

М 604

Д. Ж. МИЛЛЕР, П. ДУКОР

БИОЛОГИЯ ТИМУСА



ИЗДАТЕЛЬСТВО
« М И Р »

J. Miller und P. Dukor

DIE BIOLOGIE DES THYMUS

nach dem heutigen Stande der Forschung

1964

AKADEMISCHE VERLAGSGESELLSCHAFT

FRANKFURT a. M.

2972

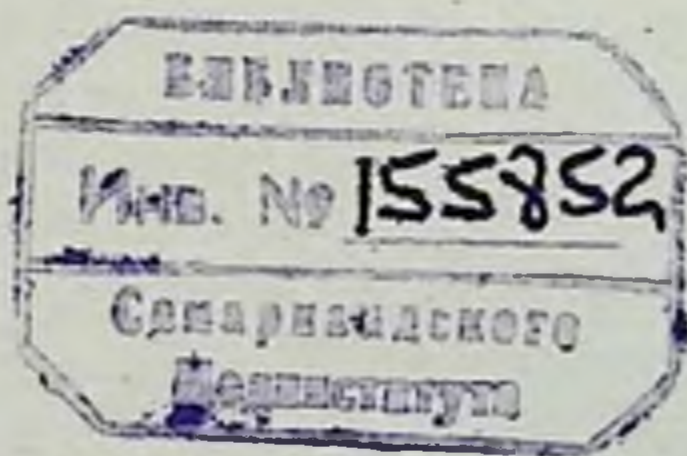
612.
M/604

Дж. Миллер
П. Дукор

БИОЛОГИЯ ТИМУСА

Перевод с немецкого
канд. мед. наук В. И. САМОЙЛОВА

Под редакцией и с предисловием
д-ра мед. наук С. В. СКУРКОВИЧА



ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»
Москва 1967

и.

В монографии двух крупных ученых собраны наиболее интересные и важные экспериментальные и клинические данные, касающиеся роли тимусной железы в процессах иммунитета. В отдельных главах рассмотрен органогенез, рост и инволюция тимуса, его гистологическое строение, роль в лимфопоэзе, реактивность по отношению к физическим, химическим и гормональным влияниям, эксперименты на тимэктомированных животных, регенерация тимуса, его патология у человека.

Предназначена для врачей-клиницистов различных специальностей, для эндокринологов, иммунологов, вирусологов, онкологов, биохимиков, гистологов.

Инд. 2-10-2

Редакция биологической литературы

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

До последнего времени функция зобной железы оставалась для нас загадкой. Чисто эмпирические суждения о возможной связи тимуса с иммунитетом не принимались всерьез. Эксперименты по удалению зобной железы у взрослых животных не давали материала для каких-либо концепций, которые позволили бы установить связь зобной железы с иммунитетом: у тимэктомированных взрослых особей не наблюдалось существенных нарушений иммунологической реактивности.

Негативные результаты первых исследований по изучению роли тимуса в иммунитете привели к тому, что зобная железа долгое время оставалась вне сферы иммунологических исследований.

Нам представляется, что могучим стимулом к изучению роли тимуса в иммунитете явилась сформулированная Бернетом клонально-селекционная теория иммунитета, а также получение в эксперименте предсказанного Бернетом феномена иммунологической толерантности. Возникла научная атмосфера, которая благоприятствовала изучению регуляции становления иммунологической зрелости.

В последние годы один из авторов настоящей книги (Миллер) и ряд других исследователей опубликовали экспериментальные материалы, которые показали исключительное значение зобной железы в иммунитете. Было установлено, что удаление тимуса у мышей в ближайшие часы после рождения препятствует становлению иммунологической реактивности: у животных не развивается лимфатический аппарат, отсутствует или резко снижен гуморальный

и трансплантационный иммунитет. Удаление тимуса у взрослого животного сопровождается утратой способности к регенерации поврежденной лимфатической ткани. Гуморальный фактор, содержащийся в зубной железе, позволяет восстановить иммунологическую реактивность у тимэктомированных при рождении мышей.

В специальных опытах показана тесная связь между тимусом, костным мозгом и аппаратом иммуногенеза. Это далеко не полный перечень оригинальных данных, представленных в настоящей монографии.

Обширный список литературы, приведенный в книге, может служить наглядной иллюстрацией того большого интереса, который проявляют иммунологи к биологии тимуса.

В книге затронут ряд вопросов, ответ на которые до сих пор не получен:

1. Является ли тимус первоисточником лимфоцитов в организме? Заселяются ли лимфатические органы тимоцитами и способны ли последние вообще покидать тимус? Возможно ли заселение тимуса лимфоцитами из лимфатических узлов?

2. Какие структуры служат источником гуморального тимусного фактора и ограничивается ли его роль участием в становлении иммунологической реактивности или он выполняет какие-либо другие функции?

3. Какова роль тимуса в возникновении и утрате иммунологической толерантности?

4. Какие структуры, кроме тимуса, участвуют в процессах становления иммунологической реактивности?

5. Каким образом осуществляется влияние тимуса на клетки костного мозга в реализации их иммунных потенций и в их возможной дифференцировке в лимфоциты? Какова связь между костным мозгом и регенерирующей зубной железой?

6. Каков механизм участия тимуса в аутоиммунной агрессии?

7. Каково участие тимуса в возникновении лимфатического лейкоза у мышей?

Все эти и ряд других проблем разрабатываются сейчас на разнообразных экспериментальных моделях в различных лабораториях. Как ни поразительны

успехи последних лет в области биологии тимуса, наши знания об этом органе остаются далеко не полными.

В заключение следует сказать, что данная книга читается с большим интересом: она проникнута эмоциональным духом исследователей, разрабатывающих один из интереснейших разделов современной иммунологии.

Эксперименты, описанные в книге, продолжаются. Поэтому ряд выводов и концепций, высказанных авторами, следует считать сугубо предварительными. Однако это нисколько не умаляет достоинств монографии, несомненно стимулирующей читателя на дальнейшее изучение биологии тимуса и его роли в процессах иммунитета.

С. В. Скуркович



I ВВЕДЕНИЕ

1. Наличие лимфатического аппарата как предпосылка для осуществления специфических иммунных реакций

Любой организм может выжить лишь в том случае, если он располагает какими-то средствами борьбы с возбудителями различных болезней. Беспозвоночные, по-видимому, борются с патогенными микроорганизмами преимущественно с помощью неспецифических или частично специфических средств — фагоцитоза и ферментативных механизмов. Большинство же позвоночных обладает способностью к специфическим гуморальным и клеточным иммунным реакциям.

Костистые рыбы, земноводные и пресмыкающиеся обладают теми же высокоспецифическими иммунными потенциями, что и млекопитающие [131]. У одного из наиболее просто организованных ныне живущих позвоночных — у *Eptatretus stouti*, — а также у несколько более высоко организованного *Petromyzon marinus* не удалось выявить способности к специфическим иммунным реакциям [262]. У этих представителей круглоротых не обнаружено ни иммунных глобулинов в сыворотке, ни организованной лимфатической ткани, ни тимуса [261].

Впервые в филогенезе ткань тимуса обнаруживается у наиболее примитивных из костистых рыб; она локализуется в области жаберного эпителия. У этих животных имеется также организованная лимфатическая ткань и иммунные глобулины в сыворотке; более того, они реагируют на антигенный раздражитель специфической пролиферацией лимфоцитов и способны давать анамнестические реакции.

Таким образом, иммунные потенции появляются в филогенезе в тесной связи с развитием тимуса и организованной лимфатической ткани.

В онтогенезе возникновение способности к специфическому иммунному ответу также связано с появлением лимфоцитов [131, 144, 293]. Так, у головастиков в том возрасте, в котором у них возможна выработка толерантности к кожному гомотрансплантату, уже обнаруживаются все формы лейкоцитов, кроме малых лимфоцитов. Последние возникают впервые в тот момент (через 40—50 дней после вылупления из икры), когда у головастиков появляется способность к отторжению трансплантатов [132]. У детенышей опоссума, продолжающих свое развитие в сумке матери, возникновение способности к образованию гуморальных антител совпадает с появлением первых лимфоцитов [144, 178].

2. Лимфоцит как иммунологически компетентная клетка

Иммунологической компетентностью называют способность клетки отвечать на антигенный раздражитель специфической иммунной реакцией. После того как было показано, что элементы, образующие антитела, относятся к категории плазматических клеток [53, 256], возникло предположение, что предшественниками этих клеток служат лимфоциты. Оказалось, что анамнестические реакции возможны после адоптивной иммунизации сенсibilизированными лимфоцитами [253]. Результаты иммуногистохимических исследований позволяют предположить, что лимфоциты, перенесенные в организм реципиента, способны превращаться там в плазматические клетки. Радиоавтографические [32, 55, 257] и морфологические [174, 175] исследования также свидетельствуют в пользу возникновения плазматических клеток из лимфоцитов.

Согласно результатам ряда исследований [28, 209, 321], кожный гомотрансплантат вызывает клеточную иммунную реакцию, отличительным признаком которой оказывается инфильтрация ткани преимущественно лимфоцитами и плазматическими клетками.

Наконец, опыты с переносом клеток показали, что перенос малых лимфоцитов сопровождается возникновением реакции «трансплантат против реципиента» [110], реакции при гомотрансплантации и первичных реакций образования антител [111]. Эти данные послужили прямым доказательством того, что именно лимфоцит следует считать иммунологически компетентной клеткой.

3. Особое положение тимуса в лимфатической системе

Тимус отличается от прочих органов лимфатической системы рядом гистологических особенностей. Лимфоидные элементы, из которых в основном состоит тимус, морфологически идентичны лимфоцитам периферической крови, но отличаются от последних значительно более высокой митотической активностью и характером ответа на физические, химические, гормональные и иммунологические воздействия, а также на инфекцию.

Тимус — это ткань, которая активнее всех других тканей организма продуцирует лимфоциты [2, 24, 165, 166, 216] и для которой характерен интенсивный синтез ДНК [3, 4].

К моменту рождения тимус — самый большой лимфоидный орган: лимфатическая ткань селезенки и лимфатических узлов развита еще слабо. Согласно данным морфогенетических исследований, первые лимфоциты всегда созревают в тимусе (у птиц также в фабрициевой сумке) и лишь позднее поступают в кровь, селезенку, костный мозг, лимфатические узлы и желудочно-кишечный тракт [19, 31, 62, 144].

На этом основании уже давно был сделан вывод, согласно которому тимус служит первичным источником лимфатических структур в организме [19]. Несмотря на это, тимус оставался в течение многих лет самым загадочным органом лимфатической системы, так как все экспериментальные и клинические исследования давали скудные или противоречивые сведения о его функциях. Несостоятельным оказался и один из основных методов экспериментальной физиологии: удаление тимуса у взрослых животных не

приводило к явным симптомам выпадения (если не считать заметной лимфопении) [24, 196, 213]. Лишь в последнее время было обнаружено, что полное удаление тимуса у новорожденной мыши препятствует нормальному формированию лимфатической системы, и поэтому тимус действительно следует считать «авангардной» частью развивающегося лимфатического аппарата [230].

II ОРГАНОГЕНЕЗ, РОСТ И ИНВОЛЮЦИЯ ТИМУСА

1. Внутриутробное развитие

а. Развитие органа в целом

Тимус млекопитающих возникает в виде парного выпячивания энтодермы и эктодермы 3-го и 4-го глоточных карманов. Затем эти трубчатые эпителиальные выпячивания превращаются в сплошные тяжи, дающие боковые ответвления — предшественники долек. Связь с исходной тканью вскоре утрачивается. Ветви сосудов проникают в эпителиальный зачаток из окружающей мезенхимы, усиливая его расчлененность.

У человека зачаток тимуса впервые обнаруживается на 6-й неделе внутриутробного развития. У эмбриона длиной 40—50 мм уже можно различить мозговое и корковое вещество тимуса, а при длине эмбриона, равной 65—75 мм, появляются первые тельца Гассала [307].

Вначале отношение веса тимуса к весу всего тела эмбриона человека равномерно увеличивается, но в течение последней трети внутриутробного развития это увеличение замедляется. Еще до рождения начинается непрерывное снижение относительного веса тимуса [164].

б. Происхождение лимфоцитов тимуса

При длине эмбриона, равной 35 мм, первичный эпителиальный зачаток тимуса внезапно превращается в чрезвычайно богатый лимфоцитами орган [288]. Происхождение этих лимфоцитов долгое время служило предметом живой полемики. Одни авторы [123,

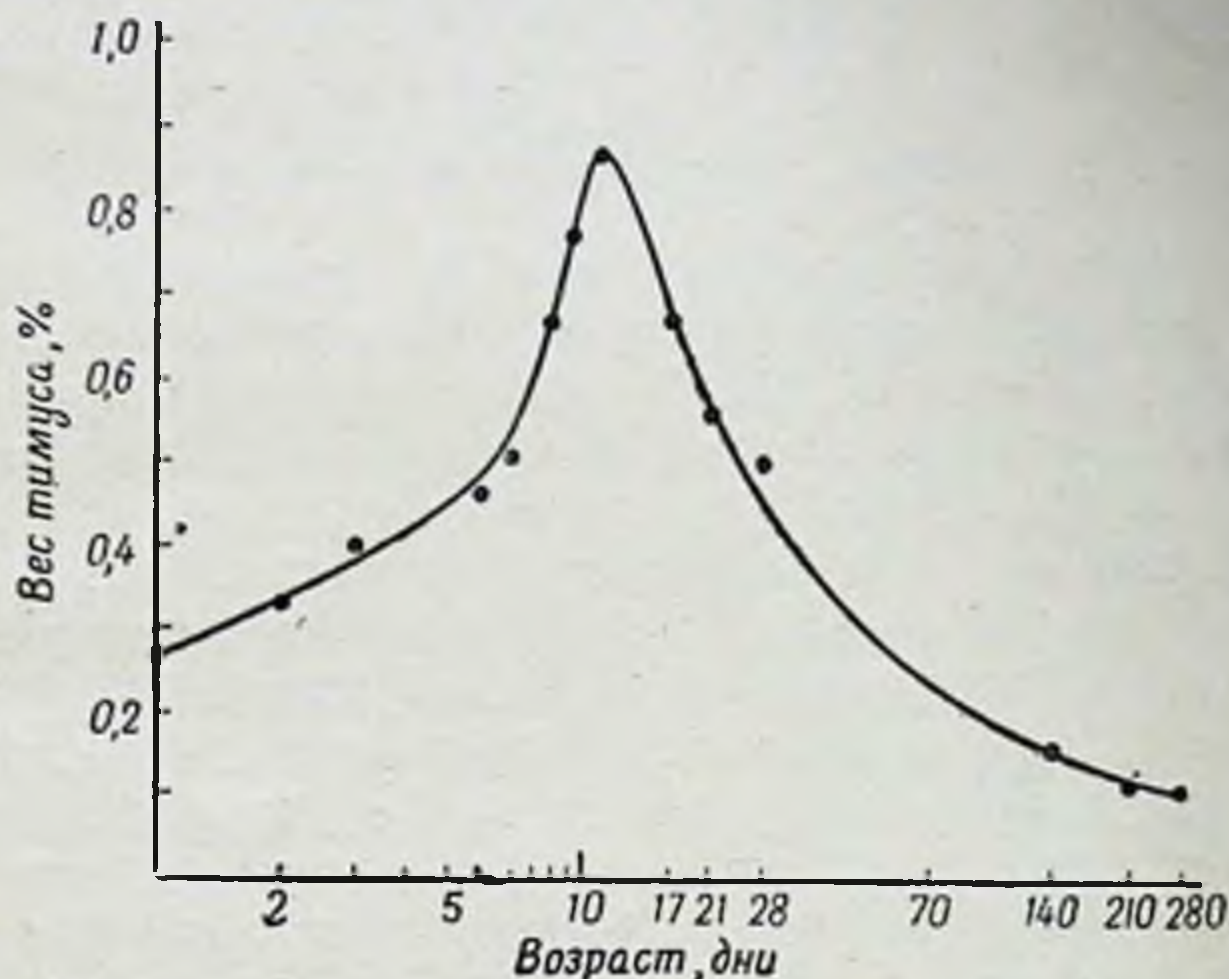
205, 206] полагают, что лимфоциты происходят из внедряющейся в тимус мезенхимы (теория иммиграции); другие же [204, 297] считают вероятным их эпителиальное происхождение (теория трансформации), допуская также обратное превращение лимфоцитов тимуса в их исходную эпителиальную форму. Некоторые авторы [82, 113] придерживаются того взгляда, что тимоциты возникают из клеток первичного эпителиального зачатка путем митоза и что ни непосредственное внедрение элементов мезенхимы извне, ни трансформация мезенхимальных элементов не имеют места. Сторонники обеих противоположных теорий считали, что результаты гистологического изучения дегенеративных и регенеративных изменений тимуса после трансплантации его ткани животным различных видов подтверждают их воззрения [17, 57, 78, 106, 142, 258, 267, 275].

Позднее был описан гистогенез зачатка тимуса 12-дневного эмбриона мыши как *in vitro*, так и после трансплантации либо в переднюю камеру глаза нормальной или облученной мыши, либо на хориоаллантоисную оболочку куриного эмбриона [13—15].

Если, подействовав на зачаток тимуса трипсином, разделить его эпителиальные и мезенхимальные элементы, то в обоих элементах дифференцировка прекращается. Морфогенез тимуса зависит от взаимовлияний мезенхимы и эпителия. Исследования, проведенные методом органных культур, в которых эпителий и мезенхима пространственно разделены мелкопористыми фильтрами, позволило доказать с помощью морфологических критериев, что лимфоциты тимуса возникают (по крайней мере *in vitro*) непосредственно из эпителия, тогда как мезенхима опосредует действие индуктивных раздражителей и формирует строю органа. Так, мезенхима куриного эмбриона обеспечила индукцию образования мышечных лимфоцитов в эпителиальной закладке тимуса мыши, тогда как ни миграция клеток куриного эмбриона, ни превращение в лимфоциты клеток мезодермы тимуса или мезенхимы иного происхождения не сыграли существенной роли в формировании первых популяций лимфоцитов тимуса.

2. Постэмбриональное развитие

В момент рождения нормальный вес тимуса у человека равен 10—15 г. Некоторое время после рождения тимус продолжает расти с ростом всего тела; относительный вес его неуклонно снижается. Соответствующие отношения обнаружены и у мыши (фиг. 1).



Ф и г. 1. Изменение относительного веса тимуса с возрастом.

К началу полового созревания тимус человека достигает максимального веса (30—40 г), после чего медленно атрофируется. Однако и у молодых взрослых людей тимус все еще имеет значительные размеры.

Эти факты долгое время оставались неизвестными, так как большинство исследований проводилось на секционном материале, т. е., как правило, на измененных тканях. Стресс-факторы при заболеваниях и несчастных случаях, не приводивших к мгновенной смерти, вызывают быстрое сморщивание органа. Поэтому, обнаружив большой тимус в случаях внезапной смерти детей или молодых взрослых от неясных причин, исследователи видели причину смерти в некоем таинственном *status thymo-lymphaticus*, не зная, что именно в этих редких случаях перед ними был на самом деле нормальный тимус.

Физиологическая инволюция тимуса характеризуется медленным постепенным исчезновением лимфоцитов (прежде всего из коркового вещества), а также телец Гассала, нарастающим фиброзом и замещением ткани тимуса жировыми клетками. В жировой ткани, находящейся у пожилых людей на месте тимуса, как правило, обнаруживаются разрозненные островки паренхимы этого органа.

3. Эмбриология фабрицевой сумки

У птиц, кроме тимуса, имеется еще один первичный лимфатический орган — фабрицева сумка. Это расположенный в конце кишечного тракта пузырек, просвет которого связан с клоакой и образует ряд складок. Фабрицева сумка состоит из лимфо-эпителиальной ткани и содержит многочисленные фолликулы. Она развивается на 5-й день насиживания путем отпочковывания от дорзо-каудального участка эпителия клоаки. Результаты морфологических исследований позволяют допустить, что мозговая эпителиальная часть фолликула сумки происходит из первоначально отпочковавшегося эпителия; лимфоидные элементы коркового вещества возникают из того же эпителиального зачатка под влиянием окружающей мезенхимы путем вторичной трансформации [1].

Эмбриологические исследования позволяют сделать следующие выводы относительно функций тимуса:

1. Значительная относительная величина тимуса на очень ранних стадиях развития и его последующая быстрая атрофия свидетельствуют о том, что этот орган осуществляет свою функцию на ранних этапах онтогенеза.

2. Возможность непосредственного образования лимфоцитов (при наличии соответствующих условий) из эпителиального зачатка тимуса позволяет допустить, что тимус представляет собой источник (пусть не единственный) лимфатических элементов всего организма.

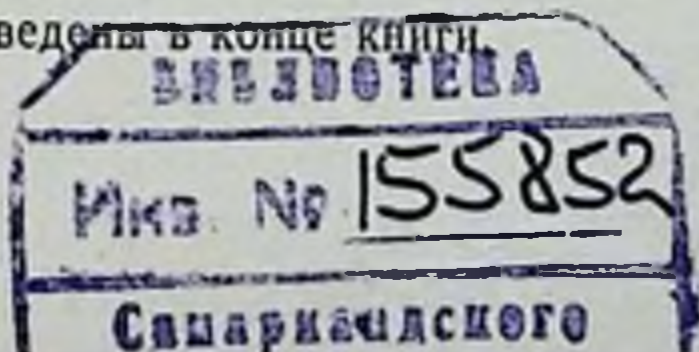
III ГИСТОЛОГИЯ ТИМУСА

Тимус состоит из широкого периферического слоя коркового вещества и из мозгового вещества, занимающего центральную часть органа. Его ткань образована в основном клетками двух типов — лимфоидными и ретикулярными элементами. Лимфоидные элементы обнаруживаются главным образом в корковом веществе; в большинстве случаев они обладают плотным круглым ядром и узкой каймой цитоплазмы; морфологически они не отличимы от лимфоцитов других тканей. Ретикулярные элементы особенно отчетливо видны в мозговом веществе. Это крупные клетки со слабо окрашивающейся цитоплазмой и овальным рыхлым ядром. Большинство ретикулярных элементов имеют эпителиальное происхождение, возникают из энтодермы глоточного кармана и лишены межклеточных ретикулиновых волокон. Эти клетки образуют рыхлую сеть, в петлях которой находятся лимфоциты. Другие ретикулярные клетки оказываются типичными макрофагами мезенхимального происхождения.

В корковом веществе тимуса мыши в течение первых двух недель жизни обнаруживают четко очерченную субкапсулярную краевую зону, содержащую крупные незрелые лимфобластоподобные клетки с высокой митотической активностью (фото I) *. В более позднем возрасте эта зона уже не обнаруживается (фото II).

С возрастом в корковом веществе появляются гигантские ШИК-положительные клетки, которые были впервые описаны довольно давно [122], а подробно

* Все фотографии приведены в конце книги.



изучены в последнее время [218, 219]. Это, по-видимому, ретикулярные элементы с объемистой заполненной гранулами цитоплазмой, расположенные преимущественно субкапсулярно; диаметр этих клеток 7—26 мк. Их возможная роль будет рассмотрена ниже.

Для мозгового вещества характерно наличие телец Гассалья — концентрических скоплений уплощенных и веретенновидных эпителиальных клеток с крупным бледным ядром и слабо ацидофильной цитоплазмой. Сердцевину тельца образуют вначале несколько набухших ретикулярных клеток. Внутренняя часть тельца постепенно распадается и «заселяется» лимфоцитами и эозинофильными гранулоцитами. По-видимому, здесь имеет место типичный цикл, состоящий из последовательных фаз — возникновения, некроза и резорбции (фото III). Функциональное значение этих процессов остается неясным.

В большинстве случаев инволюции тимуса — либо у старых животных, либо вследствие экспериментально вызванной эстрогенами или кортизоном острой атрофии — обнаруживаются альвеолярные, трубчатые и кистозные структуры, просвет которых выстлан высокоспециализированным эпителием.

Для этих клеток характерно наличие ворсинок, а также ШИК-положительного материала, напоминающего коллоид щитовидной железы [10, 11]. Эти структуры можно рассматривать либо как следствие дегенеративных изменений, либо как секреторный аппарат, возникающий при определенных условиях. В эпителиальных клетках тимуса обнаруживаются при электронно-микроскопическом исследовании мелкие плотные гранулы или скопления вакуолей, заполненных аморфным материалом [45]. Возможно, это и есть продукты секреции.

Артерии проникают из окружающих тканей прямо в корковое вещество тимуса, где они распадаются на сеть капилляров, которые, пройдя через мозговое вещество, сливаются в венозные синусы.

Перикапсулярные пространства и окружающие тимус лимфатические узлы получают лимфу из многочисленных лимфатических сосудов. Однако даже само существование системы лимфатических сосудов в па-

ренхиме тимуса оспаривается; во всяком случае, происхождение и распространение лимфатических сосудов тимуса не выяснено [307].

Недавно были получены морфологические данные, имеющие важное значение для понимания сущности гемато-тимусного барьера. При электронно-микроскопическом изучении тимуса мышей определенной линии был описан непрерывный слой эпителия, клетки которого связаны десмосомами; этот слой отделен от кровеносных сосудов и соединительной ткани базальной мембраной и окружен со всех сторон скоплениями лимфоидных клеток [44].

Существенные различия между корковым и мозговым веществом тимуса можно суммировать следующим образом:

1. Корковое вещество заполнено малыми лимфоцитами. Отношение числа лимфоцитов к числу ретикуло-эпителиальных клеток в корковом веществе составляет 100 : 1, а в мозговом — только 1 : 20.

2. Митотически делящиеся лимфоциты обнаруживаются почти исключительно в корковом веществе и лишь незначительная доля митозов приходится на мозговое вещество (фото IV).

3. ШИК-положительные гигантские клетки встречаются лишь в корковом веществе.

4. Тельца Гассалья обнаруживаются только в мозговом веществе.

5. Артерии проходят в корковом веществе, а вены — в мозговом.

Тимус в целом как орган отличается от всех прочих лимфатических структур наличием следующих только ему свойственных особенностей:

1. Ретикуло-эпителиальные клетки встречаются только в тимусе; их нет ни в лимфатических узлах, ни в пейеровых бляшках, ни в белой пульпе селезенки.

2. Тельца Гассалья также имеются только в тимусе.

3. Митозы встречаются в тимусе примерно в 7 раз чаще, чем в прочих лимфатических органах.

4. Зародышевые центры обычно в тимусе не обнаруживаются. Лимфоциты тимуса размножаются вне связи с определенным реактивным центром.

5. В тимусе значительно меньше плазматических клеток, чем в лимфатических узлах или селезенке. Эти клетки тимуса отличаются своей малой доступностью для обычных антигенных раздражителей.

Описанные особенности строения тимуса дают некоторые указания на функции этого органа.

1. Чрезвычайно высокое содержание в ткани тимуса активно пролиферирующих лимфоцитов позволяет предположить, что этот орган участвует в их образовании.

2. Вместе с тем отсутствие зародышевых центров и большого числа плазматических клеток, а также наличие анатомического гемато-тимусного барьера приводит к заключению о том, что тимус в противоположность другим лимфоидным структурам не принимает, по крайней мере прямого, участия в иммунных реакциях.

3. Наконец, обычно возникающие в тимусе кистозные структуры могут служить выражением специфической секреторной функции.

IV ФУНКЦИИ ТИМУСА

1. Лимфопоэз

а. Митотическая активность и рост тимуса

К моменту рождения тимус оказывается самым большим лимфатическим органом тела. Исследование постэмбрионального роста тимуса у мышей линии СЗН показало, что в течение первых двух недель жизни число клеток, приходящихся на долю тимуса, увеличивается в 32 раза — с $5 \cdot 10^6$ до $160 \cdot 10^6$ [16]. Затем до 6-недельного возраста этот показатель остается почти неизменным, после чего медленно снижается.

В основе столь быстрого роста тимуса в первые недели жизни лежат два явления:

1. Размножение больших свободно лежащих округлых клеток в корковом веществе [113, 150, 296].

2. Трансформация этих крупных клеток в малые лимфоциты, которые в свою очередь способны к интенсивному делению.

Через 2—3 недели активно делящиеся большие округлые клетки сменяются малыми лимфоцитами, которые и становятся основным структурным элементом наружной зоны коркового вещества. При этом рост тимуса резко замедляется. Однако и эти небольшие клетки все еще обнаруживают значительную митотическую активность.

Большой интерес представляют данные количественного цитологического исследования тимуса мышей линии СЗН в период от рождения до 28 недель [251]. Процент средних лимфоцитов с возрастом постепенно увеличивается за счет уменьшения содержания малых лимфоцитов. Максимальный общий митотический индекс приходится на конец 1-й недели жизни; этот показатель внезапно уменьшается почти вдвое, когда

в возрасте 3—8 недель начинается возрастная инволюция тимуса; далее общий митотический индекс остается примерно на постоянном уровне.

б. Регуляция лимфопоэза в тимусе

Тимус превосходит все лимфоидные органы в отношении лимфопоэтической активности. Митотический индекс для лимфоцитов тимуса в 4—10 раз выше, чем для прочих лимфоидных клеток [2, 24, 165, 166, 216]. Обновление ДНК в тимусе происходит в 2—5 раз интенсивнее, чем в лимфатических узлах [3, 4]. Даже в состоянии инволюции (у 8—12-месячных грызунов) продукция лимфоцитов в ткани тимуса почти столь же интенсивна, как и у молодого животного.

На лимфопоэз в тимусе никоим образом не влияют ни антигенные раздражители, ни удаление других лимфатических органов, ни частичное удаление тимуса, ни трансплантация одного или нескольких добавочных тимусов [217]. Характер кривой изменения веса имплантированного тимуса также не зависит от наличия или отсутствия тимуса у реципиента [266].

Лимфоциты тимуса подвержены действию тех же гормональных влияний, что и все прочие лимфоциты. Однако регионарные различия в лимфопоэтической активности нельзя объяснить исходя из характера общей гормональной регуляции. Так, подкожно имплантированный тимус молодого животного сохраняет митотическую активность и быстрый рост даже в организме старшего реципиента, собственный тимус которого в это время теряет в весе, подвергаясь глубокой инволюции [219]. Этот факт позволяет предполагать, что раздражитель, возбуждающий пролиферацию лимфоцитов тимуса, исходит из самого тимуса.

Субтотальная резекция тимуса не приводит ни к компенсаторной регенерации, ни к усилению митотической активности в оставшейся ткани тимуса. На этом основании можно сделать вывод, что стимул к клеточному делению не исходит из какого-то регулирующего центра тимуса, а, очевидно, связан с наличием клеток определенного типа. Поскольку активное деление клеток в тимусе ограничивается почти исклю-

чительно корковым веществом, то именно здесь следует искать клетки этого особого типа. Отсюда следует допущение о прямом пространственном подчинении активно пролиферирующих лимфоцитов специализированным ретикулярным клеткам коркового вещества. Наличие последних особенно заметно в ткани тимуса животных, находящихся в предлейкемическом состоянии, в тимусе, регенерирующем после вызванной кортизоном инволюции, а также в тимусе адреналэктомированных животных, т. е. в условиях усиленной пролиферации ткани тимуса. В таких случаях удавалось наблюдать описанные выше гигантские ШИК-положительные клетки, окруженные тесно расположенными лимфоцитами, частью в состоянии митоза [218, 219]. В непосредственной близости от гигантских клеток фигуры митоза (особенно профазы) встречаются чаще, чем в любом другом участке коркового вещества. Вполне возможно поэтому, что ШИК-положительные клетки представляют собой разновидность упомянутых выше индуктивных элементов мезенхимы. В таком случае их можно было бы считать ответственными за необычайно высокую лимфопоэтическую активность ткани тимуса. Однако, несомненно, имеются основания считать, что роль, по крайней мере части этих клеток, состоит в токсическом разрушении и избирательном фагоцитозе предстадий лимфоцитов коркового вещества в состоянии митоза.

в. Цикл развития и судьба лимфоцитов тимуса

Определение клеточной формулы и анализ митотических индексов, характерных для ткани тимуса, позволили показать, что малый лимфоцит — это последний член ряда из восьми последовательных клеточных генераций. Исходным членом ряда служат ретикулярные элементы, вслед за ними образуются большие, средние и (всегда последними) малые лимфоциты. Мозговое вещество содержит лишь незначительное количество больших лимфоцитов, поэтому считают, что переход ретикулярных клеток в лимфоциты происходит здесь лишь в исключительных случаях, а усиленная продукция ретикулярных элементов

компенсируется в этой части тимуса их дегенерацией с образованием телец Гассалья. Вместе с тем в мозговом веществе находят гораздо больше малых лимфоцитов, чем можно было ожидать, исходя из количества средних лимфоцитов. Отсюда следует, что малые лимфоциты мигрируют из коркового вещества тимуса в мозговое. Диапедез этих клеток через стенки кровеносных сосудов наблюдали в мозговом, но не в корковом веществе. Подобные факты позволили заключить, что малые лимфоциты, образовавшиеся в корковом веществе тимуса, попадают в периферическую кровь через мозговое вещество [183].

Экспериментально показано, что лимфоциты циркулирующей крови поступают в лимфатические сосуды и в грудной проток, т. е. снова поступают в кровоток (по-видимому, пройдя через лимфатические узлы) [107]. Интересно, что тимус не участвует в этом круговороте [108, 109].

Вообще же способность лимфоцитов тимуса проникать в кровоток весьма сомнительна. Хотя тимус и обладает наибольшей лимфопоэтической активностью из всех тканей организма, это еще не означает, что этот орган обязательно участвует в поддержании уровня лимфоцитов в крови. У здоровых животных в ткани все еще растущего тимуса содержится много пикнотических клеток. Возможно, большинство образованных в тимусе лимфоцитов здесь же и гибнет, не попав в кровоток. До сих пор нет прямых доказательств выхода клеток из тимуса нормальных животных. Однако имеется целый ряд более или менее ценных косвенных указаний на реальность такого выхода.

1. Различными способами подсчитано, что в тимусе образуется гораздо больше лимфоцитов, чем необходимо для роста этого органа [2, 165, 166] и для восполнения гибели клеток в его ткани. Из этого расхождения в количестве лимфоцитов заключили, что клетки тимуса участвуют в росте лимфатических узлов. При этом исходили из допущения, что в обычных условиях гибнет лишь около 15% образовавшихся в тимусе клеток [166, 282] и что поступление лимфоидных элементов в нормальный, необлученный тимус из каких бы то ни было источников ничтожно или даже

вовсе исключено [108, 109]. Однако в самой природе подобных подсчетов лежит значительная вероятность ошибки.

2. Лимфатические узлы, в которые поступает лимфа от трансплантированного тимуса, всегда оказываются крупнее, чем соответствующие лимфатические узлы другой стороны тела, причем митотический индекс в них не повышен [222]. Можно возразить, что добавочные лимфоциты вполне могут поступать в такие активированные лимфатические узлы не только из трансплантата, но и из других лимфатических тканей.

3. После трансфузии лимфоцитов тимуса, снабженных радиоактивной меткой (и, конечно, поврежденных), последние могут быть обнаружены в селезенке и печени реципиентов [88]. Этим, конечно, не доказывается выход клеток из тимуса (Лайта [172] образно сравнивает это попадание лимфоцитов из тимуса в селезенку и печень с доставкой жертв железнодорожной катастрофы в больницу [172]).

4. Дополнительные сведения получены с помощью метода хромосомных маркеров. Если у мышей при рождении удалить тимус и вскоре после этого трансплантировать им маркированную ткань тимуса, то произведенный затем анализ митотически делящихся клеток селезенки и лимфатических узлов позволяет обнаружить клетки, принадлежащие трансплантированной ткани тимуса [234, 235] (см. табл. 7). При подобной постановке опыта в лимфатических узлах реципиента удавалось идентифицировать значительный процент клеток, принадлежавших трансплантированному тимусу донора [124]. Не следует, однако, забывать о том, что в течение некоторого зремени после трансплантации кровоснабжение трансплантата, как правило, несовершенно, и происходит некроз с последующей организацией некротических масс [38, 181]; все это может вызвать развитие такого нефизиологического процесса, как переход лимфоцитов трансплантированного тимуса в кровоток реципиента.

5. Новые данные в пользу поступления лимфоцитов из тимуса были получены в первую очередь в опытах на тимэктомированных животных, которые будут описаны ниже.

2. Образование бесклеточных факторов

Поскольку нам не удалось окончательно доказать участие клеток тимуса в формировании лимфатической системы, рассмотрим данные о существовании одного или нескольких бесклеточных факторов тимуса.

Например, функция тимусных лимфоцитов может сводиться к высвобождению ДНК в кровотоки [268]. Не исключено и наличие у тимуса определенных гормональных функций. Так, полагают, что повторные инъекции экстрактов тимуса крысам в нескольких поколениях приводят со временем к ускорению их созревания [281]. Значение тимофизина в стимуляции родовой деятельности остается весьма спорным [307].

Сообщалось также о том, что имплантация тимуса, в котором после облучения сохранилась только радиорезистентная эпителиальная ткань, стимулирует образование лимфоцитов в лимфатических узлах [114]; имплантация лимфатических узлов или мышечной ткани оказывалась неэффективной.

Ряд исследователей описал значительный лимфоцитоз, развивающийся у различных подопытных животных после введения экстрактов тимуса. При введении экстракта мозгового вещества тимуса теленка по Бессонову подобное действие может сопровождаться антитиреоидным эффектом и снимает последствия тимэктомии у морских свинок [50]. Описано также развитие лимфоцитоза у крольчат после применения экстракта бычьего тимуса [250].

Введение новорожденным мышам экстрактов из ткани тимуса вызывает значительный лимфоцитоз, достигающий максимума через 3—7 дней после инъекции [210—212]. Меткаф [210—212] постулирует существование некоего особого лимфоцитозстимулирующего фактора (LSF), который якобы образуется ретикуло-эпителиальными структурами мозгового вещества тимуса. Этот фактор термолабилен, но способен диализоваться. Он обнаруживается в крови и у здоровых особей, но в крови и ткани тимуса у мышей высоколейкозных линий и у больных лимфатическим лейкозом концентрация его значительно повышена.

Меткаф допускает, что LSF может стимулировать дифференцировку, созревание или деление первичных больших лимфоцитов с превращением их в зрелые малые лимфоциты [213]. Фактор, обнаруженный в сыворотке облученных крыс и стимулирующий деление клеток лимфатических тканей, возможно, идентичен LSF [140]. Попытка повторить опыты Меткафа привела к получению противоречивых результатов [8]. Во всяком случае в условиях, исключающих всякий стресс, мыши не реагировали на LSF.

Сцент-Дьордьи и др. [304] сообщают о выделении из ткани тимуса телят двух биологически активных веществ — промина, стимулирующего рост нормальных и злокачественных клеток, и ретина — фактора, тормозящего рост. Недавно удалось обнаружить эти вещества и в других тканях [305].

Мы повторно вводили мышам, тимэктомированным при рождении, водные экстракты ткани тимуса молодых животных и не наблюдали устранения последствий тимэктомии [239] (см. табл. 5). Позднее будут изложены наблюдения о возможности восстановления определенных функций у тимэктомированного при рождении животного с помощью внутрибрюшинной имплантации ткани тимуса, заключенной в микропористые диффузионные камеры. Эти факты свидетельствуют о реальном существовании в тимусе некоего специфического бесклеточного фактора.

V РЕАКТИВНОСТЬ ТИМУСА

1. Реакция на воздействие физических факторов

Лимфоцит представляет собой наиболее чувствительную к облучению соматическую клетку [79]; тимус же, вследствие того что его ткань чрезвычайно богата лимфоцитами, один из наиболее чувствительных к облучению органов. Ретикуло-эпителиальная часть железы устойчива к действию ионизирующего излучения в дозе до 5000 г, тогда как лимфоидная часть практически полностью разрушается от воздействия 500 г [143, 312]. Дифференциальное экстрагирование соответствующих клеточных фракций тимуса обнаруживает аналогичное различие в их чувствительности к облучению [130].

Более того, существует различие в чувствительности малых лимфоцитов из коркового и мозгового вещества тимуса. Еще в 1905 г. было описано возникновение под действием малых доз облучения более сильных пикнотических изменений в корковом веществе по сравнению с мозговым [129]. После этого многие авторы подтвердили этот факт, недавно исследованный количественно [312]. В корковом веществе тимуса процент клеток, оставшихся жизнеспособными, представляет собой линейную функцию от логарифма дозы облучения; в клетках мозгового вещества такая зависимость наблюдается лишь при дозах свыше 100 г; при меньших дозах обнаруживается неожиданно высокий процент жизнеспособных лимфоцитов.

LD_{70} для малых лимфоцитов коркового вещества составляет 46 г, а для лимфоцитов мозгового вещества — 180 г. Троуэлл допускает возможность защиты лимфоцитов мозгового вещества благодаря АТФ, поступающему из многочисленных ретикулярных клеток,

находящихся в этой части железы. Другие авторы постулируют существование двух самостоятельных и различающихся по чувствительности клеточных популяций, локализованных в разных частях тимуса [143, 335]. Аналогично малым лимфоцитам, ретикуло-эпителиальные элементы коркового вещества значительно более чувствительны к действию ионизирующего излучения, чем соответствующие клетки мозгового вещества [313].

Если тимус облучают дважды в одинаковой дозе с интервалом 14 дней, то реактивное снижение веса этого органа и общего числа клеток в нем после второго облучения оказывается относительно меньшим, чем после первого; возможно, в регенерирующем тимусе увеличивается доля клеток, устойчивых к облучению [136].

Установлено, что после общего облучения мыши в дозе 200 г тимус изменяется сильнее, чем другие лимфатические ткани [72]. Отсюда следует, что лимфоциты тимуса особенно чувствительны к действию ионизирующего излучения.

В тимусе морской свинки уже через 4 час после облучения всего тела в дозе 170 г отмечался резкий пикноз ядер и фагоцитоз главным образом в корковом веществе [125]. Через 24 час остатки погибших клеток почти полностью исчезали и отмечалось существенное снижение численности клеточной популяции в корковом веществе. Через 2—4 дня после облучения обнаруживали постепенное сужение коркового слоя и усиление митотической активности больших лимфоцитов. Одновременно отмечалось максимальное снижение веса тимуса. Регенеративные процессы, происходящие в тимусе, будут рассмотрены ниже.

От последствий прямого воздействия ионизирующего излучения на тимус и другие лимфатические ткани следует отличать последствия непрямого воздействия облучения. После облучения задней половины тела крысы в дозе 2800 г наблюдается резко выраженная инволюция тимуса и лимфатических тканей, развитию которой можно воспрепятствовать, если предварительно тимэктомировать животных [184]. Облучение тела в небольшой дозе (10 г) приводит к описанной выше инволюции тимуса только у интактных,

но не у адреналэктомированных мышей, тогда как доза 200 г действует одинаково на тех и на других. На этом основании можно прийти к заключению, согласно которому малые дозы облучения оказывают свое влияние на лимфатическую систему опосредованно через кору надпочечников, тогда как большие дозы оказывают прямое действие на лимфатическую ткань [72].

Описан еще один тип непрямого действия облучения на тимус [199]: чрезвычайно выраженное усиление активности рибонуклеазы в ткани тимуса после общего облучения можно в значительной степени приостановить, экранировав голову подопытного животного. Облучение одной лишь области головы приводит к заметному повышению содержания рибонуклеазы в препаратах тимуса.

Особое значение следует придавать тому факту, что ионизирующее облучение (подобно целому ряду иных факторов, в большинстве своем приводящих к быстрой инволюции тимуса) может индуцировать лимфатическую лейкемию, исходным пунктом которой оказывается тимус. Фракционированное общее облучение мышей определенных линий приводит к развитию у большого процента животных тимусных лимфом [145, 146]; однако после местного облучения тимуса подобных опухолей не возникает [147, 148]. Экранирование во время облучения кроветворных тканей костного мозга [152, 153] и селезенки [189] или трансфузия клеток необлученного костного мозга [159] или селезенки [48] непосредственно после облучения заметно снижает число индуцированных облучением лимфом. Роль некоторых факторов кроветворения в осуществлении быстрой регенерации тимуса будет рассмотрена позднее.

2. Реакция на воздействие химических факторов

Подобно ионизирующему излучению, особое сродство к тимусу обнаруживают многие химические канцерогены. Хлорэтиламины вызывают у интактных и адреналэктомированных животных острую инволюцию всей лимфатической системы, в частности тимуса [162, 167].

Уретан вначале считали колейкемогенным соединением; позднее была показана его способность снимать защитное действие инъекций костного мозга при лучевой индукции лейкемии [163]. Через 12—27 недель после введения этого вещества у мышей линии С57 черн. возникают лимфомы тимуса [65].

Изменения в ткани тимуса обнаружены и у мышей линии Swiss-S, которым сразу после рождения вводили 7,12-диметил(а)бензантрацен (ДМБА). [272]. Гистологические изменения и быстрое уменьшение веса тимуса соответствуют тому, что описано при инволюции тимуса после облучения. Субкапсулярная зона коркового вещества, которая содержит недифференцированные крупные свободно расположенные округлые клетки, у контрольных животных уже в возрасте 2 недель была едва различимой; у животных же, получавших ДМБА, эта зона до 12-й недели жизни была хорошо выражена, но имела неодинаковую толщину в различных участках и обнаруживала высокую митотическую активность. Численность клеточной популяции в тимусе в целом на протяжении многих недель была уменьшена. Через 8—16 недель после введения канцерогена у многих животных обнаруживались недифференцированные лимфомы тимуса. Введение 100 мкг ДМБА вызывало тяжелые повреждения лимфоцитов тимуса, тогда как лимфоциты мальпигиевых телец селезенки при этом почти не изменялись.

Наконец, один из антагонистов фолиевой кислоты, аминоптерин, также вызывает острую инволюцию тимуса [66, 323]; кроме того, он препятствует развитию гипертрофии тимуса после адреналэктомии.

Рассматривая действие химических факторов на тимус, следует (как и в случае его реакции на облучение) принимать во внимание не прямые эффекты, и прежде всего эффекты, опосредуемые корой надпочечников. Введение хлорэтиламинов приводит к исчезновению суданфильных веществ из ткани коры надпочечников [167]; аминоптерин значительно усиливает освобождение гормонов из ткани коры надпочечников в кровь [66]. У крыс под действием ДМБА наблюдается острый некроз коры надпочечников и желтых тел яичников [330]; кроме того, введение

ДМБА подавляет на несколько недель активность костного мозга [272], что, несомненно, оказывается дополнительным препятствием для регенерации тимуса.

3. Реакция на гормоны

Действие гормонов на тимус и периферические лимфатические ткани [67] и роль эндокринных факторов в патогенезе мышинных лейкозов [231] уже нашли свое отражение в литературе. Общепринято мнение, согласно которому состояние лимфатической системы не определяется каким-то одним биологически активным соединением, а представляет собой итог взаимодействия различных факторов, обладающих как тормозящим, так и стимулирующим действием.

а. Гормоны коры надпочечников

Селье [290] впервые обнаружил четкую связь между повышенной секреторной активностью коры надпочечников и острой инволюцией тимуса. Как и при действии ионизирующего излучения, ретикуло-эпителиальные элементы тимуса несравненно менее чувствительны к действию адренокортикостероидов, чем лимфоциты тимуса [286]. В течение нескольких часов после введения кортикоидов ускоряется созревание недифференцированных больших лимфоцитов, происходит гибель и подавление деления средних и малых лимфоцитов [68]. Прямым следствием воздействия гормонов оказывается отпочковывание и отбрасывание участков цитоплазмы [71], за которым следует разрушение ядра. Лимфоциты тимуса значительно чувствительнее к деструктивному действию кортикоидов, чем соответствующие клетки лимфатических узлов [276, 286]. Так, алкогольный стресс вызывает у мышей глубокую инволюцию тимуса, но не влияет на лимфатические узлы [283].

Общепризнано, что степень инволюции лимфатической системы находится в линейной зависимости от дозы гормонов коры надпочечников. Тимолитической активностью обладают следующие кортикоиды (в порядке снижения активности): кортизол, кортизон, кортикостерон и 11-дегидрокортикостерон. Дезоксикорти-

костерон и вещество S даже в больших дозах не обладают тимолитической активностью. В отличие от противовоспалительного действия способность вызывать разрушение лимфоцитов зависит не от наличия в молекуле стероида гидроксильной группы в положении 17, а лишь от замещения водородного атома в положении 11 [69]. Изучение 64 стероидов, различающихся по химическому строению, позволило показать существование строгого параллелизма между гликогенолитической и тимолитической активностью [277].

Согласно новейшим воззрениям, единственным гормоном, непосредственно вызывающим созревание и гибель лимфоцитов, является кортизол. Если какой-либо кортикостероид не может превратиться в клетке в кортизол, то он и не оказывает никакого действия на лимфатическую ткань [76]. С помощью системы 11 β -ОН-дегидрогеназы лимфоциты обратимо превращают кортизол в кортизон [75]. Подобный катаболизм кортизола протекает в тимусе чрезвычайно быстро, и поэтому концентрация кортизола и его метаболитов в этом органе во много раз ниже, чем, например, в крови или в печени [22]. Для поддержания физиологических соотношений между интенсивностью деления, созревания и гибели клеток тимуса необходимо сохранение равновесия между концентрациями кортизола и продуктов его превращения.

Потребность в гормоне регулируется факторами более высокого уровня. АКТГ, оказывая стимулирующее действие на кору надпочечников, вызывает инволюцию тимуса [70, 73]. В опытах на адреналэктомированных животных АКТГ не оказывает подобного действия. Вместе с тем у эмбрионов кроликов, декапитированных во внутриутробном периоде развития и таким образом лишенных гипофиза, отмечено весьма значительное повышение веса тимуса [20, 21]. Это наблюдение соответствует издавна известному увеличению тимуса у детей-анэнцефалов, у которых к тому же резко уменьшены надпочечники [270].

Целый ряд неспецифических раздражителей (холод, воздействие тепла, недостаточно калорийное и неполноценное питание), стимулируя гипофизарно-адреналовую систему, вызывает тем самым атрофию тимуса [67]. Уменьшение тимуса под влиянием стресса

можно наблюдать рентгенологически через несколько часов после тяжелого ожога [60]. В опытах на адреналэктомированных животных большинство стресс-факторов, за исключением хлорэтиламинов и ионизирующего излучения, вызывают увеличение веса тимуса и стимулируют митотическую активность лимфатических тканей, а также резко повышают количество лимфоцитов в периферической крови [93, 170].

Адреналэктомия мышей-самцов в любом возрасте или самок в молодом возрасте приводит к значительному увеличению абсолютного и относительного веса тимуса. Чем старше животное, тем слабее подобная реактивная гипертрофия. Следует отметить, что действие адреналэктомии на тимус вообще отличается от ее действия на селезенку и лимфатические узлы [285].

При аддисоновой болезни описана гипертрофия тимуса и появление в его ткани образований типа фолликулов, которые в норме здесь не встречаются [41, 207, 295].

Адреналэктомия увеличивает у мышей частоту спонтанных [179] и индуцированных облучением [157] лимфом тимуса. У мышей высоколейкозной линии АКР обнаружена конституционально обусловленная гипофункция надпочечников [9, 214], с которой, возможно, связаны характерные предлейкемические изменения в ткани тимуса: гиперплазия, повышение митотического индекса и увеличение количества недифференцированной предстадии лимфоидных элементов [220, 221, 251].

Относительная недостаточность кортизола действует подобно абсолютной его недостаточности. Лейкемогенные дозы ионизирующего излучения, диэтилстильбэстрол, а также коклюшная вакцина, с одной стороны, изменяют течение биосинтеза кортикоидов в коре надпочечников, а с другой стороны, увеличивают скорость превращения кортизола в кортизон в ткани тимуса. Оба эти явления приводят к относительной недостаточности кортизола, вследствие чего развивается гиперплазия тимуса, увеличивается масса периферических лимфатических органов, усиливается лимфоцитоз [76], а в рассматриваемом случае начинается и малигнизация.

б. Половые гормоны

Андростерон, тестостерон, 5-андростендиол и другие подобные соединения вызывают резко выраженную, можно сказать, «катастрофическую» атрофию тимуса.

Эстрогенные гормоны, а в больших дозах и прогестерон также вызывают острую атрофию тимуса, причем эстрогены оказываются в этом отношении гораздо активнее андрогенов [287]. Аналогичный эффект наблюдался у крыс после введения гонадотропных гормонов, в том числе и гонадотропина хориона.

Пропионат тестостерона и дипропионат эстрадиола вызывают незначительную по сравнению с инволюцией тимуса атрофию лимфатических узлов [273]. Дозы, необходимые для возникновения атрофии лимфатических органов, значительно выше тех, которые достаточны для стимулирующего действия на вторичные половые органы.

Тимус половозрелой или старой мыши-самки значительно больше, чем тимус самца того же возраста [284]. Во время беременности и лактации происходит значительная, но преходящая инволюция тимуса, тогда как периферические лимфатические узлы реагируют слабее и медленнее [265]. Эстрогены в больших дозах оказывают лейкемогенное действие на мышей определенных линий [98, 171]. Примерно в 80% случаев индуцированных таким образом лимфом отмечалось поражение тимуса; в 20% поражение тимуса было единственным проявлением заболевания [99].

в. Гормоны щитовидной железы

Гормоны щитовидной железы несомненно оказывают как прямое, так и опосредованное действие на лимфатическую систему в целом, чаще всего усиливая лимфопоэз и увеличивая вес лимфатических органов [67].

Гиперплазия тимуса считается классическим морфологическим признаком базедовой болезни. Гистологическое исследование выявляет при тиреотоксикозе образование в ткани тимуса лимфатических фолликулов [41, 207, 295].

Повторное введение тироксина молодым морским свинкам вызывает увеличение количества лимфатических элементов во всей ткани тимуса, а ретикуло-эпителиальных элементов — в корковом веществе [83].

Механизм действия гормонов щитовидной железы весьма сложен: во-первых, они активируют в печени ферментную систему, которая контролирует один из этапов конъюгации и экскреции стероидов [311]; во-вторых, как L-, так и D-трийодтиронин усиливают способность лимфоцитов превращать кортизон в кортизол [74]; наконец, следует принять во внимание инволюцию надпочечников, вызываемую тироксином.

г. Другие гормоны

Данные экспериментов о действии соматотропного гормона на лимфатическую систему противоречивы; по-видимому, чаще всего происходит стимуляция роста тимуса [67, 286]. Отдельные авторы наблюдали при акромегалии превышение нормального веса тимуса [307] и образование фолликулов в его паренхиме [41, 207, 295]. Пролактин, гормон паращитовидных желез и инсулин скорее всего не оказывают прямого действия на тимус и периферические лимфатические органы [67].

4. Иммунологическая реактивность

Следует всегда помнить о принципиальном различии между реакцией лимфоцитов тимуса на воздействие антител и их реакцией на антигены.

Чувствительность лимфоцитов тимуса к действию изоиммунных сывороток ниже, чем у лимфоцитов из других органов [327].

Как антитела, так и различные антигены стимулируют митотическую активность в культурах лимфоцитов периферической крови [112, 193, 264]. У интактных животных, не подвергавшихся стимуляции, в лимфоцитах коркового слоя нет митозов, центры фолликулов неактивны, лимфобласты и незрелые лимфоциты совершенно отсутствуют [315]. Периферическая лимфатическая ткань животных, выращенных в стерильных условиях, не обнаруживает митотической активности и почти полностью лишена зародышевых

центров и плазматических клеток [245, 309], тогда как тимус, напротив, полностью сформирован и продуцирует активные лимфоциты [104]. Очевидно, тимус не нуждается в стимуляции чужеродными антигенами.

Антигены индуцируют реактивное образование антител в периферических органах лимфатической системы. Возникает вопрос: какова степень участия тимуса в подобных иммунных реакциях? Высокий титр антител в ткани какого-либо органа после парентерального введения антигена принято считать доказательством участия этого органа в образовании антител.

К селезенке и лимфатическим узлам это вполне приложимо, тогда как в интактном тимусе иммунизированного животного до сих пор не удалось выявить повышения титра антител [30, 86, 126].

Более того, образование антител в селезенке и лимфатических узлах сопровождается массивной пролиферацией плазматических клеток [29, 86]. В тимусе же при усиленном образовании антител периферическими органами лимфатической системы пролиферации плазматических клеток не отмечается [87, 331].

Исключением является скопление плазматических клеток в тимусе после массивного введения адьюванта Фрейнда [301]. Однако в ткани тимуса у животных, подвергшихся такому воздействию, обнаруживается ряд дегенеративных изменений (появление трубчатых и кистозных структур), неоднократно описанных при массивной инволюции тимуса.

Ткань тимуса иммунизированных животных обнаруживает *in vitro* весьма слабый специфический синтез антител [12]. Поэтому нет никаких оснований допускать образование антител в интактном тимусе. Возможны следующие причины подобной недостаточности тимуса.

1. Отсутствие адекватного механизма фагоцитоза, обеспечивающего поступление антигена в этот орган.

2. Отсутствие иммунологически компетентных клеток.

3. Неспособность иммунологически компетентных клеток функционировать *in situ*.

4. Существование гемато-тимусного барьера, который либо препятствует поступлению антигена в

тимус, либо тормозит приток туда гипотетического фактора, активирующего потенциально компетентные в иммунологическом отношении клетки.

Существование в тимусе функционирующего механизма фагоцитоза подтверждается результатами гистологических исследований после введения АКТГ [324] или после воздействия γ -лучей [125].

Потенциальная способность лимфоцитов тимуса продуцировать антитела подтверждается результатами ряда опытов. Так, отмечено образование столбнячного антитоксина тканью тимуса, трансплантированной в переднюю камеру глаза облученного реципиента [298]. Кроме того, ткани подобных трансплантатов свойственны гистологические особенности, характерные для образования антител [326]. Оказалось также возможным осуществить адоптивный перенос потенций к образованию антител против бычьего сывороточного альбумина с помощью препаратов клеток тимуса. Эти клетки были, однако, менее продуктивными, чем клетки лимфатических узлов или перитонеального эксудата (см. обзор [46]).

Далее, клетки тимуса способны инициировать реакцию «трансплантат против реципиента». Об этом свидетельствуют результаты ряда опытов. После введения новорожденному мышонку гомологичных клеток тимуса у него развивается так называемая гомологичная болезнь [26, 27, 229]. Внесение клеток тимуса от животных родительской линии в организм гибридов первого поколения, облученных в сублетальной дозе, приводит к развитию «вастинг-синдрома» [47, 156]. Смертность при гомологичной болезни меньше в случае введения гомологичных клеток тимуса, чем в случае применения такого же числа клеток лимфатических узлов; у крыс это различие выражено еще сильнее, чем у мышей [292].

С помощью клеток тимуса удастся, кроме того, создать адоптивный иммунитет против антигенов гомотрансплантата: если мышам, облученным летальной дозой, ввести костный мозг крыс, то лечебный эффект последнего может быть полностью снят одновременным введением изологических клеток тимуса [52, 314].

Оценивая эти данные в целом, заманчиво сделать вывод о наличии в тимусе иммунологически компе-

тентных клеток. Можно, однако, возразить, предположив, что препарат клеток мышинного тимуса содержит небольшую примесь клеток из мелких лимфатических узлов, непосредственно примыкающих к капсуле тимуса. Упомянутое выше различие между иммунологической активностью суспензий клеток тимуса крыс и мышей, возможно, объясняется анатомическими особенностями тимуса крыс, благодаря которым становится вполне вероятным загрязнение препарата клеток тимуса примесью клеток лимфатических узлов. Способность случайно попавших в тимус иммунологически компетентных клеток функционировать *in situ*, по-видимому, подтверждается тем, что введение антигенов прямо в ткань тимуса приводит к появлению в ней плазматических клеток и типичных зародышевых центров [201]. Можно полагать, что повреждение тимуса в момент инъекции способствует поступлению лимфоцитов в его ткань. Если бы тимус действительно содержал иммунологически компетентные элементы, то невозможно было бы объяснить его полную ареактивность в отношении парентерально введенного и циркулирующего в крови антигена, разве что допустив существование в тимусе барьера, препятствующего поступлению в этот орган антигена или какого-то фактора, активирующего иммунологическую реакцию. Морфологические предпосылки для этого были упомянуты ранее.

Наконец, здесь уместно отметить, что длительное введение антигена *Salmonella* или бычьего сывороточного альбумина мышам линии СЗН учащает возникновение у них опухолей из плазматических клеток, тогда как частота лимфом тимуса остается неизменной [215].

Б. Реакция на вирусы

Перенос лимфатической лейкемии мышей бесклеточным экстрактом впервые описал в 1951 г. Гросс [116]. Можно считать, что первые изменения лейкемического характера после введения вируса Гросса (пассаж-А) всегда обнаруживаются в тимусе. Чувствительность к этому возбудителю оказывается наибольшей в течение первых двух недель жизни, т. е.

именно в тот период, когда в наружной части коркового вещества тимуса еще хорошо различима зона крупных недифференцированных клеток в состоянии интенсивного деления и созревания. Можно думать, что лейкемогенный вирус прямо или опосредованно влияет на дифференцировку этих элементов, не затормаживая их деления [16].

Вирус, выделенный Молони из саркомы 37, вызывает при введении половозрелым мышам и крысам диссеминированную лимфатическую лейкемию [246]. Почти во всех подобных случаях в первую очередь поражается тимус [80].

Патогенез индуцированных вирусами и «спонтанных» лейкемий у мышей высоколейкозной линии АК, по-видимому, одинаков, независимо от момента их возникновения [187]. Многие авторы допускают, что и в этиологии лимфом тимуса, индуцированных облучением, определенная роль принадлежит лейкемогенному вирусу или провирусу [117, 118, 177, 188].

Вирусный агент опухоли околоушной слюнной железы индуцирует, кроме опухоли этой железы, множество разнообразных опухолей другой локализации, в частности круглоклеточные и веретенчатые тимомы характерного эпителиального строения [61].

Вирус иного рода, не вызывающий развития лейкоза у мышей, приводит к возникновению довольно безобидного поражения тимуса. Для этого заболевания характерен острый массивный некроз мозгового и коркового вещества тимуса с последующей грануломатозной реакцией. Позднее грануломы рубцуются и восстанавливается нормальная архитектура тимуса [279].

6. К вопросу о функциональной специфичности тимусных лимфоцитов

Вопрос о том, идентичны ли тимусные лимфоциты периферическим, оказался весьма трудно разрешимым [331]. Не существует никаких морфологических различий между лимфатическими элементами из тимуса и из какой-либо иной ткани [165]. Однако изложенные выше данные несомненно свидетельствуют об особенностях, присущих биологической активности и реак-

тивности лимфоидных клеток тимуса; вот эти особенности.

1. Клетки тимуса делятся гораздо активнее периферических лимфоцитов.

2. Они значительно более чувствительны к действию ионизирующего излучения, ряда химических канцерогенов и стероидных гормонов, чем периферические лимфоциты.

3. Эти клетки менее подвержены действию изоиммунных сывороток, чем периферические лимфоциты.

4. Лимфоциты тимуса в отличие от периферических не принимают прямого участия в реакциях против чужеродного антигена.

5. Участие этих клеток в адаптивной иммунизации и в реакциях «трансплантат против реципиента» минимально, если вообще имеет место.

6. Эти клетки отличаются особой склонностью к лейкоэмической трансформации.

Вместе с тем состояние тимуса на различных фазах его регенерации и данные о миграции лимфоцитов тимуса на периферию позволяют считать, что между этими клетками и периферическими лимфоцитами нет глубоких различий — функциональные особенности лимфатических элементов тимуса обусловлены специфическими тканевыми факторами этого органа.

VI ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ТИМЭКТОМИЕЙ

1. Тимэктомия во взрослом состоянии

Удаление тимуса производилось у молодых половозрелых животных различных видов, главным образом грызунов. Из всей массы результатов (часто противоречивых) здесь будут приведены лишь полученные в последнее время и достаточно надежные.

а. Влияние тимэктомии на рост и на продолжительность жизни

Удаление тимуса у половозрелой мыши не оказывает никакого влияния на рост, вес тела, репродуктивную функцию, чувствительность к инфекциям и продолжительность жизни животного [230]. Единственное исключение составляют мыши высоколейкозных линий, продолжительность жизни которых под влиянием тимэктомии увеличивается [96].

В то же время тимэктомия у половозрелых крыс сопровождается заметным увеличением объема клеточных ядер и повышением митотической активности клеток печени, регенерирующей после резекции [85].

б. Влияние тимэктомии на лимфатическую систему

После удаления тимуса у половозрелых животных обычно наблюдают уменьшение числа лимфоцитов в организме.

У мышей, тимэктомированных в возрасте 4—6 недель, наблюдалось постепенное снижение числа лимфоцитов в периферической крови на 60—70% [213]. Такая лимфопения отмечалась на протяжении всех 4 месяцев наблюдения за оперированными животными.

ми. Вес лимфатических узлов и селезенки уменьшился на 25%, численность лимфоцитов в фолликулах сократилась; зародышевые центры были нечетко выражены, а митотическая активность образующих эти центры клеток снижена.

Аналогичные исследования проведены на крысах, тимэктомизированных в возрасте 8 недель [24]. Под влиянием операции содержание лимфоцитов в лимфе грудного протока снизилось на 40% (см. также [274]); соответственно снизилось и содержание лимфоцитов в крови. Вес селезенки и лимфатических узлов уменьшился незначительно, а митотическая активность в их ткани не снизилась; количество лимфоцитов в костном мозге осталось без изменений.

У грызунов других видов после тимэктомии также наблюдали развитие лимфопении и умеренную атрофию лимфатической ткани [51, 198, 249].

Эти данные можно считать свидетельством реально существующего прямого или опосредованного влияния тимуса на состояние периферических лимфоцитов. Правда, наличие тимуса на этой стадии развития нельзя считать безусловно необходимым, поскольку и без него образование лимфоцитов продолжается, хотя и с меньшей интенсивностью.

в. Влияние тимэктомии на иммунологические процессы

Никаких различий между тимэктомизированными и нормальными животными в образовании антител против антигена *Salmonella paratyphi B* не обнаружено [123]. В соответствии с этими данными у тимэктомизированных и ложно оперированных животных обнаружен одинаковый титр антител, специфичных в отношении *Shigella paradysenteriae*, бараньих эритроцитов [127] и бычьего сывороточного альбумина [196]. На этом основании было сделано заключение, что «тимус не участвует в регуляции иммунных реакций» [196].

В противоположность этим данным позднее было опубликовано сообщение, в котором отмечалось, что непосредственно после введения Н-антигена *Salmonella typhi* половозрелым морским свинкам титр антител у тимэктомизированных животных оказался несколько

ниже, чем у ложно оперированных [89]. Однако значимость этого различия была сомнительна.

Удаление тимуса у мышей в возрасте старше 3 недель не ослабляет трансплантационного иммунитета. Однако подобные исследования проведены на животных не старше 6 месяцев [230, 233, 235].

Из приведенных выше данных можно было бы заключить, что во взрослом организме тимус не выполняет функций, связанных с лимфопоэзом и иммунологической целостностью организма. Однако при соблюдении определенных условий эксперимента можно показать, что это не так.

2. Тимэктомия у новорожденных

К моменту рождения тимус составляет основную массу лимфатической ткани. Поэтому можно было предположить, что его удаление в этом периоде жизни в отличие от более поздних фаз развития приведет к возникновению серьезных нарушений. Так это в действительности и оказалось.

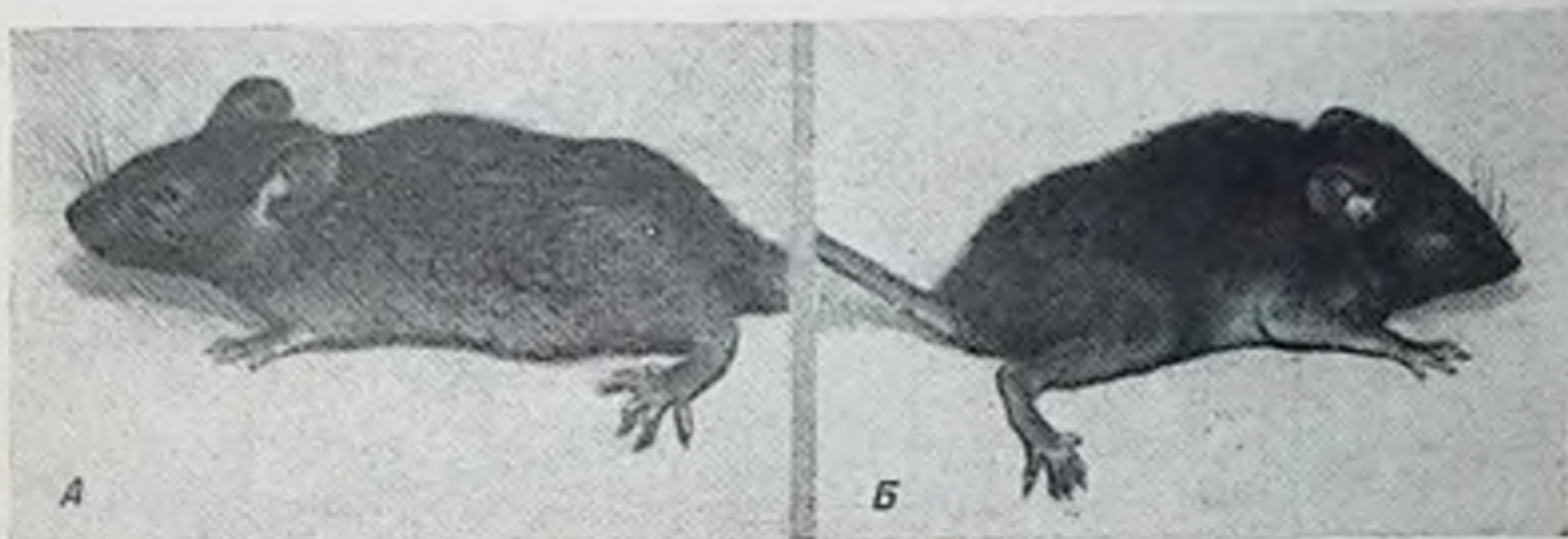
а. Влияние тимэктомии на рост и на продолжительность жизни

Мыши, тимэктомированные при рождении, развиваются нормально в течение последующих 3—4 недель. Однако после отъема от груди у большинства животных (в отличие от ложно оперированных, контрольных) возникает роковой «вастинг-синдром», весьма близкий гомологичной болезни новорожденных мышей (развивающейся после введения гомологичных лимфоцитов) и вторичной болезни лучевых химер [233, 235, 263]. Для этого синдрома характерны: плохое общее состояние животного, задержка роста, исхудание, летаргия, взъерошенная шерсть, характерная поза, понос; через 1—3 недели после появления первых симптомов животное погибает (фиг. 2).

Чем в более раннем возрасте удален тимус, тем чаще развивается вастинг-синдром; если же операция произведена в возрасте старше недели, то этот синдром вообще не возникает. У мышей некоторых линий (C57 черн. и А) синдром развивается уже через 4 не-

дели после операции; в других же линиях, и прежде всего у гибридов, заболевание проявляется позже, иногда только через 4 месяца [242].

Возникновение описанного синдрома вследствие удаления тимуса при рождении наблюдалось также у крыс [141] и хомяков [291]. Аналогичный синдром уже давно описан у морских свинок, тимэктомированных в самом раннем периоде жизни [49].



Ф и г. 2. Результат тимэктомии при рождении.

А. Нормальная мышь линии СВА. Б. Тимэктомированная мышь с явлениями вастинг-синдрома (торможение роста, исхудание, вынужденная поза, взъерошенная шерсть).

Cachexia thymipriva, развивающуюся у собак, у которых в возрасте 10—14 дней удален тимус, по-видимому, также можно приравнять к вастинг-синдрому [168, 169].

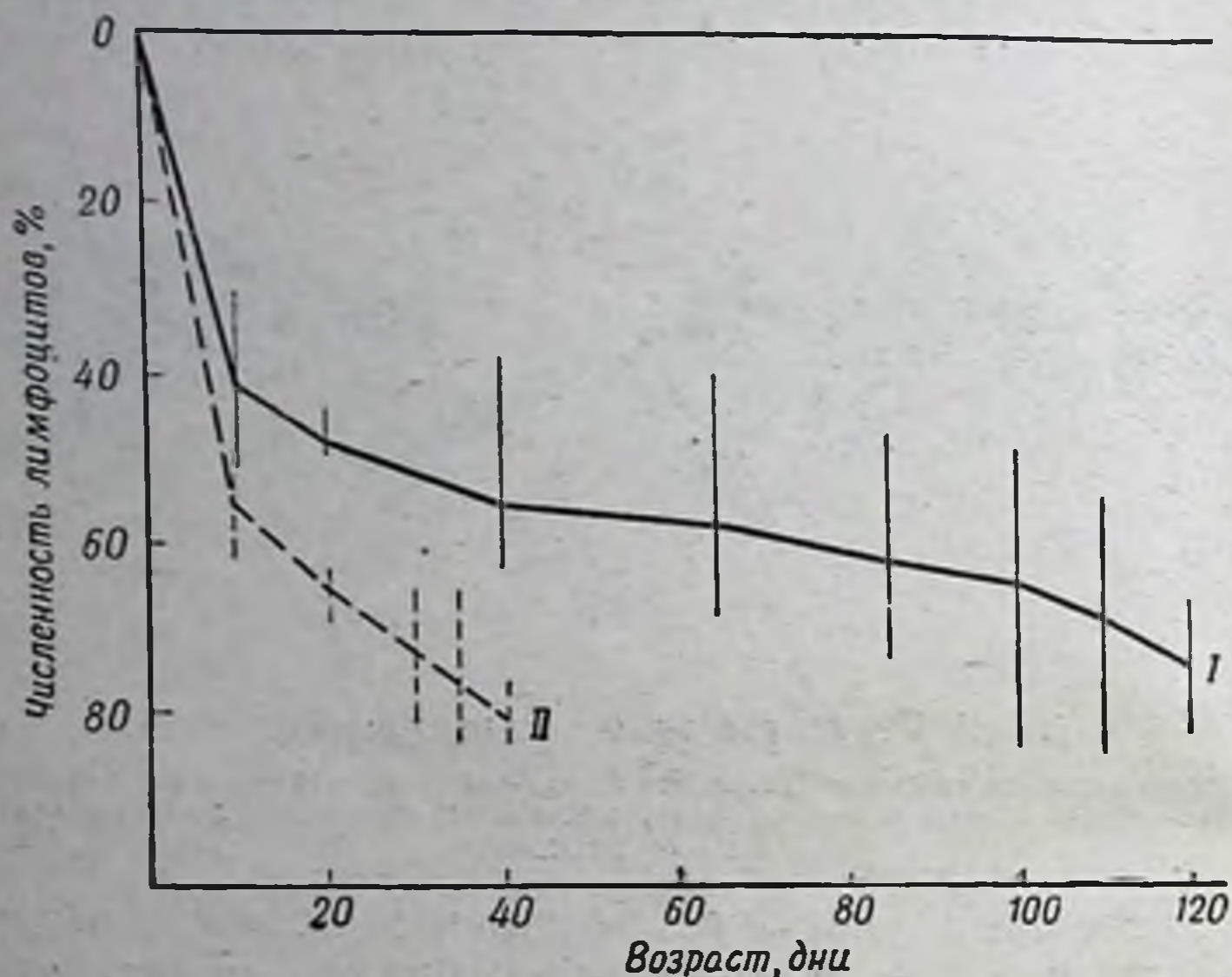
б. Влияние тимэктомии на лимфатическую систему и другие ткани

При патологоанатомическом исследовании мышей [230, 233—235, 239] и крыс [319], тимэктомированных при рождении, отмечается резкое снижение численности малых лимфоцитов во всех тканях организма; это наблюдается даже у тех подопытных животных, у которых клинических признаков патологии не отмечалось.

1) Кровь, лимфа и перитонеальная жидкость

У ложно оперированных животных отношение числа лимфоцитов к числу полиморфноядерных лейкоцитов в течение первых 8 недель жизни постоянно

повышается, пока не достигнет величин, характерных для нормального взрослого организма. У тимэктомированных животных, напротив, этот показатель в течение 6 недель после рождения остается почти неизменным [230, 242]. Абсолютное число малых лимфоцитов в периферической крови мышей и крыс,



Ф и г. 3. Снижение численности лимфоцитов в крови после произведенной при рождении тимэктомии у мышей линий (Ак X Т6) F_1 (I) и С57черн. (II).

тимэктомированных при рождении, оказывается на 50—90% ниже их нормального числа [235, 319] (фиг. 3). В отличие от лимфоцитов число эозинофилов, полиморфноядерных нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов остается неизменным. Иногда наблюдается гранулоцитоз.

В перитонеальной жидкости отмечается аналогичное избирательное снижение числа лимфоцитов, а у мышей с тяжелой формой вастинг-синдрома уменьшается численность клеток всех типов.

Содержание лимфоцитов в грудном протоке крыс, тимэктомированных в возрасте 6 дней, в течение недели снижается на 27% от исходного уровня [289].

2) Ткани

Лимфатические узлы у мышей, тимэктомированных при рождении, утрачивают фолликулярное строение. Зародышевые центры отсутствуют, их место занимают ретикуло-эндотелиальные клетки, гистиоциты, клеточный детрит и накапливающие гемосидерин макрофаги, а также единичные незрелые лимфоциты. Число малых лимфоцитов явно снижено, тогда как ретикуло-эндотелиальные элементы подвергаются гиперплазии и обнаруживают фигуры митоза, в том числе аномальные. Такая гиперплазия особенно сильно выражена в синусах мозгового вещества лимфатических узлов. Предшественники плазматических клеток и особенно сами плазматические клетки встречаются весьма редко (фото V—VII).

В селезенке мышей, тимэктомированных при рождении, довольно часто еще содержатся фолликулы, но их число и объем снижены. Реже фолликулярные структуры совершенно исчезают. Снижается также число зрелых лимфоцитов, однако их окрашиваемость и величина ядер остаются в пределах нормы. Часто наблюдают умеренно выраженную гиперплазию ретикуло-эндотелиальных элементов, усиление гранулоцитопоза, увеличение числа мегакариоцитов и снижение числа зрелых плазматических клеток (фото VIII, IX).

Пейеровы бляшки в слизистой тонкого кишечника подвергаются резко выраженной атрофии или исчезают вовсе. Иногда в подслизистом слое кишечника находят небольшие скопления ретикуло-эндотелиальных и незрелых лимфоидных клеток; периферическую часть таких скоплений образует небольшое число зрелых лимфоцитов. *Lamina propria* слизистой иногда содержит единичные плазматические клетки (фото X и XI).

Лимфоидные элементы костного мозга выглядят неизмененными.

Примерно у 50% мышей с вастинг-синдромом в паренхиме печени обнаруживаются мелкие диссеминированные очаги некроза. Эти очаги не имеют четкой связи с какой-либо определенной частью печеночной долики. Они содержат скопления гранулоцитов и

небольшое число макрофагов. Во всей массе ткани печени заметно увеличение числа и объема купферовых клеток (фото XII—XIV).

в. Влияние тимэктомии на иммунологические реакции

Из последствий тимэктомии прежде всего бросается в глаза стойкое подавление иммунологической реактивности.

1) Гуморальный иммунитет

В организме мышей, тимэктомированных при рождении, синтез γ -глобулинов начинается, как правило, позднее, чем у интактных контрольных



Ф и г. 4. Приживление кожного трансплантата, взятого от мыши С57 черн. у половозрелой мыши (Ак $\times$ Т6) F₁, тимэктомированной при рождении.

животных. Если оперированные животные проживут достаточно долго, то концентрация γ -глобулина в сыворотке может достичь нормального уровня. У тимэктомированных гибридов первого поколения

(СЗН/ВіХС57 черн.) в возрасте старше 7 недель было даже обнаружено резкое увеличение концентрации γ -глобулинов [139]. Судя по данным иммуноэлектрофореза в сыворотке 8—12-недельных крыс, у которых на 2—3-й день после рождения был удален тимус, концентрация γ -глобулина была нормальной, однако одновременно было отмечено резкое увеличение содержания β_2 -М-макроглобулинов. Другой иммунный глобулин, вероятно, соответствующий фракции β_{3A} -глобулинов (IgX), если и присутствовал в сыворотке тимэктомированных крыс, то в низких концентрациях; а между тем в сыворотке нормальных половозрелых крыс этот глобулин обнаруживают всегда [8].

У кроликов, тимэктомированных в течение первой недели жизни, снижается способность к образованию антител в ответ на введение бычьего сывороточного альбумина [5]. У мышей, тимэктомированных при рождении, в возрасте 6 недель оказался пониженным титр антител против Н- и О-антигена *Salmonella typhi* [139, 235, 238], против инактивированного вируса гриппа [238, 242], бараньих эритроцитов [139, 238] и бактериофага Т2 [262] (табл. 1).

Таблица 1

Влияние тимэктомии в первые дни жизни на способность к образованию антител

Условия опыта	Титр антител против	
	вируса гриппа *	Н-антигена <i>Salmonella typhi</i> **
Контроль	320, 320, 280, 240, 200, 200, 200, 160, 160, 160, 160, 160, 160, 120, 120, 100, 80, 80, 80, 70	4, 4, 4, 4, 4, 4, 4, 4, 3, 3
Ложная тимэкто- мия	240, 160, 160, 120, 120, 120, 80	4, 4, 4, 4, 4, 3, 3, 3, 2
Тимэктомия	160, 120, 50, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10	4, 4, 2, 2, 2, 2, 2, 2, 2, 2, 2, 2, 2

* Титр выражен через разведение сыворотки, которое обеспечивает 50%-ное торможение агглютинации при применении 8 гемагглютинирующих доз вируса PR-8.

** Титр выражен в виде показателя степени, соответствующего разведению сыворотки: так, титр, равный 4, соответствует разведению 1:16.

Способность к образованию антител против полисахаридов капсулы пневмококка III и гемоцианина оказалась сниженной примерно у 50% мышей, тимэктомированных вскоре после рождения [139]. У 50% крыс, тимэктомированных на протяжении первых трех недель жизни, отмечено снижение способности к образованию антител против бычьего сывороточного альбумина [141]. Наконец, следует упомянуть о том, что у 50% тимэктомированных при рождении крыс не удается вызвать феномен Артюса [7].

В каждой из подопытных групп можно, однако, обнаружить животных, которые, несмотря на удаление тимуса сразу после рождения, сохраняют способность к образованию специфических антител. Если тимэктомированным мышам одновременно ввести несколько различных антигенов, то у большинства животных может быть впоследствии обнаружена иммунологическая реакция хотя бы на один антиген из этой смеси [139].

2) Трансплантационный иммунитет

У новорожденных мышей, тимэктомированных сразу после рождения, кожные гомотрансплантаты, а иногда даже гетеротрансплантаты не отторгаются [230, 232—235].

До самого момента гибели животного при явлениях вастинг-синдрома чужеродная кожа остается интактной; на ней продолжается интенсивный рост волос (фиг. 4). У мышей, проживших месяц и более, трансплантат иногда медленно уменьшается и утрачивает волосяной покров, но при этом не наблюдается таких патологических симптомов, как отек, уплотнение, гиперемия, кровотечение или формирование струпа; никогда не отмечается и феномена *second set*¹ [235].

Удаление тимуса в возрасте 3—7 дней приводит к устранению трансплантационного иммунитета только при условии близкого родства между донором и реципиентом и идентичности H2-локусов [203, 234, 235]. Наконец, в случаях тимэктомии, произведенной у самок мышей линии C57 черн. в двухнедельном

¹ Ускоренная гибель трансплантата после повторной пересадки. — Прим. ред.

возрасте, приживлялись только изологичные трансплантаты, взятые от самцов соответствующей линии, гомологичные же отторгались [234, 235].

Ложные операции, предпринятые при рождении животных, не оказывали никакого влияния на трансплантационный иммунитет. Неэффективна в этом отношении и субтотальная тимэктомия. Стоит сохранить небольшой участок железы, и трансплантационный иммунитет не развивается. Результаты упомянутых выше опытов приведены в табл. 2.

Временное подавление иммунных реакций в отношении гомотрансплантатов обнаружено также и при тимэктомии у крыс [6, 7].

3) Реакции замедленной гиперчувствительности

Установлено, что у крыс, тимэктомированных при рождении, исчезает реакция замедленной гиперчувствительности [7]: резко ослабляется поздняя кожная реакция на бычий сывороточный альбумин, а также чувствительность к туберкулину. Более того, у оперированных животных не удается вызвать аллергический энцефаломиелит. Однако удаление тимуса не влияет на развитие артрита, возникающего при введении адьювантов. Блокирование поздних аллергических реакций сопровождается развитием лимфопении и инволюцией лимфатической ткани.

4) Реакция „трансплантат против реципиента“

Произведенная вскоре после рождения тимэктомия уменьшает способность клеток из лимфатических органов мышей вызывать при переносе соответствующим животным реакцию «трансплантат против реципиента» [56, 238, 242]. Так, если для того, чтобы вызвать определенную реакцию с помощью материала, взятого от интактного донора, достаточно 5 млн. клеток, то для достижения той же цели при введении клеток тимэктомированной мыши число их должно быть не менее 20 млн. [238].

* * *

В связи с описанными выше явлениями возникает ряд вопросов. Первый из них — это вопрос о *природе* вастинг-синдрома. Никакой очевидной связи между

Таблица 2

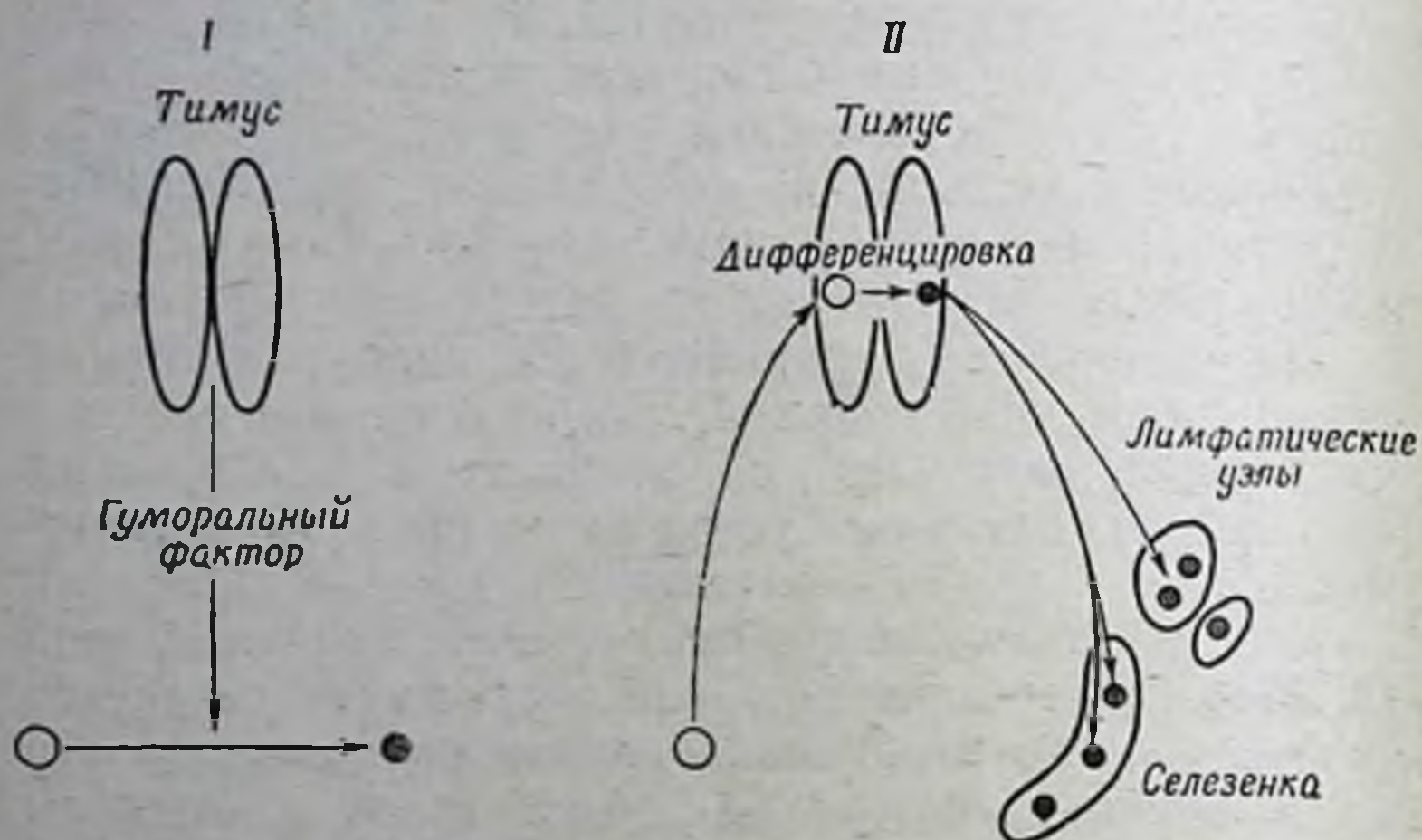
Длительность сохранения кожного трансплантата
у тимэктомированных мышей

Воздействие	Линейная принадлежность реципиентов	Линейная принадлежность доноров	Число мышей-реципиентов	Число мышей, у которых трансплантат сохранялся в течение		
				менее 25 дней	25—50 дней	более 50 дней
Тимэктомия при рождении	СЗН	Ак	9	0	1	8
		BALB/c	7	0	2	5
		Крысы	6	3	2	1
	(Ак×Т6)F ₁	СЗН	25	2	5	18
		С57черн.	15	3	3	9
		BALB/c	15	3	3	9
		DBA/2	14	6	4	4
		Крысы	16	9	4	3
	СЗН	Ак	14	1	8	5
		BALB/c	10	6	3	1
		Крысы	5	5	0	0
Тимэктомия на 3—7-й день после рождения	(Ак×Т6)F ₁	СЗН	14	3	4	7
		BALB/c	14	12	2	0
		Крысы	5	5	0	0
Тимэктомия на 2-й неделе жизни	СЗН	Ак	16	12	4	0
		BALB/c	10	10	0	0
		Крысы	4	4	0	0
	(Ак×Т6)F ₁	СЗН	14	11	3	0
		BALB/c	10	10	0	0
		Крысы	5	5	0	0
Ложная тимэктомия при рождении	СЗН	Ак	8	8	0	0
		BALB/c	5	5	0	0
	(Ак×Т6)F ₁	СЗН	8	8	0	0
		С57черн.	5	5	0	0
		BALB/c	5	5	0	0
		DBA/2	5	5	0	0
		Крысы	6	6	0	0

развитием этого синдрома и способностью к образованию специфических антител или концентрацией γ -глобулина в сыворотке не обнаруживается [139]. Реакция «трансплантат против реципиента» играет существенную роль в патогенезе двух симптоматологически весьма близких заболеваний: гомологичной болезни новорожденных мышей и вторичной болезни лучевых химер. Эта реакция приводит к полному исчезновению как трансплантированных лимфоцитов, так и лимфоцитов реципиента [25, 26, 105, 254]. Тимус и периферическая лимфатическая ткань оказываются в таких случаях полностью «опустошенными». Вместе с тем выше было описано сочетание атрофии лимфоидной ткани и вастинг-синдрома у животных, тимэктомированных вскоре после рождения. Однако в последнем случае не проявляется разрушительного действия иммунных реакций, а лимфатическая система просто не формируется. В настоящее время во всех этих случаях нетрудно установить прямую причинную связь между несостоятельностью лимфатического аппарата и клиническими проявлениями заболеваний [242, 334]. Существование такой связи подтверждается тем фактом, что вторичная болезнь развивается и у тех облученных летальной дозой мышей, которым была трансплантирована изологичная ткань эмбриональной печени (такая мера обеспечивает регенерацию костного мозга, однако репопуляции лимфатической системы не происходит [18]). До сих пор неясно, объясняются ли эти явления какой-то трофической функцией лимфоцитов [191]. Следует также иметь в виду возможную роль выключения некоего ростстимулирующего гуморального тимусного фактора. Результаты описанных ниже опытов по облучению предварительно тимэктомированных половозрелых животных заставляют усомниться в том, что атрофия лимфатической системы может быть единственной причиной вастинг-синдрома.

Следующий нерешенный вопрос — это вопрос о *причине* атрофии лимфатического аппарата у животных, тимэктомированных вскоре после рождения. Очевидно, в определенный момент онтогенеза тимус необходим для образования лимфатической системы, а на более поздних этапах — для ее воссоздания.

Здесь реальны две возможности: либо периферические лимфатические органы заселяются малыми лимфоцитами (или их предшественниками, первично исходящими из тимуса), либо в раннем периоде жизни образование и созревание лимфоцитов на периферии индуцируется и контролируется неким бесклеточным фактором, образующимся в тимусе. Разумеется, не исключена возможность одновременного действия обоих механизмов (фиг. 5).



Фиг. 5. Схема, иллюстрирующая две гипотезы роли тимуса в развитии системы иммунитета.

I — гуморальная теория; II — клеточная теория; светлые кружки — клетки, обладающие иммунологическими потенциями; черные кружки — иммунологически компетентные клетки.

Иммунологической несостоятельности, наблюдающейся у тимэктомированных при рождении животных, соответствует убывание массы лимфатической ткани. Вполне возможно, что такое чисто количественное изменение, происходящее по закону случая, может касаться отдельных типов клеток с ограниченным иммунологическим спектром действия, вследствие чего специфическая иммунная реакция страдает лишь частично. Поскольку число лимфоцитов остается в течение некоторого времени после удаления тимуса довольно большим и в то же время оперированные животные не обнаруживают иммунных реакций, свойственных интактным животным того же возраста,

снова возникает вопрос о качественной недостаточности лимфатических элементов, связанной с отсутствием какого-то бесклеточного фактора, исходящего из тимуса. Это положение подтверждается упомянутой выше относительной неэффективностью клеточных суспензий из лимфатических узлов тимэктомированных животных в реакциях «трансплантат против реципиента».

3. Сочетание тимэктомии и облучения во взрослом состоянии

Тимэктомия во взрослом состоянии не оказывает практически никакого влияния на организм, если последний располагает развитым и дееспособным лимфатическим аппаратом. Однако в случае внезапного поражения лимфатической системы тимус может вновь активироваться. Результаты опытов, проведенных в нашей лаборатории, подтверждают это предположение.

а. Общее состояние и продолжительность жизни

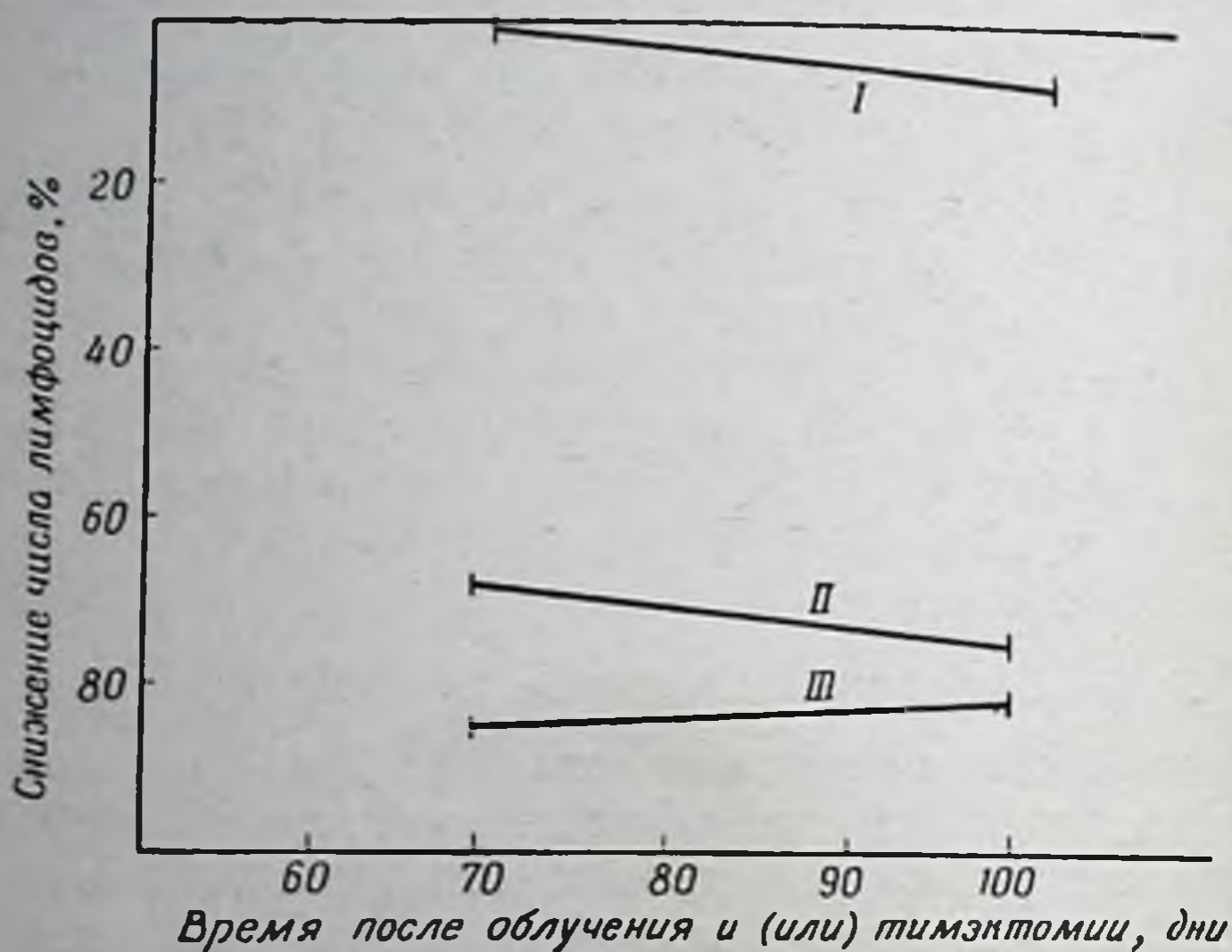
Животные, тимэктомированные во взрослом состоянии, подвергнутые облучению в летальной дозе и спасенные от гибели трансплантацией изологичного костного мозга, не отличаются от обычных изологичных лучевых химер ни по динамике веса тела, ни по восприимчивости к инфекции, ни по продолжительности жизни. Следует подчеркнуть, что вастинг-синдром у таких животных никогда не наблюдается.

б. Состояние лимфатической системы

Выше было описано нерезко выраженное влияние тимэктомии на периферическую лимфатическую систему половозрелых животных. У изологичных лучевых химер через 4 недели после облучения в летальной дозе обнаруживается активная регенерация лимфатического аппарата.

В противоположность этому у предварительно тимэктомированных мышей после облучения в летальной дозе и введения костного мозга не происходит восстановления лимфатической системы. Наблюдается лишь незначительное увеличение процентного содержания циркулирующих в крови лимфоцитов, а

их абсолютное число соответствует таковому у животных, тимэктомированных при рождении (фиг. 6). В то же время число лейкоцитов других типов нормализуется, подобно тому как это происходит в организме изологичных лучевых химер, не подвергнутых тимэктомии. Поэтому в периферической крови вскоре наблюдается характерное изменение соотношения



Фиг. 6. Снижение содержания лимфоцитов в крови половозрелых мышей линии СВА после облучения (I), тимэктомии (II) и комбинированного воздействия облучения и тимэктомии (III).

между лимфоцитами и полиморфноядерными лейкоцитами в пользу последних. Наконец, в селезенке, лимфатических узлах и пейеровых бляшках отмечается резкое уменьшение числа малых лимфоцитов с исчезновением зародышевых центров и реактивной гипертрофией ретикулярных элементов, как это наблюдается после тимэктомии, произведенной вскоре после рождения [243] (фото XV—XVII).

в. Иммунологическое состояние

Если облучение половозрелых животных вызывает лишь преходящее ослабление иммунных реакций, а тимэктомия вообще на них не влияет, то сочетание

тимэктомии с последующим облучением приводит у большинства половозрелых животных к длительному исключению иммунных реакций.

1) Гуморальный иммунитет

У мышей, тимэктомированных в возрасте 12 недель и подвергнутых через 2 недели после операции общему облучению в дозе 350 г, 4 недели спустя обнаруживают снижение титра антител против бараньих эритроцитов [236]. Через 6 недель после тимэктомии (произведенной в возрасте 2—3 месяцев), общего облучения в дозе 850 г и переливания изологичного костного мозга первичная и вторичная реакции с образованием антител против бараньих эритроцитов полностью отсутствовали, тогда как у изологичных лучевых химер, не подвергнутых тимэктомии, наблюдались нормальные реакции гуморального иммунитета [243] (табл. 3).

2) Трансплантационный иммунитет

Через 4 недели после сублетального облучения в дозе 350 г у мышей, предварительно тимэктомированных в возрасте 12 недель, успешно приживляется кожный гомотрансплантат от донора с идентичным H2-локусом. Трансплантат кожи от донора с иным H2-локусом у отдельных животных отторгается. У необлученных тимэктомированных во взрослом состоянии контрольных животных все трансплантаты отторгаются на протяжении 20 дней [236]. Через 6 недель после облучения в дозе 850 г с защитой изологичным костным мозгом предварительно тимэктомированные половозрелые мыши оказываются в течение длительного времени толерантными к гомотрансплантатам кожи, даже если донорами служат животные с иным H2-локусом. У изологичных химер, не подвергавшихся тимэктомии, через 28 дней после облучения обнаруживается нормальный трансплантационный иммунитет (табл. 4, фиг. 7) [243]. Наконец, следует отметить, что мыши линии С57 черн., тимэктомированные в возрасте 8 недель и затем подвергнутые общему облучению в дозе 550 г, дают более слабую иммунологическую

Таблица 3

Образование антител у мышей линии СВА в ответ на введение бараньих эритроцитов через 9 недель после тимэктомии в возрасте 9—10 недель с последующим облучением в дозе 850 г.

Воздействие	Тип реак-ции	Число мышей	Число мышей с указанным титром гемагглютининов														
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Контроль		10	10														
Введение эритроцитов	I	10															
	II	9															
Облучение * и введение эри-троцитов	I	14															
	II	15															
Тимэктомия и введение эри-троцитов	I	12															
	II	15															
Тимэктомия, облучение* и введение эритроцитов	I	28	22	3	2												
	II	27	22	2	2												

I — первичная реакция; II — вторичная реакция.

* Непосредственно после облучения производили зашитнос введение клеток изологичного костного мозга (5·10⁶).

реакцию на имплантированную им саркому, индуцированную у мышей линии СЗН химическим канцерогеном. В то же время у мышей, которых подвергали либо только тимэктомии, либо только облучению,



Ф и г. 7. Тимэктомированная мышь (Ак $\times$ Т6) F₁ после облучения в дозе 850 г.

Приживленный трансплантат кожи от мыши линии С57 черн., волосы вокруг трансплантата посветлели под влиянием облучения.

трансплантат саркомы, как правило, отторгался. Аналогичный, хотя и менее выраженный эффект наблюдали при сочетании тимэктомии с введением уретана [102].

Представленные данные с очевидностью показывают, в какой большой мере зависит от тимуса такое явление, как регенерация лимфатической системы и связанное с этой регенерацией восстановление иммунологических функций после общего облучения. Характер участия тимуса в этом процессе, по-видимому, тот же, что и при формировании лимфатической системы в онтогенезе. Можно предположить, что любое повреждение, снижающее иммунобиологический потенциал, мобилизует резервную функцию тимуса взрослого животного. Такая мобилизация несомненно

имеет место и при тяжелых или длительных заболеваниях, связанных с развитием стресса.

В связи со сказанным упомянем о двух интересных явлениях. Во-первых, об отсутствии вастинг-синдрома у половозрелых тимэктомированных лучевых химер с атрофированной лимфатической системой. Можно допустить, что на определенной стадии

Таблица 4

Длительность сохранения кожного трансплантата у мышей линии СВА, тимэктомированных во взрослом состоянии

Воздействие	Число мышей-реципиентов	Линейная принадлежность доноров	Число мышей, у которых трансплантат сохранялся в течение		
			менее 20 дней	20—70 дней	более 70 дней
Контроль	10	Ак	10		
		С57черн.	10		
Облучение (850 г) и инъекция клеток изологичного костного мозга ($5 \cdot 10^6$)	36 *	Ак	36		
		С57черн.	36		
Тимэктомия	23	Ак	23		
		С57черн.	23		
Тимэктомия, облучение (750 г) и инъекция клеток изологичного костного мозга ($5 \cdot 10^6$)	40 *	Ак	2	1	37
		С57черн.	1	4	35

* Одной половине животных вводили клетки костного мозга нормальных половозрелых мышей линии СВА, другой половине — клетки костного мозга половозрелых мышей той же линии, тимэктомированных при рождении.

онтогенеза оказывается необходимым действие трофических факторов (клеточных или неклеточных), исходящих из периферической лимфатической системы или тимуса; если это допущение обосновано, то тогда гомологичную и вторичную болезни следует рассматривать совершенно обособленно от вастинг-синдрома у животных, тимэктомированных при рождении. Во-вторых, следует упомянуть о возможности экспериментального воспроизведения у половозрелого животного (если удастся обойти реакцию «трансплантат

против реципиента») полной иммунологической реактивности в отношении трансплантационных антигенов.

4. Патология, связанная с удалением тимуса и фабрициевой сумки у птиц

Исключить функцию фабрициевой сумки можно двумя способами: хирургическим и гормональным. Введение 19-нортестостерона куриному эмбриону на 5-й день инкубации препятствует развитию фабрициевой сумки: эпителиальный зачаток не трансформируется в лимфатический фолликул, а вакуолизируется и принимает вид короткого извитого хода [224].

а. Рост и продолжительность жизни

После гормонального «удаления» фабрициевой сумки общее состояние эмбриона ухудшается, замедляется рост и наблюдается довольно высокая смертность. Введение гормонов на более поздних стадиях развития столь же серьезно сказывается на развитии фабрициевой сумки, не влияя, однако, на общее состояние птиц [248].

б. Лимфатическая система

Тщательное исследование лимфатической системы у кур после удаления фабрициевой сумки показало, что в 70% случаев тимус сохранял нормальное строение, в 30% отмечалась атрофия коркового вещества разной степени выраженности; в частности, в 10% эта часть тимуса совершенно отсутствовала [320].

Для селезенки здоровых птиц характерно наличие множества узелков нефолликулярной лимфатической ткани, многочисленных плазматических клеток и эллипсоидных телец Швейггера — Зейделя, состоящих из ретикулярных элементов. У оперированных кур с внешне нормальным тимусом фолликулярные структуры селезенки остались неизмененными, тогда как нефолликулярная лимфатическая ткань атрофировалась, а зрелые плазматические клетки вовсе отсутствовали. Если же операция влекла за собой полную атрофию

коркового вещества тимуса, то селезенка у таких кур резко уменьшалась, из ее ткани полностью исчезали фолликулы и оставались только эллипсоидные тельца с единичными лимфатическими клетками. В общем отмечается явная корреляция между наличием лимфатических фолликулов и коркового вещества тимуса.

Число малых лимфоцитов в крови оперированных птиц с неизмененным тимусом было нормальным, а у кур с атрофией тимуса — уменьшилось вдвое.

в. Иммунологическое состояние

1) Гуморальный иммунитет

Целый ряд экспериментальных работ [42, 101, 247] свидетельствует о важной роли фабрициевой сумки в продукции антител, хотя прямого участия в каких-либо иммунных реакциях этот орган и не принимает. Так, хирургическое удаление фабрициевой сумки, произведенное через 1—5 недель после вылупления птенца, подавляет продукцию антител в более поздние периоды жизни. Подобная операция, произведенная позже 5-й недели, практически неэффективна.

Гормональное «удаление» фабрициевой сумки также почти полностью подавляет продукцию антител у птиц [247, 248, 302]. Однако хирургическое удаление тимуса, произведенное непосредственно после вылупления, не оказывает заметного влияния на продукцию антител [320, 329].

2) Трансплантационный иммунитет

Хирургическое удаление фабрициевой сумки несколько не ослабляет трансплантационный иммунитет у птиц, тогда как тимэктомия, произведенная вскоре после вылупления, существенно замедляет отторжение кожных гомотрансплантатов [223, 320]. В соответствии с этим у кур, у которых, несмотря на гормональное подавление развития фабрициевой сумки, сохранился нормальный тимус, чужеродный кожный трансплантат отторгается в обычные сроки, тогда как у птиц с атрофией коркового вещества тимуса такой трансплантат сохраняется длительное время [320].

3) Реакции замедленной гиперчувствительности

Проводилось сравнение реакций на туберкулин и на вирус осповакцины у нормальных птиц и у птиц, перенесших удаление тимуса или фабрициевой сумки. У большинства нормальных и тимэктомированных птиц через 24—48 час развивалась типичная замедленная кожная реакция, которая исчезала в течение последующих двух дней. Птицы, лишённые фабрициевой сумки, напротив, были совершенно ареактивны [320].

4) Феномен Симонсена

Так называют одну из реакций иммунитета, развивающуюся на хориоаллантоисе куриного эмбриона. Характерные изменения возникают в ней через 4 дня после введения гомологичных клеток крови или селезенки, полученных от половозрелого донора.

Удаление у кур фабрициевой сумки (независимо от наличия или отсутствия тимуса), а также тимэктомия, произведенная в первые дни жизни, не влияют на способность клеток крови или селезенки таких птиц вызывать эти характерные изменения в хориоаллантоисной оболочке куриного эмбриона [320].

г. Диссоциация иммунологических реакций

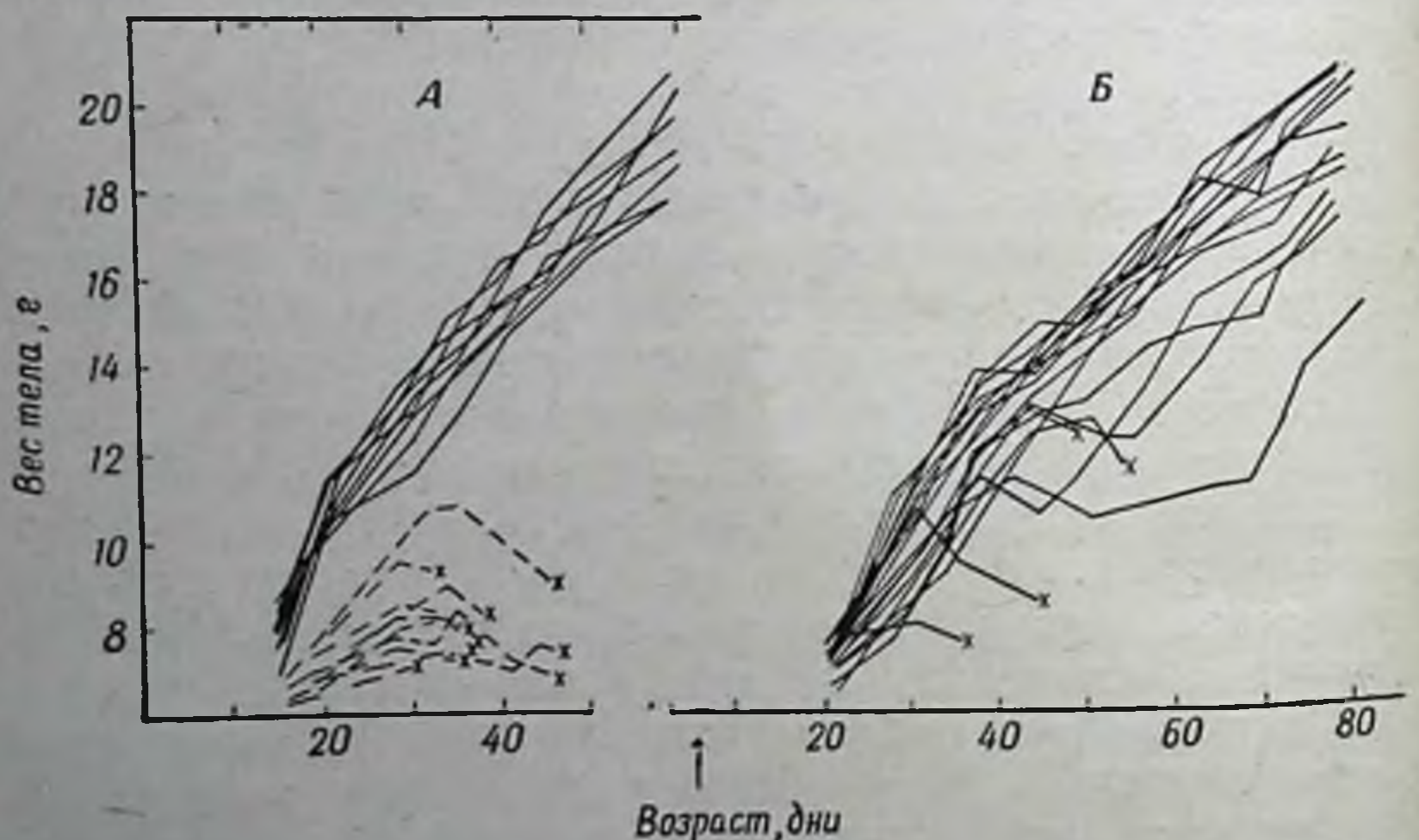
Судя по данным описанных выше опытов, оба первичных лимфатических органа птиц — фабрициева сумка и тимус — ответственны за нормальное возникновение иммунологически компетентных клеток. Однако из этих данных неясно, осуществляется ли эта функция при прямом участии клеток. Можно допустить, что фабрициева сумка индуцирует в организме новорожденных птиц способность продуцировать антитела и давать поздние аллергические реакции, а тимус обеспечивает формирование трансплантационного иммунитета. Соответственно этому в организме птиц должны обнаруживаться по меньшей мере две функционально различные популяции иммунологически компетентных клеток. Возникновение подобных популяций контролируется двумя различными первичными лимфатическими органами. Клеточные элементы, ответственные за возникновение феномена Симонсена, составляют особую популяцию, происхождение которой остается до сих пор неясным [320].

VII ЗАМЕЩЕНИЕ ФУНКЦИЙ ТИМУСА У ТИМЭКТОМИРОВАННОГО ЖИВОТНОГО

Отсутствие тимуса с исчезновением лимфатической ткани представляет собой патологоанатомический субстрат выпадения ряда функций организма животного, тимэктомированного при рождении. Трансплантация интактного тимуса или инъекции составляющих его элементов должны были бы, вообще говоря, устранить эти явления выпадения.

1. Инъекции взвеси клеток из периферических лимфатических узлов

У всех мышей линии С57 черн., тимэктомированных при рождении, через 4—6 недель развивается



Ф и г. 8. Кривые веса оперированных мышей линии С57 черн. Замещение функции тимуса изологичными клетками лимфатических узлов. А — ложная операция; Б — тимэктомия при рождении; стрелкой указаны тимэктомия и введение клеток лимфатических узлов.

вастинг-синдром, У 80% оперированных мышей заболевание удается предотвратить введением взвеси

клеток (5—10 млн.) из лимфатических узлов здоровых половозрелых доноров изологичной линии (фиг. 8). У оставшихся в живых животных в течение 4 месяцев обнаруживалось нормальное содержание лимфоцитов в крови и кожные гомотрансплантаты отторгались в обычные сроки.

В одном из опытов половозрелых доноров сенсibilизировали по отношению к коже мышей линии Ак и затем их лимфоциты вводили 10-недельным мышам линии СЗН, тимэктомированным при рождении. Предварительно тимэктомированным реципиентам линии СЗН была успешно трансплантирована кожа мышей линии Ак. Через 12 дней после инъекции лимфоцитов происходило отторжение трансплантата, а повторная трансплантация кожи мышей линии Ак приводила к развитию феномена *second set*. Короче говоря, имел место адаптивный иммунитет [233, 235].

2. Инъекции лимфоцитов из тимуса

Внутривенное введение взвеси клеток изологичного тимуса новорожденной мышью животным, тимэктомированным при рождении, не препятствует развитию симптомов выпадения [234, 238]. Предварительные результаты последних экспериментов свидетельствуют о способности лимфоцитов из тимуса половозрелой мыши оказывать нормализующее влияние на тимэктомированных животных; однако введение этих лимфоцитов оказалось менее эффективным, чем введение соответствующего числа лимфоцитов из периферических лимфатических узлов половозрелой мыши.

Иммунные реакции на бычий сывороточный альбумин восстанавливаются у мышей, тимэктомированных при рождении, через 7 недель после инъекции 50 млн. клеток из тимуса изологичного взрослого животного; однако лимфоциты таких мышей оказывались неспособными вызывать реакции «трансплантат против реципиента» [306].

3. Инъекции экстрактов из ткани тимуса

Противоречивые данные, относящиеся к этому вопросу, уже обсуждались выше. Результаты опытов, проведенных в нашей лаборатории, представлены в табл. 5.

Таблица 5

Влияние экстрактов из ткани тимуса на трансплантационный иммунитет и течение вастинг-синдрома у гибридов первого поколения (Ак × Т6), тимэктомированных при рождении

Воздействие	Число мышей	Число мышей с трансплантатом кожи, сохранившимся более 30 дней	Число мышей, погибших при явлениях вастинг-синдрома
Тимэктомия при рождении; введение экстрактов из тимуса трижды в неделю в течение 6 недель	9	7	7
Тимэктомия при рождении; введение физиологического раствора NaCl трижды в неделю в течение 6 недель	12	11	9
Ложная тимэктомия при рождении	8	0	0

4. Имплантация интактного тимуса

Если мышам, тимэктомированным при рождении, на первой неделе жизни трансплантировать под кожу интактный тимус, взятый у новорожденных мышей, то такие животные развиваются совершенно нормально. По продолжительности жизни, картине крови, состоянию периферических лимфатических тканей и реакции на гомотрансплантат они не отличаются от интактных животных [230, 233—235].

При трансплантации тимуса изологичного животного реципиенты приобретали способность к отторжению любого гомологичного трансплантата кожи. Если же мышам-гибридам первого поколения трансплантировали тимус животного одной из родительских линий (полуизологичный), то у реципиентов возникал нормальный трансплантационный иммунитет по отношению к коже всех генетически неродственных линий [234, 235]. Имплантация гомологичного тимуса создавала у реципиента толерантность по отношению

к изологичным и гомологичным трансплантатам кожи, взятой от животного той же линии, которая послужила источником имплантированного тимуса. Трансплантаты кожи от мышей прочих линий отторгались в обычные сроки [234]. Результаты этих опытов обобщены в табл. 6.

Таблица 6

Влияние имплантации тимуса на трансплантационный иммунитет у гибридов первого поколения (Ак × Т6), тимэктомированных при рождении

Линейная принадлежность доноров		Число мышей	Число мышей с трансплантатом кожи, сохранившимся в течение		
тимуса	кожи		менее 20 дней	20—30 дней	более 30 дней
Ак	Ак	12	0	0	12
	СЗН	10	4	6	0
	С57черн.	10	7	3	0
	BALB/c	6	6	0	0
	ДВА/2	6	6	0	0
СЗН	Ак	6	0	0	6
	СЗН	6	0	1	5
	С57черн.	6	5	1	0
	BALB/c	3	3	0	0
С57черн.	Ак	6	0	0	6
	СЗН	6	3	3	0
	С57черн.	6	2	2	2
	BALB/c	6	6	0	0

5. Имплантация ткани тимуса, заключенной в диффузионную камеру

Полученные в последнее время данные свидетельствуют о частичной нормализации состояния мышей, тимэктомированных при рождении, под действием бесклеточного фактора, полученного из тимуса [241, 259, 260].

Гибридов первого поколения (СВА × Т6) тимэктомировали при рождении и через 7 дней после опера-

ции имплантировали им в брюшную полость изологичную ткань тимуса от 14-дневного эмбриона или от новорожденной мыши. Имплантируемую ткань тимуса предварительно заключали в непроницаемую для клеток мелкопористую диффузионную камеру. У животных, получивших такой имплантат, частота вастинг-синдрома снизилась на 70% по сравнению с мышами контрольной группы, которым были имплантированы пустые диффузионные камеры; одновременно произошло восстановление трансплантационного иммунитета и способности продуцировать гуморальные антитела. Репопуляция лимфатической ткани была выражена неодинаково; у части мышей обнаруживались совершенно нормальные лимфатические структуры; однако у большинства животных, несмотря на наличие нормальной иммунной реактивности по отношению к бараньим эритроцитам и гомотрансплантатам кожи, уровень лимфоцитов в крови оставался низким и отмечалось снижение концентрации клеток в периферических лимфатических тканях, выраженное, правда, слабее, чем у мышей контрольной группы.

Данные экспериментов позволяют полагать, что источником гуморального фактора служат ретикуло-эпителиальные элементы тимуса [335].

Допущение о существовании в тимусе активного бесклеточного фактора получило дальнейшее обоснование в данных опубликованного недавно сообщения [185]. Тимэктомированным при рождении 3—4-недельным мышам линии СЗН имплантировали в брюшную полость изологичную ткань тимуса от новорожденных мышей, заключенную в мелкопористую диффузионную камеру. У таких дважды оперированных животных не отмечалось ни снижения концентрации лимфоцитов в периферической крови, ни инволюции органов лимфатической системы, ни проявлений вастинг-синдрома.

Все описанные здесь опыты свидетельствуют о возможности снятия явлений выпадения после тимэктомии следующими способами: своевременным введением лимфоцитов от нормального донора; введением клеток тимуса от половозрелого животного; трансплантацией интактного тимуса; имплантацией фрагментов ткани тимуса в диффузионной камере.

Следует также подчеркнуть возможность индукции у новорожденных мышей специфической толерантности, сочетая тимэктомию с последующей пересадкой гомологичного тимуса. Можно предположить, что клетки трансплантированного тимуса непосредственно участвуют в формировании лимфатической системы реципиента, что приводит к возникновению лимфатических химер. Развитие специфической толерантности несомненно свидетельствует в пользу такого предположения.

Обсуждение интересующей нас проблемы было бы неполным без рассмотрения данных о регенерации клеточного состава лимфатической системы. Этому вопросу и посвящен следующий раздел.

VIII РЕГЕНЕРАЦИЯ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ТИМУСА И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

1. Регенерация тимуса

Ткань тимуса, подвергшаяся инволюции вследствие какой-либо травмы, обладает выраженной способностью к регенерации. Нормальная цитоархитектоника тимуса восстанавливается уже через 2 недели после облучения этого органа *in situ* или после его имплантации под кожу, где вследствие недостаточного кровоснабжения вначале развиваются обширные некрозы, полностью исчезают лимфоциты, а толщина сохранившейся наружной эпителиальной зоны коркового вещества не превышает поперечника нескольких клеток. Изучение репопуляции тимуса лимфоцитами при его регенерации заставляет обратиться к течению этого же процесса в эмбриогенезе. Здесь следует рассмотреть три возможности:

1. Исходной точкой регенерации служат сохранившиеся эпителиальные элементы поврежденного тимуса.

2. Репопуляция происходит за счет недифференцированных стволовых клеток, пролиферация и созревание которых стимулируется оставшейся эпителиальной частью тимуса.

3. Регенерация, происходящая на основе клеток тимуса, стимулируется вследствие притока извне каких-то чуждых тимусу элементов.

Гистологическое изучение облученного тимуса [155] показало, что через 3—4 дня после воздействия внезапно происходит репопуляция коркового вещества крупными незрелыми лимфоидными клетками, которые, очевидно, возникают вследствие размножения и дифференцировки крупных радиорезистентных клеток, расположенных под капсулой органа и не относящихся

к лимфоцитам. В дальнейшем крупные клетки (лимфобласты) постепенно замещаются более мелкими, зрелыми клетками. Примерно через 2 недели восстанавливается обычная гистологическая картина тимуса. Аналогичные данные получены относительно регенерации ткани тимуса после его имплантации под кожу [38].

Следует обратить внимание на динамику веса тимуса при его регенерации после облучения. Такие показатели, как содержание лимфоцитов в крови, а также вес лимфатических узлов и селезенки, достигнув минимальных значений к 6-му дню после воздействия, затем постоянно возрастают, приближаясь к норме. Кривая веса тимуса, напротив, обнаруживает через 3—4 недели после облучения второй минимум [125, 155], который обусловлен снижением числа лимфоцитов в ткани тимуса; при этом признаков повторного повреждения клеток не наблюдается.

Объяснить происхождение клеток регенерирующего тимуса позволяют данные исследований с использованием хромосом-маркеров. Клетки мышей линии Т6 легко идентифицировать по наличию на стадии метафазы особой пары хромосом [39]. В тимусе мыши линии Ак, имплантированном взрослым интактным гибридам первого поколения (Ак × Т6), через 12—14 дней после операции обнаруживаются почти исключительно клетки донорской линии. Однако через 54 дня после трансплантации в тимусе преобладают клетки реципиента [232]. В табл. 7 представлены результаты опытов на тимэктомированных при рождении гибридах (Ак × Т6) и (С57 черн. × Т6). В течение первой недели жизни им трансплантировали тимус новорожденных мышей линии Ак, С3Н или С57 черн. Через 10—13 недель 75—100% клеток в стадии метафазы принадлежали по характеру хромосомного набора к линии реципиента [239]. Факт инвазии имплантатов тимуса клетками реципиента был подтвержден и в более поздних работах [124].

В свете изложенных данных можно считать, что и регенерация тимуса после его инволюции, вызванной каким-то случайным событием, происходит за счет элементов, некогда принадлежавших тимусу. Первые же клеточные генерации проникают в такой тимус

Таблица 7

Данные цитологического исследования лимфатической ткани тимэктомированных при рождении мышей, которым в конце 1-й недели жизни имплантировали тимус новорожденных мышей

Линейная принадлежность		Исследованная ткань	Число мышей	Процент клеток с цитологическими признаками линии доноров *
реципиентов	доноров			
(Ак×Т6) F ₁	Ак	Селезенка	10	81, 81, 83, 84, 85, 95, 98, 100, 100, 100
		Лимфатический узел	8	79, 80, 80, 80, 85, 85, 90, 100
		Имплантат тимуса	7	90, 95, 98, 98, 100, 100, 100
(Ак×Т6) F ₁	СЗН	Селезенка	7	77, 85, 86, 94, 98, 100, 100
		Лимфатический узел	5	75, 80, 85, 85, 100
		Имплантат тимуса	5	95, 98, 98, 100, 100
(С57 черн.×Т6) F ₁	С57 черн.	Селезенка	6	98, 98, 100, 100, 100, 100
		Лимфатический узел	6	80, 82, 85, 95, 98, 100
		Имплантат тимуса	6	98, 98, 100, 100, 100, 100

* Животных забивали на 10—13-й неделе жизни. В каждом препарате ткани исследовали около 50 клеток в стадии метафазы.

откуда-то со стороны. Многие факты свидетельствуют о том, что они происходят из костного мозга. Исходя из данных о том, что введение костного мозга препятствует развитию лимфом тимуса, индуцированных облучением [159], некоторые исследователи поставили

специальные работы и установили, что введение изологичного или «родительского» костного мозга ускоряет регенерацию тимуса у облученных мышей. Последующая трансплантация регенерировавшего тимуса показала, что его клетки происходят не от введенных клеток костного мозга [160, 161]. В противоположность этим данным в исследованиях с применением иммунологических и цитологических методов установлено, что тимус мышей, подвергнутых облучению в летальной дозе, в случае защитного применения гетерологичного или «родительского» костного мозга содержит после завершения регенерации исключительно клетки, принадлежащие к линии донора костного мозга [100, 269]. Авторы этих работ постулируют переселение плюрипотентных клеток, или лимфобластов, из костного мозга в тимус. Наряду с этим рассматривается возможность дедифференцировки клеток миелоидного ряда [190]. В различные сроки после общего облучения обнаружено четкое количественное соответствие между числом лимфоцитов в тимусе и числом клеток костного мозга, морфологически относящихся к лимфоидным элементам. В отношении числа лимфоцитов в периферической крови подобного соответствия не обнаружено [125].

С помощью метода хромосом-маркеров недавно было показано, что тимус мышей, получивших летальную дозу облучения с последующей трансфузией смеси тимоцитов, клеток лимфатических узлов и костного мозга, «заселяется» почти исключительно клетками костного мозга, которые, по-видимому, впоследствии дифференцируются в лимфоциты [92, 225]. Спустя 3 недели после облучения лимфоцитарная репопуляция в тимусе оказывается гораздо ближе к завершению, чем в лимфатических узлах [92].

2. Репопуляция периферической лимфатической ткани

Хорошо известно, что лимфатическая ткань мышей, облученных в летальной дозе, может быть полностью восстановлена при своевременном введении изологичного костного мозга. Произведенная при рождении тимэктомиа донора клеток костного мозга совершенно не влияет на эффективность этого меро-

приятия [243]. В дальнейшем было неоднократно показано, что при введении облученным мышам взвеси клеток лимфатических узлов или костного мозга реколонизация периферической лимфатической ткани лимфоцитами оказывается кратковременной, а миелогенными клетками — длительной [92, 225, 332].

Вместе с тем трансплантация костного мозга облученным летальной дозой и предварительно тимэктомированными мышам приводит к регенерации только костного мозга, но не периферической лимфатической ткани [243].

Дальнейшему исследованию участия тимуса в репопуляции лимфатического аппарата способствовало применение метода хромосом-маркеров. Если мышам, тимэктомированным при рождении, имплантировали тимус гомологичной или «родительской» линии, то, как указывалось выше, через 13—20 дней после имплантации в селезенке [234, 235] и в лимфатических узлах [124, 234, 235] реципиентов обнаружались клетки доноров; однако через 10—13 недель большинство вступающих в митоз клеток селезенки и лимфатических узлов принадлежали к линии реципиента (см. табл. 7).

На мышах, которым после летального облучения трансплантировали селезенку мышей другой линии, методом Симонсена было показано, что клетки, ответственные за иммунологическую реактивность, принадлежат реципиенту [237].

Приведенные здесь экспериментальные данные хорошо согласуются с допущением о том, что «тимус служит связующим звеном между костным мозгом и аппаратом иммунитета» [192]. Для целого ряда воспроизводимых в эксперименте ситуаций показано, что клетки костного мозга «заселяют» тимус, но, очевидно, не участвуют в осуществлении его функций. Вместе с тем ясно, что клеткам костного мозга присущи иммунные потенции, которые, однако, проявляются лишь в присутствии тимуса.

Быстрая репопуляция имплантированного тимуса клетками реципиента и реколонизация этими же клетками периферической лимфатической ткани тимэктомированных животных под влиянием имплантата позволяют выдвинуть следующие гипотезы.

1. На лимфатическую систему влияют не клетки тимуса, а неклеточный фактор, который обеспечивает ее «заселение» миелонидными иммунологически компетентными клетками.

2. Ретикуло-эпителиальная сеть тимуса служит благоприятной средой для дифференцировки в лимфоциты клеток костного мозга, обладающих иммунологическими потенциями. Образовавшиеся в тимусе клетки покидают затем свой «инструкционный центр» и окончательно переселяются на периферию.

Весьма заманчиво объяснить повторное снижение веса тимуса, регенерирующего после общего облучения животного, миграцией созревших лимфоцитов на периферию. Вторая гипотеза хорошо объясняет возникновение и утрату специфической иммунологической толерантности. Подробнее этот вопрос будет рассмотрен ниже.

IX ПАТОЛОГИЯ ТИМУСА. ПЕРВИЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В настоящее время имеется очень мало достоверных сведений о связи между первичными заболеваниями тимуса и клиникой ряда болезней человека [90]. Необычайный интерес к этой проблеме объясняется прежде всего тем, что изучение синдромов поражения тимуса позволит судить о его функциях в норме. Кроме того, допускается существование внутренней связи между тимусом и аутоиммунными заболеваниями [33—36, 242]. Наконец, тимус занимает ключевые позиции в процессе развития лейкоemий у мышей [231, 232].

Клинические синдромы, которые принято связывать с первичным поражением тимуса, перечислены в табл. 8.

1. Аплазия тимуса

Под названиями «семейная лимфопения», «наследственная лимфоплазмocитарная дисгенезия» и «эссенциальный лимфоцитоз» описывали довольно редкое заболевание у детей, характеризующееся лимфопенией и агаммаглобулинемией [54, 94, 134, 310]. Этот синдром обнаруживают у грудных детей обоего пола в одной и той же семье. Вначале ребенок развивается нормально; после 3-го месяца начинаются не поддающиеся лечению поносы и развивается тяжелая кахексия. В дальнейшем для клинической картины характерен кашель, напоминающий коклюшный, ригидность затылочных мышц и кожные высыпания, сходные с коревыми. Обнаруживается резко выраженная лимфопения и чрезвычайно низкий уровень гаммаглобулина при полном отсутствии специфических

Таблица 8

Синдромы первичного поражения тимуса

Состояние тимуса	Клинический синдром	
	у человека	у мыши
Аплазия	Наследственная лимфо-плазмоцитарная дисгенезия	
Гиперплазия и (или) качественные морфологические изменения	Myasthenia gravis Lupus erythematoses disseminatus Первично хронический полиартрит (?)	Аутоиммунная гемолитическая анемия, гломерулонефрит
Опухоли Тимомы: лимфоцитарная, эпителиальная, лимфоэпителиальная, грануломатозная Липома тимуса	Myasthenia gravis Агаммаглобулинемия, гипергаммаглобулинемия, панцитопения, эритропения, тромбопения, нейтропения, аутоиммунная гемолитическая анемия, грануломатозный миокардит и миозит, синдром Кушинга (?)	
Лимфогранулома Лимфосаркома	Лимфогрануломатоз (?) Острый лимфатический лейкоз (?)	Лимфатический лейкоз

антител и изоагглютининов. Сообщалось также об отсутствии трансплантационного иммунитета [278]. Прогноз при этом заболевании крайне неблагоприятен. На вскрытии, как правило, обнаруживают атрофию лимфатической ткани, которая состоит из одних крупных светлых ретикулярных клеток; лимфоциты и плазматические клетки почти полностью отсутствуют. Тимус крайне слабо развит, содержит единичные лимфоциты и лишен телец Гассаля; число тучных клеток, напротив, по-видимому, увеличено [135].

Современные воззрения на функции тимуса позволяют считать генетически обусловленную аплазию тимуса непосредственной причиной развития описанного синдрома, который точно воспроизводится в эксперименте путем тимэктомии.

2. Гиперплазия и качественные морфологические изменения тимуса

Удалось вывести особую линию мышей (NZB/BL), у которых в возрасте 6—12 месяцев развивается аутоиммунная гемолитическая анемия [23]. Это генетически обусловленное заболевание до сих пор остается единственным примером спонтанной аутоиммунной болезни у животных. Оно имеет много общего с аналогичным заболеванием у человека — в первую очередь это положительная прямая реакция Кумбса. У заболевших мышей наблюдается целый ряд аутоиммунных реакций — чаще всего это гломерулонефрит с последующим амилоидозом клубочков [194]. Заболевание можно вызвать у молодых здоровых мышей линии NZB/BL, введя им клетки селезенки от больных животных [138].

У большинства мышей линии NZB/BL в более позднем возрасте мозговое вещество тимуса гипертрофировано, в нем часто встречаются неполноценные лимфатические фолликулы с зародышевыми центрами и скоплениями плазматических и тучных клеток [137]. Гистологическая картина соответствует пролиферации лимфоцитов, характерной для иммунологической активности.

Аналогичные изменения наблюдаются и при *myasthenia gravis pseudoparalytica*. Лишь у 20% больных миастенией тимус оставался в пределах нормы; в 15% случаев были обнаружены истинные тимомы, а у 60—70% больных без видимой патологии тимуса при гистологическом исследовании этого органа отмечены весьма характерные изменения: мозговое вещество гипертрофировано за счет коркового и содержит зародышевые центры в различных стадиях развития; по околососудистой соединительной ткани рассеяны плазматические клетки [242].

Предполагалось, что тимус вызывает миастению, секретируя некое курареподобное вещество [115]. Этому представлению противостоят неоднократно излагавшаяся гипотеза, согласно которой в основе миастении лежит аутоиммунитет [194, 252, 294]. В пользу последней гипотезы свидетельствует частое сочетание миастении с другими аутоиммунными заболеваниями, в частности с диссеминированной красной волчанкой [63, 280, 294, 325]. Особое значение имеет обнаружение в сыворотке больных миастенией специфических антител против А-полосы поперечнополосатых мышц [299, 300], а также против клеточных ядер [325]. Недавно обнаружено, что у многих больных миастенией вырабатываются антитела против скелетной мускулатуры и тимуса [318], а также антитела против щитовидной железы, антитела против клеточных ядер и ревматоидный фактор [317]. Более того, применение метода флуоресцирующих антител позволило выявить в мозговом веществе тимуса лимфоциты и плазматические клетки, содержащие γ -глобулин [325]. Все эти факты позволяют допустить, что при *myasthenia gravis* в тимусе вследствие соматической мутации возникает аутоиммунно активный автономный клон клеток [242]. Возможно, при реакции «антиген — антитело» тимус высвобождает вещества, которые конкурентно тормозят действие ацетилхолина или влияют на его биосинтез [317]. С этим может быть качественно и количественно связано необычное содержание четвертичных азотистых оснований в тимусе больных миастенией [37]. Если не позднее чем через 5—7 лет с момента начала болезни удалить тимус, то часто удается добиться излечения [294].

Качественные морфологические изменения тимуса с появлением зародышевых центров были описаны недавно при диссеминированной красной волчанке [195] и при первично хроническом полиартрите [36].

3. Опухоли тимуса

К первичным опухолевым заболеваниям тимуса относят собственно опухоли тимуса, а также исходящие из этого органа очаги лимфогрануломатоза и лимфатической лейкемии.

а. Истинные опухоли тимуса

Истинные опухоли тимуса встречаются очень редко, составляя 5—10% общего числа опухолей средостения [307]. Из многочисленных попыток классификации этих опухолей достаточно остановиться на той, которая различает тимомы лимфоцитарные, эпителиальные (светлоклеточные, круглоклеточные, веретенчатые и плоскоклеточные), лимфо-эпителиальные и грануломатозные, а также липомы тимуса [90]. Критерием злокачественности служит наличие метастазов (почти исключительно в органах грудной клетки) и контактное распространение опухоли. Рост опухолей тимуса в большинстве случаев ограничен непосредственно прилежащими тканями.

Основная часть подобных опухолей, с наличием которых связывают *myasthenia gravis* [40], представляет собой эпителиальные или смешанные (лимфо-эпителиальные) тимомы, для которых характерно наличие особых светлых клеток [90].

Лимфо-эпителиальные и веретенчатые тимомы иногда сочетаются с нарушениями синтеза сывороточных белков (агаммаглобулинемия с плазмocyтopenией, реже гипергаммаглобулинемия) [97, 103, 173, 202, 271].

Более того, возможной причиной анемий (панцитопении, эритропении, тромбопении, нейтропении, аутоиммунной гемолитической анемии) часто считают лимфо-эпителиальные и веретенчатые опухоли тимуса [128]; иногда одновременно диагностируют *myasthenia gravis*.

Неслучайна и связь между развитием синдрома Кушинга и мелкоклеточными эпителиальными тимомами [90]. В настоящее время неясно, первичны ли изменения в тимусе, приводят ли они к возникновению заболевания надпочечников и имеют ли они близкое (не только морфологическое) сходство с мелкоклеточными аденомами бронхов, также встречающимися при синдроме Кушинга.

В литературе описаны случаи сочетания тимом с диссеминированной красной волчанкой [176, 328].

Наконец, спорную группу составляют случаи грануломатозного миокардита и миозита с наличием LE-клеток и лимфо-эпителиальной тимомы [95].

Удаление опухоли тимуса приводит обычно (и в первую очередь при гематологических синдромах) к благоприятному влиянию на клиническую картину болезни [90]. Патогенетические механизмы, относящиеся к этой группе заболеваний, пока не выяснены.

6. Лимфогрануломатоз и лимфатический лейкоз

Преобладающее поражение тимуса при лимфогрануломатозе отмечается довольно редко, однако его неоднократно обнаруживали, особенно у детей [307]. Гистологические исследования не подтверждают мнения о том, что лимфогрануломатоз якобы представляет собой не что иное, как метастизирующую грануломатозную тимому [308], тем более что во многих случаях тимус вообще оказывается непораженным.

О роли тимуса в патогенезе лимфатического лейкоза у человека известно очень мало — установлено лишь, что при остром лимфатическом лейкозе у детей этот орган поражается довольно часто [59, 322]. Существование же связи между тимусом и мышинным лейкозом не вызывает сомнений.

«Профилактическая» тимэктомия препятствует возникновению спонтанного лимфатического лейкоза у мышей высоколейкозной линии [181, 208], а также лимфом, индуцированных химическими агентами [182], облучением [149] или вирусами [119, 186, 226]. Если таким тимэктомированным мышам имплантируют ауто- или изологичный тимус, то их «склонность» к лейкозам восстанавливается; это относится как к спонтанному лейкозу [181], так и к лимфатическим лейкозам, индуцированным химическими агентами [182], облучением [154, 158] или вирусами [120, 227, 228]. Частота лейкозий при этом определяется линейной принадлежностью имплантированного тимуса, а не тимэктомированного реципиента: имплантат тимуса от животного высоколейкозной линии позволяет индуцировать лимфому в большом проценте случаев у тимэктомированных животных, принадлежащих к низколейкозной линии, и наоборот [180, 229].

В опытах с лейкемией Гросса удалось показать, что размножение вируса происходит и вне тимуса и что опухолевые клетки часто происходят из тканей, находящихся вне тимуса [232].

Следовательно, тимус служит источником либо лейкемогенного вируса, либо склонных к опухолевому превращению клеток; вполне возможно также, что тимус играет роль посредника в генетически обусловленном, но происходящем под влиянием соответствующих факторов внешней среды превращении лимфоцитов инфицированного вирусом организма в полностью автономные лейкемические клетки.

Х ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Экспериментальные исследования последних лет четко выявили двойное биологическое значение тимуса — способность «задавать темп» в формировании и регенерации лимфатических структур и участие в иммунных реакциях организма. До сих пор остается открытым вопрос о том, какая из этих двух функций тимуса является физиологической.

Выше было показано, что тимэктомия, произведенная при рождении, блокирует заселение периферических лимфатических органов лимфоцитами; та же операция в более позднем возрасте препятствует регенерации лимфатической ткани после ее серьезного повреждения.

Существует несколько возможных объяснений механизма этих процессов.

1. Тимус служит источником всех лимфатических элементов организма.

2. В тимусе возникает лишь часть лимфоцитов всего организма.

3. Клетки тимуса, как таковые, вообще не участвуют в образовании лимфоцитов.

Согласно последней гипотезе, исключительным средством контроля со стороны тимуса над лимфатической системой неизбежно оказывается один или несколько специфических или неспецифических бесклеточных факторов. Согласно первым двум гипотезам, этот путь контроля может существовать наряду с «клеточным».

По современным воззрениям, становление лимфатической системы начинается с превращения эпителиальных элементов тимуса в лимфатические клетки.

Заманчиво допустить, что возникающие позднее лимфатические органы заселяются «тимусными» лимфоцитами, которые образуют на периферии самоподдерживающиеся колонии лимфоцитов.

Для экспериментальной проверки такого допущения следует удалить тимус в тот момент, когда нигде в организме еще нет лимфоцитов. В опытах на обычных лабораторных животных тимэктомию производят в момент рождения. Опыты на сумчатых, проводимые сейчас в нашей лаборатории, должны полнее удовлетворить указанному требованию.

Далее, до сих пор не доказано, что лимфоциты вообще способны покидать тимус. Наконец, следует выяснить характер несомненно существующей связи между костным мозгом и регенерирующим тимусом. Возможно, лимфоидные элементы, некогда происшедшие из тимуса и несущие специфические функции в ткани костного мозга, могут в случае крайней опасности дедифференцироваться и поступить в распоряжение тимуса для последующей репопуляции этого органа. Вместе с тем недифференцированные, плюрипотентные стволовые клетки костного мозга при повышении потребности в лимфоцитах также могут служить резервом. Однако в обоих случаях приходится допустить и одновременное участие неких гуморальных факторов, функционирующих в тимусе или за его пределами.

Следует также выяснить, служит ли тимус первоисточником всех лимфоцитов в организме. Известно, что существуют лимфоциты различной степени зрелости. Недавно у крыс были описаны две различные популяции лимфоцитов: одна локализована в лимфатических узлах, характеризуется большой продолжительностью жизни клеток и способностью к рециркуляции, тогда как другая локализована в тимусе, селезенке и костном мозгу, а продолжительность жизни составляющих ее клеток не превышает двух недель [84]. Возможно, долгоживущие лимфоциты принципиально не отличаются от второй популяции, а представляют особый тип клеток, пришедших в контакт с антигеном. Следует указать на то, что у тимэктомированных животных продолжают какие-то независимые от тимуса процессы лимфопоэза. Но этот факт и

не противоречит тому, что первично все лимфоциты могли произойти из тимуса.

Следует иметь в виду возможность и противоположной ситуации, при которой лимфоциты вообще не покидают тимус, а лимфатические структуры развиваются из материнских клеток вне тимуса. Против такого представления свидетельствуют следующие факты: впервые лимфоциты появляются в организме именно в тимусе; там они оказываются преобладающим компонентом ткани и обнаруживают чрезвычайно высокую митотическую активность. Правда, возможно, что тимусные лимфоциты со всеми их функциональными особенностями принципиально отличны от лимфоцитов из периферических лимфатических органов: им суждено погибнуть в тимусе, обеспечив поступление в кровотоки определенных факторов, например продуктов распада дезоксирибонуклеиновой кислоты. Этот «строительный материал» был бы идеальным носителем информации и смог бы каким-то еще неизвестным способом специфически стимулировать периферические лимфоциты (гипотеза реутилизации [121]). Можно допустить, правда, что тимусные лимфоциты — это не имеющие никакого физиологического значения сателлиты, вторично скопившиеся в тимусе под действием стимулирующего лимфоцитарного фактора, концентрация которого в этом органе по понятным причинам особенно высока. Однако против такого допущения свидетельствуют наличие специфических свойств у тимусных лимфоцитов, а также такие морфологические особенности тимуса, как существование гемато-тимусного барьера.

Если теперь на основании приведенных выше многочисленных соображений и экспериментальных данных о возможности нормализации состояния тимэктомизированных животных внутрибрюшинной имплантацией фрагментов тимуса, заключенных в диффузионную камеру, признать существование бесклеточного тимусного фактора, то возникает вопрос о месте его образования и о характере его активности.

Уже указывалось, что сами тимусные лимфоциты, возможно, участвуют в образовании этого фактора. Однако для тимуса характерно также наличие ретикуло-эпителиальных клеток (секреторные потенции

которых на определенных стадиях инволюции несомненны), а также ШИК-положительных гигантских клеток, присутствие которых тесно связано с митотической активностью лимфоцитов.

Необходимо рассмотреть следующие возможные и не исключающие одна другую функции гипотетических специфических для тимуса факторов:

1. Фактор, стимулирующий дифференцировку стволовых клеток, эпителиальных или ретикулярных элементов в лимфоциты.

2. Фактор, стимулирующий митотическую активность больших и средних лимфоцитов.

3. Фактор, мобилизующий периферические лимфоциты и стимулирующий их рециркуляцию; этим можно объяснить быстрое изменение содержания лимфоцитов в грудном протоке после тимэктомии.

4. Фактор, превращающий клетку, обладающую иммунологическими потенциями, в иммунологически компетентную.

5. Наконец, в тимусе могут возникать другие гуморальные факторы, которые сами по себе не имеют прямого отношения к развитию и функциям лимфатического аппарата.

Допустив существование бесклеточного тимусного фактора, опосредующего приобретение иммунологической компетенции, мы попытаемся объяснить различные экспериментальные данные, которые иначе остаются непонятными.

У мышей, тимэктомированных при рождении, отмечается резко выраженное уменьшение числа (если не полное исчезновение) малых лимфоцитов и иммунологическая ареактивность при нормальном уровне γ -глобулинов. Животные, тимэктомированные во взрослом состоянии, не обнаруживают признаков иммунологической ареактивности, но число лимфоцитов у них несколько снижено. Наконец, у мышей, тимэктомированных при рождении с последующей имплантацией тимуса, заключенного в диффузионную камеру, нередко наблюдаются нормальные иммунные реакции.

Отсюда можно заключить, что иммунологические функции лимфатического аппарата в большей степени зависят от качественных особенностей иммунологи-

чески компетентных клеток, чем от числа лимфоцитов или количества образуемого γ -глобулина. К этим качественным особенностям относится способность адекватно реагировать на специфическое раздражение.

Образование антител и реакция на гомотрансплантат предусматривают размножение соответствующих элементов. Количественная характеристика иммунной реакции определяется интенсивностью клеточной пролиферации и зависит от действия неспецифических факторов (например, от адьюванта, входящего в состав антигенного препарата). Специфичность иммунной реакции, напротив, определяется специфической конфигурацией антигенных детерминант.

Установлено, что минимальные количества высокоочищенного бычьего γ -глобулина, который, по-видимому, не оказывает неспецифического эффекта, при введении взрослым мышам индуцируют у них толерантность, тогда как те же дозы антигена, введенные с адьювантом Фрейнда, приводят к развитию иммунитета [77]. Отсюда ясно, что иммунитет — это своеобразное следствие действия специфических и неспецифических антигенных факторов, тогда как толерантность оказывается выражением изолированного действия специфических свойств антигена.

Поэтому можно предположить, что на тимэктомированных при рождении животных действуют только неспецифические антигенные факторы. Это обусловлено не особенностями антигена, а дефектом реагирующих клеток. Такие клетки отвечают на неспецифическое стимулирующее действие антигена (чем объясняется нормальная концентрация γ -глобулинов в крови мышей, тимэктомированных при рождении), но неспособны реагировать на специфическую конфигурацию антигена.

Гуморальный тимусный фактор, опосредующий возникновение иммунологической компетентности, оказывается в таком случае ответственным за формирование в организме способности к распознаванию антигена. Нарушение этого процесса может быть двояким [91]. Лимфоциты реагируют с антигеном, который предварительно был поглощен и переработан фагоцитами ретикуло-эндотелиальной системы. Фагоцитоз, как таковой, протекает у тимэктомированных живот-

ных вполне нормально [240]. Однако возможно, что такие фагоциты неспособны превращать специфическую конфигурацию антигена в необходимую «информацию». Нарушение может произойти и на уровне лимфоцитов: ретикуло-эндотелиальная система «переводит» специфическое антигенное раздражение на язык, «понятный» нормальным лимфоцитам, однако лимфоциты тимэктомированного при рождении животного неспособны его «прочитать», так как реализация этой способности обычно опосредуется гуморальным тимусным фактором.

Существование в тимусе подобного бесклеточного начала вполне совместимо с гипотезой о тимусе как об исходном месте образования лимфоцитов. Возможно, что гуморальный фактор воздействует на молодые периферические лимфоциты, которые тотчас покидают тимус.

Однако, если в одном и том же органе образуются как лимфоциты, так и фактор, опосредующий приобретение иммунологической компетентности, то почему же тогда сами тимусные лимфоциты иммунологически значительно менее активны, чем те же клетки на периферии? По-видимому, гуморальный фактор поступает в кровоток, не имея возможности вступить в прямой контакт с тимусными лимфоцитами; возможно также, что этот фактор инактивируется в тимусе или же для проявления его активности необходим какой-то компонент, присутствующий только на периферии.

Теперь, когда очевидно, что тимус ответствен как за образование определенного числа лимфоцитов, так и за созревание элементов лимфатической системы, возникает вопрос об участии этого органа в дифференцировке иммунного аппарата: служит ли тимус только «яслями» для иммунологически компетентных элементов или он дает им и «университетское образование»?

Не исключено, что активизирующийся вне тимуса гуморальный фактор оказывает стимулирующее действие на клетки, обладающие иммунологическими потенциями. Эта возможность подробно обсуждалась выше. Но ведь тимус может оказаться и высокоспециализированной территорией для иммунологического «инструктажа» созревающих в нем лимфоцитов.

Согласно селекционным теориям иммунитета и толерантности, контакт клетки, находящейся на определенной стадии дифференцировки с антигеном, парализует иммунологические потенции этой клетки по отношению к данному антигену. Контакт уже созревших клеток с тем же антигеном ведет к избирательной экспансии соответствующего клона. Тимус, по-видимому, защищенный от поступления антигенов извне, был бы идеальным местом для дифференцировки и для равномерного, неклонального размножения клеток, обладающих иммунологическими потенциями.

Антигены, имеющиеся в самом тимусе, представляют собой нормальные компоненты организма. Поэтому реагирующие с ними клеточные клоны подавляются или инактивируются на месте их образования; лимфоциты, покидающие тимус, не способны к иммунологической реакции против «своего» [33, 34].

Экспериментальные данные, согласно которым трансплантация гомологичного тимуса тимэктомизированным при рождении животным создает у них специфическую толерантность по отношению к тканям донорской линии, одновременно с чем утрачивается иммунологическая ареактивность, несомненно укладываются в эти теоретические положения. Далее, индукция толерантности у интактного животного легко удается лишь в самом раннем возрасте, когда, по-видимому, гемато-тимусный барьер еще не функционирует. Весьма сомнительно, однако, что тимусу может принадлежать какая-либо специфическая роль в приобретении иммунологической толерантности. Формирование толерантности к собственным тканям несомненно должно происходить в тимусе, поскольку он служит главным местом образования лимфоцитов. Напротив, выработать толерантность к чужеродным веществам у лишенных тимуса животных удается лишь с помощью особых экспериментальных ухищрений, поскольку животные, тимэктомизированные при рождении, вообще иммунологически ареактивны, а животные, тимэктомизированные во взрослом состоянии, располагают полностью сформированной лимфатической системой, что затрудняет индукцию толерантности. До сих пор не доказано, что иммунологическая

толерантность не может быть индуцирована без участия тимуса.

Если в становлении толерантности роль тимуса не доказана, то к ее снятию тимус, несомненно, имеет прямое отношение. Быстрое исчезновение иммунологической толерантности после сублетального общего облучения, возможно, объясняется возникновением *de novo* дифференцированных иммунологически компетентных клеток под влиянием тимуса в течение регенераторной фазы [197]. Постепенную утрату специфической толерантности после трансплантации костного мозга и лимфатической ткани от гомологичных долгоживущих лучевых химер изологичному облученному реципиенту также объясняют поступлением нетолерантных клеток из костного мозга [333]. Подобная репопуляция периферии клетками костного мозга происходит, однако, лишь при наличии тимуса. Наконец, недавно было показано, что после имплантации изологичного тимуса у гомологичных лучевых химер происходит отторжение трансплантата костного мозга [58]. После трансплантации тимуса курам с поливалентной толерантностью, последняя утрачивается [303]. Отсюда можно заключить, что толерантность по отношению к нереплицирующемуся антигену, которая у интактных животных исчезает через некоторое время после возникновения, у животных, тимэктомированных при рождении, должна, напротив, сохраняться бесконечно долго. Установлено, что тимэктомия, произведенная у взрослых мышей, способствует увеличению продолжительности периода иммунологической толерантности по отношению к бычьему γ -глобулину [43].

Если тимус играет столь важную роль в утрате толерантности к чужеродным веществам, то, по-видимому, он может играть не менее существенную роль и в утрате толерантности к собственным тканям.

По-видимому, нарушение гомеостатических механизмов в тимусе делает возможной пролиферацию «запрещенного» клона клеток, иммунологически активных против собственных антигенов организма. Кроме того, вследствие соматической мутации в тимусе может непосредственно возникнуть клон аномальных клеток, что приведет к развитию явлений

аутоиммунитета. В пользу такой гипотезы свидетельствуют результаты гистологических исследований при различных аутоиммунных заболеваниях.

Все это заставляет признать, что роль тимуса в поддержании иммунологической целостности организма значительно шире, чем это предполагали до сих пор.

Возникает вопрос об общебиологическом значении трансплантационного иммунитета. Реакции этого типа наблюдаются в природе со столь неизменным постоянством, что допускают попытку их телеологического толкования. Очевидно, в течение всей жизни в организме возникают клетки, обладающие необычной функцией и аномальным антигенным составом. Для организма чрезвычайно важно избавиться от подобных клеточных клонов. Если бы дело обстояло иначе, трансплантационный иммунитет оказался бы бесцельным. Одним из примеров таких аномальных клонов, по-видимому, служат упомянутые выше запрещенные клоны лимфоцитов. Возможно, дисфункция других клеточных систем связана с образованием новых антигенных структур. В первую очередь привлекает к себе внимание внушительный ряд данных о необычном антигенном составе опухолей. При нормально функционирующей системе иммунитета отдельные возникающие в организме опухолевые клетки с незначительными антигенными изменениями были бы тотчас элиминированы. Здесь, по-видимому, существенна способность многих канцерогенных веществ заметно ослаблять систему иммунитета и одновременно повреждать тимус, в результате чего замедляется восстановление иммунологического аппарата. В таких условиях организм может приобрести толерантность к клону опухолевых клеток.

Действительно, недавно установлено, что мыши, тимэктомированные в самом раннем возрасте, восприимчивее к индукции опухолей кожи 3,4-бензпиреном, чем ложно оперированные контрольные животные: папилломы развивались у них быстрее, занимали большую площадь, реже подвергались обратному развитию и чаще малигнизировались [244]. Аналогичные результаты получены в опытах на крысах, тимэктомированных при рождении, у которых при срав-

нении с ложно оперированными животными отмечалось повышение чувствительности к опухолеродному действию вируса полиомы, а также увеличение продолжительности периода повышенной чувствительности [316].

Все это создает новый подход к пониманию условий развития опухолей. В свете очевидных фактов и рабочих гипотез о месте тимуса в механизме иммунитета и толерантности этот новый подход приобретает и практическую ценность. Выделение из тимуса гуморального фактора, опосредующего становление иммунологической компетентности, будучи прежде всего задачей общетеоретических исследований, возможно послужит когда-нибудь и целям терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ackerman G. A., Electron microscopy of the Bursa of Fabricius of the embryonic chick with particular reference to the lympho-epithelial nodules, *J. cell. Biol.*, 13, 127—146 (1962).
2. Andreassen E., Christensen S., The rate of mitotic activity in the lymphoid organs of the rat, *Anat. Rec.*, 103, 401—412 (1949).
3. Andreassen E., Ottesen J., Significance of the various lymphoid organs to the lymphocyte production in the Albino rat, *Acta path. microbiol. scand.*, 21, 25—32 (1944).
4. Andreassen E., Ottesen J., Studies on the lymphocyte production. Investigations on the nucleic acid turnover in the lymphoid organs, *Acta physiol. scand.*, 10, 258—270 (1945).
5. Archer O. K., Pierce J. C., Papermaster B. W., Good R. A., Reduced antibody response in thymectomized rabbits, *Nature, Lond.*, 195, 191—192 (1962).
6. Arnason B. G., Janković B. D., Suppression of delayed hypersensitivity reactions in rats thymectomized at birth, *Fed. Proc.*, 21 (Part 2), 274 (1962), Abstr.
7. Arnason B. G., Janković B. D., Waksman B. H., Effect of thymectomy on «delayed» hypersensitive reactions, *Nature, Lond.*, 194, 99—100 (1962).
8. Arnason B. G., de Vaux St. Cyr C., Grabar P., Immunoglobulin abnormalities of the thymectomized rat, *Nature, Lond.*, 199, 1199—1200 (1963).
9. Arnesen K., The adreno-thymic constitution and susceptibility to leukaemia in mice, *Acta path. microbiol. scand. suppl.*, 109, 1—95 (1956).
10. Arnesen K., The secretory apparatus in the thymus of mice, *Acta path. microbiol. scand.*, 43, 339—349 (1958).
11. Arnesen K., Kierulf P. B., Evidence that the secretory apparatus in the thymus of mice is not aberrant thyroid tissue, *Acta path. microbiol. scand. suppl.*, 148, 15—21 (1961).
12. Askonas B. A., White R. G., Sites of antibody production in the guinea pig. The relation between in vivo synthesis of antiovalbumin and globulin and distribution of antibody containing plasma cells, *Brit. J. exp. path.*, 37, 61—74 (1956).

13. Auerbach R., Experimental analysis of the origin of cell types in the development of the mouse thymus, *Developmental Biol.*, 3, 336—354 (1961).
14. Auerbach R., Developmental studies of mouse thymus and spleen (Symposium on organ culture), *Nat. Cancer Inst. Monogr.* 11, 23—33 (1963).
15. Auerbach R., Experimental analysis of mouse thymus and spleen morphogenesis, *Proc. of the conference on the thymus*. R. A. Good and A. Gabrielsen, eds., 1963, im Druck.
16. Axelrad A. A., van der Gaag H. C., Susceptibility to lymphoma induction by Gross' passage A virus in C3Hf/Bi mice of different ages: Relation to thymic cell multiplication and differentiation, *J. Nat. Cancer Inst.*, 28, 1065—1093 (1962).
17. Baillif R. N., Thymic involution and regeneration in albino rat, following injection of acid colloidal substances, *Amer. J. Anat.*, 84, 457—510 (1949).
18. Barnes D. W. H., Loutit J. F., Micklem H. S., «Secondary disease» of radiation chimeras: a syndrome due to lymphoid aplasia, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 99, 374—385 (1962).
19. Beard J., The source of leukocytes and the true function of the thymus, *Anat. Anz.*, 18, 550—560 and 561—573 (1900).
20. Bearn J., Le rôle de la glande surrénale foetale dans le développement du thymus foetal du lapin, *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 250, 198—199 (1960).
21. Bearn J. C., Hormonal control of the development of the thymus of the foetal rabbit, *Nature, Lond.*, 192, 875—876 (1961).
22. Berliner D. L., Keller N., Dougherty T. F., Tissue retention of cortisol and metabolites induced by ACTH. An extra-adrenal effect, *Endocrinology*, 68, 621—632 (1961).
23. Bielschowsky M., Helyer B. J., Howie J. B., Spontaneous haemolytic anaemia in mice of the NZB/BL strain, *Proc. Univ. of Otago Medical School*, 37, 9—11 (1959).
24. Bierring F., Quantitative investigations on the lymphomyeloid system in thymectomized rats; in *Haemopoiesis: cell production and its regulation*, Ciba Found. Symp. G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor, eds., p. 185—203 (Churchill, London, 1960).
25. Billingham R. E., Studies on the reaction of injected homologous lymphoid tissue cells against the host, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 73, 782—788 (1958).
26. Billingham R. E., Brent L., Quantitative studies on tissue transplantation immunity. IV. Induction of tolerance in newborn mice and studies on the phenomenon of runt disease, *Phil. Trans. roy. Soc. B*, 242, 439—477 (1959).
27. Billingham R. E., Silvers W. K., Quantitative studies on the ability of cells of different origins to induce tolerance of skin homografts and cause runt disease in neonatal mice, *J. expl. Zool.*, 146, 113—129 (1961).
28. Billingham R. E., Brent L., Medawar P. B., Quantitative studies on tissue transplantation immunity. II. The origin, strength and duration of actively and adoptively acquired immunity, *Proc. roy. Soc. B*, 143, 58—80 (1954).

29. Bjorneboe M., Gormsen H., Experimental studies on the role of the plasmacell as antibody producers, *Acta path. microbiol. scand.*, 20, 649—692 (1943).
30. Bjorneboe M., Gormsen H., Lundquist T., Further experimental studies on the role of the plasma cells as antibody producers, *J. Immunol.*, 55, 121—129 (1947).
31. Block M., The blood forming tissues and blood of the newborn opossum (*Didelphys Virginiana*). I. Normal development through about the one hundredth day of life, *Ergebn. Anat. EntwGesch* (1963) im Druck.
32. Braunsteiner H., Höfer R., Sailer S., Der Lymphocyt, *Dtsch. med. Wschr.*, 86, 721—722 (1961).
33. Burnet F. M., The immunological significance of the thymus: an extension of the clonal selection theory of immunity, *Australas. Ann. med.*, 11, 79—91 (1962).
34. Burnet F. M., Role of the thymus and related organs in immunity, *Brit. med. J.*, ii, 807—811 (1962).
35. Burnet F. M., Autoimmune diseases-experimental and clinical, *Proc. roy. Soc. Med.*, 55, 619—626 (1962).
36. Burnet F. M., Mackay I. R., Lymphoepithelial structures and autoimmune disease, *Lancet* ii, 1030—1033 (1962).
37. Calvey T. N., Wilson A., Quaternary nitrogen-bases in human thymus glands, *Brit. med. J.* ii., 464—468 (1963).
38. Carnes W. H., Kaplan H. S., Brown M. B., Hirsch B. B., Indirect induction of lymphomas in irradiated mice. III. Role of the thymic graft, *Cancer Res.*, 16, 429—433 (1956).
39. Carter T. C., Lyon M. F., Phillips R. J. S., Gene-tagged chromosome translocations in eleven stocks of mice, *J. Genet.*, 53, 154—166 (1955).
40. Castleman B., Tumors of the thymus gland, *Atlas of tumor pathology section V, Fasc. 19* (Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D. C, 1955).
41. Castleman B., Pathology of the thymus gland in myasthenia gravis, H. R. Viets and P. S. Schwab, eds. (Thomas, Springfield, 1960).
42. Chang T. S., Rheins M. S., Winter A. R., The significance of the bursa of Fabricius in antibody production in chickens. I. Age of chickens, *Poultry Sci.*, 36, 735—738 (1957).
43. Claman H. N., Talmage D. W., Thymectomy prolongation of immunological tolerance in the adult mouse, *Science*, 141, 1193—1194 (1963).
44. Clark S. L., Jr., The «hemato-thymic barrier» examined with the electron microscope, 5th Int. congress of electron microscopy (Acad. Press, New York, 1962).
45. Clark S. L., The thymus in mice of strain 129/J. studied with the electron-microscope, *Amer. J. Anat.*, 112, 1—33 (1963).
46. Cochrane C. G., Dixon F. J., Antibody production by transferred cells *Advanc. Immunol.*, 2, 206—239 (1962).
47. Cole L. J., Ellis M. E., Delayed deaths in sublethally x-rayed F₁ hybrid mice injected with parental strain spleen cells, *Science*, 128, 32—33 (1958).

48. Cole L. J., Nowell P. C., Ellis M. E., Incidence of neoplasms and other late lesions in mice protected against lethal x-ray doses by spleen homogenate, *J. nat. Cancer Inst.*, 17, 435—445 (1956).
49. Comsa J., Conséquences de la thymectomie totale chez le cobaye mâle, *C. R. Soc. Biol.*, 127, 903—905 (1938).
50. Comsa J., Influence du thymus dans l'action de la thyroxine sur l'image leucocytaire du cobaye, *Le Sang.*, 27, 838—840 (1956).
51. Comsa J., Consequences of thymectomy upon the leucopoiesis in guinea pigs, *Acta endocrin.*, 26, 361—365 (1957).
52. Congdon C. C., Duba D. B., Prevention of bone marrow heterografting. Use of isologous thymus in lethally irradiated mice, *A. M. A. Arch. Path.*, 71, 311—323 (1961).
53. Coons A. H., Leduc E. H., Connolly J. M., Studies on antibody production I. A method for the histochemical demonstration of specific antibody and its application to a study of the hyperimmune rabbit, *J. exp. Med.*, 102, 49—60 (1955).
54. Cottier H., Zur Histopathologie des Antikörpermangelsyndroms, *Schweiz. med. Wschr.*, 88, 82—86 (1958).
55. Cronkite E. P., Bond V. P., Fliedner T. M., Killman S. A., The use of tritiated thymidine in the study of haemopoietic cell proliferation; in *Haemopoiesis: Cell production and its regulation*, Ciba Found. Symp. G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor, eds. (Churchill, London, pp. 70—98, 1960).
56. Dalmaso A. P., Martinez C., Good R. A., Failure of spleen cells from thymectomized mice to induce graft vs. host reactions, *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, 110, 205—208 (1962).
57. Danchkoff V., The differentiation of cells as a criterion for cell identification, considered in relation to the small cortical cells of the thymus, *J. exp. Med.*, 24, 87—106 (1916).
58. Davies A. J. S., Unpubliziertes Material (1963).
59. Davis L. A., McCreadie S. R., The enlarged thymus gland in leukaemia in childhood, *Amer. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med.*, 88, 924—927 (1962).
60. Davis J. H., Kuhn L. R., Shaffer J. R., Amspacher W. H., Involution of thymus following severe burn, *U. S. A. Armed Forces med. J.*, 5, 545—548 (1954).
61. Dawe C. J., Law L. W., Dunn T. B., Studies of parotid-tumor agent in cultures of leukemic tissues in mice, *J. nat. Cancer Inst.*, 23, 717—797 (1959).
62. DeLanney L. E., Ebert J. D., On the chick spleen: origins; patterns of normal development and experimental modification; in *Contributions to Embryology* (Carnegie Inst. Wash. Publ. 621), 37, 57—85 (1962).
63. Denney D., Rose R. L., Myasthenia gravis followed by systemic lupus erythematosus: a case report, *Neurology*, 11, 710 (1961).
64. Dixon F. J., Weigle W. O., Roberts J. C., Jr., Comparison of antibody responses associated with the transfer of rabbit lymph node, peritoneal exudate, and thymus cells, *J. Immunol.*, 78, 56—62 (1957).

65. Doell R. G., Carnes W. H., Urethan induction of thymic lymphoma in C57BL mice, *Nature, Lond.* 194, 588—589 (1962).
66. Dougherty J. H., Dougherty T. F., Acute effect of 4-amino pteroylglutamic acid on blood lymphocytes and lymphatic tissue of intact and adrenalectomized mice, *J. Lab. clin. Med.*, 35, 271—279 (1950).
67. Dougherty T. F., Effect of hormones on lymphatic tissue, *Physiol. Rev.*, 32, 379—401 (1952).
68. Dougherty T. F., Lymphocyte-karyorrheotic effects of adrenocortical steroids; in the lymphocyte and lymphocytic tissue, J. W. Rebuck, ed., chapter 9, p. 112 (Noeber, New York, 1960).
69. Dougherty T. F., Schneebeli G. S., The use of steroids as anti-inflammatory agents, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 61, 328—346 (1955).
70. Dougherty T. F., White A., Effects of adrenotrophic hormone on blood elements, adrenal cholesterol and lymphoid tissues. Effects of non-specific stimuli on lymphoid-tissue mediated by adrenal cortex; in *Metabolic aspects of convalescence*, Transact. 6th conf. (Macy, New York, 1944).
71. Dougherty T. F., White A., Functional alterations in lymphoid tissue induced by adrenal cortical secretion, *Amer. J. Anat.*, 77, 81—116 (1945).
72. Dougherty T. F., White A., Pituitary-adrenal cortical control of lymphocyte structure and function as revealed by experimental x-radiation, *Endocrinology*, 39, 370—385 (1946).
73. Dougherty T. F., White A., An evaluation of alterations produced in lymphoid tissue by pituitary-adrenal cortical secretion, *J. Lab. clin. Med.*, 32, 584—606 (1947).
74. Dougherty T. F., Berliner M. L., Berliner D. L., Hormonal influence on lymphocyte differentiation from RES cells, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 88, 78—82 (1960).
75. Dougherty T. F., Berliner M. L., Berliner D. L., 11- β -hydroxy dehydrogenase system activity in thymi of mice following prolonged cortisol treatment, *Endocrinology*, 66, 550—558 (1960).
76. Dougherty T. F., Berliner M. L., Berliner D. L., Hormonal control of lymphocyte production and destruction, *Progr. Hemat.* III, 155—169 (1962).
77. Dresser D. W., Specific inhibition of antibody production. II. Paralysis induced in adult mice by small quantities of protein antigen, *Immunology, Lond.*, 5, 378—388 (1962).
78. Dudgeon L. S., Russel A. E., Experiments on the grafting of the thymus gland in animals, *Trans. Path. Soc. (London)*, 56, 238—250 (1905).
79. Dunlap C. E., Effects of radiation on the blood and the hemopoietic tissues, including the spleen, the thymus and the lymph nodes, *Arch. Path.*, 34, 562—608 (1942).
80. Dunn T. B., Moloney J. B., Green A. W., Arnold B., Pathogenesis of a virus-induced leukemia in mice, *J. nat. Cancer Inst.*, 26, 189—221 (1961).
81. Duplan J. F., Foschi G. V., Manson L. A., The lymphocytosis stimulating factor (L. S. F.), *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 110, 426—429 (1962).

82. Dustin A. P., Recherches d'histologie normale et expérimentale sur le thymus des amphibiens anoures. Ire partie: structure normale, variations saisonnières, variations expérimentales, Arch. Biol. (Paris), 28, 1—110 (1913).
83. Ernström U., Gyllenstein L., The histologic picture in thyroxin-induced lymphatic hyperplasia, Acta path. microbiol. scand., 47, 243—255 (1959).
84. Everett N. B., Diskussionsbemerkung in Proc. of the conference on the thymus, R. A. Good and A. Gabrielsen, eds. (1963) im Druck.
85. Fachet J., Stark E., Palkovits M., Der Einfluß der Thymektomie auf die Leberregeneration nach partieller Hepatektomie, Z. Zellforsch., 60, 609—614 (1963).
86. Fagraeus A., Antibody production in relation to the development of plasmacells, Acta med. scand., 130, suppl., 204, 3—122 (1948).
87. Fagraeus A., Gormsen H., Effect of colchicine on circulating antibody, antibody producing tissues and blood cells in the rat, Acta path. microbiol. scand., 33, 421—432 (1953).
88. Fichtelius K. E., On the destination of thymus lymphocytes; in Haemopoiesis: Cell production and its regulation, Ciba Found. Symp. G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor, eds., pp. 204—236 (Churchill, London, 1960).
89. Fichtelius K. E., Laurell G., Philipsson L., The influence of thymectomy on antibody formation, Acta path. microbiol. scand., 51, 81—86 (1961).
90. Fisher E. R., Pathology of the thymus and its relationship to human disease. Proc. of the conference on the thymus, R. A. Good and A. Gabrielsen, eds. (1963) im Druck.
91. Fishman M., Adler F. L., Antibody formation initiated in vitro. II. Antibody synthesis in x-irradiated recipients of diffusion chambers containing nucleic acid derived from macrophages incubated with antigen, J. exp. Med., 117, 595—602 (1963).
92. Ford C. E., Micklem H. S., The thymus lymph-nodes in radiation chimaeras, Lancet, i, 359—362 (1963).
93. Frank J. A., Kumagai L. F., Dougherty T. F., Studies on the rates of involution and reconstitution of lymphatic tissue, Endocrinology, 52, 656—668 (1953).
94. Freycon F., Jenne M., Larbre F., et Germain D., La lymphocytophtisie essentielle Aplasie lymphoplasmocytaire de nourrisson avec alymphocytose et hypogammaglobulinémie. Rev. franç. Et. clin. biol., 6, 817—824 (1961).
95. Funkhouser J. W., Thymoma associated with myocarditis and the L. E. cell phenomenon, Report of a case, New Engl. J. Med., 264, 34—36 (1961).
96. Furth J., Prolongation of life with prevention of leukemia by thymectomy in mice, J. Geront., 1, 46—52 (1946).
97. Gafni J., Michaeli D., Heller H., Idiopathic acquired agammaglobulinemia associated with thymoma. Report of two cases and review of the literature, New Engl. J. Med., 263, 536—541 (1960).

98. Gardner W. U., Influence of estrogenic hormones on abnormal growth. *Occas. Publ. Amer. Assoc. Advanc. Sci.*, 4, 67—75 (1937).
99. Gardner W. U., Dougherty T. F., Williams W. L., Lymphoid tumors in mice receiving steroid hormones, *Cancer Res.*, 4, 73—87 (1944).
100. Gengozian N., Urso I. S., Congdon C. C., Conger A. D., Makinodan T., Thymus specificity in lethally irradiated mice treated with rat bone marrow, *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 96, 714—720 (1957).
101. Glick B., Chang T. S., Jaap R. G., The bursa of Fabricius and antibody production, *Poultry Sci.*, 35, 224—225 (1956).
102. Globerson A., Fiore-Donati L., Feldman M., On the role of the thymus in recovery of immunological reactivity following x-irradiation, *Exp. Cell. Res.*, 28, 455—457 (1962).
103. Good R. A., Varco R. L., Clinical and experimental study of agammaglobulinemia, *J. Lancet*, 75, 245—271 (1955).
104. Gordon H. A., Morphological and physiological characterization of germfree life, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 78, 208—220 (1959).
105. Gorer P. A., Boyse E. A., Pathological changes in F₁-hybrid mice following transplantation of spleen cells from donors of the parental strains, *Immunology. Lond.*, 2, 182—193 (1959).
106. Gottesman J. M., Jaffe H. L., Studies on the histogenesis of autoplasmic thymus transplantations, *J. exp. Med.*, 43, 403—413 (1926).
107. Gowans J. L., The recirculation of lymphocytes from blood to lymph in the rat, *J. Physiol. Lond.*, 143, 84—85 (1958) abstr.
108. Gowans J. L., The transfusion of lymphocytes in experimental animals; in the kinetics of cellular proliferation, F. R. Stohlman, Jr., ed., pp. 64—68 (Grune and Stratton, New York, 1959).
109. Gowans J. L., Diskussionsbemerkung in Biological activity of the leucocyte. Ciba Found. Study Group No 10, G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor, eds., pp. 107—109 (Churchill, London, 1961).
110. Gowans J. L., Gesner B. M., McGregor D. D., The immunological activity of lymphocytes; in Biological activity of the leucocyte. Ciba Found. Study Group No 10, G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor, eds., pp. 32—44 (Churchill, London, 1961).
111. Gowans J. L., McGregor D. D., Cowen D. M., Ford C. E., Initiation of immune responses by small lymphocytes, *Nature, Lond.*, 196, 651—655 (1962).
112. Gräsbeck R., Nordman C., de la Chapelle A., Mitogenic action of antileucocyte immune serum on peripheral leucocytes in vitro, *Lancet ii*, 385—386 (1963).
113. Grégoire C., Contributions experimentales à l'étude du thymus des mammifères, *Arch. int. Med. exp.*, 7, 513—629 (1932).

114. Grégoire C., Duchâteau G., A study on lympho-epithelial symbiosis in thymus. Reactions of the lymphatic tissue to extracts and to implants of epithelial components of thymus, *Arch. Biol. Liège*, 67, 269—296 (1956).
115. Grob D., Myasthenia gravis. A review of pathogenesis and treatment, *Arch. int. Med.*, 108, 615—638 (1961).
116. Gross L., «Spontaneous» leukemia developing in C3H-mice following inoculation, in infancy, with Ak-leukemic extracts, or Ak-embryos, *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 76, 27—32 (1951).
117. Gross L., Attempt to recover filtrable agent from x-ray induced leukemia in C3H and C57BL mice, *Proc. amer. Ass. Cancer Res.*, 2, 209 (1957).
118. Gross L., Serial cell-free passage of a radiation-activated mouse leukemia agent, *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 100, 102—105 (1959).
119. Gross L., Effect of thymectomy on development of leukemia in C3H mice inoculated with leukemic «Passage» virus, *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 100, 325—328 (1959).
120. Gross L., Development of myeloid (chloro-) leukemia in thymectomized C3H mice following inoculation of lymphatic leukemia virus, *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 103, 509—514 (1960).
121. Hamilton L. D., Control and functions of the lymphocytes, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 73, 39—46 (1958).
122. Hammar J. A., The new views as to the morphology of the thymus gland and their bearing on the problem of the function of the thymus, *Endocrinology*, 5, 543—573 (1921).
123. Hammar J. A., Experimentelle Untersuchung über die Rolle der Thymus bei der Immunisierung, *Z. mikr.-anat. Forsch.*, 44, 425—450 (1938).
124. Harris J. E., Ford C. E., The role of the thymus, migration of cells from thymic grafts to lymph-nodes in mice, *Lancet*, i, 389—390 (1963).
125. Harris P. F., Changes in thymus and lymph-node activity, and alterations in bone marrow lymphocyte levels during recovery of the guinea pig from whole body gamma irradiation, *Brit. J. exp. Path.*, 39, 557—573 (1958).
126. Harris S., Harris T. N., Studies on transfer of lymph node cells; effects of variation in interval between injection of antigen into donor and collection of its lymph node cells, *J. exp. Med.*, 100, 269—287 (1954).
127. Harris T. N., Rhoads J., Stokes J. A., A study of the role of the thymus and spleen in the formation of antibodies in the rabbit, *J. Immunol.*, 58, 27—32 (1948).
128. Havard C. W., Bodley Scott R., Thymic tumor and erythroblastic aplasia. Report of three cases and a review of the syndrome, *Brit. J. Haemat.*, 6, 178—190 (1960).
129. Heineke H., Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe, *Mitt. Grenzgeb. Med. Chir.*, 14, 21—94 (1905).
130. Herranen A., Brunkhorst W. K., Effect of irradiation and cortisol on thymus fraction, *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 111, 645—648 (1962).

131. Hildemann W. H., Immunogenetic studies of amphibians and reptiles, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 97, 139—152 (1961).
132. Hildemann W. H., Haas R., Homotransplantation immunity and tolerance in the bullfrog., *J. Immunol.*, 83, 478—485 (1959).
133. Hirsch B. B., Brown M. B., Nagareda C. S., Kaplan H. S., Comparative activity of isologous versus homologous or heterologous mouse bone marrow in promoting regeneration of the irradiated mouse thymus, *Radiat. Res.*, 5, 52—57 (1956).
134. Hitzig W. H., Willi H., Hereditäre lymphoplasmocytäre Dysgenese («Alymphocytose mit Agammaglobulinaemie»), *Schweiz. med. Wschr.*, 52, 1625—1633 (1961).
135. Hitzig W. N., Biro Z., Bosch H., Huser H. J., Agammaglobulinämie und Alymphocytose mit Schwund des lymphatischen Gewebes, *Helv. paedial. Acta*, 13, 551—585 (1958).
136. Hofman L., Stanković V., Allegretti N., The effect of total body irradiation on the thymus and the number of its cells, *Radiat. Res.*, 15, 30—38 (1961).
137. Holmes M. C., Burnet F. M., Thymus lesions in an autoimmune disease of mice, *Nature, Lond.*, 194, 146 (1962).
138. Holmes M. C., Gorrie J., Burnett F. M., Transmission by splenic cells of an autoimmune disease occurring spontaneously in mice, *Lancet*, ii, 638—639 (1961).
139. Humphrey J. H., Parrott D. M. V., East J., Studies on globulin and antibody production in mice thymectomized at birth, *J. Immunol.* (1964) im Druck.
140. Ito Y., Weinstein F. B., A factor in the serum of irradiated rats stimulating lymphoid tissue mitoses, *J. nat. Cancer Inst.*, 29, 229—237 (1962).
141. Janković B. D., Waksman B. H., Arnason B. G., Role of the thymus in immune reactions in rats. I. The immunologic response to bovine serum albumin (antibody formation, Arthus reactivity, and delayed hypersensitivity) in rats thymectomized or splenectomized at various times after birth, *J. exp. Med.*, 116, 159—176 (1962).
142. Johnson A., Studien über die Thymusinvolution. Die akzidentelle Involution bei Hunger, *Arch. mikr. Anat.*, 73, 390—443 (1909).
143. Kallman R. F., Kohn H. I., The reaction of the mouse thymus to x-rays measured by changes in organ weight., *Radiat. Res.*, 2, 280—293 (1955).
144. Kalmutz S. E., Antibody production in the opossum embryo, *Nature, Lond.*, 193, 851—853 (1962).
145. Kaplan H. S., Observations on radiation-induced lymphoid tumors of mice, *Cancer Res.*, 7, 141—147 (1947).
146. Kaplan H. S., Comparative susceptibility of the lymphoid tissues of strain C57 Black mice to the induction of lymphoid tumors by irradiation, *J. nat. Cancer Inst.*, 8, 191—197 (1948).
147. Kaplan H. S., Preliminary studies on the effectiveness of local irradiation in the induction of lymphoid tumors in mice, *J. nat. Cancer Inst.*, 10, 267—270 (1949).

148. Kaplan H. S., Local irradiation and the induction of lymphoid tumors in mice, *Cancer Res.*, 9, 621 (1949) abstr.
149. Kaplan H. S., Influence of thymectomy, splenectomy and gonadectomy on incidence of radiation-induced lymphoid tumors in strain C57BL mice, *J. nat. Cancer Inst.*, 11, 83—90 (1950).
150. Kaplan H. S., Experimental alteration of host response to an occult tumor virus: induction of thymic lymphosarcomas in x-irradiated mice, *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, No 4, 141—150 (1960).
151. Kaplan H. S., Brown M. B., Further observations on inhibition of lymphoid tumor development by shielding and partial body irradiation of mice, *J. nat. Cancer Inst.*, 12, 427—436 (1951).
152. Kaplan H. S., Brown M. B., Effect of peripheral shielding on lymphoid tissue response of irradiation in C57 Black mice, *Science*, 116, 195—196 (1952).
153. Kaplan H. S., Protection against radiation-induced lymphoma development by shielding and partial body irradiation of mice, *Cancer Res.*, 12, 441—444 (1952).
154. Kaplan H. S., Brown M. B., Development of lymphoid tumors in nonirradiated thymic grafts in thymectomized irradiated mice, *Science*, 119, 439—440 (1954).
155. Kaplan H. S., Brown M. B., Radiation injury and regeneration in lymphoid tissues; in *The leukemias, etiology, pathophysiology and treatment*. Henry Ford Hospital Int. Symp. J. W. Rebuck, F. H. Bethell and R. W. Monto eds., part III, chapter 9, pp. 163—175 (Acad. Press, New York, 1957).
156. Kaplan H. S., Rosston B. H., Studies on a wasting disease induced in F₁ hybrid mice injected with parental strain lymphoid cells. *Stanford med. Bull.*, 17, 77—92 (1959).
157. Kaplan H. S., Marder S. N., Brown M. B., Adrenal cortical function and radiation-induced lymphoid tumors of mice, *Cancer Res.*, 11, 629—633 (1951).
158. Kaplan H. S., Brown M. B., Paul J., Influence of postirradiation thymectomy and of thymic implants on lymphoid tumor incidence in C57BL mice, *Cancer Res.*, 13, 677—680 (1953).
159. Kaplan H. S., Brown M. B., Paul J., Influence of bone-marrow-injections on involution and neoplasia of mouse thymus after systemic irradiation, *J. nat. Cancer Inst.*, 14, 303—316 (1953).
160. Kaplan H. S., Hirsch B. B., Brown M. B., Nagareda C. S., Transplantation behavior of regenerated thymic tissue from irradiated hybrid mice injected with parental bone marrow cells, *Radial. Res.*, 7, 325 (1957) Abstr.
161. Kaplan H. S., Nagareda C. S., Rosston B. B., Brown M. B., Comparative activity of isologous versus homologous mouse bone marrow on lymphoid tumor production following irradiation, *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 98, 384—387 (1958).
162. Karnofsky D. A., Graef I., Smith H. W., Studies on the mechanism of production of systemic injury by di- β -chloroethylmethylaniline hydrochloride, *Fed. Proc.*, 5, 224 (1946).

163. Kawamoto S., Ida N., Kirschbaum A., Taylor H. G., Urethan and leukemogenesis in mice, *Cancer Res.*, 18, 725—729 (1958).
164. Kay H. E. M., Playfair J. H. L., Wollendale M., Hopper P. K., Development of the thymus in the human foetus and its relation to immunological potential, *Nature, Lond.*, 196, 238—240 (1962).
165. Kindred J. E., A quantitative study of the hemopoietic organs of young albino rats, *Amer. J. Anat.*, 67, 99—149 (1940).
166. Kindred J. E., A quantitative study of the hemopoietic organs of young adult albino rats, *Amer. J. Anat.*, 71, 207—243 (1942).
167. Kindred J. E., Histologic changes occurring in hemopoietic organs of albino rats after single injections of 2-chloroethyl vesicants; quantitative study, *Arch. Path.*, 43, 253—295 (1947).
168. Klose H., Weitere Fortschritte in der Erkenntnis und Behandlung der Thymusstenose, *Straßb. med. Ztg.*, 7, 233—236 (1910).
169. Klose H., Vogt H., Klinik und Biologie der Thymusdrüse, *Beitr. Z. Klin. Chir.*, 69, 1—200 (1912).
170. Kumagai L. F., Dougherty T. F., The lymphocytotic response as an indicator of relative adrenocortical insufficiency, *Endocrinology*, 55, 90—99 (1954).
171. Lacassagne A., Sarcomes lymphoïdes apparus chez des souris longuement traitées par des hormones oestrogènes, *C. R. Soc. Biol.*, 126, 193—195 (1937).
172. Lajtha L. G., Diskussionsbemerkung zu Fichtelius K. E., On the destination of thymus lymphocytes; in *Haemopoiesis: Cell production and its regulation*, Ciba Found. Symp. G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor, eds., pp. 204—236 (Churchill, London, 1960).
173. Lambie A. T., Burrows A., Sommers S. C., Clinico-pathologic conference; refractory anemia, agammaglobulinemia and mediastinal tumor, *Amer. J. clin. Path.*, 27, 444—452 (1957).
174. Langevoort H. L., The histophysiology of the antibody response. I. Histogenesis of the plasma cell reaction in rabbit spleen, *Lab. Invest.*, 12, 106—118 (1963).
175. Langevoort H. L., Keuning F. J., Meer J., Nieuwenhuis P., Oudendijk P., Histogenesis of the plasma-cellular reaction in the spleen during primary antibody response in normal and sublethally x-irradiated rabbits, *Proc. Acad. Sci. Amst. Series C*, 64, 397—404 (1961).
176. Larsson O., Thymoma and systemic lupus erythematosus in the same patient, *Lancet* ii, 665—666 (1963).
177. Latarjet R., Duplan J. F., Experiment and discussion on leukaemogenesis by cell-free extracts of radiation-induced leukaemia in mice, *Int. J. Radiat. Biol.*, 5, 339—344 (1962).
178. La Via M. F., Rowlands D. T., Jr., Block M., Antibody formation in embryos, *Science*, 140, 1219—1220 (1963).
179. Law L. W., Effect of gonadectomy and adrenalectomy on the appearance and incidence of spontaneous lymphoid leukaemia in C58 mice, *J. nat. Cancer Inst.*, 8, 157—159 (1947).

180. Law L. W., Increase in incidence of leukemia in hybrid mice bearing thymic transplants from a high leukemic strain, *J. nat. Cancer Inst.*, 12, 789—805 (1952).
181. Law L. W., Miller J. H., Observations on the effect of thymectomy on spontaneous leukemia in mice of the high-leukemic strains RIL and C58, *J. nat. Cancer Inst.*, 11, 253—262 (1950).
182. Law L. W., Miller J. H., The influence of thymectomy on the incidence of carcinogen-induced leukemia in strain DBA mice, *J. nat. Cancer Inst.*, 11, 425—437 (1950).
183. Leblond C. P., Sainte-Marie G., Models for lymphocyte and plasmocyte formation, in *Haemopoiesis: Cell production and its regulation*. Ciba Found. Symp. G. E. W. Wolsstenholme and M. O'Connor, eds., pp. 152—184 (Churchill, London, 1960).
184. Leblond C. P., Segal G., Differentiation between the direct and indirect effects of Roentgen rays upon the organs of normal and adrenalectomized rats, *Amer. J. Roentgenol.*, 47, 302—306 (1942).
185. Levey R. H., Trainin N., Law L. W., Evidence for function of thymic tissue in diffusion chambers implanted in neonatally thymectomized mice. Preliminary report, *J. nat. Cancer Inst.*, 31, 199—217 (1963).
186. Levinthal J. D., Buffett R. F., Furth J., Prevention of viral lymphoid leukemia of mice by thymectomy, *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 100, 610—614 (1959).
187. Levinthal J. D., Buffett R. F., Furth J., Pathogenesis of mouse viral leukemia, *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 106, 455—459 (1961).
188. Lieberman M., Kaplan H. S., Leukemogenic activity of filtrates from radiation-induced lymphoid tumors of mice, *Science*, 130, 387—388 (1959).
189. Lorenz E., Congdon C. C., Uphoff D. E., Prevention of irradiation induced lymphoid tumors in C57 Black mice by spleen protection, *J. nat. Cancer Inst.*, 14, 291—299 (1953).
190. Loutit J. F., in *Advances in Radiobiology*. G. C. de Hevesy, A. G. Forssberg and J. D. Abbat, eds., p. 388 (Oliver and Boyd, London, 1957).
191. Loutit J. F., Immunological and trophic functions of lymphocytes, *Lancet*, ii, 1106—1108 (1962).
192. Loutit J. F., Irradiation of mice and men. p. 61 (The University of Chicago Press, Chicago and London, 1962).
193. Lycette R. R., Pearmain G. E., Further observations on antigeninduced mitosis, *Lancet*, ii, 386 (1963).
194. Mackay I. R., Burnet F. M., Autoimmune disease. Pathogenesis, chemistry and therapy (Thomas, Springfield, 1963).
195. Mackay I. R., Gail P., Thymic «germinal» centres and plasma cells in systemic lupus erythematosus, *Lancet*, ii, 667 (1963).
196. MacLean L. D., Zak S. J., Varco R. L., Good R. A., The role of the thymus in antibody production: An experimental study of the immune response in thymectomized rabbits, *Transplant. Bull.*, 4, 21—22 (1957).

197. Mäkelä O., Nossal G. J. V., Accelerated breakdown of immunological tolerance following whole body irradiation, *J. Immunol.*, 88, 613—620 (1962).
198. Manning M. J., The weight of lymphoid organs and their response to ACTH following thymectomy in the rat, *J. Endocrinology*, 19, 143—149 (1959).
199. Maor D., Alexander P., Concerning the mechanism of the increased RNase activity in lymphatic cells following whole-body irradiation, *Int. J. Radiat. Biol.*, 6, 93—103 (1963).
200. Marine D., in *Special cytology*. E. V. Cowdry, ed., vol. 2, p. 841 (Hoeber, New York, 1932).
201. Marshall A. H. E., White R. G., The immunological reactivity of the thymus, *Brit. J. exp. Path.*, 42, 379—385 (1961).
202. Martin C. M., Gordon R. S., Jr., McCullough N. B., Acquired hypogammaglobulinemia in adult; report of a case with clinical and experimental studies, *New Engl. J. Med.*, 254, 449—456 (1956).
203. Martinez C., Kersey J., Papermaster B. W., Good R. A., Skin homograft survival in thymectomized mice, *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 109, 193—196 (1962).
204. Maurer E. W., Schilddrüse und Thymus der Teleostier, *Morph. Jb.*, 11, 129—175 (1886).
205. Максимов А. А., Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. 2. Über die Histogenese der Thymus bei Säugetieren, *Arch. mikr. Anat.*, 74, 525—621 (1909).
206. Максимов А. А., Bloom W., A textbook of histology. 7th ed. (Saunders, Philadelphia, 1957).
207. McEachern D., Parnell J. L., Relationship of hyperthyroidism to myasthenia gravis, *J. Clin. Endocrin.*, 8, 842—850 (1948).
208. McEndy D. P., Boon M. C., Furth J., On the role of the thymus, spleen and gonads in the development of leukemia in a high leukemic stock of mice, *Cancer Res.*, 4, 377—383 (1944).
209. Medawar P. B., The behavior and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits (report to War Wounds Committee of Medical Research Council), *J. Anat.*, 78, 176—199 (1944).
210. Metcalf D., The thymic origin of the plasma lymphocytosis stimulating factor, *Brit. J. Cancer*, 10, 442—457 (1956).
211. Metcalf D., The thymus lymphocytosis stimulating factor, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 73, 113—119 (1958).
212. Metcalf D., The thymic lymphocytosis stimulating factor and its relation to lymphatic leukemia, *Canad. Cancer conf.*, 3, 351—366 (1959).
213. Metcalf D., The effect of thymectomy on the lymphoid tissues of the mouse, *Brit. J. Haematol.*, 6, 324—333 (1960).
214. Metcalf D., Adrenal cortical function in high and low-leukemia strains of mice, *Cancer Res.*, 20, 1347—1353 (1960).
215. Metcalf D., Reticular tumours in mice subjected to prolonged antigenic stimulation, *Brit. J. Cancer*, 15, 769—779 (1961).

216. Metcalf D., Leukemogenesis in AKR mice; in Tumour viruses of murine origin. Ciba Found. Symp. G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor, eds., pp. 233—261 (Churchill, London, 1962).
217. Metcalf D., The thymus and lymphopoiesis, Proc. of the conference on the thymus. R. A. Good and A. Gabrielsen, eds. (1963) im Druck.
218. Metcalf D., Ishidate M., Jr., Periodic-Acid-Schiff-positive giant cells in the mouse thymus cortex, *Nature, Lond.*, 191, 305 (1961).
219. Metcalf D., Ishidate M., Jr., PAS positive reticulum cells in the thymus cortex of high and low leukemia strains of mice, *Austr. J. exp. Biol. med. Sci.*, 40, 57—72 (1962).
220. Metcalf D., Nakamura K., Transplantation bioassay on thymuses from preleukemic AKR mice for the presence of leukaemic cells, *Brit. J. Cancer*, 15, 316—321 (1961).
221. Metcalf D., Nakamura K., Lymphocyte production and differentiation in the preleukemic mouse thymus; in *The morphological precursors of cancer*, L. Severi, ed., pp. 269—278 (Perugia Univ. Press, 1962).
222. Metcalf D., Sparrow N., Nakamura K., Ishidate M., The behaviour of thymus grafts in high and low leukaemia strains of mice, *Austr. J. exp. Biol. med. Sci.*, 39, 441—454 (1961).
223. Meyer R. K., Aspinall R. L., Effect of steroidal burs-ectomy and surgical thymectomy on the skin homograft reaction in chickens, Proc. of the conference on the thymus, R. A. Good and A. Gabrielsen, eds. (1963) im Druck.
224. Meyer R. K., Rao M. A., Aspinall R. L., Inhibition of the development of the bursa of Fabricius in the embryos of the common fowl by 19-nortestosterone. *Endocrinology*, 64, 890—897 (1959).
225. Micklem H. S., Ford C. E., Proliferation of injected lymph-node and thymus cells in lethally irradiated mice, *Transplant. Bull.*, 26, 436—441 (1960).
226. Miller J. F. A. P., Role of the thymus in murine leukaemia, *Nature, Lond.*, 183, 1069 (1959).
227. Miller J. F. A. P., Fate of subcutaneous thymus grafts in thymectomized mice inoculated with leukaemic filtrate, *Nature, Lond.*, 184, 1809—1810 (1959).
228. Miller J. F. A. P., Studies on mouse leukaemia. The role of the thymus in leukaemogenesis by cell-free leukaemic filtrates, *Brit. J. Cancer*, 14, 93—98 (1960).
229. Miller J. F. A. P., Studies on mouse leukaemia. The fate of thymus homografts in immunologically tolerant mice, *Brit. J. Cancer*, 14, 244—255 (1960).
230. Miller J. F. A. P., Immunological function of the thymus, *Lancet*, ii, 748—749 (1961).
231. Miller J. F. A. P., Etiology and pathogenesis of mouse leukaemia, *Advanc. Cancer Res.*, 6, 291—368 (1961).
232. Miller J. F. A. P., Role of the thymus in virus-induced leukaemia; in Tumour viruses of murine origin. Ciba Found. Symp. G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor, eds., pp. 262—283 (Churchill, London, 1962).

233. Miller J. F. A. P., Role of the thymus in transplantation tolerance and immunity in transplantation. Ciba Found. Symp. G. E. W. Wolstenholme and M. P. Cameron, eds., pp. 384—403 (Churchill, London, 1962).
234. Miller J. F. A. P., Role of the thymus in transplantation immunity, Ann. N. Y. Acad. Sci., 99, 340—354 (1962).
235. Miller J. F. A. P., Effect of neonatal thymectomy on the immunological responsiveness of the mouse, Proc. roy. Soc. B 156, 415—428 (1962).
236. Miller J. F. A. P., Immunological significance of the thymus of the adult mouse, Nature, Lond., 195, 1318—1319 (1962).
237. Miller J. F. A. P., Immunity and the thymus, Lancet i, 43—45 (1963).
238. Miller J. F. A. P., Tolerance in the thymectomized animal. Colloque sur la tolérance acquise et la tolérance naturelle à l'égard de substances antigéniques définies, C. N. R. S. Symp. (Paris), 47—73 (1963).
239. Miller J. F. A. P., Effect of thymic ablation and replacement, Proc. of the conference on the thymus. R. A. Good and A. Gabrielsen, eds. (1963).
240. Miller J. F. A. P., Howard J. G., Unpubliziertes Material (1963).
241. Miller J. F. A. P., Osoba D., in The nature and origin of the immunologically competent cell. Ciba Found. Study Group № 10 (1963).
242. Miller J. F. A. P., Marshall A. H. E., White R. G., The immunological significance of the thymus, Advanc. Immunol., 2, 111—162 (1962).
243. Miller J. F. A. P., Doak S. M. A., Gross A. M., Role of the thymus in the recovery of the immune mechanism in the irradiated adult mouse, Proc. Soc. exp. Biol. N. Y., 112, 785—793 (1963).
244. Miller J. F. A. P., Grant G. A., Roe F. J. C., Effect of thymectomy on the induction of skin tumours by 3,4-Benzopyrene, Nature, Lond., 199, 920—922 (1963).
245. Miyakawa M., The lymphatic system of germfree guinea-pigs, Ann. N. Y. Acad. Sci., 78, 221—236 (1959).
246. Moloney J. B., Biological studies on a lymphoid leukaemia virus extracted from sarcoma 37. I. Origin and introductory investigations, J. Nat. Cancer Inst., 24, 933—951 (1960).
247. Mueller A. P., Wolfe H. R., Meyer R. K., Precipitin production in chickens. XXI. Antibody production in bursctomized chickens and in chickens injected with 19-nortestosterone on the 5th day of incubation. J. Immunol., 85, 172—179 (1960).
248. Mueller A. P., Wolfe H. R., Meyer R. K., Aspinall R. L., Further studies on the role of the bursa of Fabricius in antibody production, J. Immunol., 88, 354—360 (1962).
249. Nakamoto A., The influence of the thymus on the blood picture, especially on lymphocytes. I. Effects of thymectomy on the peripheral blood and lymphnodes, Acta Haemat. jap., 20, 179—187 (1957).

250. Nakamoto A., The influence of the thymus on the blood picture, especially on lymphocytes. II. Influence of thymus extract on peripheral blood lymphocytes, *Acta haematol. jap.*, 20, 187—199 (1957).
251. Nakamura K., Metcalf D., Quantitative cytological studies on thymic lymphoid cells in normal, preleukaemic and leukaemic mice, *Brit. J. Cancer*, 15, 306—315 (1961).
252. Nastuk W. L., Plescia O. J., Osserman K. E., Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis, *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 105, 177—184 (1960).
253. Neil A. C., Dixon F. J., Immunohistochemical detection of antibody in celltransfer studies, *A. M. A. Arch. Path.*, 67, 643—649 (1959).
254. Nisbet N. W., Heslop B. F., Runt disease, *Brit. med. J.*, i, 129—135 and 206—213 (1962).
255. Norris E. H., Thymoma and thymic hyperplasia in myasthenia gravis with observations on general pathology, *Am. J. Cancer*, 27, 421—433 (1936).
256. Nossal G. J. V., Antibody production by single cells. III. The histology of antibody production, *Brit. J. exp. Path.*, 40, 301—311 (1959).
257. Nossal G. J. V., Mäkelä O., Autoradiographic studies on the immune response, *J. exp. Med.*, 115, 209—230 (1962).
258. Nusbaum J., Prymak J., Zur Entwicklungsgeschichte der lymphoiden Elemente der Thymus bei den Knochenfischen, *Anat. Anz.*, 19, 6—19 (1901).
259. Osoba D., Miller J. F. A. P., Evidence for a humoral thymus factor responsible for the maturation of immunological faculty, *Nature, Lond.*, 199, 653—654 (1963).
260. Osoba D., Miller J. F. A. P., The lymphoid tissues and immune responses of neonatally thymectomized mice bearing thymus tissue in millipore diffusion chambers, *J. exp. Med.*, (1964).
261. Papermaster B. W., Significance of the thymus in the evolution of the lymphoid tissue and acquired immunity, *Proc. of the conference on the thymus*. R. A. Good and A. Gabrielsen, eds. (1963).
262. Papermaster B. W., Condie R. M., Good R. A., Immune-response in the California hagfish, *Nature, Lond.*, 196, 355—357 (1962).
263. Parrott D. M. V., Strain variation in mortality and runt-disease in mice thymectomized at birth, *Transplant. Bull.*, 29, 102—104 (1962).
264. Pearmain G. E., Lycette R. R., Fitzgerald P. H., Tuberculin-induced mitosis in peripheral blood leucocytes, *Lancet*, i, 637—638 (1963).
265. Pepper F. J., The effect of age, pregnancy and lactation on the thymus gland and lymph nodes of the mouse, *J. Endocrin.*, 22, 335—348 (1961).
266. Pepper F. J., Transplantation of thymic tissue in inbred strains of mice, *J. Endocrin.*, 22, 349—359 (1961).

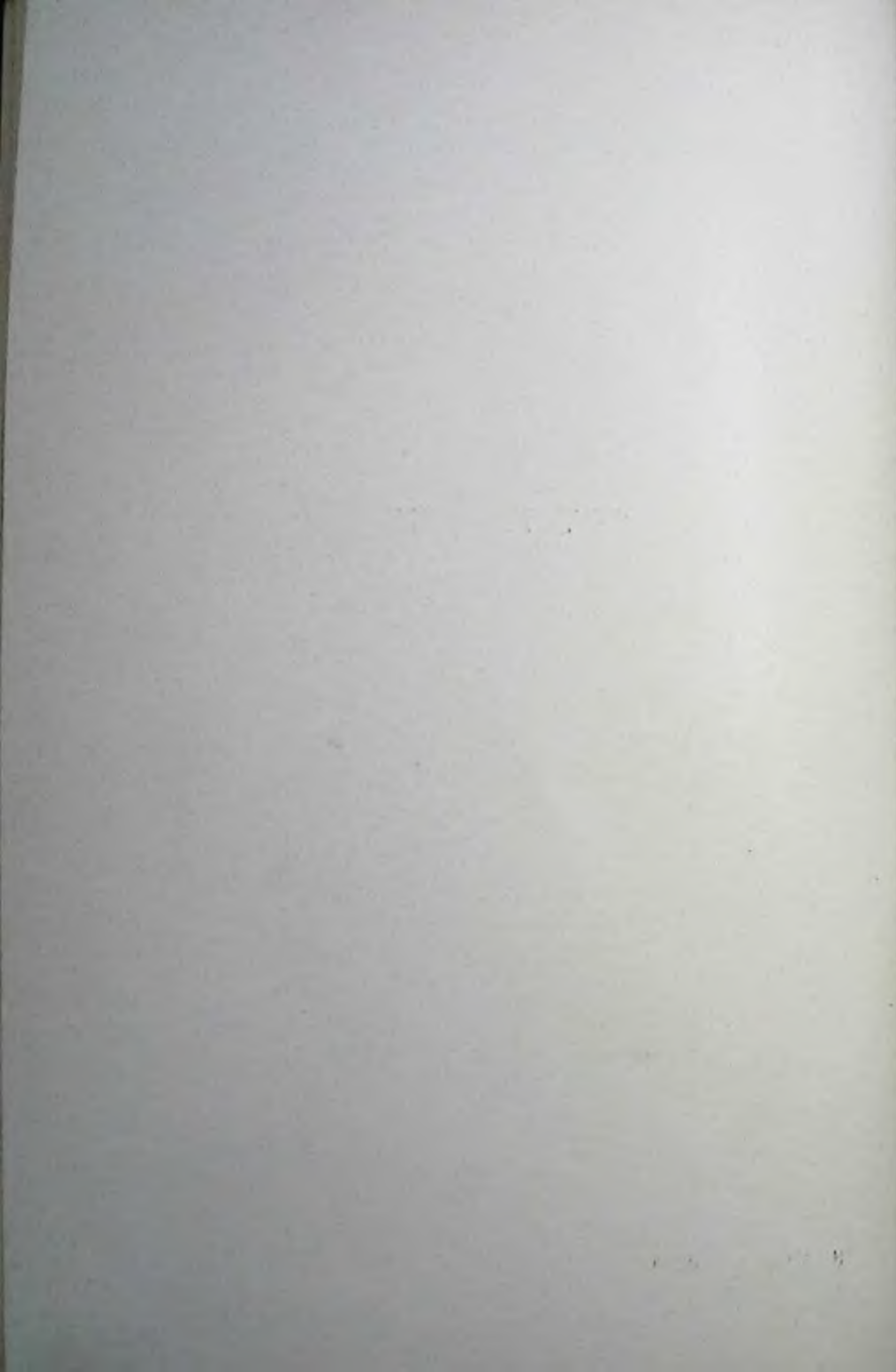
267. Pinner M., Zytologische Untersuchungen über die Natur der kleinen Thymuszellen, *Folia Haematol.*, 19, 227—243 (1915).
268. Policard A., *Précis d'histologie*, 5e éd. (Doin, Paris, 1950).
269. Popp R. A., Repopulation of thymus by immunologically competent cells derived from donor marrow, *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 108, 561—564 (1961).
270. Potter E. L., *Pathology of the fetus and the newborn* (The Year Book Publishers, Chicago, 1952).
271. Ramos A. J., Presentation of a case, diagnostic problems, *J. amer. med. Ass.*, 160, 1317—1319 (1956).
272. Rappaport H., Baroni C., A study of the pathogenesis of malignant lymphoma induced in the Swiss mouse by 7,12-Dimethylbenz (a) anthracene injected at birth, *Cancer Res.*, 22, 1067—1074 (1962).
273. Reinhardt W. O., Studies on growth of lymph nodes thymus and spleen in rat. *Essays in Biol. in honor of Herbert M. Evans*, pp. 487—497 (Univ. California Press, Berkeley, 1943).
274. Reinhardt W. O., Yoffey J. M., Thoracic duct lymph and lymphocytes in the guinea pig; effects of hypoxia, fasting, evisceration and treatment with adrenaline, *Amer. J. Physiol.*, 187, 493—500 (1956).
275. Renton J. M., An experimental study of extirpation and transplantation of the thymus, *Glasgow med. J.*, 86, 14—22 (1916).
276. Ringertz N., Fagraeus A., Berglund K., On the action of cortisone on the thymus and lymph nodes in mice, *Acta path. microbiol. scand.*, 30, suppl. 93, 44—51 (1952).
277. Ringler I., Haynes J., Relationship of thymolytic and glycogenolytic activity of adrenocorticoids, *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 111, 606—609 (1962).
278. Rosen F. S., Gitlin D., Janeway C. A., A lymphocytosis, agammaglobulinaemia, homografts, and delayed hypersensitivity: study of a case, *Lancet*, ii, 380—381 (1962).
279. Rowe W. P., Capps W. I., A new mouse virus causing necrosis of the thymus in newborn mice, *J. exp. Med.*, 113, 831—844 (1961).
280. Rowland L. P., Prostigmine-responsiveness and the diagnosis of myasthenia gravis, *Neurology*, 5, 612—623 (1955).
281. Rowntree L. G., Clark J. H., Hanson A. M., Biologic effects of thymus extract (Hanson), accruing acceleration in growth and development in successive generations of rats under continuous treatment with thymus extract, *J. amer. med. Ass.*, 103, 1425—1430 (1934).
282. Sainte-Marie G., Leblond C. P., Origin and fate of cells in the medulla of rat thymus, *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 98, 909—915 (1958).
283. Santisteban G. A., Studies on the relationship of the acute involution of lymphatic organs to the severity of stress stimuli, *Anat. Rec.*, 130, 2 (1958) Abstr.
284. Santisteban G. A., The growth and involution of lymphatic tissue and its interrelationships to ageing and to

- growth of the adrenal glands and sex organs in CBA mice, *Anat. Rec.*, 136, 117—126 (1960).
285. Santisteban G. A., The influence of age, sex and the post-operative time interval upon the growth of lymphatic tissue following adrenalectomy in CBA mice, *Anat. Rec.*, 137, 407—416 (1960).
 286. Santisteban G. A., Dougherty T. F., Comparison of the influences of adrenocortical hormones on the growth and involution of lymphatic organs, *Endocrinology*, 54, 130—146 (1954).
 287. Schacher J., Browne J. S. L., Selye H., Effect of various sterols on thymus in adrenalectomized rat, *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 36, 488—491 (1937).
 288. Schimmel H., *Le thymus. Son rôle en pathologie générale chez l'adulte* (Ohne Verlag, Paris, 1959) Diss.
 289. Schooley J. C., Kelly L. S., The role of the thymus in lymphocyte production. Univ. of California Radiation Lab. Report UCRL-8513, pp. 57—59 (1958).
 290. Selye H., Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxications, *Brit. J. exp. Path.*, 17, 234—248 (1936).
 291. Sherman J. D., Dameshek W., «Wasting disease» following thymectomy in the hamster, *Nature, Lond.*, 197, 469—471 (1963).
 292. Silvers W. K., In Round Table Discussion: Embryological development of the immune system. *J. cell comp. Physiol.*, 60, suppl. 1, 164—165 (1962).
 293. Silverstein A. M., Congenital syphilis and the timing of immunogenesis in the human foetus, *Nature, Lond.*, 194, 196—197 (1962).
 294. Simpson J. A., Myasthenia gravis: a new hypothesis, *Scot. med. J.*, 5, 419—436 (1960).
 295. Sloan H. E., Jr., Thymus in myasthenia gravis, with observations on the normal anatomy and histology of the thymus, *Surgery*, 13, 154—174 (1943).
 296. Smith K. C., Kaplan H. S., A chromatographic comparison of the nucleic acids from isologous newborn, adult and neoplastic thymus, *Cancer Res.*, 21, 1148—1153 (1961).
 297. Stöhr P., Über die Natur der Thymus — Elemente, *Anat. Hefte I, Abt.*, 31, 409—455 (1906).
 298. Stoner R. D., Hale W. M., Antibody production by thymus and Peyer's patches, intraocular transplants, *J. Immunol.*, 75, 203—208 (1955).
 299. Strauss A. J. L., Autoimmune response in myasthenia gravis, *Lancet*, ii, 351—352 (1962).
 300. Strauss A. J. L., Seegal B. C., Hsu K. C., Burkholder P. M., Nasluk W. L., Osserman K. E., Immunofluorescence demonstration of a muscle-binding, complement-fixing serum globulin fraction in myasthenia gravis, *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 105, 184—191 (1960).
 301. Свет-Молдавский Г. И., Рафкина Л. И., Thymus-lymphatic nodes interrelations following injection of Freund's adjuvant, *Nature, Lond.*, 197, 52—53 (1963).

302. Szenberg A., Warner N. L., Dissociation of immunological responsiveness in fowls with a hormonally arrested development of lymphoid tissues, *Nature, Lond.*, 194, 146—147 (1962).
303. Szenberg A., Warner N. L., Breakdown of polyvalent tolerance in the chicken by thymic grafts, *Nature, Lond.*, 198, 1012—1013 (1963).
304. Szent-Györgyi A., Hegyeli A., McLaughlin J. A., Constituents of the thymus gland and their relation to growth, fertility, muscle and cancer, *Biochemistry*, 48, 1439—1442 (1962).
305. Szent-Györgyi A., Hegyeli A., McLaughlin J. A., Growth and cellular constituents, *Autobiotics, Proc. nat. Acad. Sci.* (1963) im Druck.
306. Taylor R. B., Immunological competence of thymus cells after transfer to thymectomized recipients, *Nature, Lond.*, 199, 873—874 (1963).
307. Tessaureux H., *Physiologie und Pathologie des Thymus, unter besonderer Berücksichtigung der Pathologischen Morphologie*. 2. Aufl. (J. A. Barth, Leipzig 1959).
308. Thomson A. D., Thymic origin of Hodgkin's disease, *Brit. J. Cancer*, 9, 37—50 (1955).
309. Thorbecke G. J., Some histological and functional aspects of lymphoid tissue in germfree animals. I. Morphological studies, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 78, 237—246 (1959).
310. Tobler R., Cottier H., Familiäre Lymphopenie mit Agammaglobulinämie und schwerer Moniliasis, *Helv. Paed. acta*, 13, 313—338 (1958).
311. Tomkins G. M., Enzymatic metabolism of cortico-steroids, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 82, 836—845 (1959).
312. Trowell O. A., Radiosensitivity of the cortical and medullary lymphocytes in the thymus, *Int. J. Radiat. Biol.*, 4, 163—173 (1961).
313. Trowell O. A., Persönliche Mitteilung (1963).
314. Van Bekkum D. W., Vos O., Immunological aspects of homo-and heterologous bone marrow transplantation in irradiated animals, *J. cell. comp. Physiol.*, 50, Suppl. 1, 139—156 (1957).
315. Van Buchem F. L., *Histologisch onderzoek van de plasma-cellulaire reactie en zijn plaats in de histofysiologie van de lymphelieer*; med. Diss (Groningen, 1962).
316. Vandeputte M., Denys J., Leyton R., de Somer P., The oncogenic activity of the polyoma virus in thymectomized rats, *Life Sciences* (1963) im Druck.
317. Van der Geld H., Feltkamp T. E. W., van Loghem J. J., Oosterhuis H. J. G. H., Biemond A., Multiple antibody production in myasthenia gravis, *Lancet*, ii, 373—375 (1963).
318. Van der Geld H., Oosterhuis H. J. G. H., Muscle and thymus antibodies in myasthenia gravis, *Vox Sang.*, 8, 196—204 (1963).
319. Waksman B. H., Arnason B. G., Janković B. D., Role of the thymus in immune reactions in rats. III. Changes

- in the lymphoid organs of thymectomized rats, *J. exp. Med.*, 116, 187—206 (1962).
320. Warner N. L., Szenberg A., Immunological competence of cells from thymectomized and bursectomized chickens. *Proc. of the conference on the thymus*. R. A. Good and A. Gabrielsen, eds. (1963) im Druck.
 321. Weaver J. M., Algire G. H., Prehn J. M., The growth of cells in vivo in diffusion chambers. II. The role of cells in the destruction of homografts in mice, *J. nat. Cancer Inst.*, 15, 1737—1767 (1955).
 322. Webster R., Lymphosarcoma of the thymus: its relation to acute lymphatic leukemia, *Med. J. Austr.*, 48, 582—586 (1961).
 323. Weir D. R., Heinle R. W., Welch A. D., Pteroylglutamic acid deficiency in mice, hematologic and histologic findings, *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 69, 211—215 (1948).
 324. White A., Dougherty T. F., Role of lymphocytes in normal and immune globulin production, and mode of release of globulin from lymphocytes, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 46, 859—882 (1946).
 325. White R. G., Marshall A. H. E., The autoimmune response in myasthenia gravis, *Lancet* ii, 120—123 (1962).
 326. Williams W. L., Hale M. W., Stoner R. D., The histogenesis of antibody producing intraocular transplants of thymus in mice, *A. M. A. Arch. Path.*, 66, 225—233 (1958).
 327. Winn H., The participation of complement in isoimmune reactions, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 101, 23—44 (1962).
 328. Wolf J. K., Gokcen M., Good R. A., Heredo-familial disease of the mesenchymal tissues: clinical and laboratory study of one family, *J. Lab. clin. Med.*, 61, 230—248 (1963).
 329. Wolfe H. R., Graetzer M. A., Woods R., Precipitin formation and natural agglutinin development in the thymectomized and splenectomized chicken, *Proc. of the conference on the thymus*, R. A. Good and A. Gabrielsen, eds. (1963) im Druck.
 330. Wong T. W., Warner N. E., Yang N. C., Acute necrosis of adrenal cortex and corpora lutea induced by 7, 12-Dimethylbenzanthracene and its implication in carcinogenesis, *Cancer Res.*, 22, 1053—1057 (1962).
 331. Yoffey J. M., Courtice F. C., *Lymphatics, lymph and lymphoid tissue*, 2nd ed. (Harvard Univ. press, Cambridge, Mass. 1956).
 332. Zaalberg O. B., van Bekkum D. W., Continued proliferation of transplanted rat lymphoid cells in irradiated mice, *Transplant. Bull.*, 6, 91—93 (1959).
 333. Zaalberg O. B., Weyzen W. W. H., Vos O., Influence of excess of antigen on immunological tolerance in radiation chimeras, *Nature, Lond.*, 197, 300—301 (1963).
 334. Billingham R. E., Reactions of grafts against their hosts, *Science*, 130, 947—953 (1959).
 335. Kallman R. F., Kohn H. I., The reaction of the mouse spleen to x-rays measured by changes in organ weight, *Radiat. Res.*, 3, 77—87 (1955).
 336. Osoba D., Miller J. F. A. P., Unpubliziertes Material (1963).

ФОТОГРАФИИ



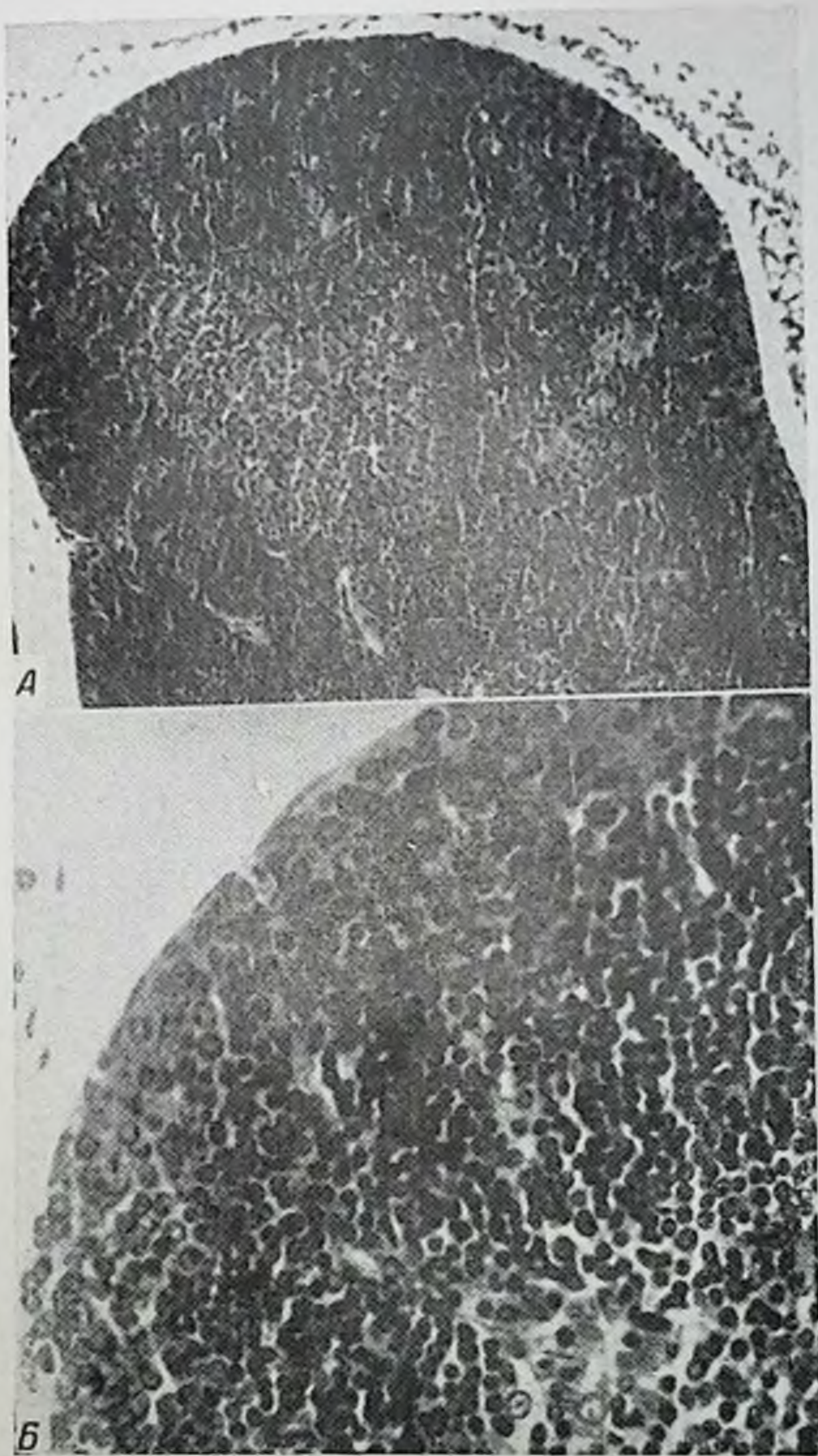


Фото I. Тимус новорожденной мыши.

А. В корковом веществе лимфоциты плотно упакованы, в мозговом — рыхло рассеяны, субкапсулярная светлая зона образована крупными недифференцированными клетками; $\times 160$. Б. Субкапсулярная красная зона при большем увеличении; $\times 500$.

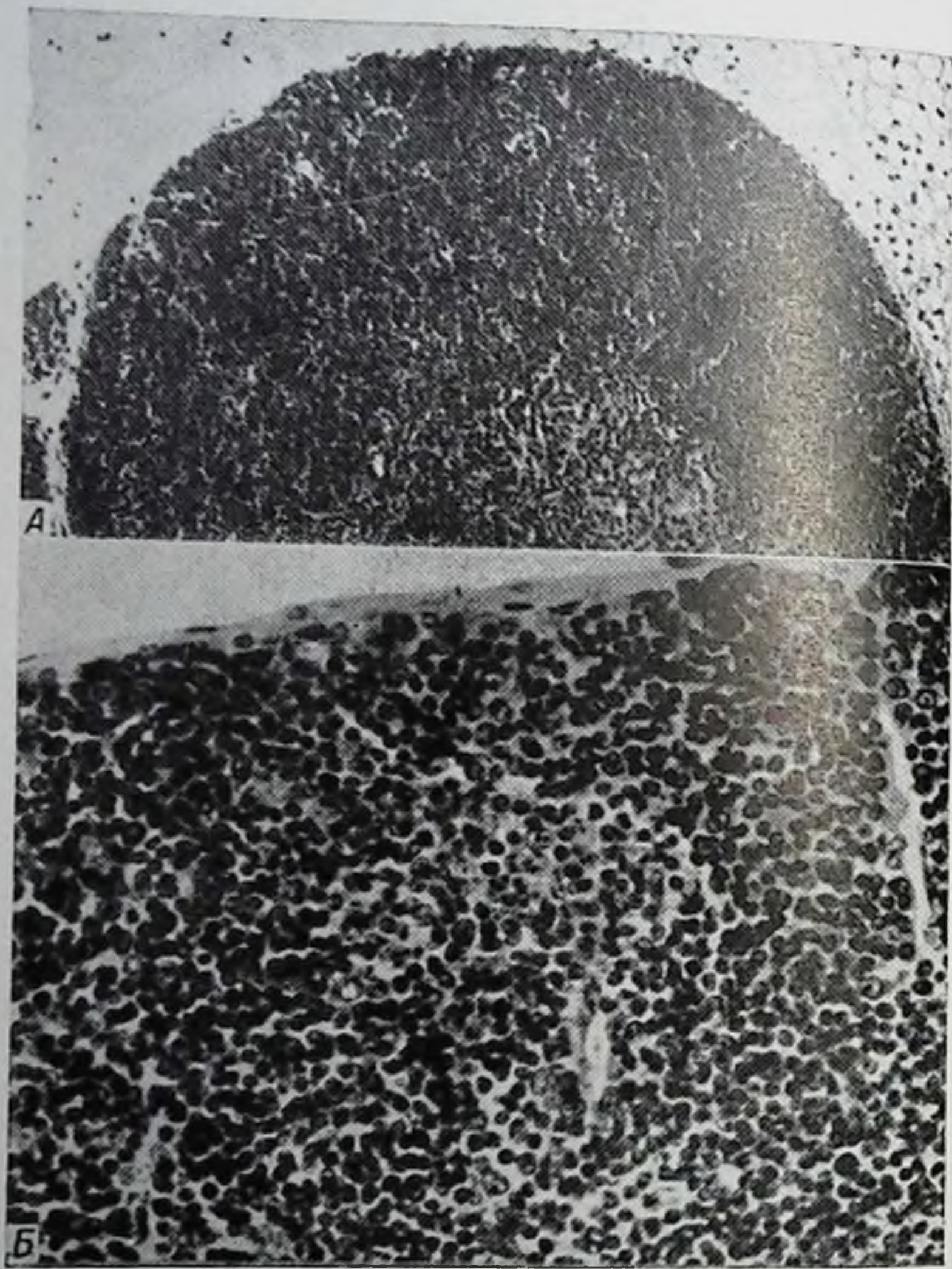


Фото II. Тимус половозрелой мыши.

А. Субкапсулярная зона исчезла; малые лимфоциты заполняют все корковое вещество; $\times 160$. Б. Корковое вещество при большем увеличении; $\times 500$.

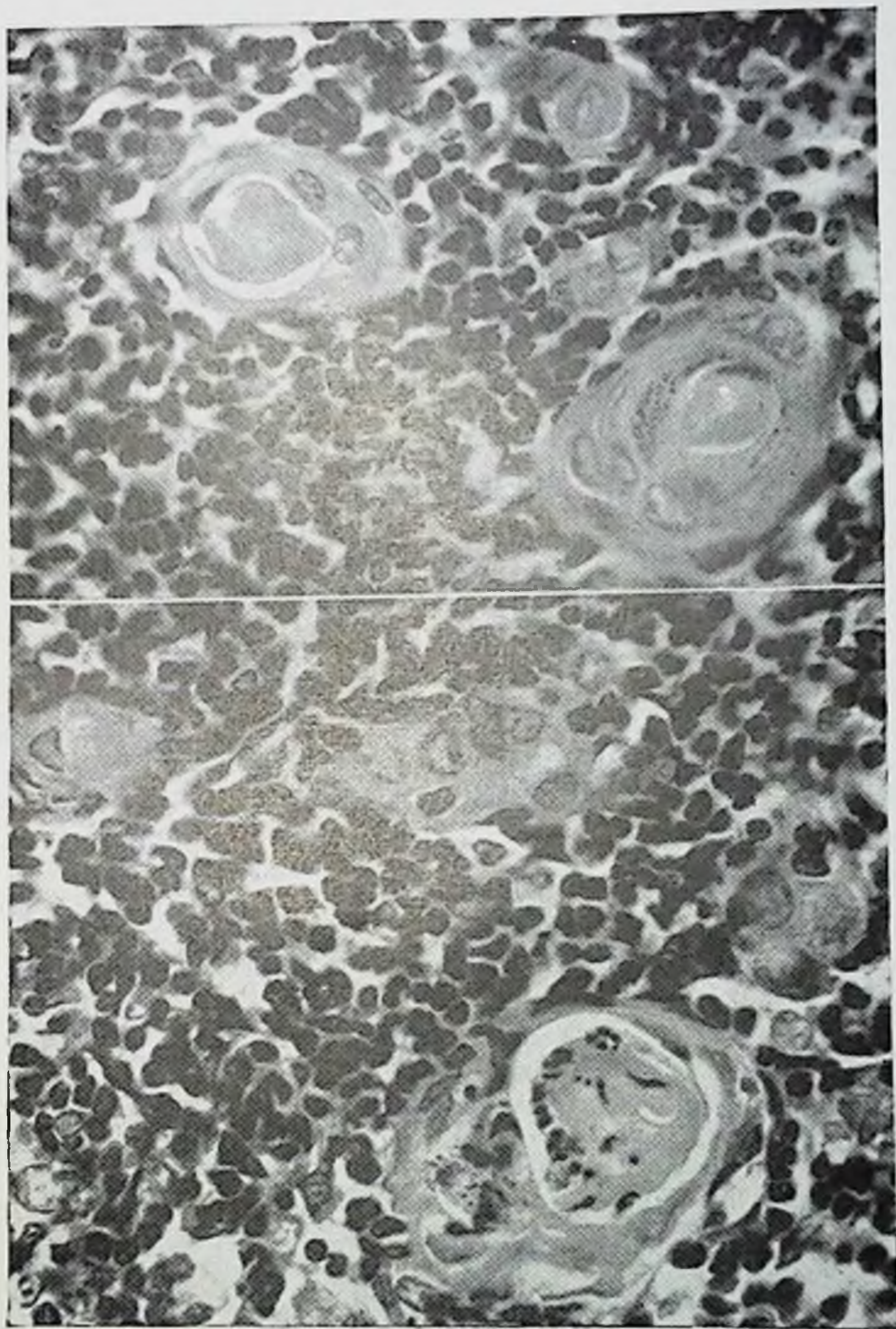


Фото III. Тимус 26-недельного плода человека.
Тельца Гассалья на различных стадиях развития.

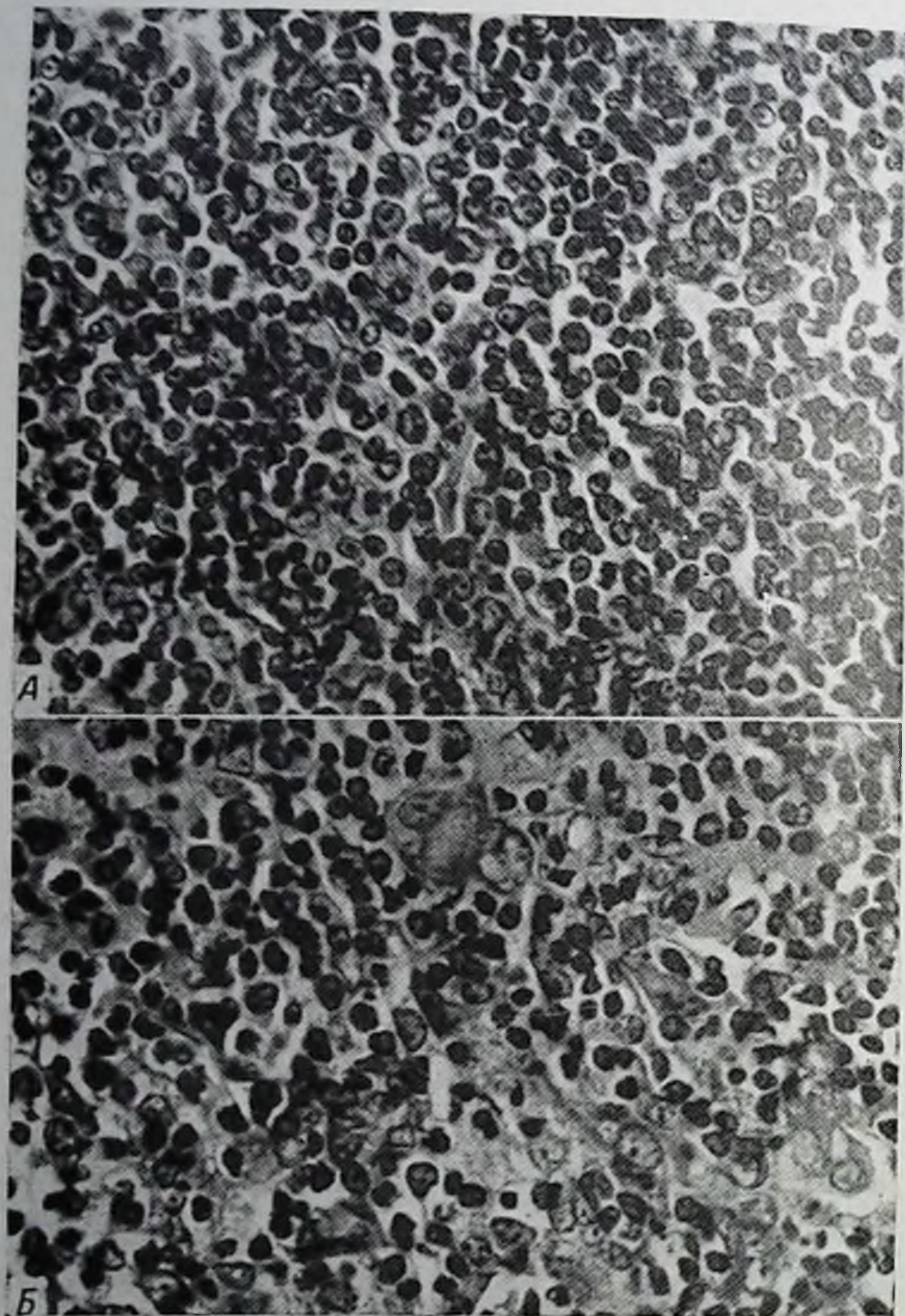


Фото IV. Тимус половозрелой мыши; $\times 675$.

А. Кортикальное вещество; среди клеток преобладают лимфоциты, видны многочисленные митозы. Б. Медulloе вещество; среди клеток преобладают ретикуло-эпителиальные элементы, митозов нет.

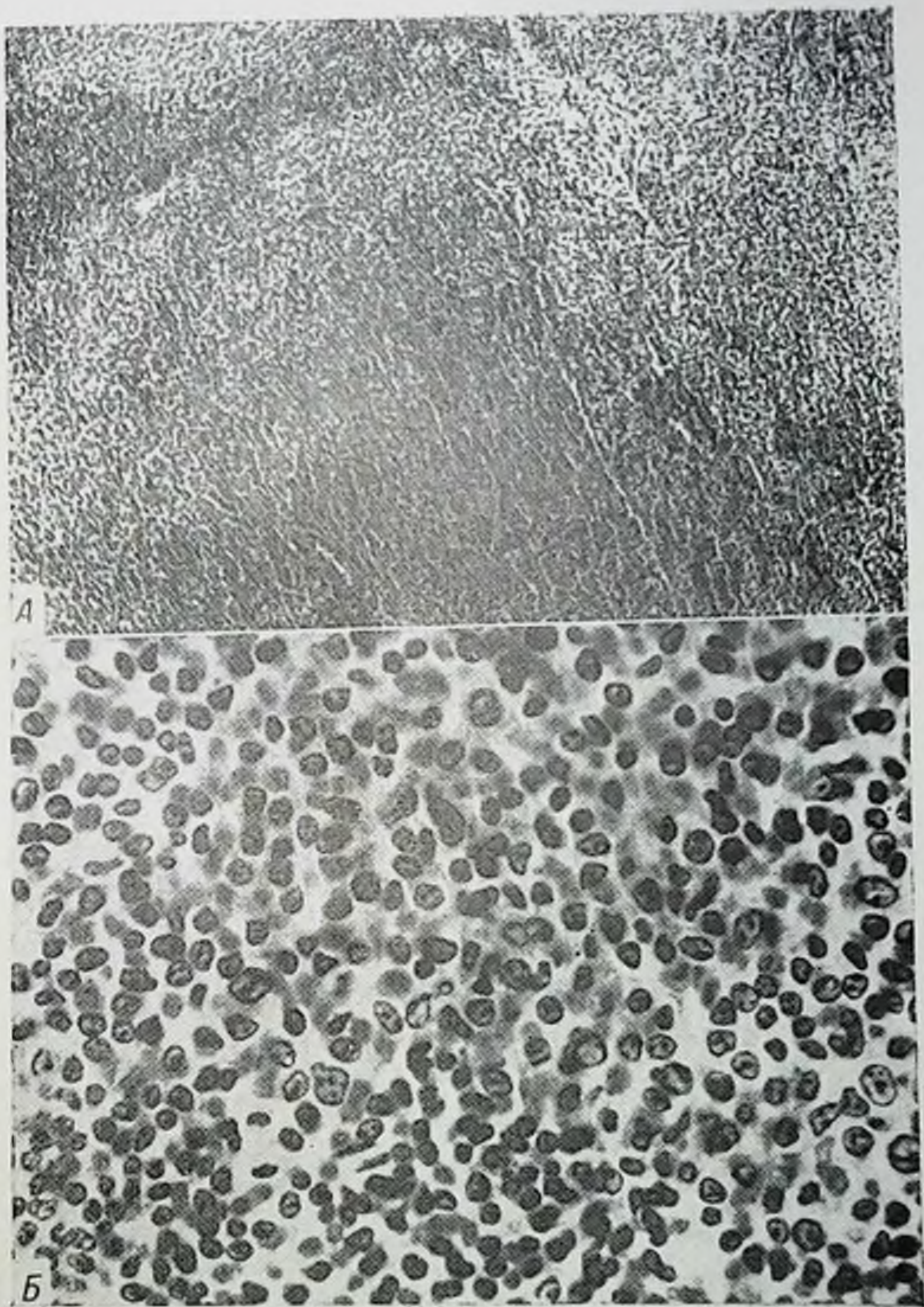


Фото V. Зародышевый центр лимфатического узла нормальной
мышы с множеством лимфоцитов на всех стадиях созревания.

А. $\times 130$. Б. $\times 675$.

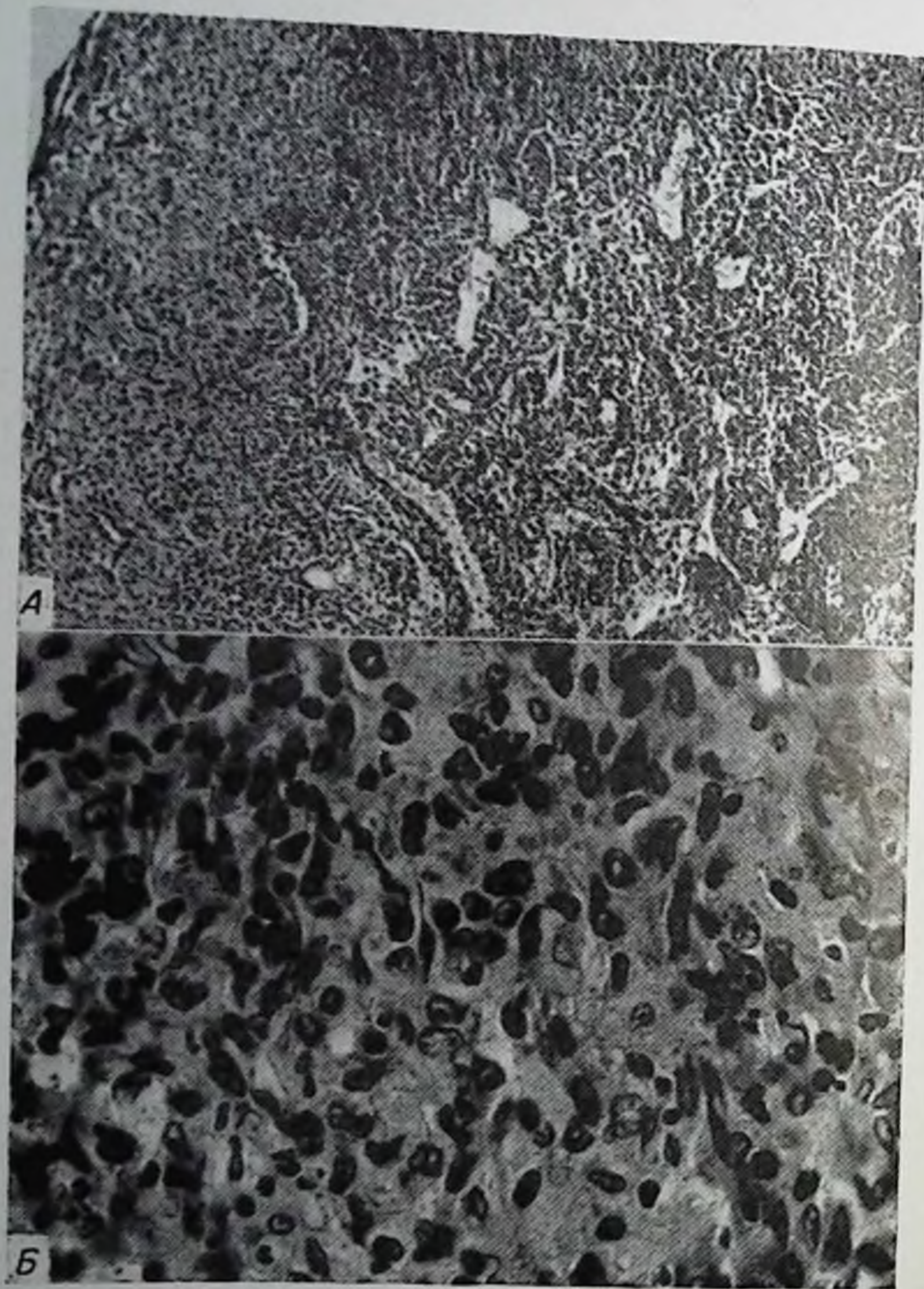


Фото VI. Лимфатический узел мыши, тимэктомированной при рождении.

А. Общая атрофия, резкое снижение числа малых лимфоцитов, утрата фолликулярного строения и зародышевых центров; $\times 130$. **Б.** Место зародышевого центра занимают многочисленные ретикуло-эндотелиальные элементы, гистиоциты и макрофаги, накапливающие клеточный детрит и гемосидерин. Разрозненные лимфоциты, в большинстве незрелые; $\times 675$.

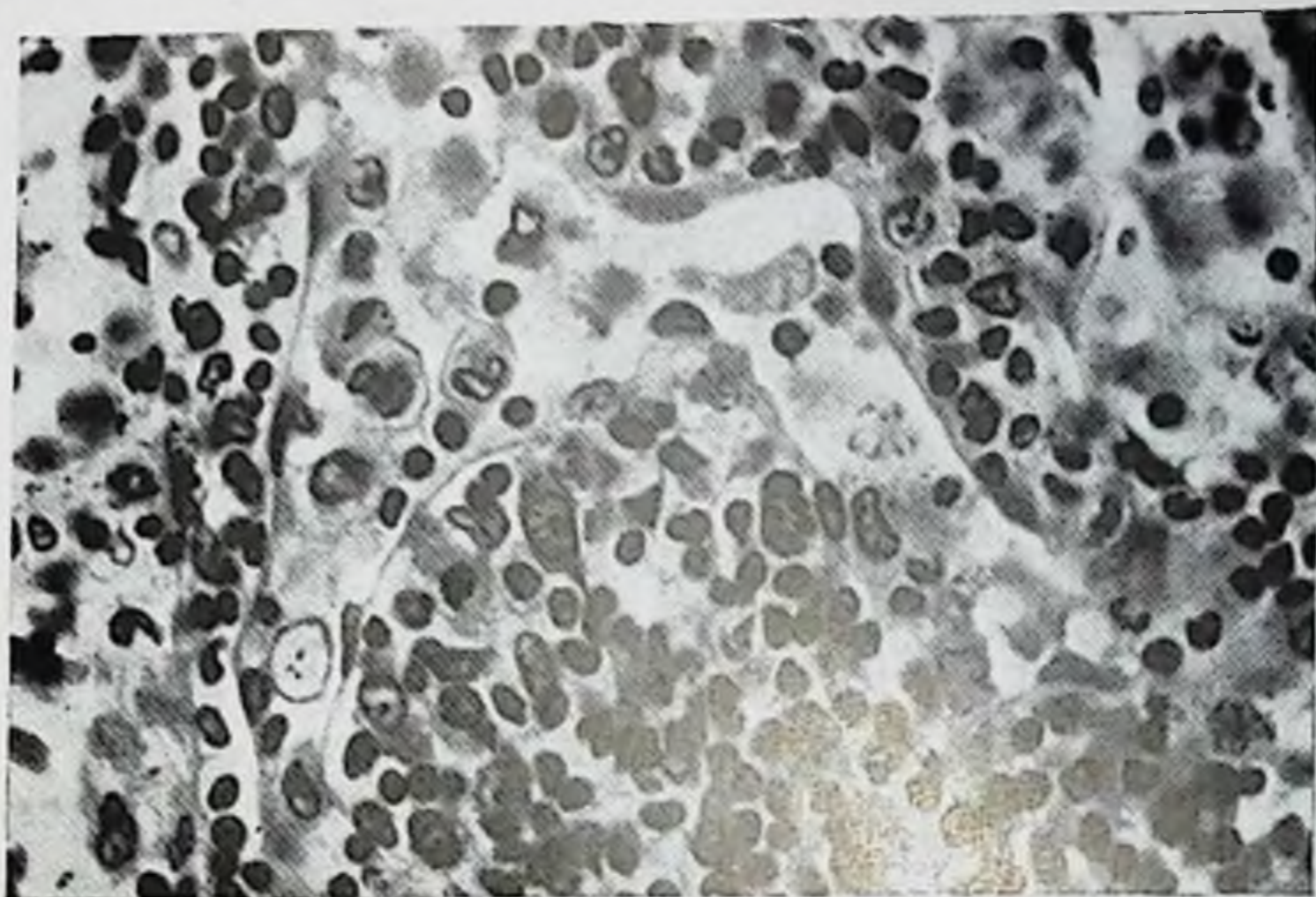


Фото VII. Гиперплазия ретикуло-эндотелиальных клеток в синусоидах мозгового вещества в лимфатическом узле мыши, тимэктомированной при рождении; $\times 675$.



Фото VIII. Селезенка нормальной мыши; $\times 130$.
Множество малых лимфоцитов, большое число фолликулов с зародышевыми центрами.

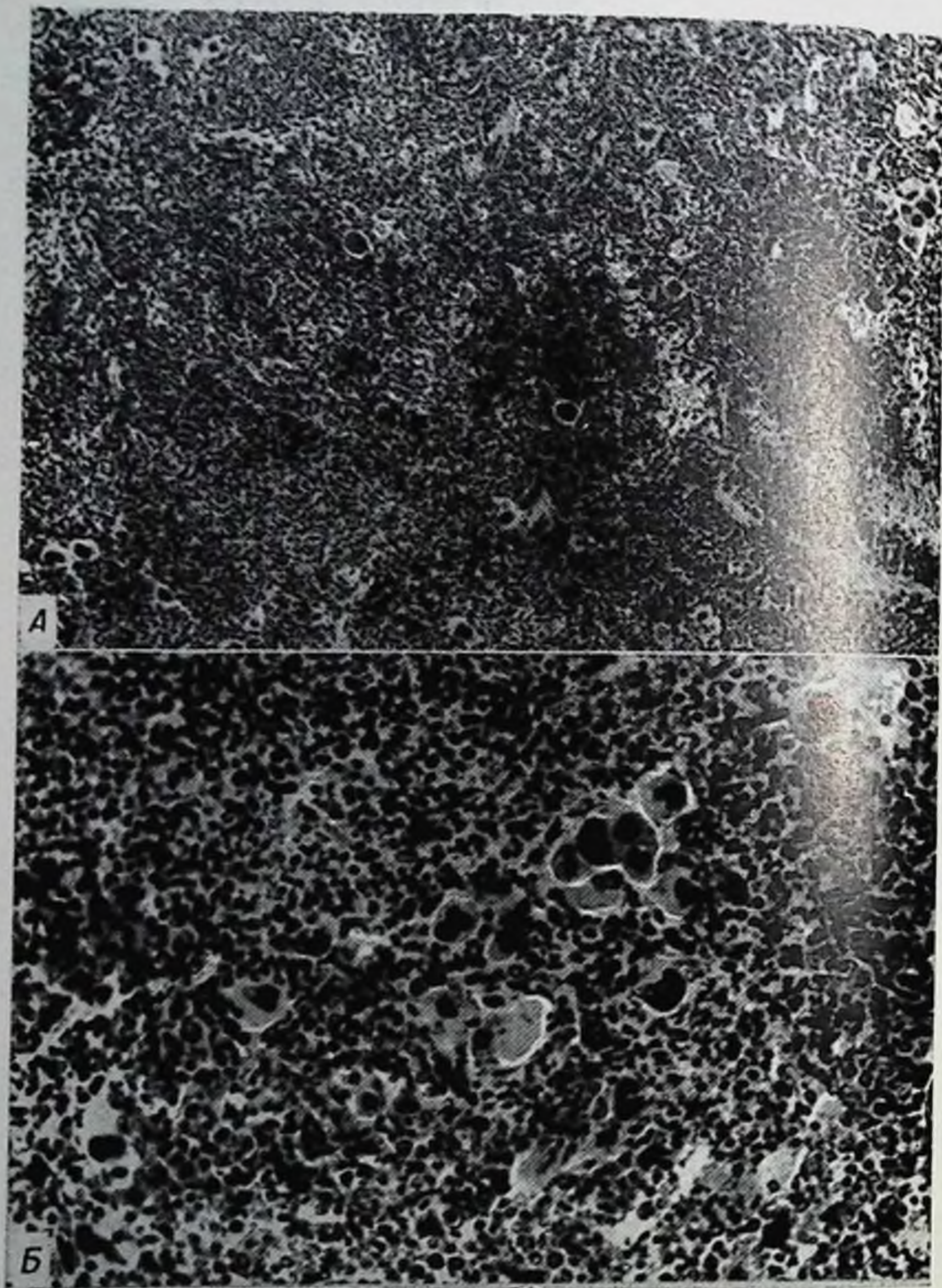


Фото IX. Селезенка мыши, тимэктомированной при рождении.

А. Резкое снижение числа малых лимфоцитов, утрата фолликулярной структуры; многочисленные мегакариocyты; $\times 130$. Б. Скопления мегакариocyтов; $\times 300$.

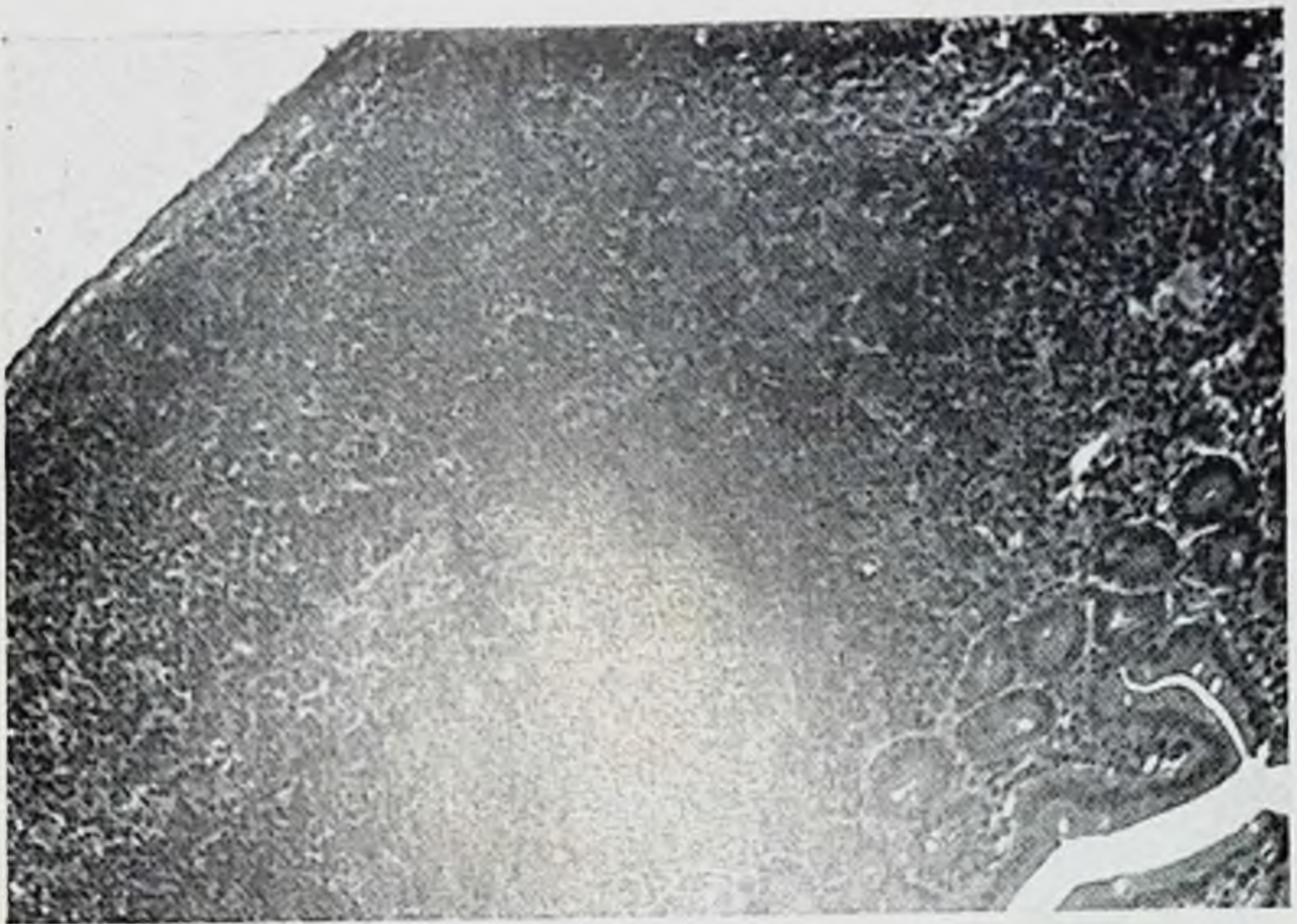


Фото X. Пейерова бляшка в кишечнике нормальной мыши; $\times 160$.
 Многочисленные малые лимфоциты, хорошо развитые фолликулы с зародышевыми центрами.



Фото XI. Пейерова бляшка в кишечнике мыши, тимэктомированной при рождении; $\times 160$.

Резкая атрофия, утрата фолликулярной структуры, встречаются лишь отдельные зрелые лимфоциты.

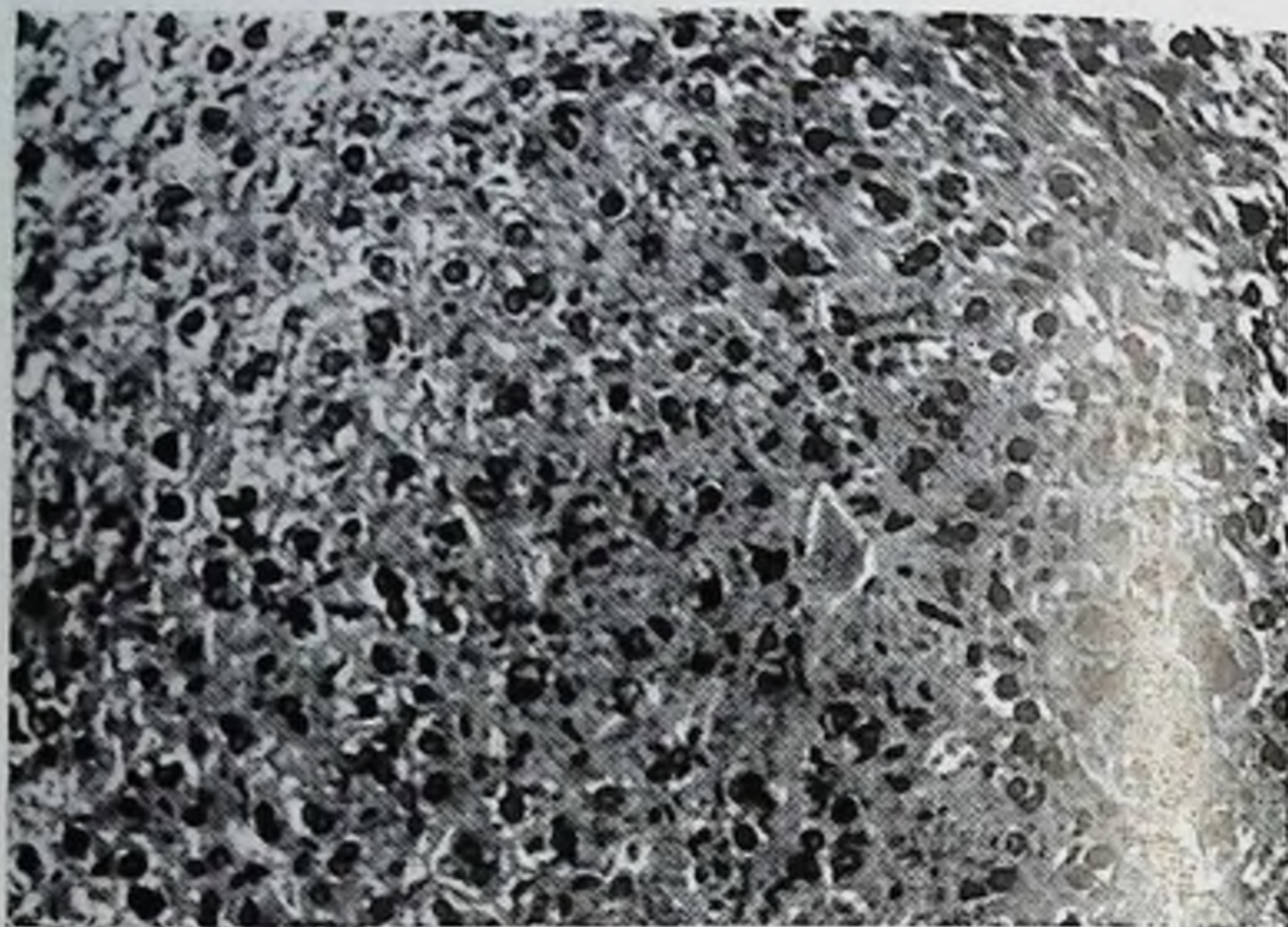


Фото XII. Печень нормальной мыши; $\times 300$.

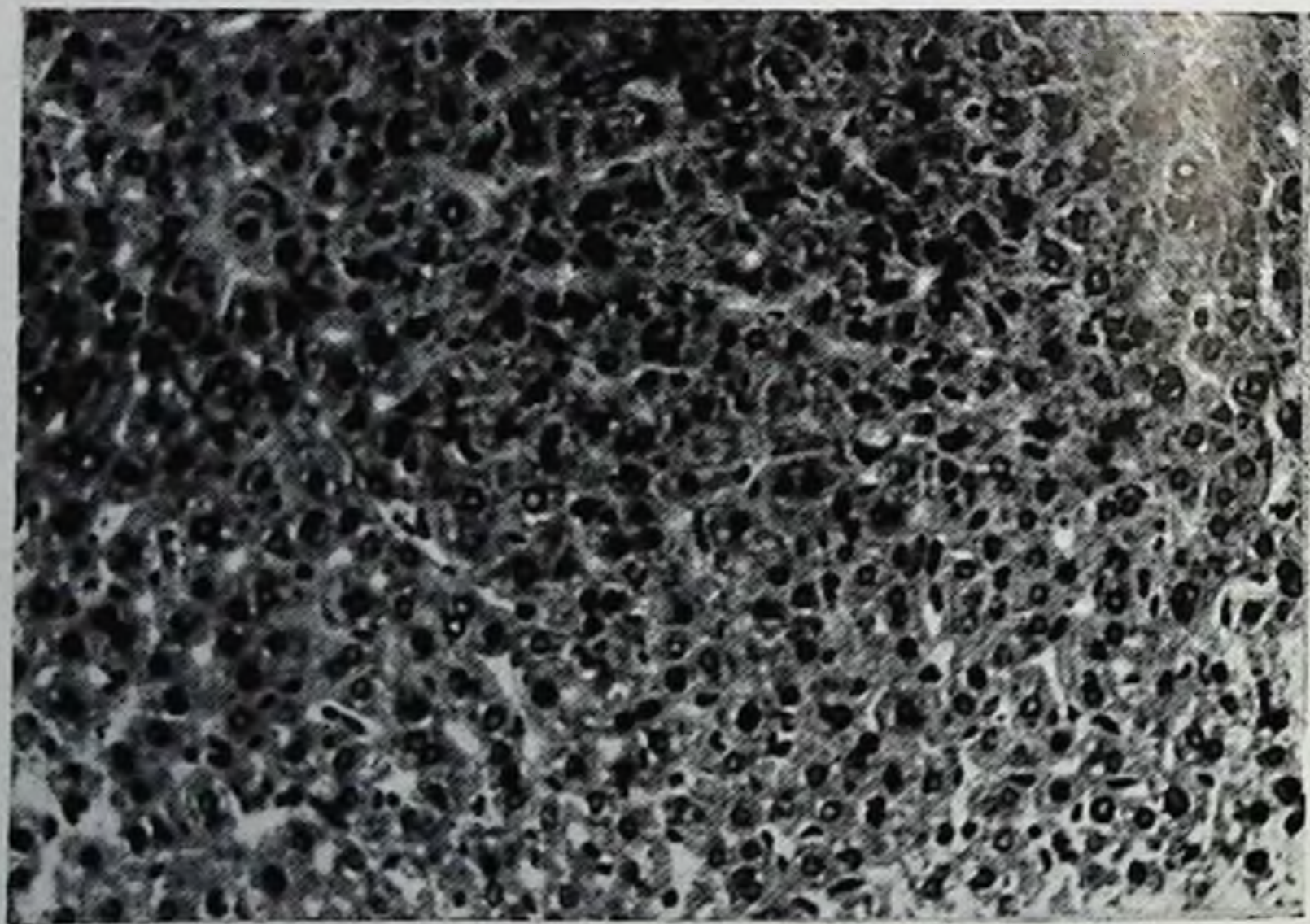


Фото XIII. Печень мыши, тимэктомированной при рождении;
 $\times 300$.

Увеличение числа и объема купферовых клеток.

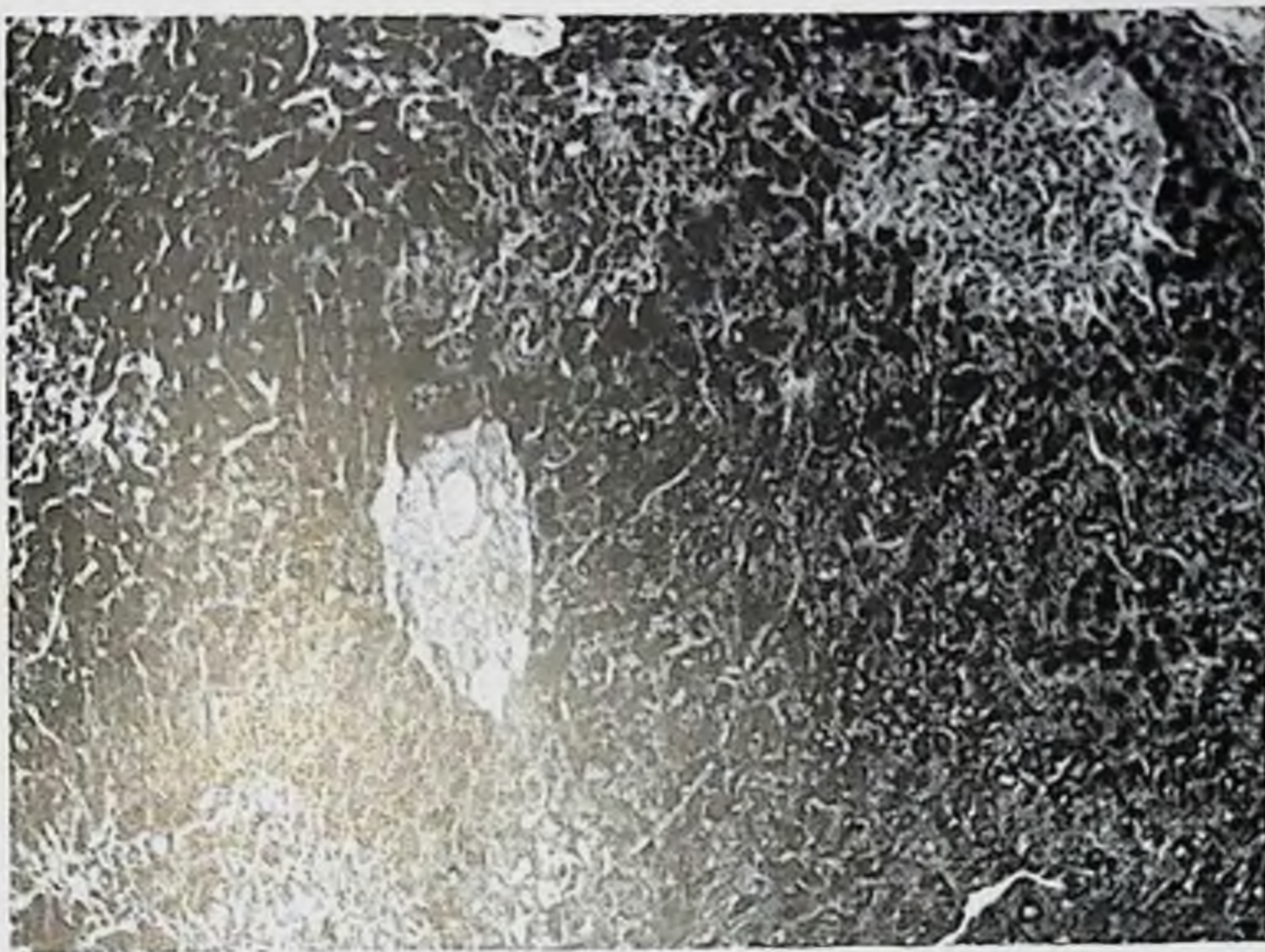


Фото XIV. Печень тимэктомированной мыши после развития
ваггинг-синдрома; $\times 130$.
Мелкие диссеминированные очаги некроза паренхимы.



Фото XV. Лимфатический узел мыши через 10 недель после
общего облучения, произведенного во взрослом состоянии в
дозе 850 г; $\times 130$.
Отмечается умеренное снижение числа малых лимфоцитов.



Фото XVI. Лимфатический узел мыши через 10 недель после тимэктомии, произведенной во взрослом состоянии; $\times 130$.
Отмечается умеренное снижение числа малых лимфоцитов.



Фото XVII. Лимфатический узел мыши через 10 недель после общего облучения в дозе 850 г с предшествовавшей тимэктомией, произведенных во взрослом состоянии; $\times 130$.

Общая атрофия, резкое снижение числа малых лимфоцитов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к русскому изданию	5
I. Введение	9
II. Органогенез, рост и инволюция тимуса	13
III. Гистология тимуса	17
IV. Функция тимуса	21
V. Реактивность тимуса	28
VI. Патологические изменения, вызываемые тимэктомией	42
VII. Замещение функций тимуса у тимэктомированного животного	64
VIII. Регенерация клеточного состава тимуса и периферической лимфатической системы	70
IX. Патология тимуса. Первичные заболевания	76
X. Итоги и перспективы	83
Литература	93

Дж. Миллер, П. Дукор

БИОЛОГИЯ ТИМУСА

Редактор *Е. А. Яновская*

Художник *А. П. Купцов*

Художественный редактор *Ю. Л. Максимов*

Технический редактор *А. В. Грушин*

Сдано в производство 17/IX 1966 г.

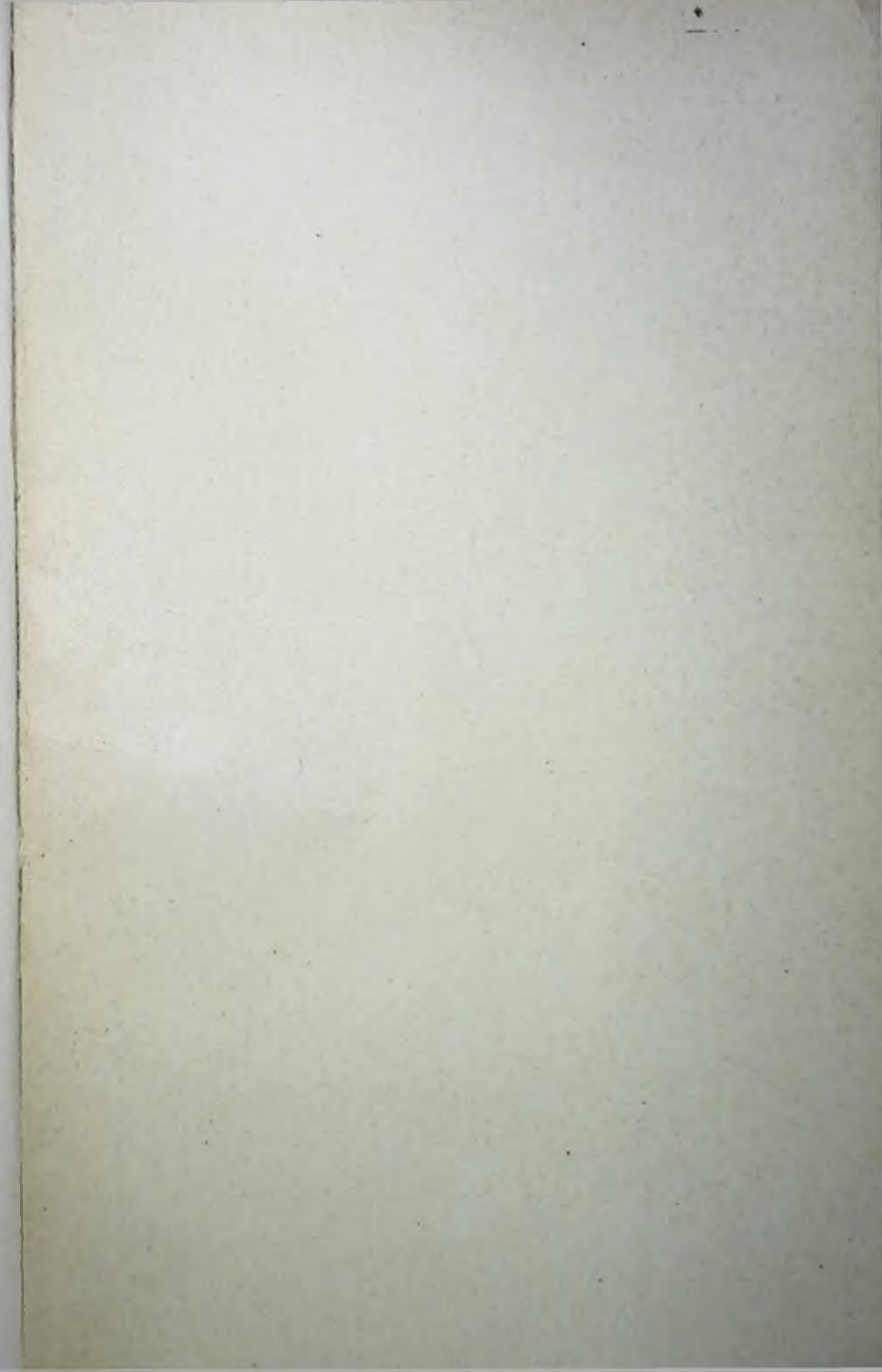
Подписано к печати 10/I 1967 г.

Бумага 84×108¹/₃₂-2 бум. л. печ. л. 6,72 в т/ч. 8 вкл. Уч.-изд. л. 6,25. Изд. № 4/3544.

Цена 47 коп. Заказ № 381

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР» Москва, 1-й Рижский пер., 2

Ленинградская типография № 2 имени Евгении Соколовой
Главполиграфпрома Комитета по печати при Совете Министров СССР.
Измайловский проспект, 29





47 к.

