и объема тимуса, в небольшом увеличении площади коркового вещества, в повышении процента средних лимфоцитов, ретикулярных клеток и макрофагов в корковом веществе [1]. Рост коркового и мозгового вещества тимуса на фоне снижения митотической активности отмечал М. Р. Сапин [19] у крыс после воздействия паров промышленного яда диметилсульфата в дозе, равной ПДК, в течение 2 сут. При этом в обеих зонах увеличивалось процентное содержание малых и средних лимфоцитов, а количество бластов и больших лимфоцитов снижалось. Эти факты автор связывает с нарушением миграции лимфоцитов из органа. При этом им отмечались усиление процессов разрушения лимфоцитов и реутилизация их макрофагами, уменьшение относительной площади тимусных телец.

При **несколько более высокой интенсивности воздействий** в тимусе отмечается усиление лимфоцитопоэза, о чем свидетельствует увели-

чение в нем количества малодифференцированных клеток. Так, при ограничении подвижности и при умеренной физической нагрузке у мышей линии BALB/c были отмечены снижение митотической активности и возрастание количества бластов и больших лимфоцитов во всех зонах вилочковой железы [18]. Авторы полагают, что происходит торможение процессов размножения клеток в тимусе, а в целом показатели малодифференцированных клеток и митотической активности в тимусе зависят от вида экспериментального воздействия и от исследованной зоны и предположительно связаны с процессами образования, трансформации и миграции исследованных клеток как между структурными элементами, так и за пределы органа.

Л. В. Волкова [6] в ответ на физические нагрузки обнаружила снижение численности средних и малых лимфоцитов во всех зонах тимуса, увеличение количества бластов и больших лимфоцитов на фоне неизмененной митотической активности. Автор делает вывод, что выявленные клеточные перестройки в паренхиме тимуса свидетельствуют о высокой функциональной активности этого органа в ответ на многократно повторяющиеся стрессовые воздействия.

Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Е. А. Шейко [7] при воздействии магнитного поля наблюдали стимуляцию функциональной активности лимфоидного компонента, на что указывают высокое число лимфобластов и усиление пролиферации. А. П. Жданов [10] отмечал в центральной части коркового вещества и в кортико-медиуллярной зоне тимуса крыс с экспериментальным экзотоксикозом (воздействие 2,4-дихлорфеноксикусной кислоты) увеличение количества незрелых форм клеток лимфоидного ряда, что свидетельствовало об активации лимфоцитопоэтической функции органа, при этом численность средних лимфоцитов уменьшалась, но значительно увеличивалось количество макрофагов. В центральной части мозгового вещества тимуса число лимфобластов уменьшалось почти на 50 % при возрастании численности средних лимфоцитов.

Существенно отличается реакция вилочковой железы на **экстремальные воздействия**. В тимусе происходят выраженные изменения на органном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях организации, приводящие к уменьшению массы и объема органа, снижению численности лимфоидных клеток во всех структурно-функциональных зонах тимуса. Эти изменения являются классическим проявлением акцидентальной инволюции, вызываемой стрессом или действием токсических агентов, которые могут оказывать свои эффекты как непосредственно, так и опосредованно через высвобождение эндогенных кортикостероидов [23]. При инволюции тимуса, вызванной разными причинами, преимущественно пора-

жается корковое вещество, в то время как зона мозгового вещества остается более устойчивой [1], [5], [8], [11], [17], [19].

В результате исследования цитологического профиля тимуса обнаруживается уменьшение числа молодых клеточных форм (blastов, больших лимфоцитов) и митотически делящихся клеток в корковом веществе (особенно в подкапсульной зоне), что свидетельствует о снижении лимфоцитопоэтической функции и подавлении митотической активности клеток и их дифференцировке. Кроме того, уменьшается число малых лимфоцитов, возрастает количество деструктивно измененных клеток и макрофагов, что отражает усиление процессов деструкции клеток в органе [3], [5], [8], [14], [17], [19]. Многие исследователи отмечают увеличение количества плазматических клеток в тимусе и связывают это с усиленным поступлением в тимус аутоантигенов в результате повышения проницаемости гематотимического и капсулярно-тимического барьеров [1], [3], [14], [17].

В усиление процесса гибели лимфоцитов в корковом веществе вилочковой железы, особенно в ее капсулярной зоне, могут вносить значительный вклад медиаторы, выделяющиеся тучными клетками. Учеными отмечаются увеличение численности тучных клеток в строме тимуса и усиление их дегрануляции в ответ на различные стрессовые воздействия [6], [16], [17], [19].

В последние годы особое внимание уделяется железистым структурам вилочковой железы. При экстремальных воздействиях на организм исследователи выявляют выраженные изменения эпителиального компонента этого органа. М. Р. Сапиным [19] в мозговом веществе тимуса экспериментальных животных после длительного воздействия диметилсульфата обнаружены гипертрофия и увеличение процентного содержания эпителиальных клеток, значительное увеличение площади тимических телец, что автор связывает с усилением секреторной активности тимусного эпителия. В. Э. Торбек [21] отмечает признаки гипертрофии эпителиальных клеток I и II типов и усиление процессов внутриклеточной дифференцировки у животных после введения ацетата гидрокортизона. Л. А. Обуховой [17] при экстремальном охлаждении крыс выявлено увеличение частоты обнаружения железистых образований. Н. И. Ковальская, Г. Ф. Максимова, А. Р. Акрамов [13] через сутки после внутрибрюшинного введения липополисахарида мышам наблюдали появление во всех зонах тимуса слоистых структур из крупных эпителиальных клеток. Увеличение в мозговом веществе количества телец Гассала отмечалось у экспериментальных животных после воздействия переменного электромагнитного поля промышленной частоты (50 Гц) [1], [7].

Важную роль в поддержании постоянства внутренней среды организма в условиях стресса играет сосудистая система, поскольку от интенсивности кровоснабжения зависит уровень метаболизма в тканях. Различные экстремальные воздействия, приводящие к акцидентальной инволюции тимуса, вызывают резкое усиление сосудистой реакции в органе. Исследователи регистрируют значительное расширение и полнокровие кровеносных сосудов, опустошение периваскулярных зон, увеличение площади сосудистого русла мозгового вещества тимуса у крыс уже после 4-суточной ингаляции парами промышленного яда диметилсульфата [19], усиление сосудистой реакции и очаги кровоизлияний у белых беспородных мышей на воздействие рентгеновского облучения (360 Гр в течение 25 мин.) [14], расширение и полнокровие сосудов, появление полостей, заполненных пикнотически измененными клетками и нейтрофилами в тимусе у мышей на 3-и сутки после внутрибрюшинного введения липополисахарида [13], увеличение объемной плотности кровеносных капилляров при экстремальном охлаждении организма [17]. С. В. Боброва [3] отмечает нарушение цитоархитектоники эндотелия сосудов и целостности гематотимического барьера в вилочковой железе у экспериментальных животных после вибрационных воздействий. Л. А. Обухова [17] вультраструктурном исследовании тимуса крыс при экстремальном охлаждении организма выявила увеличение просвета капилляров, уменьшение толщины стенок и возрастание плотности микропиноцитозных везикул, но не обнаружила нарушений гематотимического барьера в органе; ею сделано предположение о повышении проницаемости последнего за счет увеличения трансэндотелиального везикулярного транспорта.

Экстремальные воздействия приводят не только к преобразованию лимфоидной части органа, изменениям эпителиального компонента и микроциркуляторного русла. Некоторые исследователи отмечают увеличение площади капсулы и междолльковой соединительной ткани после длительного вдыхания экспериментальными животными паров промышленного яда диметилсульфата [19], возрастание доли соединительной и жировой ткани в вилочковой железе при многократно повторяющихся физических нагрузках

[5] и даже развитие реактивного склероза стромы после вибрационных воздействий [3].

Нами исследованы изменения структурной и ультраструктурной организации тимуса у самцов крыс линии Вистар в различные сроки (5 ч; 3, 7 и 14 сут.) после однократного воздействия на организм животных высокой внешней температуры. Было установлено, что воздействие экспериментальной гипертермии приводит к формированию инволюции тимуса, носящей временный, обратимый характер. Временная инволюция органа соответствовала катаболической фазе постгипертермического периода, что выражалось в снижении относительного веса тимуса, уменьшении относительной площади мозгового вещества и плотности лимфоцитов во всех зонах, особенно во внутренней зоне коркового вещества. На тканевом уровне были выявлены усиление деструктивных процессов, признаки периваскулярного отека, миграция клеточных элементов в лимфатические пространства и капилляры. К концу катаболической (14-е сут.) фазы наблюдалось практически полное восстановление органа [4].

Г. А. Мороз [15] выявил морфофункциональные особенности тимуса двенадцатимесячных крыс при многократно повторяющемся гипергравитационном воздействии: развивающаяся гипоксия и стресс-реакция потенцируют дистрофические процессы, инициированные воздействием гипергравитации, которые затрагивают как лимфоцитарный, так и эпителиальный компонент тимуса, что особенно характерно для хронического стресса.

Таким образом, воздействие на организм повреждающих (стрессовых) факторов различной силы и интенсивности приводит к формированию акцидентальной инволюции тимуса, носящей временный, обратимый характер, основу морфогенеза которого составляет атрофический процесс, протекающий по типу апоптоза. Выявленные различными авторами изменения структуры вилочковой железы однозначно характеризуют срыв адаптационных механизмов в исследованном органе. Степень выраженности выявленных нарушений зависит от кратности и силы воздействия повреждающих факторов и является проявлением общей адаптационно-приспособительной реакции организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Александрова Л. И. Морфология органов иммунной системы при воздействии переменного электромагнитного поля промышленной частоты: Автoref. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1995. 40 с.
- Аминова Г. Г., Ерофеева Л. М., Симакова Е. Б. Вилочковая железа при болевых воздействиях // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1988. Т. 94. № 3. С. 60–65.
- Боброва С. В. Структурно-функциональные нарушения лимфоидных органов при вибрационных воздействиях и их коррекция эссенциальными фосфолипидами: Дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2002. 486 с.
- Васендин Д. В. Структурные изменения в тимусе после воздействия высокой температуры (экспериментальное исследование): Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2009. 171 с.
- Вихрук Т. И. Изменения тимуса и лимфатических узлов при адаптации организма к различным режимам двигательной активности в условиях иммунокоррекции и без нее: Автoref. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1996. 40 с.

6. Волкова Л. В. Повышение устойчивости к плазмацитоме Р3-X63-Ag8.653-МОРС после многократных повторяющихся стрессовых воздействий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1994. № 2. С. 161–163.
7. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Шейко Е. А. Морфологический анализ тимуса белых крыс с опухолью при экспериментальной химиотерапии и ее сочетании с активационными воздействиями переменным магнитным полем // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1994. Т. 118. № 11. С. 535–539.
8. Григоренко Д. Е., Ерофеева Л. М., Сапин М. Р. Цитологический профиль тимуса и селезенки мышей после гамма-облучения // Морфология. 1997. Т. 112. № 6. С. 53–57.
9. Гриневич Ю. Ф., Чеботарев В. Ф. Иммунобиология гормонов тимуса. Киев: Здоров'я, 1989. 152 с.
10. Жданов А. П. Лимфоидные органы в условиях нормы и дестабилизации хлорорганическими пестицидами с последующей коррекцией: Дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2003. 277 с.
11. Ивановская Т. Е., Зайратянц О. В., Леонова Л. В., Волощук И. Н. Патология тимуса у детей. СПб.: СОТИС, 1996. 271 с.
12. Кветной И. М., Ярилин А. А., Полякова В. О., Князькин И. В. Нейроиммуноэндокринология тимуса. СПб.: Изд-во ДЕАН, 2005. 160 с.
13. Ковальская Н. И., Максимова Г. Ф., Акрамов А. Р. Инволюция и восстановление тимуса мышей после введения им полисахарида // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1990. Т. 109. № 3. С. 280–283.
14. Корнев М. А., Кульбах О. С., Стрельников Н. А. Состояние иммунной, репродуктивной и эндокринной систем организма при облучении в условиях воздействия стресс-факторов нерадиационной природы // Морфология. 1995. Т. 108. № 1. С. 30–34.
15. Мороз Г. А. Морфофункциональные особенности тимуса двенадцатимесячных крыс при многократно повторяющемся гипергравитационном воздействии // Морфология. 2010. Т. 4. № 3. С. 23–27.
16. Мяделец О. Д. Морфометрические изменения тканевых базофилов кожи и лимфоидных органов при общей глубокой гипотермии // Архив патологии. 1989. № 5. С. 59–62.
17. Оухова Л. А. Структурные преобразования в системе лимфоидных органов при действии на организм экстремально низких температур и в условиях коррекции адаптивной реакции полифенольными соединениями растительного происхождения: Дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1998. 316 с.
18. Сапин М. Р., Аминова Г. Г., Григоренко Д. Е., Ерофеева Л. М., Волкова Л. В. Влияние физических нагрузок различной интенсивности на некоторые элементы лимфоидной ткани тимуса и селезенки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1993. Т. 116. № 11. С. 539–541.
19. Сапин М. Р., Эtingen L. E. Иммунная система человека. М.: Медицина, 1995. 304 с.
20. Селье Г. Очерки адаптационного синдрома. М.: Медицина, 1960. 254 с.
21. Торбек В. Э. Клеточный состав и ультраструктура тимуса потомства при изменении гормонального фона в функциональной системе мать – плод // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1988. Т. 95. № 10. С. 80–83.
22. Super C. F., Harleman J. H., Richter-Reichhelm H. D., Vos J. G. Histopathologic approaches to detect changes indicative of immunotoxicity // Toxicological Pathology. 2000. Vol. 28. P. 454–466.
23. Germolec D. R., Kashon M., Nyska A., Kuper C. F., Portier C., Kommineni C., Jonson K. A., Luster M. I. The accuracy of extended histopathology to detect immunotoxic chemicals // Scientific Toxicology. 2004. Vol. 82. P. 504–514.
24. Hammar J. Die Menschen Thymus. Leipzig: Zeitschrift Microscopie, Anatomie Forschung, 1929. 219 p.
25. Harleman J. H. Approaches to the identification and recording of findings in the lymphoreticular organs indicative for immunotoxicity in regulatory type toxicity studies // Toxicology. 2000. Vol. 142. P. 213–239.
26. Kendall M. D., Stebbings R. J. The endocrine thymus // Endocrinology Journal. 1994. Vol. 2. P. 333–339.

Vasendin D. V., Siberian State Geodetic Academy (Novosibirsk, Russian Federation)

PECULIARITEIS OF STRUCTURAL CHANGES IN THYMUS UNDER DAMAGING INFLUENCE (literature review)

The article deals with one of the pressing issues of modern medical science: research and analysis of particular structural changes occurring simultaneously in the central organ of the immune (lymphoid) system and in the endocrine gland – thymus – under the influence of various damaging factors. A review of the national and foreign literature devoted to the problem is provided. In this publication, we try to analyze changes in the structure of thymus and their effect on the substratum of its pathology. The research results helped to allocate a two-phase reaction under exposure to damaging factors – “anabolic and catabolic” with typical morphological criteria. In the “anabolic” phase, significant structural changes on the organ, tissue, cellular, sub-cellular, and molecular levels of organization are revealed. Glandular structures, epithelial cells in particular, are the most vulnerable components of thymic microenvironment.

Key words: thymus, involution, atrophy, damage, Vistar rats

REFERENCES

1. Aleksandrova L. I. Morfologiya organov imunnnoy sistemy pri vozdeystvii peremennogo elektromagnitnogo polya promyshlennoy chastoty. Avtoref. diss. ... d-ra med. nauk [The morphology of the organs of the immune system when exposed to alternating electromagnetic field of industrial frequency. Dr. med. sci. diss.]. Moscow, 1995. 40 p.
2. Aminova G. G., Erofeev L. M., Simakova E. B. Thymus gland under pain exposure [Vilochkovaya zheleza pri bolevykh vozdeystviyah]. Arhiv anatomi, histologii i embriologii [Archives of anatomy, histology and embryology]. 1988. Vol. 94. № 3. P. 60–65.
3. Bobrova S. V. Strukturno-funktional'nye narusheniya limfoidnykh organov pri vibratsionnykh vozdeystviyah i ikh korrektsiya essensial'nymi fosfolipidami. Diss. ... d-ra med. nauk [Structural and functional disorders of lymphoid organs under vibration impact and their correction by means of essential phospholipids. Dr. med. sci. diss.]. Novosibirsk, 2002. 486 p.
4. Vasendin D. V. Strukturnye izmeneniya v timuse posle vozdeystviya vysokoy temperatury (eksperimental'noe issledovanie). Diss. ... kand. med. nauk [Structural changes in the thymus after exposure to high temperature (experimental study). PhD. med. sci. diss.]. Novosibirsk, 2009. 171 p.

5. V i k h r u k T. I. *Izmeneniya timusa i limfaticeskikh uzlov pri adaptatsii organizma k razlichnym rezhimam dvigatel'noy aktivnosti v usloviyakh immunokorrektii i bez nee. Avtoref. diss. ... d-ra med. nauk* [Changes of thymus and lymph nodes during organism adaptation to different modes of physical activity in conditions of immunocorrection and without it. Dr. med. sci. diss.]. St. Petersburg, 1996. 40 p.
6. V o l k o v a L. V. Increased resistance to plasmacytoma P3-X63-Ag8.653-MOPC after multiple repetitive stress factors [Povyshenie ustoychivosti k plazmatsitome P3-X63-Ag8.653-MOPC posle mnogokratnykh povtoryayushchikhsya stressovykh vozdeystviy]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine]. 1994. № 2. P. 161–163.
7. G a r k a v i L. Kh., K v a k i n a E. B., S h e y k o E. A. Morphological analysis of thymus in white rats with tumors in experimental chemotherapy and its combination with activation impacts of a changing magnetic field [Morfologicheskiy analiz timusa belykh krys s opukhol'yu pri eksperimental'noy khimioterapii i ee sochetanii s aktivatsionnymi vozdeystviyami peremennym magnitnym polem]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine]. 1994. Vol. 118. № 11. P. 535–539.
8. G r i g o r e n k o D. E., E r o f e e v a L. M., S a p i n M. P. Cytological profile of thymus and spleen of mice after gamma-irradiation [Tsitologicheskiy profil' timusa i selezenki myshey posle gamma-oblucheniya]. *Morfologiya* [Morphology]. 1997. Vol. 112. № 6. P. 53–57.
9. G r i n e v i c h Yu. F., C h e b o t a r e v V. F. *Immunobiologiya gormonov timusa* [Immunobiology hormones thymus]. Kiev, Zdorov'ya Publ., 1989. 152 p.
10. Z h d a n o v A. P. *Limfoidnye organy v usloviyakh normy i destabilizatsii khlororganicheskimi pestitsidami s posleduyushchey korreksiey. Diss. ... d-ra med. nauk* [Lymphoid organs in normal conditions and under destabilization of organochlorine pesticides with subsequent correction Dr. med. sci. diss.]. Novosibirsk, 2003. 277 p.
11. I v a n o v s k a y a T. E., Z a y r a t'yants O. V., L e o n o v a L. V., V o l o s h c h u k I. N. *Patologiya timusa u detey* [Pathology of the thymus in children]. St. Petersburg, SOTIS Publ., 1996. 271 p.
12. K v e t n o y I. M., Y a r i l i n A. A., P o l y a k o v a V. O., K n y a z' k i n I. V. *Neyroimmunoendokrinologiya timusa* [Neuroimmunoendocrinology thymus]. St. Petersburg, DEAN Publ., 2005. 160 p.
13. K o v a l'sk a y a N. I., M a k s i m o v a G. F., A k r a m o v A. R. Involution and restoration of thymus in mice after introducing them to the polysaccharide [Involyutsiya i vosstanovlenie timusa myshey posle vvedeniya im polisakharida]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine]. 1990. Vol. 109. № 3. P. 280–283.
14. K o r n e v M. A., K u l'b a k h O. S., S t r e l'n i k o v a N. A. State of the immune reproductive and endocrine systems of the body when exposed to conditions of stress-factors not ionizing radiation nature [Sostoyanie immunnoy reproduktivnoy i endokrinnoy sistem organizma pri obluchenii v usloviyakh vozdeystviya stress-faktorov neradiatsionnoy prirody]. *Morfologiya* [Morphology]. 1995. Vol. 108. № 1. P. 30–34.
15. M o r o z G. A. Morphofunctional features of thymus of twelve-month-old rats exposed to repeated hypergravity [Morofunktional'nye osobennosti timusa dvenadtsatimesyachnykh krys pri mnogokratno povtoryayushchemsya gipergravitatsionnom vozdeystvii]. *Morfologiya* [Morphology]. 2010. Vol. 4. № 3. P. 23–27.
16. M y a d e l e t s O. D. Morphometric changes in the skin tissue basophiles and lymphoid organs under deep hypothermia [Morfometricheskie izmeneniya tkanevykh bazofilov kozhi i limfoidnykh organov pri obshchey glubokoy gipotermii]. *Arkhiv patologii* [Archive of pathology]. 1989. № 5. P. 59–62.
17. O b u k h o v a L. A. *Strukturnye preobrazovaniya v sisteme limfoidnykh organov pri deystvii na organizm ekstremal'noy nizkikh temperatur i v usloviyakh korrektcii adaptivnoy reaktsii polifenol'nyimi soedineniyami rastitel'nogo proiskhozhdeniya. Diss. ... d-ra med. nauk* [Structural transformations in the system of lymphoid organs under exposure of the body to extremely low temperatures and in conditions of correction of adaptive reactions of polyphenolic compounds of phytogenic origin. Dr. med. sci. diss.]. Novosibirsk, 1998. 316 p.
18. S a p i n M. R., A m i n o v a G. G., G r i g o r e n k o D. E., E r o f e e v a L. M., V o l k o v a L. V. Influence of physical loads of different intensity on some elements of lymphoid tissue of the thymus and spleen [Vliyanie fizicheskikh nagruzok razlichnoy intensivnosti na nekotorye elementy limfoidnoy tkani timusa i selezenki]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine]. 1993. Vol. 116. № 11. P. 539–541.
19. S a p i n M. R., E t i n g e n L. E. *Immunnaya sistema cheloveka* [The human Immune system]. Moscow, Meditsina Publ., 1995. 304 p.
20. S e l'y e G. *Ocherki adaptatsionnogo sindroma* [Essays on adaptation syndrome]. Moscow, Meditsina Publ., 1960. 254 p.
21. T o r b e k V. E. The cellular structure and ultrastructure of the thymus offspring under hormonal change in the functional mother-fetus system [Kletochnyy sostav i ul'trastruktura timusa potomstva pri izmenenii gormonal'nogo fona v funktsional'noy sisteme mat' – plod]. *Arkhiv anatomii, histologii i embriologii* [Archives of anatomy, histology and embryology]. 1988. Vol. 95. № 10. P. 80–83.
22. C u p e C. F., H a r l e m a n J. H., R i c h t e r-R e i c h e l m H. D., V o s J. G. Histopathologic approaches to detect changes indicative of immunotoxicity. *Toxicological Pathology*. 2000. Vol. 28. P. 454–466.
23. G e r m o l e c D. R., K a s h o n M., N y s k a A., K u p e r C. F., P o r t i e r C., K o m m i n e n i C., J o n s o n K. A., L u s t e r M. I. The accuracy of extended histopathology to detect immunotoxic chemicals. *Scientific Toxicology*. 2004. Vol. 82. P. 504–514.
24. H a m m a r J. Die Menschen Thymus. Leipzig: Zeitschrift Microscopie, Anatomie Forschung, 1929. 219 p.
25. H a r l e m a n J. H. Approaches to the identification and recording of findings in the lymphoreticular organs indicative of immunotoxicity in regulatory type toxicity studies // *Toxicology*. 2000. Vol. 142. P. 213–239.
26. K e n d a l l M. D., S t e b b i n g s R. J. The endocrine thymus. *Endocrinology Journal*. 1994. Vol. 2. P. 333–339.