

3. Гематологический атлас. С. Луговская, М.Е. Почтар. 3-е издание. – Москва – Тверь. ООО «Изд-во Триада», 2011. – 368 с.
4. Драпник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М. ООО «Медицинское информационное агентство», – 2003. – 604 с.
5. Зайчик А.Ш. Механизмы развития болезней и синдромов // А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ, 2002. – Т. 3. – 507 с.
6. Нормальная физиология: учебник [Н.А. Агаджанян, Н.А. Барабаш, А.Ф. Белов и др.] / Под ред. проф. В.М. Смирнова. – 3-е изд. – М.: Издательский центр «Академия», 2010. – 480 с.
7. Нормальная физиология: учебник / Под ред. А.В. Завьялова, В.М. Смирнова. – 2011. – 368 с.
8. Типовые реакции иммунной системы на действие антигенов-аллергенов / Под общей ред. проф. Чесноковой Н.П. – Изд-во Саратов. мед. ун-та. Саратов, 2014. – 154 с.
9. Физиология человека / В.Ф. Киричук, О.Н. Антипова, Н.Е. Бабиченко, В.М. Головченко, Е.В. Понукалина, И.В. Смышляева, Л.К. Токаева / Под ред. В.Ф. Киричука. – 2-е изд. – Изд-во Саратовского медицинского университета. – 2009. – 343 с.
10. Шиффман Ф.Дж. Патифизиология крови / Пер. с англ. – М.: Изд-во «БИНОМ», 2009. – 448 с.
11. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: ГЕОТАР. – Меди, 2010. – 752 с.
12. Abbas A.K. Diseases of immunity / Robbins and Cotran pathologic basis of disease. – 7th ed. / Editet by V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto. – Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier, 2005. – P. 193–267.

ЛЕКЦИЯ 4. ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ, ФУНКЦИИ И МЕТАБОЛИЗМА В- И Т-СИСТЕМ ЛИМФОЦИТОВ

Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Жевак Т.Н.,
Бизенкова М.Н., Полутова Н.В.

*ГБОУ ВПО «Саратовский
государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского Минздрава России»,
Саратов, e-mail: zhevakt@rambler.ru*

В-система лимфоцитов (лимфопоэз)

К центральным лимфоидным органам человека относят вилочковую железу (тимус), у птиц – «бурсу» (сумку Фабрициуса). У человека аналогом бурсы считают костный мозг, групповые лимфатические фолликулы кишечника (пейеровы бляшки).

В костном мозге поддерживается пул кроветворных стволовых клеток, являющихся источником образования всех клеток крови, в том числе и лимфоцитов.

Подавляющее большинство костномозговых лимфоцитов относится к бурсазависимым или В-лимфоцитам, обеспечивающим развитие иммунных или аллергических реакций гуморального типа.

В костном мозге под влиянием микроокружения стромальных костно-мозговых клеток осуществляется дифференцировка большей части В-лимфоцитов, относящихся к В₂-субпопуляции клеток.

В₁-субпопуляция лимфоцитов еще в эмбриональном периоде покидает костный мозг. Физиологическая регенерация В₁-лимфоцитов в течение жизни человека поддерживается пре-

имущественно в брюшной и плевральных полостях.

В₁- и В₂-субпопуляции лимфоцитов отличаются по своей функциональной значимости и экспонируемым на поверхности мембраны маркерам.

В процессе дифференцировки В₂-лимфоцитов на их мембране экспонируются рецепторы иммуноглобулиновой природы, причем, незрелые В₂-лимфоциты экспрессируют IgM и небольшое количество молекул главного комплекса гистосовместимости класса II. По мере созревания В₂-лимфоцитов на их поверхности экспрессируются молекулы иммуноглобулинов всех 5 классов. В то же время появляются рецепторы для различных компонентов комплемента и другие маркерные молекулы, в частности, CD19, CD21, CD23, CD35. Антигенчувствительными рецепторами В-лимфоцитов являются мембраносвязанный мономер IgM, а возможно, и IgD.

Степень зрелости В-лимфоцитов определяется наличием на их мембране следующих рецепторов: антигенспецифических иммуноглобулиновой природы, к Fc-фрагменту Ig, к комплексу, к поликлональным В-активаторам, липополисахаридам и монопротеинам. В₂-лимфоциты являются предшественниками клеток – плазмоцитов, обеспечивающих синтез иммуноглобулинов в ответ на антигенную стимуляцию. Необходимым условием их трансформации в клетки-продуценты антител является их взаимодействие с Т-лимфоцитами-хелперами.

В связи с этим очевидно, что В₂-лимфоциты ответственны за развитие гуморального ответа на тимусзависимые антигены.

В настоящее время определена структура рецепторов В₂ лимфоцитов, включающих помимо иммуноглобулина еще 4 полипептидные цепи, расположенные попарно с каждой стороны молекулы иммуноглобулина, обозначаемые как Ig-α и Ig-β. Назначение указанных пептидных компонентов заключается в проведении сигнала о связывании антигена иммуноглобулиновой частью рецептора в глубь клетки.

Как указывалось выше, дифференцировка и поддержание жизненного пула В₁-лимфоцитов осуществляются за пределами костного мозга в основном в плевральной и брюшной полостях. В₁-лимфоциты обеспечивают синтез антител только класса IgM без взаимодействия с Т-хелперами. Особенностью иммуноглобулинов, продуцируемых В₁-лимфоцитами, является их широкая перекрестная реактивность в ответ на воздействие бактериальных антигенов полисахаридной структуры.

Не доказана возможность реакции В₁-лимфоцитов на антигены белковой природы. Характерно наличие на поверхности В₁-лимфоцитов маркерной молекулы CD5, поэтому указанную субпопуляцию В-лимфоцитов нередко именуют CD5-лимфоциты.

B_2 -лимфоциты после созревания в костном мозге поступают в системный кровоток, а затем заселяют периферические лимфоидные органы (селезенку, лимфатические узлы, лимфоидную ткань кишечника, миндалин и других органов).

Как известно, в периферической крови в условиях нормы содержатся от 20 до 40 % лимфоцитов, причем, среди лимфоцитов периферической крови на долю В-лимфоцитов приходится лишь 20–30 %; 50–65 % составляют Т-лимфоциты и около 10 % лимфоцитов не имеют рецепторов, свойственных Т- и В-лимфоцитам; их называют «нуль-лимфоциты».

Незначительная часть лимфоцитов периферической крови имеет на своей поверхности маркеры Т- и В-лимфоцитов (D клетки).

В лимфатических узлах В-лимфоциты располагаются в тимуснезависимых зонах фолликулов, составляя лишь 35 % всех лимфоцитов. В-лимфоциты находятся в кортикальной зоне в покое состоянии и образуют так называемые первичные фолликулы. На фоне антигенной стимуляции они формируют вторичные фолликулы.

Важным компонентом системы иммунопоэза является селезенка, в которой содержание В-лимфоцитов достигает 65 %, что обеспечивает быстрое накопление антителпродуцирующих плазматических клеток на фоне антигенной стимуляции.

При внутривенном введении антигена антитела образуются преимущественно в селезенке.

Лимфоидные образования червеобразного отростка, а также групповые лимфатические фолликулы – пейеровы бляшки – участвуют в синтезе антител класса IgA, тем самым обеспечивая иммунитет слизистых.

В миндалинах глоточного кольца имеются Т- и В-лимфоциты, обеспечивающие клеточный и гуморальный механизмы защиты, в частности, синтез антител класса IgA и IgG. В связи с этим тонзиллэктомия, проведенная в раннем возрасте, снижает противоифекционную защиту глоточного кольца.

Т-система лимфоцитов

Тимус, как и костный мозг, является центральным, или первичным органом лимфоидной ткани. В составе тимуса имеются несколько долек, каждая из которых представлена эпителиальными клетками, дендритными клетками, макрофагами, лимфоцитами и другими клетками. Эпителиальные клетки тимуса синтезируют такие пептидные гормоны, как тималин, тимозин, тимопоэтин. Крупные эпителиальные клетки коркового вещества выполняют роль «клеток-кормилиц» для лимфоцитов. Эпителиальные клетки коркового вещества имеют разветвленные отростки с большим количеством молекул главного комплекса гистосовместимости. В то же время на поверхности отростков эпителиальных клеток мозгового вещества ти-

муса представлены молекулы главного комплекса гистосовместимости классов II и I.

Продвигаясь из коркового вещества в мозговое, предшественники Т-лимфоцитов дифференцируются в Т-лимфоциты под влиянием тимических гормонов. В то же время секретлируемые в кровь гормоны тимуса обеспечивают дозревание Т-лимфоцитов в периферических лимфатических органах – селезенке и лимфатических узлах.

Долгое время полагали, что дифференцировка всех Т-лимфоцитов происходит на территории тимуса. Однако в настоящее время обнаружены Т-лимфоциты с рецептором, большая часть которых дифференцируется экстра тимически, преимущественно в стенке кишечника. В тимусе Т-лимфоциты составляют менее 0,5 % от общего числа тимоцитов.

Тимические Т-лимфоциты приобретают способность распознавать антигены в комплексе с собственными продуктами главного комплекса гистосовместимости.

Масса вилочковой железы достигает максимума к 10–12 годам, что соответствует периоду «иммунного созревания». Инволюция тимуса начинается обычно после 30 лет, но полной инволюции никогда не происходит. Касаясь особенностей дифференцировки Т-лимфоцитов в тимусе, следует отметить сохранение в клетках-предшественниках уникального репарированного хромосомы фермента-теломеразы, что указывает на возможность многократной пролиферации Т-лимфоцита в течение жизни.

На мембране тимических Т-лимфоцитов экспрессируется специфический рецептор для распознавания антигена. В отличие от антигенраспознающего рецептора В-лимфоцитов иммуноглобулиновой природы специфический рецептор Т-лимфоцита является гетеродимером, состоящим из α - и β -цепей, обеспечивающих распознавание специфичности антигена, а также молекулы CD3. Последняя состоит из трех пептидных цепей и обеспечивает передачу сигнала о взаимодействии антигенраспознающих пептидных цепей α , β с антигеном в глубь клетки. Таким образом, полная структура рецептора Т-лимфоцитов представляется комплексом из пяти пептидов, включающих гетеродимер и молекулу CD3. Поверхностными антигенными маркерами Т-лимфоцитов являются CD3-рецепторы.

Помимо дифференцировки Т-лимфоцитов в тимусе осуществляются процессы элиминации и позитивной селекции указанных клеток. Элиминации подвергаются Т-лимфоциты, не связавшие или чрезвычайно сильно связавшие своим рецептором антигены системы МНС I и II класса, укомплектованные на клеточной мембране дендритных клеток тимуса. Такие тимоциты способны реагировать против собственных антигенов организма. Позитивная

селекция проявляется в защите от апоптоза тех Т-лимфоцитов, которые связали своим антигенчувствительным рецептором антигены I и II класса МНС (HLA) со средней аффинностью.

В зависимости от особенностей антигенпредставляющей клетки, функционирующей в комплексе с тимоцитами, на их мембране экспрессируется либо маркер CD4, комплементарно реагирующий с молекулами МНС-II, либо CD8, связывающийся с собственными МНС-I. В последующем из CD4-лимфоцита в периферических тканях образуются Т-хелперы, а из CD8-тимоцитов образуются цитотоксические Т-лимфоциты.

Таким образом, для CD4- и CD8-Т-лимфоцитов характерно распознавание чужеродного антигена лишь в комплексе с аутологичным мембранным белком, кодируемым главным комплексом гистосовместимости. Подобные клетки, способные к одновременному распознаванию чужеродного антигена в комплексе с продуктами собственных МНС-генов, подвергаются положительной селекции в тимусе. Эти клетки мигрируют из тимуса в кровь, а также в ткани. После встречи Т-лимфоцитов в периферических тканях с антигеном начинается 2-й этап дифференцировки Т-лимфоцита-иммуногенез. Контакт лимфоцитов с антигеном может происходить в регионарных лимфатических узлах при проникновении антигена через покровные барьерные ткани, а также в селезенке при проникновении антигенов в кровотоки. В случае энтерального поступления антигена его взаимодействие с лимфоцитами осуществляется в брыжеечных лимфатических узлах. Миграция лимфоцитов из крови в ткани происходит преимущественно через кубовидный эндотелий посткапиллярных венул при участии адгезивных молекул, экспрессируемых на их поверхности, в частности, L-селектинов.

Содержание Т-лимфоцитов в периферической крови достигает 50-65% всех лимфоцитов крови, в грудном лимфатическом протоке – 85% лимфоцитов.

Уровень Т-лимфоцитов в селезенке составляет 35%, в лимфатических узлах – 65%, где они занимают паракортикальные или тимус-зависимые зоны.

Главный комплекс гистосовместимости – группа генов, играющих важную роль не только в регуляции контроля иммунного ответа на аллотрансплантаты, но и в контроле клеточных взаимодействий.

В громадном большинстве случаев установлено отсутствие возможности иммунного ответа на антиген без участия системы главного комплекса гистосовместимости, поскольку иммунокомпетентной клеткой распознается не сама молекула антигена, а ее комплекс с молекулой белка – антигеном HLA (МНС). Кооперация клеток в иммунном ответе, участие CD4-

Т-лимфоцитов и CD 8-Т-лимфоцитов также невозможны без антигенов системы HLA (МНС). Эффекторные механизмы иммунного ответа, обеспечиваемые Т-киллерами, осуществляются с помощью антигенов системы HLA I класса.

Установлено, что система HLA (МНС) локализуется на коротком плече справа от центромеры VI аутосомной пары хромосом, включает примерно 10^5 - 10^6 генов. Продукты этих генов поставляются на мембраны клеток и являются антигенами гистосовместимости.

Гены, кодирующие антигены системы HLA, делят на IV класса.

Гены I класса – A, B, C, а кодируемые ими продукты – HLA-A, HLA-B, HLA-C. Гены II класса включают D-область, в которой, в свою очередь, выделяют 4 сублокуса: HLA-D, HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP. В состав III класса входят гены компонентов компонента C2, C4a, C4b, пропердиновый фактор Bf. Антигены III класса присутствуют в сыворотке, на мембранах клеток их нет. К IV классу условно отнесены гены, связь которых с системой HLA требует дальнейших доказательств. Антигены HLA-системы I–II классов имеют гликопротеидную структуру. Антигены I класса присутствуют практически на всех ядросодержащих клетках организма, за исключением ранних эмбриональных и злокачественных клеток; в наибольшем количестве представлены на мембранах лимфоцитов, эпителиальных клетках, эндотелии, дендритных антигенпредставляющих клетках. Антигены A, B, C локусов системы HLA занимают примерно около 1% клеточной поверхности.

Антигены II класса есть только на В-лимфоцитах, Т-лимфоцитах, макрофагах, дендритных антигенпредставляющих клетках.

Антигены I–II классов системы HLA выступают в качестве рецепторов для чужеродных антигенов. Антигенам I класса отводится главная роль во взаимодействии между клеткой-мишенью и Т-киллером в реакциях гиперчувствительности замедленного типа, в развитии инфекционного иммунитета. Между тем, Т-хелперы как предшественники, так и зрелые, распознают антигены II класса системы HLA в комплексе с негидролизованной частью антигена, в результате чего синтезируется интерлейкин-2. В свою очередь, интерлейкин-2 стимулирует созревание эффекторных клеток – Т-киллеров.

В связи с этим очевидна важная роль активности генов I и II классов в механизмах развития иммунных и аллергических реакций.

Следует отметить, что в системе HLA в структуре DR, т.е. генах II класса, предполагается наличие генов иммунного ответа (immune response).

HLA-DR-антигены экспонируются на В-лимфоцитах, макрофагах, эндотелии сосудов, сперматозоидах. На Т-клетках HLA-DR анти-

гены в обычном состоянии не обнаруживаются, экспонируются лишь на фоне антигенной стимуляции.

Таким образом, HLA (MHC)- система представляет собой полиморфную систему генов и кодируемых ими продуктов- антигенов, экспонированных на мембранах различных клеток, участвующих в развитии иммунологических реакций.

Субпопуляционная характеристика Т-лимфоцитов

Как указывалось выше, все Т-лимфоциты имеют на своей поверхности молекулу CD3, представленную 3 полипептидными цепями. Эти цепи армируют по бокам рецептор Т-лимфоцитов для антигена. У Т-лимфоцитов млекопитающих есть два молекулярных типа рецепторов для связывания антигена. Каждая из 4 пептидных цепей антигенсвязывающего рецептора Т-лимфоцитов кодируется отдельным геном. На каждом лимфоците есть только одна из двух пар полипептидных цепей.

В то же время, на мембранах Т- и В- лимфоцитов располагаются поверхностные антигенные маркеры, обозначаемые символом CD (Cluster definition). В настоящее время идентифицировано всего свыше 130 маркерных молекул клеточных мембран лимфоцитов.

Наиболее важными в функциональном плане являются CD4-и CD8-субпопуляции Т-лимфоцитов.

Субпопуляция CD4 Т-лимфоцитов

Характерная особенность субпопуляции CD4 Т-лимфоцита состоит в том, что антигенраспознающий рецептор представлен α - и β -полипептидными цепями. Последний способен распознавать только пептидные антигены в комплексе с молекулами MHC-II, экспрессируемыми на антигенпредставляющих дендритных клетках, В-лимфоцитах, макрофагах, эндотелии сосудов. Свободный антиген не распознается CD4-лимфоцитами.

Основными функциональными субпопуляциями CD4 лимфоцитов являются Т-хелперы (Th0, Th1, Th2, Th3), выделена также минорная субпопуляция цитотоксических лимфоцитов с мембранным маркером CD4.

Разделение TCD4-лимфоцитов на отдельные субпопуляции обусловлено их способностью к синтезу тех или иных лимфокинов с различной степенью интенсивности.

Ниже представлена функциональная характеристика отдельных субпопуляций CD4-лимфоцитов, используемая в нашей стране на протяжении ряда лет.

Th0 отличаются незначительной интенсивностью экспрессии генов, кодирующих цитокины всех других трех субпопуляций (Th1, Th2, Th3).

Th1 продуцируют лимфотоксин, интерлейкин-2, γ -интерферон, туморнекротизирующий фактор (ФНО).

Th2 на фоне антигенной стимуляции продуцируют интерлейкин-4, интерлейкин-5, интерлейкин-9, интерлейкин-10, интерлейкин-13.

Th3 выделяют интерлейкин-4, интерлейкин-10, трансформирующий фактор роста В.

Однако, в последние годы в отечественной и зарубежной литературе предложено, наряду с представленными выше субпопуляциями Th1 и Th2, выделить субпопуляцию Th17, ответственную за развитие аутоиммунных воспалительных реакций за счет продукции провоспалительных и гемопоэтических цитокинов (TNF α , IL-6, IL-1 β , IL-10, GCSF и др.

И, наконец, к числу Th относятся так называемые регуляторные Т-лимфоциты с маркерными молекулами CD4⁺, CD25⁺, Foxp3, оказывающие иммуносупрессирующее действие за счет IL-10, TGFB. Treg составляют около 10% периферической крови, подавляют гиперактивность иммунной системы.

Следует отметить, что на поверхности всех лимфоцитов помимо антигенчувствительных рецепторов, CD-рецепторов различных категорий к малоизученным лигандам, имеются рецепторы к интерлейкинам, C3- и C4-компонентам комплемента, к Fc-фрагментам иммуноглобулинов и другим антигенам. Установлено, что продуцируемые Th цитокины обеспечивают межклеточное взаимодействие не только между отдельными субпопуляциями лимфоцитов, но и клетками мононуклеарной фагоцитирующей системы, костномозговыми клетками и другими клеточными элементами.

В настоящее время идентифицировано около 300 цитокинов, а история их изучения началась в 40-е годы 20 в. с описания биологических эффектов кахектина. Термин цитокины предложен N. Cohen в 1974 г.

Цитокины – белково-пептидные факторы с ММ от 5 до 50 кДа, участвующие в формировании и регуляции защитных реакций в ответ на действие экзогенных или эндогенных патогенов инфекционной или неинфекционной природы.

Цитокины включают следующие группы пептидов: интерлейкины, интерфероны, ростовые факторы, факторы некроза опухоли, колониестимулирующие факторы, хемокины.

К особенностям биологического действия действия цитокинов относят аутокринную стимуляцию, паракринную регуляцию межклеточного взаимодействия, а также системное действие. Цитокины обеспечивают одномоментное вовлечение иммунной, эндокринной и нервной систем в формирование реакций адаптации в ответ на действие стрессорного раздражителя.

Цитокины не являются антигенспецифическими факторами, но мониторинг показателей их содержания в крови позволяет сделать заключение об интенсивности антигенной стимуляции моноцитарно-макрофагальной и лимфоидной систем, степени активности патологических процессов или заболеваний.

На фоне антигенной стимуляции прежде всего возникает секреция цитокинов 1-го поколения с выраженной провоспалительной активностью (IL-1, IL-6, TNF α), которые индуцируют биосинтез центрального регуляторного цитокина IL-2, а затем противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10, TGF β и др.

Такое разделение цитокинов на про- и противовоспалительные соединения далеко не всегда оправдано: так, IL-4 обеспечивает развитие IgE-зависимых атопических воспалительных реакций, а IL-10 подавляет продукцию ряда провоспалительных цитокинов, обеспечивающих формирование защитных реакций в зоне воспаления.

Достаточно четко определено участие Th в продукции цитокинов. Так Th1 продуцируют IFN γ , IL-2, TNF α , а Th2 – IL4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13.

Th17 – участники аутоиммунных реакций, синтезируют IL-17, а также GCSF, TNF, IL-6, IL-10, IL-12 и др.

Treg CD $_4^+$, CD $_{25}^+$ являются источниками IL-10, TGF β , подавляющих суперэкспрессию ряда про- и противовоспалительных цитокинов.

Таким образом, в связи с гетерогенностью структуры лимфоидной ткани и многогранностью функций лимфоцитов становится очевидной значимость этих клеточных элементов в обеспечении не только специфических иммунологических механизмов защиты, развитии аллергических реакций гуморального и клеточного типов, но и в формировании синдрома системного воспалительного ответа за счет продукции цитокинов. Последние обладают способностью регулировать не только межклеточные взаимодействия в лимфоидной и моноцитарно-макрофагальной системах и, соответ-

ственно, интенсивность развития адаптивных реакций, но и дистантным действием на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, обеспечивая реализацию стресс-реакций, а также интенсивность продукции острофазных белков, изменение функциональной активности жизненно важных органов и систем.

Список литературы

1. Алмазов В.А., Петрищев Н.И., Шляхто Е.В., Леонтьева И.В. Клиническая патофизиология. – М.: ВУНМИЦ, 1999. – 464 с.
2. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. – М.: Изд-во БИНОМ, 2008. – 240 с.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
4. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. – М. 2009.
5. Маянский А.Н. Лекции по иммунологии. – Изд-во Нижегородской медицинской академии. – Н. Новгород, 2003. – 200 с.
6. Нормальная физиология: учебник [Н.А. Агаджанян, Н.А. Барабаш, А.Ф. Белов и др.] / Под ред. проф. В.М. Смирнова. – 3-е изд. – М.: Издательский центр «Академия», 2010. – 480 с.
7. Нормальная физиология: учебник / Под ред. А.В. Завьялова, В.М. Смирнова. – 2011. – 368 с.
8. Рекен М., Гроверс Г., Бургдорф В. Наглядная аллергология. – М., 2013. – 238 с.
9. Типовые реакции иммунной системы на действие антигенов-аллергенов / Под общей ред. проф. Чесноковой Н.П. – Изд-во Саратов. мед. ун-та. Саратов, 2014. – 154 с.
10. Тотолян А.А. Клетки иммунной системы / А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с.
11. Фрейдлин И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции / И.С. Фрейдлин / Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 347–354.
12. Хаитов Р.М. Оценка иммунного статуса в норме и патологии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // иммунология. – 2001. – № 4. – С. 4–6.
13. Ярилин А.А. Цитокины в тимусе. Биологическая активность и функции цитокинов в тимусе // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 3–11.
14. Ярилин А.А., Донецкова А.Д. Регуляторные Foxp3 $^+$ – Т-клетки и их роль при аллергии // Росс. Аллергол. Журнал. – 2005. – № 2. – С. 22–26.