

УДК 611.4/.013.8: 571.27

АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОИДНОЙ СИСТЕМЫ И ЕЕ СТАНОВЛЕНИЕ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Карпочева И.Г., Галеева Э.Н.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, e-mail: irina-2010-71@yandex.ru

В современной морфологии складывается концептуально новый системный подход к проблеме защитных механизмов организма человека в виде иммунопротективной системы, анатомической основой которой служит лимфоидно-лимфатический аппарат. Лимфоидная система человека рассматривается как функционально связующее звено между иммунологией и лимфологией, где первая система исследует реакции иммунитета на клеточном уровне, а вторая изучает синергически работающие три гомеостатические системы в их функциональном взаимодействии на разных уровнях организации – от клетки до организма, что важно учитывать в свете развития новых медицинских технологий в акушерстве, пери- и неонатологии. Представлен обзор литературных сведений, касающийся вопросов формирования иммунного ответа и становления иммунитета человека в пренатальный период его развития. Показаны механизмы эмбрио- и морфогенеза, основные тенденции развития, функционирования, преобразования и онтогенеза первичной и периферической лимфоидной ткани ряда органов лимфоидной системы, их структурной организации и морфофункциональных связей на протяжении пренатального периода онтогенеза человека.

Ключевые слова: анатомия, первичные и вторичные органы лимфоидной системы, фетальный период онтогенеза человека.

ANATOMICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE LYMPHOID SYSTEM AND ITS FORMING DURING PRENATAL ONTOGENESIS

Karpocheva I.G., Galeeva E.N.

Orenburg State Medical University, Orenburg, e-mail: irina-2010-71@yandex.ru

In modern morphology develops new conceptual systemic approach to the problem of protective mechanisms of the human body in the form of immunoprotective system, the anatomical basis of lymphoid–lymphatic apparatus. The lymphoid system of the person is considered as a functional link between immunology and lymphology, where the first system explores the reaction of the immune system at the cellular level, and the second examines synergistically working three homeostatic systems in their functional interaction on a different levels of organization from cell to organism, what is important to note in light of the development of new medical technologies in obstetrics, peri- and neonatology. Presents an overview of literature data concerning formation of the immune response and the formation of the human immune system in the prenatal period. Describe the embryo - and morphogenesis mechanisms, the main trends of development, functioning, transformation and ontogenesis of primary and peripheral lymphoid tissue of a number of organs of the lymphoid system, their structural organization and morphofunctional relationships throughout the prenatal period of human ontogenesis.

Keywords: anatomy, primary and secondary organs of the lymphoid system, fetal period of human ontogenesis.

Морфология лимфоидной системы человека в условиях возрастной нормы, эксперимента и при патологии вызывает интерес у разных специалистов, но до сих пор отсутствует общепринятая концепция развития и функционирования лимфоидных органов [26,27]. Лимфоидная система представляет собой функционально связанную совокупность первичных и вторичных лимфоидных органов (красный костный мозг, тимус, селезенка, лимфатические узлы, гемолимфатические узлы, миндалины, червеобразный отросток, лимфоидные (Пейеровы) бляшки, скопление лимфоцитов в слизистых оболочках) и

скопление лимфоидных клеток тела, в которых постоянно протекают процессы пролиферации, дифференциации, миграции, кооперации и апоптоза иммунокомпетентных элементов [14,15]. Между тем лимфоидная система рассматривается как функционально связующее звено между иммунологией и лимфологией, где первая исследует реакции иммунитета на клеточном уровне, а вторая изучает синергически работающие три гомеостатические системы в их функциональном взаимодействии на разных уровнях организации – от клетки до организма. При этом первая гомеостатическая система представляет собой систему лимфатического дренажа тканей, вторая – лимфоидную или иммунную, с функцией интракорпоральной лимфодетоксикации, а третья – внутреннюю среду организма, представленную рыхлой соединительной тканью, либо интерстицием, «эндозкологическим пространством» [4,5,6,16]. Кровеносные сосуды представляют собой пути (ре)циркуляции лимфоидных клеток, а лимфатические сосуды осуществляют коллатеральный к венам дренаж органов, важный путь оттока из них антигенов. Таким образом, лимфатические пути и лимфоидные образования дополняют друг друга, кооперируются различным образом для обеспечения генотипического гомеостаза организма и составляют лимфоидно-лимфатический аппарат в составе сердечно-сосудистой системы – иммунопротективную систему [25].

Множественные компоненты иммунопротективной системы относятся к разным иерархическим уровням организации: 1) клеточно-тканевой (интраорганный) уровень – барьерные ткани (эпителии) оболочки (слизистые и т. п.) в связи лимфоидными элементами – их рассеянные и диффузные скопления, лимфоидные предузелки, узелки и бляшки, миндалины (контролируют состав тканевой жидкости и периферической лимфы); 2) (экстра)органный уровень – множественные лимфоузлы и селезенка (как биофильтры контролируют состав внеорганный лимфы и крови); 3) системный уровень – первичные лимфоидные органы (красный костный мозг и тимус, контролируют клеточный состав иммунопротективной системы) [23,24,26].

Особенности становления иммунитета человека в пренатальном периоде онтогенеза. Отечественных и зарубежных исследователей интересует способность лимфоидной системы человека осуществлять защитные реакции в пренатальный период его развития. Система иммуногенеза плода функционирует в сложной ситуации: с одной стороны, она обеспечивает поддержание внутреннего гомеостаза развивающегося плода, с другой, будучи еще незрелой, но постоянно подвергающейся антигенным атакам со стороны матери, должна быстро адаптироваться и реагировать на эти воздействия. Отмечено, что плод человека развивается в стерильных, но не в безантигенных условиях и постоянно подвергается антигенной атаке как со стороны матери, так и со стороны собственного

организма. В этих условиях гистофизиология иммунной системы плода отличается от такового человека зрелого возраста [9,11,31].

В пренатальный период развития идет становление координационных связей между нервной, эндокринной и лимфоидной системами, особенно в период их закладки и развития [9,31]. Отмечено действие катехоламинов на пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток в различных функциональных зонах тимуса, влияние пептидов тимуса на секреторную функцию гипоталамуса, гипофиза, надпочечников, на адаптивные возможности нервной системы, что свидетельствует о тесной взаимосвязи функционирования лимфоидной и нейроэндокринной систем, что имеет большое значение для регуляции иммунного статуса и иммунных реакций на организменном уровне. Между тем формирование лимфоидной системы плода человека находится под генетическим контролем и модулируется влиянием нервной и эндокринной систем [8,10,28,29,35,39,40].

Отмечено, что первыми клетками, отвечающими за развитие иммунологических реакций в организме эмбриона человека, становятся макрофаги желточного мешка (2–3 неделя онтогенеза). Натуральные киллеры (НК-клетки) зарождаются на 8 неделе в печени эмбриона, обладают низкой функциональной активностью, что объясняет повышенную впоследствии восприимчивость плодов и новорождённых к ряду инфекций [40]. Нейтрофилы появляются несколько позже, на 10–11 неделе гестации, в костном мозге, на возникшую инфекционную атаку отвечают процессами замедленной и ограниченной активацией пролиферативной активности. Лимфоциты развиваются и созревают в последнюю очередь, при этом достигают своей функциональной зрелости только после рождения.

Определенную слабость Т-клеточного иммунитета в перинатальном периоде онтогенеза связывают, с одной стороны, с тем, что Т-лимфоциты плода в меньшей степени, чем у взрослого, способны отвечать на инфекционные стимулы, а с другой стороны, присутствует невысокий уровень продукции цитокинов, участвующих в гемопоэзе плода и в регуляции гомеостаза между организмом матери и плода. При этом гуморальный иммунитет плода обеспечивает раннюю неспецифическую защиту, где продукция плазматических клеток остается редкой, а сывороточные иммуноглобулины практически отсутствуют до рождения, что может отражать функциональную незрелость Т-хелперов [17,31,35]. Таким образом, становление системы иммунитета плода определяется генами соответствующего индивидуума, активность которых может меняться под влиянием эндогенных и экзогенных стимулов. Защита плода осуществляется плацентарным барьером, плодными оболочками, материнскими антителами класса IgG, а онтогенетические особенности иммунитета плода характеризуются количественными диспропорциями и функциональной незрелостью иммунокомпетентных клеток, В-клеточной системы и способности к выполнению функций в

полном объеме [8,12,25,21,30,31,33,42].

Основные преобразования и онтогенез первичной и периферической лимфоидной ткани ряда органов лимфоидной системы в пренатальном периоде онтогенеза человека. Тимус человека на 4 неделе гестации (около 32-х дней) определяется как зачаток, имеющий вид двух тяжей многослойного эпителия, расположенных в шейной области и разрастающихся в вентральном направлении [13]. Источником развития тимуса являются ретикулярные клетки, имеющие мезенхимное происхождение. Эпителий мозгового вещества тимуса получает развитие из эктодермального эпителия 3-й жаберной дуги, а эпителий коркового вещества из энтодермального эпителия 3-го глоточного кармана и энтодермального эпителия 4-го глоточного кармана. Из производных мезенхимы нервного гребня (эктомезенхимы) происходят нейроэндокринные клетки тимуса [36,42].

На ранних этапах онтогенеза, с 4 по 6 неделю, тимус характеризуется только эпителиальной структурой. Выделяемые периферические клетки тяжей формируют субкапсулярную кору. Для последней характерны молодые эпителиальные клетки, более активно размножающиеся, за счет которых в дальнейшем происходит разрастание органа. В центральной зоне тимуса клетки дифференцируются в ретикулоэпителий. В раннем периоде эмбриогенеза отмечается заселение эпителия тимуса гемопозитическими стволовыми полипотентными клетками из желточного мешка плода.

На 5 неделе эпителиальные клетки тимуса начинают секретировать, определяется раннее становление первичной эндокринной функции, а в ретикулоэпителии образуются компоненты тималина. На 6 неделе происходит обособление зачатка тимуса, к 7–8 неделе его парные закладки начинают сближаться и постепенно опускаются по направлению к сердцу, располагаясь за грудиной. На данном сроке определяется вращение капилляров в тяжи тимуса. Вокруг кровеносных сосудов тимуса формируется барьер, состоящий из эндотелия, мезенхимы и прилегающих к ней эпителиальных клеток. Вокруг тяжей тимуса формируется соединительнотканная капсула с кровеносными сосудами капиллярного типа, происходит формирование коры тимуса и идет деление его на доли [1,2,31].

На 8–9 неделе эпителиальные ретикулярные клетки тимуса имеют мелкие и многочисленные десмосомы, тонофиламенты, в их цитоплазме имеется большое количество везикул, отмечается активная секреция органа. Секреция эпителиоретикулоцитов обеспечивает дифференцировку лимфоидных элементов и способствует притоку в тимус про-Т-лимфоцитов (протимоцитов)- и пре-Т-лимфоцитов. К концу 8 недели тимус превращается в лимфоэпителиальный орган, начинается синтез компонентов комплемента и интерферона. На 9 неделе в тимусе определяется присутствие Т-лимфоцитов и внедрение незрелых кроветворных клеток. Мезенхимными перегородками он разделяется на дольки. На

данной стадии развития (в период с 10 по 14 недели) дифференцируются кортикальные и медуллярные эпителиальные клетки тимуса, формируется трехмерная строма и происходит разделение органа на корковое и мозговое вещество. Основным этапом развития стромы тимуса, зависящего от лимфоцитов, является процесс образования мозгового вещества, формирование которого происходит при участии LTI-клеток, относящихся к семейству «лимфоидных врожденных клеток» [33].

На 11–12 неделе внутриутробного развития идет заселение про-Т-лимфоцитов (протимоцитов) и пре-Т-лимфоцитов субкапсулярной зоны тимуса из печени и костного мозга и отмечается увеличение Т-лимфоцитов. На данной стадии развития четко определяются корковое и мозговое вещество его долек. На 12 неделе появляются тимусные тельца (тельца Гассала), идет становление основной популяции лимфоидных клеток, отмечается появление в мозговом веществе тимуса дендритных интердигитирующих клеток. В коре и мозговом веществе хорошо определяются кровеносные сосуды типа посткапиллярных венул с высоким эндотелием, присутствуют макрофаги и гранулоциты. Этот период рассматривается как критический период онтогенеза тимуса.

К 12–13 неделе онтогенеза происходит быстрое разрастание тимуса, как по периферии, так и в центре, что приводит к быстрому увеличению мозгового вещества и общей массы лимфоцитов. Определяется многочисленное количество Т-лимфоцитов, начинается процесс выселения Т-лимфоцитов из тимуса и идет заселение ими периферической лимфоидной ткани. Отмечается интенсивный рост абсолютных и относительных значений массы тимуса. На 14 неделе в тимусе идет экспрессия молекул МНС I класса (главного комплекса гистосовместимости), отмечается появление CD4+8+Tαβ (Tαβ-тимоцитов) и миоидных клеток.

На 14–20 неделе онтогенеза появляются CD4-CD8+ и CD4+CD8-тимоциты, а скорость роста тимуса достигает максимального значения. К 20-й неделе большую долю органа занимает мозговое вещество, к 27–28 неделе образуется наибольшее количество тимусных телец. К моменту рождения тимус практически полностью сформирован, он имеет разветвленные и сформированные дольки с четким делением последних на корковое и мозговое вещество [1,2,3,13,17,18,22,31-33,36,37,39,41,42].

Закладка селезенки начинает определяться на 4 неделе онтогенеза в дорсальной эмбриональной брыжейке желудка. Источником ее развития являются скопления компактно расположенных спланхноплевральных мезенхимных клеток [42]. К 5–6 неделе развития определяется наличие компактной ткани селезенки, происходит образование ее ворот. Вростание кровеносных сосудов в зачаток селезенки отмечается к 6–7 неделе, где к 8 неделе четко определяются просветы сосудов, сеть ретикулярных волокон несколько уменьшается

компактность клеток.

На 9–10 неделе присутствует картина «пустой селезёнки», заполненной безъядерными эритроцитами [31]. В ворота органа начинают вращать крупные сосудистые стволы, идет быстрое ветвление сосудов и образование тонкостенных сосудов типа синусов. Происходит физиологическое кровоизлияние в ткань селезенки, отмечается массовый распад эритроцитов. На 9–10 неделе в селезенке присутствуют очаги эритроидного кроветворения, отсутствуют лимфоциты и лимфоидные узелки и определяется основная функция в виде депо крови. К 11–12 неделе онтогенеза в селезенке отмечается формирование капсулы и трабекул, определяется связь между трабекулами и кровеносными сосудами. От капсулы отходят соединительнотканые трабекулярные тяжи, определяется скопление лимфоцитов. Лимфоидные узелки с заселенными лимфоцитами отсутствуют.

На 13–14 неделе онтогенеза происходит формирование лимфоидных узелков селезенки, появление центральной (узелковой) артериолы, а также ее дольчатости. Определяется ретикулярная строма (остов) лимфоидных узелков. На данном сроке определяется активная роль селезеночных макрофагов, отмечается четкое разделение пульпы селезенки на белую и красную. На 15 неделе начинает определяться капсула селезенки, узкие трабекулы с тонкостенными артериями и венами, пульпарные артерии и вены, вокруг которых намечаются периартериальные лимфоидные влагалища селезенки. На 16–18 неделе происходит образование мелких, густо расположенных лимфоидных узелков вокруг центральных артерий селезенки, определяется миграция Т- и В-лимфоцитов в белую пульпу, клетки рассеяны, скоплений не образуют, начинают преобладать В-лимфоциты. Основу периартериальных лимфоидных влагалищ составляют интердигитирующие дендритные клетки.

К 20–22 неделе онтогенеза происходит увеличение размеров площадей Т-зависимых зон селезенки, отмечается увеличение числа лимфоцитов, а также идет накопление лимфоцитов вокруг центральных артерий белой пульпы. На 24–26 неделе в селезенке продолжается накопление лимфоцитов, определяется появление В- и Т-зон и идет формирование первичных лимфоидных узелков. На 27–28 неделе вокруг пульпарных артерий формируются периартериальные лимфоидные влагалища (муфты), заселенные Т-лимфоцитами, кнаружи от которых располагается зона В-лимфоцитов, происходит рост числа лимфоцитов, достаточно выражены Т-зоны. К 29–36 неделе плодного онтогенеза в селезенке отмечается накопление множества лимфоцитов, намечается формирование маргинальной зоны в пределах лимфоидных узелков, где последние нечетко отграничены от красной пульпы [12,18,19,31,38,40-42].

Основные преобразования диффузной, очаговой и кишечно-ассоциированной

лимфоидной ткани, и лимфоидной ткани червеобразного отростка плода человека. Появление зачатка слепой кишки отмечается на 4–5 неделе внутриутробного развития, на 5–6 неделе продолжается его разрастание и определяется появление зачатка червеобразного отростка в виде тонкого конца дивертикула слепой кишки. К 7–8 неделе появляется циркулярный мышечный слой мышечной оболочки червеобразного отростка. На 11 неделе онтогенеза отмечается скопление макрофагов в стенках тонкой кишки, идет появление крипт и ворсинок в отростке. К 12–13 неделе гестации определяется возникновение единичных лимфоцитов в слизистой оболочке тонкой кишки под эпителием. На 13 неделе в червеобразном отростке определяются первые лимфоциты. На 14 неделе в подслизистой основе конечного отдела подвздошной кишки появляются Т- и В-лимфоциты, которые к 15 неделе располагаются во всех отделах подвздошной и каудальном отделе тощей кишки. На данном сроке в червеобразном отростке лимфоциты группируются вокруг сосудов, образуя небольшие скопления в собственной пластинке слизистой оболочки, возле формирующихся крипт. Определяются малые лимфоциты, фибробласты и ретикулярные клетки.

На 16–18 неделе онтогенеза отмечено появление одиночных лимфоидных узелков тонкой кишки, первая закладка лимфоидных узелков (лимфоидных бляшек, Пейровых бляшек) в стенках слизистой оболочки тонкой кишки в виде слившихся, компактных скоплений лимфоцитов [31]. Интенсивный рост червеобразного отростка в длину происходит на 16–17 неделе онтогенеза, отмечается появление лимфоидной ткани, первых закладок лимфоидных узелков, где определяются Т- и В-лимфоциты. На 18 неделе в червеобразном отростке лимфоидные узелки приобретают четкие контуры, располагаются в глубине слизистой оболочки, центры размножения в них отсутствуют, определяются лимфоциты на дне крипт. На 19 неделе в стенках слизистой оболочки тонкой кишки происходит появление узелковых дендритных клеток.

К 20 неделе для дистальных отделов тонкой кишки характерны лимфоидные бляшки, ассоциированные с лимфоидными узелками, модифицированные эпителиальные клетки, получившие название мембраноподобных эпителиальных клеток (М-клетки), которые захватывают антигены из просвета кишки и вносят их в лимфоидную бляшку [42]. На данном сроке происходит образование мышечной пластинки слизистой оболочки и транзиторных панетовских клеток червеобразного отростка, определяется рост В-лимфоцитов, количество Т-лимфоцитов не изменяется.

С 20–24 недели лимфоидные бляшки, представленные большей частью диффузной лимфоидной тканью и единичными лимфоидными узелками, располагаются на всем протяжении тонкой кишки. На 20 неделе происходит появление формирующихся групповых лимфоидных узелков (лимфоидных бляшек) и диффузно расположенных лимфоцитов в

собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе тонкой кишки, определяется гетерогенность лимфоцитов. Между клетками эпителия располагаются Т-хелперы, В-лимфоциты -IgM и IgG, макрофаги, под эпителием – цитотоксические Т-лимфоциты. Интраэпителиальные лимфоциты над лимфоидными узелками представлены В-лимфоцитами. На 28 неделе лимфоидные бляшки тонкой кишки определяются невооруженным глазом. На 32 неделе лимфоцитарная инфильтрация наблюдается в подслизистой основе тонкой кишки, лимфоидные узелки бляшек могут располагаться друг над другом, в несколько слоев. На 36 неделе лимфоидные узелки бляшек неинкапсулированные, лишенные приносящих лимфатических сосудов, находятся в слизистой оболочке и подслизистой основе, имеют четкие границы, плотно прилежат друг к другу. На 36–38 неделе в червеобразном отростке определяются крупные лимфоидные узелки, число которых увеличивается, появляются центры размножения [9,18,31,41,42].

Закладка первых лимфатических узлов начинается на 4–5 неделе, формирование которых начинается с обособления мезенхимных клеток возле лимфатического сосуда, где источником являются соматоплевральная мезенхима, спланхноплевральная мезенхима, эктомезенхима и сомитная мезенхима [42].

На 7–8 неделе онтогенеза появляются глубокие шейные и подключичные лимфатические узлы, определяется начало формирования паховых и брыжеечных узлов. К 9 неделе осуществляется анатомическая организация лимфатических узлов. На 10 неделе появляются бронхопульмональные и подвздошно-ободочные узлы. На 12–13 неделе в формирующихся лимфатических узлах начинают определяться лимфоциты. На 13 неделе в лимфатические узлы осуществляется миграция предшественников интердигитирующие клеток. С 13–15 недели происходит раннее заселение лимфоцитами брыжеечных узлов, в которых начинают определяться Т-лимфоциты.

На 16–18 неделе отмечается образование коркового и мозгового вещества лимфатических узлов, появляются тимусзависимые зоны, зрелые интердигитирующие дендритные клетки, лимфоидные узелки без центров размножения под субкапсулярным синусом. Происходит образование подколенных, локтевых, брыжеечных и сальниковых лимфатических узлов. В лимфоидных узелках и внешних отделах коркового вещества выявляются В-лимфоциты средних размеров. В паховых лимфатических узлах определяется наличие плазматических клеток. На данном сроке в брыжеечных лимфатических узлах определяются капсула с трабекулами, тонковолокнистая сеть ретикулярных волокон, также отмечена гетерогенность лимфоцитов и отсутствие четкого деления узла на корковое и мозговое вещество. К 20–22 неделе в лимфатических узлах происходит появление Т- и В-зон, в брыжеечных и подмышечных узлах определяется наличие плазматических клеток. На

30 неделе в паховых лимфатических узлах четко определяются лимфоидные узелки коркового вещества, определяется снижение количества Т-лимфоцитов [7,8,18,20,31,41,42].

Заключение. На сегодняшний день в науке сформирован новый подход к рассмотрению лимфоидной системы человека, которая представляет собой функционально связующее звено между иммунологией и лимфологией, где первая исследует реакции иммунитета на клеточном уровне, а вторая изучает синергически работающие три гомеостатические системы в их функциональном взаимодействии на разных уровнях организации – от клетки до организма, что важно учитывать в свете развития новых медицинских технологий в акушерстве, пери- и неонатологии. Представлен обзор литературных сведений, касающийся вопросов формирования иммунного ответа и становления иммунитета человека в пренатальный период его развития. Показаны механизмы эмбрио- и морфогенеза первичной и периферической лимфоидной ткани ряда органов лимфоидной системы плода, представлен понедельный обзор основных этапов становления их анатомо-функциональных характеристик.

Список литературы

1. Башмаков О.А. Микроциркуляторное русло и сосудисто-тканевые взаимоотношения капсулы тимуса человека в пре- и постнатальном онтогенезе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Башмаков. – М., 2008. – 27 с.
2. Бекмухамбетов Е.Ж. Закономерности эмбриофетального морфогенеза тимуса [Текст] / Е.Ж. Бекмухамбетов, Т.Ж. Умбетов, Ж.Е. Комекбай // Морфология. – 2011. – Т. 140, № 5. – С. 35.
3. Беловешкин А.Г. Морфогенез эпителиальных клеток телец Гассалья тимуса человека [Текст] / А. Г. Беловешкин // Медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 19-22.
4. Бородин Ю.И. Лимфология как наука. Институт лимфологии [Текст] // Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям. – Новосибирск, 2016. – С. 5-12.
5. Бородин Ю.И. Лимфология как интегративная медико-биологическая наука [Текст] / Ю. И. Бородин // Вестник лимфологии. – 2009. – № 4. – С. 6–9.
6. Бородин Ю.И. Институт лимфологии – 25 лет [Текст] / Ю.И. Бородин // Материалы XII международной конференции, посвященной 25-летию Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии. – Новосибирск, 2016. – С.3-4.
7. Власов В.А. Морфометрические исследования зон брыжеечных лимфатических узлов в антенатальный период развития [Электронный ресурс] / В. А. Власов. – 2012. – Режим

доступа: http://www.rusnauka.com/3/3_ANR_2012/Medecine/8_100040.doc.htm

8. Гариб Ф.Ю. В-лимфоциты и моноклональные лечебные антитела: лекция [Текст] / Ф.Ю. Гариб // Вестник лимфологии. – 2009. – № 2. – С. 29-38.
9. Гистофизиология лимфоцитарно-тканевых комплексов в кишечнике плода человека [Текст] / З. С. Хлыстова [и др.] // Морфология, 2006. – Т. 129, № 1. – С. 60-62.
10. Григорьева В.Н. Структурно-функциональные взаимосвязи иммунной и эндокринной систем у детей раннего возраста [Текст] / В. Н. Григорьева // Математическая морфология. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 40-50.
11. Дубровин М.М. Развитие иммунной системы плода [Текст] / М. М. Дубровин, Е. С. Дубровина, А. Г. Румянцев // Педиатрия. – 2001. – № 4. – С. 67-71.
12. Долин А.В. Морфогенез селезенки на этапах онтогенеза и влияние на ее дефинитивную структуру хронической алкогольной интоксикации: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Долин. – М., 2008. – 25 с.
13. Железнов Л.М. Клинико-анатомические параллели анатомии и топографии вилочковой железы в раннем плодном периоде онтогенеза человека [Текст] / Л.М. Железнов, А.А. Саренко, Э.Н. Галеева // Морфология и доказательная медицина. – 2011. – № 3–4. – С. 24-27.
14. Козлов В.И. Анатомия лимфоидной системы и путей оттока лимфы: учеб. пособие [Текст] / В.И. Козлов, И.Л. Кривский. – М.: Изд-во РУДН, 2005. – 56 с.
15. Козлова А.Н. Гемопоз и его регуляция [Текст]: учеб. пособие для студентов мед. вузов / А.Н. Козлова, А.А. Стадников, В.В. Солодовников. – Оренбург: Изд-во ОрГМА, 2010. – 110 с.
16. Коненков В.И. Протективная система в поддержании постоянства внутренней среды организма [Текст] / В.И. Коненков // Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии: материалы X Междунар. конф. – Новосибирск, 2011. – С. 169-172.
17. Кулида Л.В. Морфология тимуса и плаценты у плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела: автореф. дис. д-ра. ... мед. наук / Л.В. Кулида. – Ярославль, 2010. – 40 с.
18. Международная анатомическая терминология [Текст] / под ред. Л. Л. Колесникова. – М.: Медицина, 2003. – 424 с.
19. Молдавская А.А., Долин А.В. Топографо-анатомические корреляции селезенки и смежных органов брюшной полости на ранних стадиях эмбриогенеза // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 12. – С. 22-26.
20. Морфологическая организация трахеобронхиальных лимфатических узлов в раннем антенатальном и перинатальном периодах развития [Текст] / Т. Ж. Умбетов [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2010. – № 6. – С. 30-32.

21. Онтогенетические особенности иммунитета плода во втором триместре беременности [Текст] / А.В. Макогон [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – № 2 (116). – С. 42-46.
22. Перетятко Л.П. Критические периоды морфогенеза тимуса на эмбриональном и фетальном этапах развития [Текст] / Л.П. Перетятко, Л.В. Кулида // Вестник РУДН. Сер. Медицина. Акушерство и гинекология. – 2009. – № 7. – С. 278-284.
23. Петренко В.М. И снова о лимфатической системе и лимфологии [Текст] / В.М. Петренко // Международный научный журнал «Инновационная наука». – 2016. – № 6. – С. 192-194.
24. Петренко В.М. О структурно- функциональной организации иммунитета: лимфоидная и циркуляторная системы [Текст] / В.М. Петренко // Бюллетень науки и практики – bulletin of science and practice научный журнал (scientific journal). – 2016. – № 10. – С. 115-123.
25. Петренко В.М. Лимфология как медико-биологическая наука: современные представления в России и история их формирования [Текст] / В.М. Петренко // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 2. – С. 84-90.
26. Петренко В.М. Функциональная анатомия лимфатической системы: современные представления и направления исследований [Текст] / В.М. Петренко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 11. – С. 94-97.
27. Сапин М.Р. Иммунная система человека [Текст] / М.Р. Сапин, Л.Е. Этинген. – М.: Медицина, 1996. – 304 с.
28. Светлов П.Г. Физиология (механика) развития: в 2 т. Процессы морфогенеза на клеточном и организменном уровнях [Текст] / П. Г. Светлов. – Л.: Наука, 1978.
29. Титов Л.П. Особенности строения, развития и функционирования иммунной системы детского организма [Текст] / Л.П. Титов, Е.Ю. Кирильчик, Т.А. Канашкова // Медицинские новости. – 2009. – № 5. – С. 7-16.
30. Титова Н.Д. Развитие системы иммунитета плода, новорожденного и детей раннего возраста [Текст] / Н. Д. Титова // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 4. – С. 38-46.
31. Хлыстова З.С. Становление иммуногенеза плода человека [Текст] / З.С. Хлыстова. – М.: Медицина, 1987. – 166 с.
32. Щерстюк С.А. Морфологические особенности тимусов детей раннего возраста от ВИЧ-инфицированных матерей [Текст] / С.А. Щерстюк, И.В. Сорокина // Буковинский медицинский вестник. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 103-106.
33. Ярилин А.А. Онтогенез лимфоидных органов. Роль межклеточных взаимодействий [Текст] / А.А. Ярилин // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т. 6 (14), № 2 (1). – С. 14-16.

34. Deivasigamani B. Structure of immune organ in edible catfish, *Mystusgulio* / B. Deivasigamani // *Journal of Environmental Biology*. – 2007. – Vol. 28, № 4. – P. 757-764.
35. Differentiation and functional regulation of human fetal NK cells / M. A. Ivarsson [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2013. – Vol. 123, Iss. 9. – P. 3889-3901.
36. Gordon J. Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis / J. Gordon, N. R. Manley // *Development (Cambridge, England)*. – 2011. – Vol. 138, Iss.18. – P. 3865-3878.
37. Manley N.R. Transcriptional regulation of thymus organogenesis and thymic epithelial cell differentiation / N. R. Manley, B. G. Condie // *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. – 2010. – Vol. 92. – P. 103-120.
38. Marques G. Sepsis and the Spleen Ruy / G. Marques // *The Spleen*. - [S. l.]: Bentham Science Publishers, 2011. – P. 84-116. – (Bentham e-Books).
39. Mouri Y. Lymphotoxin signal promotes thymic organogenesis by eliciting RANK expression in the embryonic thymic stroma / Y. Mouri [et al.] // *Journal of immunology*. – 2011. – Vol. 186, Iss. 9. – P. 5047-5057.
40. Murad A. M. Chronic Lymphocytic Leukemia, Follicular Lymphoma and the Spleen / A. M. Murad A. Petroianu // *The Spleen*. – [S. l.]: Bentham Science Publishers, 2011. – P. 179-191. – (Bentham e-Books).
41. Secretory immune system in human embryonic and fetal development: Joining chain and immunoglobulin transport (Review) / H. Ben-Hur [et al.] // *International Journal Molecular Medicine*. – 2004. – Vol. 14, № 1. – P. 35-42.
42. Terminologia Embryologie. Международные термины по эмбриологии человека с официальным списком русских эквивалентов / под ред. Л.Л. Колесникова, Н.Н. Шевлюка, Л.М. Ерофеевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 417 с.