

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.А. Штаборов, Л.К. Добродеева, В.П. Патракеева

**МИГРАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ
ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПРИ
РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-
КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.01

УДК 612.017.1:616.34

Проведено изучение миграционной и функциональной активности иммунокомпетентных клеток в содержимом кишечника у людей с различными патологиями желудочно-кишечного тракта и у практически здоровых людей. В составе кишечного содержимого регистрировали активно фагоцитирующие нейтрофильные гранулоциты и моноциты, а также лимфоциты без признаков дегенерации и плазматические клетки. Установлены различия миграционной активности клеток в зависимости от патологии желудочно-кишечного тракта. Определены уровни содержания иммунокомпетентных клеток в содержимом кишечника у практически здоровых людей. Установлено, что при болезнях ЖКТ высокий уровень выявления аномальных концентраций провоспалительных цитокинов, наиболее высокое их содержание, регистрируется при злокачественных новообразованиях кишечника.

Ключевые слова: местный иммунитет, слизистая оболочка, лимфоциты, нейтрофилы.

This study focuses on the migration and functional activity of immunocompetent cells in the intestinal contents in people with various pathologies of the gastrointestinal tract and in practically healthy people. Actively phagocytic neutrophilic granulocytes and monocytes, as well as lymphocytes without signs of degeneration and plasma cells, were recorded in the intestinal contents. Differences in the migration activity of cells depended on the pathology of the gastrointestinal tract. The levels of immunocompetent cells in the contents of the intestine in practically healthy people were determined. In gastrointestinal diseases, abnormal concentrations of pro-inflammatory cytokines are detected at a high frequency, the highest content of these cytokines have been recorded in malignant intestinal neoplasms.

Keywords: local immunity, mucous membrane, lymphocyte, neutrophilic granulocyte.

Введение. Ассоциированная лимфоидная ткань кишечника (gut associated lymphoid tissue – GALT) является самым большим органом лимфатической системы, в котором есть все клетки, участвующие в иммунном ответе. Лимфоидная ткань желудочно-кишечного тракта представлена отдельными клеточными элементами (интраэпителиальные лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки, гранулоциты) и организованными структурами (Пейеровы бляшки, аппендикс, миндалины, лимфатические узлы). Однако вопрос о наличии функциональной активности иммунокомпетентных клеток и их функциональной активности в содержимом кишечника до сих пор не выяснен. Участие лимфатических образований в функциональной активности желудочно-кишечного тракта предопределено филогенетически, т.к. на всём протяжении эволюции позвоночных лимфатическая ткань ассоциирована с пищеварительным каналом. Лимфоциты выходят в просвет кишки при пищеварении [4]. Однако нет данных о структуре цитограммы содер-

жимого кишечника и наличии функционально активных лейкоцитов. Также нет сведений о сопоставлении уровня миграции и изменения показателей гемограммы в норме и при патологии. В организме в норме вырабатываются IgA для своих кишечных микробов, и большинство бактерий в кале покрыты IgA, но мало доказательств того, что этот IgA предотвращает проникновение нормальных бактерий в ткани. На сегодняшний день вопрос о секреции IgA остается спорным, до конца не изучено, перераспределяется IgA только путем миграции из периферической крови в слизистую или может секретироваться местно. На выход клеток в просвет кишечника влияют такие факторы, как состояние эпителия, наличие адгезивных молекул, сцепленность клеток эпителия и др. Нарушение межклеточных контактов и проницаемости кишечника обнаруживается при патологических состояниях, нестабильность межклеточных контактов может определять предрасположенность к опухолевой трансформации. Клетки в опухолях образуют менее прочные связи друг с другом, чем нормальные ткани, хотя в некоторых трансформированных тканях сохраняется способность к контактному торможению [4].

В связи с этим представляло интерес изучение активности местных иммунных реакций, активности миграции лейкоцитов и рециркуляции лимфоцитов у людей с различной патологией желудочно-кишечного тракта, включая

воспалительные (колит, гастродуоденит), аутоиммунные (колит Крона) и опухолевые (рак прямой кишки, рак толстого кишечника, рак желудка) процессы.

Материалы и методы исследования. Обследованы 581 чел. с хроническими патологиями желудочно-кишечного тракта, обратившиеся в медицинскую компанию «Биокор», из них 106 чел. с колитом Крона, 135 – неспецифическим колитом, 123 – гастродуоденитом, 105 – раком толстого кишечника, 112 – раком прямой кишки. В качестве группы сравнения было обследовано 154 практически здоровых человека, проживающих в г. Архангельске. Проведено исследование периферической венозной крови, отделяемого слизистых оболочек (кишечника), кала. Цитограмму и фагоцитоз изучали в мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе и Граму; подсчет производили из расчета на 100 клеток. На лимфоцитах методом непрямой иммунопероксидазной реакции определяли экспрессию маркеров Т-хелперных клеток и НК. В сыровотке крови определяли содержание онкомаркеров РЭА, СА19-9, СА72-4 («CanAg Diagnostica», Швеция), цитокинов IL-6, IL-4, IL-6, TNFα, IL-10 («Bender MedSystems», Австрия) и иммуноглобулинов IgA, IgE («Seramun Diagnostica GmbH», Германия, «Monobind Inc», США) методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Multiscan MC» (Финляндия) и

Институт физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лавёрова РАН: **ШТАБОРОВ Вячеслав Анатольевич** – к.б.н., с.н.с., schtaborov@mail.ru, **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., директор, гл.н.с., **ПАТРАКЕЕВА Вероника Павловна** – к.б.н., зав. лаб., в.н.с.

автоматическом анализаторе «Evolis» фирмы «Bio-Rad» (США). Дефицитом IgA считали уровни содержания меньше 1,2 г/л. За высокие уровни реагинов принимали IgE > 100 МЕ/мл. Повышенными уровнями цитокинов считали для IL-1 β > 5 пг/л, IL-4 > 20, IL-6 > 20, TNF- α > 20, IL-10 > 20 пг/л. Лимфоцитогрaмма изучалась по методу Кассирского И.А. [3]. Результаты исследования обработаны с применением пакета прикладных программ Statistica 6 («StatSoft», США). Для проверки статистической гипотезы разности значений использовали критерий Шапиро-Уилка. Достоверность различий $p < 0,017$.

Результаты и обсуждение. В табл.1 представлены данные цитогрaмм кишечного содержимого практически здоровых взрослых людей. Пределы содержания нейтрофилов составляют 7,11–9,93%, лимфоцитов – 17,76–22,5, моноцитов – 1,35–2,49 и плазматических клеток – 4,41–10,86%. Установлено, что воспалительные, аутоиммунные процессы и онкологические болезни обуславливают увеличение содержания нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов в просвете кишечника (рис.1-3). Структура цитогрaмм кишечного содержимого различна в зависимости от характера заболевания (табл. 1). Установлено, что при воспалительных процессах (гастродуоденит, колит), в том числе аутоиммунном (колит Крона), и злокачественных новообразованиях кишечника активизируются миграции и слущивание в просвет кишечника нейтрофилов. Данные клетки мигрируют в очаги неблагополучия первыми; они не только фагоцитируют, формируют ловушки, но и являются секретирующими, выделяя все известные цитокины [5,8]. Нейтрофильная миграция наиболее значима при неспецифическом

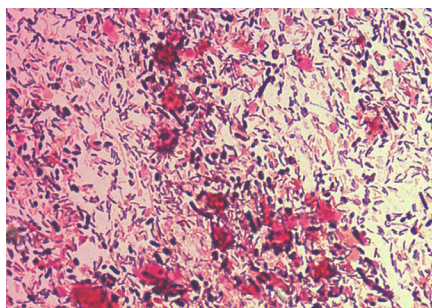


Рис. 1. Мазок кала при неспецифическом колите. Окраска по Граму. $\times 1000$. Миграция клеток, преимущественно нейтрофилов, фагоцитоз

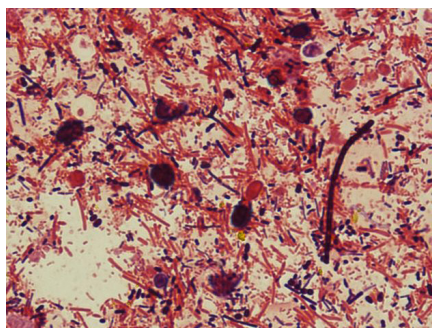


Рис. 2. Мазок кала при неспецифическом колите. Окраска по Граму. $\times 1000$. Лимфоциты, плазматические клетки

ском колите ($22,84 \pm 0,77$ %). Для аутоиммунного колита Крона характерно более высокое содержание моноцитов в составе цитогрaммы ($10,86 \pm 1,22$ %). При опухолях кишечника специфических особенностей цитогрaммы не установлено. Известно, что основная часть моноцитов находится в тканях, поэтому даже незначительные изменения содержания моноцитов в крови свидетельствуют о значимой реакции со стороны моноцитарной системы. Моноциты фагоцитируют, формируют ловушки, секретируют цитокины и ко-

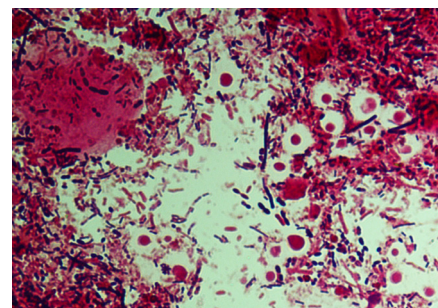


Рис. 3. Мазок кала при колите Крона. Окраска по Граму. $\times 1000$. Плазматические клетки, сорбционная активность эпителия

лонииестимулирующие факторы [2]. Как правило, моноциты приходят в очаг воспаления после нейтрофильных гранулоцитов и обеспечивают элиминацию продуктов распада. Миграция моноцитов в слизистую и просвет кишечника ассоциирована с дефицитом содержания натуральных киллеров крови. Происхождение натуральных киллеров не совсем ясно: есть клетки, не имеющие антигена Т-лимфоцитов (CD3-CD16+CD56+); наряду с этим есть NK с антигеном Т-лимфоцитов, так называемые тимусзависимые NK (CD3+CD16+CD56+), участвующие в специфических иммунных реакциях с антителообразованием. Наиболее выраженная реакция моноцитов установлена при колите Крона, что ассоциирует с дефицитом в крови натуральных киллеров в 54,72 %. Самую большую группу клеток в содержимом кишечника составили лимфоциты. Уровни их фактически не различались в зависимости от патологии, но при колите Крона нарастает число плазматических клеток. Наличие плазматической клеточной реакции в кишечнике при колите Крона, подтверждает реальность местного синтеза антител [7].

Таблица 1

Цитогрaммы содержимого кишечника, %

Показатель	Практически здоровые (n=154)	Гастродуоденит (n=123)	Колит (n=135)	Колит Крона (n=106)	Рак толстого кишечника (n=105)	Рак прямой кишки (n=112)
Нейтрофильные	8,52 $\pm$ 0,47	12,72 $\pm$ 0,31	22,84 $\pm$ 0,77	13,52 $\pm$ 0,19	11,06 $\pm$ 0,28	12,2 $\pm$ 0,30
Моноциты/ макрофаги	1,92 $\pm$ 0,19	7,58 $\pm$ 1,02	6,75 $\pm$ 0,85	10,86 $\pm$ 1,22	8,81 $\pm$ 1,33	8,79 $\pm$ 1,32
Лимфоциты	20,13 $\pm$ 0,79	28,35 $\pm$ 0,58	24,94 $\pm$ 0,43	34,36 $\pm$ 0,96	32,99 $\pm$ 0,96	33,71 $\pm$ 0,82
малые	7,09 $\pm$ 0,11	17,46 $\pm$ 0,34	17,49 $\pm$ 0,52	16,41 $\pm$ 0,23	17,46 $\pm$ 0,36	20,17 $\pm$ 0,48
средние	13,04 $\pm$ 0,23	11,39 $\pm$ 0,37	6,62 $\pm$ 0,18	17,87 $\pm$ 0,36	15,45 $\pm$ 0,48	12,4 $\pm$ 0,43
Плазматические	7,50 $\pm$ 1,12	5,06 $\pm$ 2,41	3,89 $\pm$ 2,50	12,95 $\pm$ 3,07	7,36 $\pm$ 2,83	5,25 $\pm$ 2,79
Сорбционная активность эпителиоцитов	58,39 $\pm$ 7,39	87,5 $\pm$ 2,31	95,32 $\pm$ 2,59	126,53 $\pm$ 4,73	90,09 $\pm$ 3,05	114 $\pm$ 4,86
Активные фагоциты	49,96 $\pm$ 1,21	52,93 $\pm$ 0,47	52,42 $\pm$ 0,41	58,02 $\pm$ 0,09	54,99 $\pm$ 0,43	52,12 $\pm$ 0,40
Дефицит фагоцитоза	47,83	42,28	50,37	50,94	51,43	61,61

В структуре лимфоцитогаммы среди малых лимфоцитов уровень клеток с признаками дегенерации минимален и не превышает 10 % от общего содержания малых лимфоцитов в просвете кишечника. В то время как среди клеток среднего размера (средние лимфоциты) частота выявления их с признаками дегенерации выше в 3-3,5 раза (24-42%). Миграция лимфоцитов не является односторонней; лимфоциты в отличие от других иммунокомпетентных клеток способны к рециркуляции [12, 13, 19]. По составу лимфоцитогаммы 17,46-20,17% составляют малые лимфоциты, которые, как известно, отражают процессы рециркуляции этих клеток из тканей в лимфоидные органы [12, 13, 19]. Большинство интраэпителиальных лимфоцитов идентифицируются как CD3+ зрелые Т-клетки, соответственно в 5 и 15 % их популяции имеют на мембране CD4 или CD8. Преобладание CD8+ характерно для лимфоидного пула lamina propria. Интраэпителиальные лимфоциты проявляют цитотоксическое действие, секретируют лимфокины, регулируют регенерацию слизистого эпителия, участвуют в обеспечении толерантности к пищевым антигенам [1]. Почти 50% популяции интраэпителиальных лимфоцитов составляют регуляторные $\gamma\delta$ Т-лимфоциты [14]. Большую популяцию интраэпителиальных лимфоцитов составляют CD4+CD25+; есть мнение, что они не способны к пролиферации, во всяком случае, в условиях *in vitro* в ответ на стимуляцию тимус-зависимым антигеном [16]. Известно, что интраэпителиальные лимфоциты, имея рецепторы к IL-2, не секретируют его, но провоспалительный цитокин IL-10 и трансформирующий фактор роста- β продуцируют в очень больших количествах [11]. CD4+CD25+ участвуют в формировании толерантности при введении низких доз белка, но не оказывают существенного влияния при использовании больших доз [9, 10]. Можно полагать, что именно малые лимфоциты, выполняя информационную роль, мигрируют из ближайшего лимфатического образования. Известно, что ответом на миграцию лимфоцитов из кишечника в Пейеровы бляшки является массовая гибель больших лимфоцитов в центрах размножения лимфоидного образования [6, 17, 20]. Это, на наш взгляд, свидетельствует о причастности данных реакций к формированию толерантности к пищевым антигенам и продуктам жизнедеятельности кишечной микрофлоры.

Мощными регуляторами миграции и рециркуляции клеток являются цитокины. Оценивая уровень цитокиновой активности у практически здоровых людей, установлено, что частота содержания в крови повышенных концентраций провоспалительных цитокинов невелика и составляет от 1,19 до 8,43 %. Дефицит IgA в крови установлен в пределах 14,55 %, повышенные концентрации IgE составили 21,59 %. При болезнях ЖКТ уровень выявления аномально высоких реакций со стороны изучаемых иммунологических параметров нарастает, наиболее высокие концентрации провоспалительных цитокинов появляются, как правило, при злокачественных новообразованиях кишечника (табл. 2).

Наиболее высокий уровень повышенного содержания IL-1 β установлен при раке толстого кишечника (59,05 %), также как и частота аномально высоких концентраций IL-10 (23,81 %). При колите Крона наиболее высокие концентрации IL-4 в венозной крови – 26,32 $\pm$ 0,14 пг/мл, повышенные уровни регистрируются у 23,58% обследованных; наиболее низкие уровни IL-1 β – 4,58 $\pm$ 0,08 пг/мл, частота повышенных концентраций – 36,9%. При неспецифическом колите цитокиновая реакция характеризуется умеренным ростом провоспалительных цитокинов, на фоне низких уровней противовоспалительного IL-10, содержание которого в периферической крови составило 11,32 $\pm$ 0,07 пг/мл. Противовоспалительный цитокин IL-10 обуславливает снижение экспрессии активирующих генов и шеддинг рецепторных структур [15]. При колите Крона и злокачественных новообразованиях наиболее часто выявляли повышенные концентрации IgE (соответственно 62,19 и 55,24 %). Самые высокие концентрации реаги-

нов отмечаются при злокачественных новообразованиях – 169,71 $\pm$ 0,56 МЕ/мл. Дефицит сывороточного IgA наиболее часто регистрируется у людей с раком прямой кишки в 65,71 % случаев. При неспецифическом колите дефицит IgA выявляется фактически в два раза реже – у 31,71% обследованных. У онкологических больных довольно высокая частота регистрации дефицита натуральных киллеров (NK) и Т-хелперов (CD4+), соответственно Т-хелперный дефицит регистрировали в 74,29% случаев, дефицит содержания натуральных киллеров – у 60,71% обследованных.

Заключение. В ходе исследования в составе кишечного содержимого регистрировали активно фагоцитирующие нейтрофильные гранулоциты и моноциты, а также лимфоциты без признаков дегенерации и плазматические клетки. Нейтрофильные гранулоциты в просвете кишечника активно фагоцитируют (49,96 $\pm$ 1,21-58,02 $\pm$ 0,09 %), фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов при патологии ЖКТ заметно выше, чем у практически здоровых лиц. Исключение составляют случаи злокачественных новообразований, когда дефицит фагоцитарной активности нейтрофилов достигает 61,61%. Цитокиновая реакция при воспалительных процессах ЖКТ является умеренной и относительно равномерной по сравнению с таковой при аутоиммунном воспалении и опухолях.

При колите Крона наиболее выражена миграция моноцитов в просвет кишечника, что в какой-то степени взаимосвязано с местным вариантом антителообразования и появлением плазматических клеток. Выселение лимфоцитов в просвет кишки повышается при патологии органов ЖКТ

Таблица 2

Частота регистрации высоких уровней параметров иммунной защиты людей, %

Показатель	Практически здоровые	Гастро-дуоденит (n=123)	Колит (n=135)	Колит Крона (n=106)	Рак толстого кишечника (n=105)
IL-1 β > 5 пг/мл	1,19		22,96	36,79	59,05
IL-4, > 20 пг/мл	4,34		10,37	23,58	18,09
IL-6 > 20 пг/мл	8,43	17,89	14,07	29,25	32,38
TNF α , > 20 пг/мл	5,47		11,85	17,92	20,95
IL-10, > 20 пг/мл	1,14		8,89	16,98	23,81
IgE > 100 МЕ/мл	21,59	41,46	15,56	62,19	55,24
РЭА, пг/мл, > 5	4,44	39,84	51,85	36,79	70,48
CA19-9, МЕ/мл > 30	9,30	36,59	32,59	33,02	71,43
CA72-4, нг/мл > 3	-	19,51	23,70	17,92	48,57
IgE > 100 МЕ/мл	21,59	41,46	15,56	62,19	55,24

и является отражением активности местных иммунных реакций. Практически 50 % лимфоцитов представлены средними клетками и большими лимфоцитами, последние составляют 2-5 %. Низкий уровень гибели больших лимфоцитов (1-2 %) подтверждает реальность развития местной иммунной реакции с их потенциальной возможностью к лимфопролиферации.

Особенностей миграционной активности в кишечнике при злокачественных новообразованиях, по сравнению с другими воспалительными процессами, выявить не удалось. Наиболее характерным признаком при раке толстого кишечника является чрезвычайно низкая фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов крови, очень высока частота регистрации Т-хелперного дефицита (74,29 %) и повышенных концентраций IL-10 (23,81 %). Наиболее высокая частота регистрации повышенных концентраций в крови IL-10 при злокачественных новообразованиях свидетельствует о значительной роли иммунодепрессии при данной патологии.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии ИФПА ФГБУН ФИЦКИА РАН «Влияние общего охлаждения на нейро-иммуно-эндокринную регуляцию гомеостаза человека», № государственной регистрации АААА-А17-117033010124-7.

Литература

- Бурмистрова А.Л. Иммунный гомеостаз и микросимбиоз. Метаморфозы и пути развития воспалительных заболеваний кишечника / А.Л. Бурмистрова. – Челябинск: Челябинский дом печати, 1997. – 215 с.
- Burmistrova A.L. Immune homeostasis and microsimbiocenosis. Metamorphoses and the development of inflammatory bowel diseases / A.L. Burmistrova // Chelyabinsk Chelyabinsk Press House, 1997. – 215 p.
- Григорова О.П. Роль моноцитарной системы в реактивности человека / О.П. Григорова. – М.: Медицина, 1956. – С. 189.
- Grigorova O.P. The role of the monocytic system in human reactivity / O.P. Grigorova. – M.: Medicine, 1956. – P.189.
- Кассирский Н.А. Клиническая гематология / Кассирский Н.А., Алексеев Г.А. – М.: Медицина, 1970. – 799 с.
- Kassirsky N.A. Clinical Hematology / N.A. Kassirsky, G.A. Alekseev. – M.: Medicine, 1970. – 799 p.
- Маленков А.Г. Межклеточные контакты и реакции тканей / Маленков А.Г., Чуич Г.А. – М.: Медицина, 1979. – 136 с.
- Malenkov A.G. Intercellular contacts and tissue reactions / A.G. Malenkov, G.A. Chuich. – M.: Medicine, 1979. – 136 p.
- Нехаев С.Г. Полиморфоядерные лейкоциты как система антиэндотоксикационной защиты организма / С.Г. Нехаев, С.Г. Григорьев // Иммунология. – 2010. – Т. 31, №3. – С. 116-118.
- Nekhaev S.G. Polymorphonuclear leukocytes as a system of antiendotoxic defense of an organism / S.G. Nekhaev, S.G. Grigoryev // Immunology. – 2010. – V. 31, № 3. – P. 116-118.
- Пономарева Т.В. Лимфоидный аппарат кишечника кролика в норме и при искусственной сенсibilизации / Т.В. Пономарева // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1965. – Т. 48. Вып. 4. – С. 67-74.
- Ponomareva T.V. The lymphoid apparatus of the intestine of the rabbit in norm and with artificial sensitization / T.V. Ponomareva // Archive of Anatomy, Histology and Embryology. – 1965. – V. 48. Is. 4. – P. 67-74.
- Шварцман Я.С. Местный иммунитет / Я.С. Шварцман, Л.Б. Хазенсон. // Л.: «Медицина», 1978. – 224 с.
- Schwartzman Ya.S. Local immunity / Ya.S. Schwartzman, L.B. Hazenson. – Leningrad: Medicine. – 1978. – 224 p.
- Cascao R. Neutrophils: Warriors and commanders in immune mediated inflammatory diseases / R. Cascao, H.S. Rosario, J.E. Fonseca // Acta reumatol. port. – 2009. – V. 34, № 2B. – P. 313-326.
- Chung Y. Complementary role of CD4+CD25+ regulatory T cells and TGF- β in oral tolerance / Y.Chung, S.H.Lee, D.H. Kim [et al.] // Journal of Leukocyte Biology. – 2005. – V. 77. – P.906-913.
- Chung Y. Kinetic analysis of oral tolerance: memory lymphocytes refractory to oral tolerance / Y.Chung, S.Y.Chang, C.Y.Kang // J. Immunol. – 1999. – V. 163. – P. 3692-3698.
- Dubois B. Innate CD4+CD25+ regulatory T cells are required for oral tolerance and inhibition of CD8+ T cells mediating skin inflammation / B.Dubois, L.Chapat, A.Goubier [et al.] // Blood. – 2003. – V. 102. – P. 3295-3301. DOI: 10.1182/blood-2003-03-0727.
- Field E.O. Turnover rate of normal blood lymphocytes and exchangeable pool size in man, calculated from analysis of chromosomal aberrations sustained during extracorporeal irradiation of the blood / E.O. Field, H.B.A. Sharpe, K.B. Dawson, V. Andersen, S.A. Killmann, E. Weeke // Blood. – 1972. – V. 39. – P. 39-56. DOI:10.1182/blood.V39.1.39.39.
- Ford W.L. The traffic of lymphocytes / W.L. Ford, J.L. Gowans // Seminars in hematology. – 1969. – V. 6, Is.1 – P.67-83.
- Fujihashi K. Peyer's patches are required for oral tolerance to proteins / K.Fujihashi, T.Dohi, P.Rennert [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – V. 98. – P.3310-3315. DOI: 10.1073/pnas.061412598.
- Hebeda C.B. Nitric oxide modulates lipopolysaccharide-induced endothelial platelet endothelial cell adhesion molecule expression via interleukin-10 / C.B. Hebeda, S.A. Teixeira, E.K. Tamura, M.N. Muscara, S.B.V. de Mello, R.P. Marcus, S.H.P. Farsky // Clin. and Exp. Immunol. – 2011. – V. 165, № 2. – P. 172-176. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04396.x.
- Itoh M. Thymus and autoimmunity: production of CD4+CD25+ naturally anergic and suppressive T cells as a key function of thymus in maintaining immunologic self-tolerance / M. Itoh, T.Takahashi, N.Sakaguchi [et al.] // J. Immunol. – 1999. – V. 162 (9). – P.5317-5326.
- Normane A. Lymphocyte lifetime in women / A. Normane, M.S. Sasaki, R.E. Ottoman, A.G. Fingerhut // Science. – 1965. – V. 147, Is 3659/ – P. 745-753. DOI: 10.1126/science.147.3659.745.
- Pitt J.M. Blockade of IL-10 signaling during bacillus Calmette-Guerin vaccination enhances and sustains Th1, Th17 and innate lymphoid IFN- γ and IL-17 responses and increases protection to Mycobacterium tuberculosis infection / J.M. Pitt, E. Stavropoulos, P.S. Redford, A.M. Beebe, G.J. Bancroft, D.B. Young // J. Immunol. – 2012. – V. 189, № 8. – P. 4079-4087. DOI: 10.4049/jimmunol.1201061.
- Springer T.A. Traffic signals for lymphocytes recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm / T.A. Springer // Cell. – 1994. – V. 76, Is. 2. – P. 301-314. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90337-9.
- Waksman B.H. Role of the thymus in immune reactions in rats. III. Changes in the lymphoid organs of thymectomized rats. / B.H. Waksman, B.G. Arnason, B.D. Jankovic. // Journal of Experimental Medicine. – 1962. – V.116. – P.187-206. DOI: 10.1084/jem.116.2.187.