

DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-2-46-52

УДК 616–091.814

14.03.02 – патологическая анатомия

© Коллектив авторов, 2020



Гистологические признаки увеличения вилочковой железы

Д. А. Мудрак*, Н. А. Наволокин, А. М. Мылъников,

А. Е. Положенков, Г. Н. Маслякова

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им.

В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

В настоящее время смертность детей от таких заболеваний как синдром дыхательных расстройств, пневмоний и инфекций крайне высока. Нельзя исключить, что это связано с нарушением функционирования иммунной системы детей. Центральным органом иммунопоэза у детей является вилочковая железа, педиатры уделяют особое внимание гиперплазии тимуса. На сегодняшний день не сложилось единого мнения относительно природы и клинической значимости увеличения тимуса.

Цель исследования – изучить морфометрические показатели вилочковой железы у детей первого года жизни при ее увеличении.

Материал исследования. Для анализа частоты встречаемости умерших детей с увеличенной вилочковой железой было проанализировано 764 протокола вскрытия детей за период с 2012 по 2017 годы и отобрано 117 случаев смерти детей первого года жизни. Вскрытия проводились на базе Объединенной детской прозекутуры г. Саратова. Увеличение вилочковой железы у умерших детей первого года жизни было выявлено в 34% (40 случаев). Для гистологического исследования отобран секционный материал 32 детей (15 случаев с увеличенной вилочковой железой и 17 случаев без ее увеличения). Для установления соответствия массы тимуса возрасту и массе тела ребенка рассчитывали тимический индекс. Морфометрическое исследование выполняли при помощи микровизора mVizo-103.

Результаты. Установлено, что инфекционные заболевания являются фактором риска формирования тимомегалии у детей первого года жизни. При морфологическом исследовании было установлено, что увеличение вилочковой железы происходит, в основном, за счет увеличения коркового слоя на фоне уменьшения площади долек. Площадь дольки в исследуемой группе детей уменьшилась на 15%, а количество долек, граничащих в поле зрения, увеличивалось на 50%, относительно этих же показателей у детей в группе сравнения.

Заключение. В структуре причин смерти детей с увеличенной вилочковой железой преобладает инфекционная патология. В результате исследования было установлено, что гистологическими признаками тимомегалии являются увеличение количества граничащих долек тимуса в поле зрения и увеличение количества незрелых тимоцитов.

Ключевые слова: вилочковая железа, вилочковая гиперплазия, тимоциты, ребенок.

Histological Signs of the Thymic Enlargement

© D. A. Mudrak*, N. A. Navolokin, A. M. Myl'nikov, A. E. Polozhenkov, G. N. Maslyakova, 2020

V. I. Razumovskii Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Currently, the mortality rate in pediatric population resulted from such diseases as respiratory distress syndrome, pneumonia and infections is extremely high. It cannot be ruled out that this is due to impaired functioning of the children's immune system. The thymus gland appears to be the central organ of immunopoiesis in children, that is why pediatricians pay special attention to thymic hyperplasia. To date, there is no consensus on the nature and clinical significance of the thymic enlargement.

The aim of research was to study morphometric parameters of the thymus gland in children of the first year of life having thymic enlargement.

Material and methods. To analyze the incidence of thymic enlargement in deceased children, the authors selected 764 autopsy protocols of children for the period from 2012 to 2017; of these, 117 were children who died in their first year of life. Autopsies were performed in Saratov Centralized Pediatric Prosectorium. The thymic enlargement in deceased children of the first year of life was detected in 34% (40 cases). Autopsy material of 32 children was selected (15 cases with and 17 cases without the thymic enlargement) for histological examination. The thymic index was calculated to specify correlation between the thymus mass and the age and body weight of a child. Morphometric studies were performed using an mVizo-103 microvisor.

Results. As demonstrated, infectious diseases are a risk factor for the formation of thymomegaly in children of the first year of life. A morphological study detected that the thymic enlargement occurred mainly due to the enlargement of the cortical layer with the reduction of the lobule area. The lobule area in the studied group of children reduced by 15%, and the number of lobes bordering in the field of view increased by 50%, respectively to the similar parameters in children of the comparison group.

Conclusion. Thus, infectious pathologies appear to be the most common cause of death in children with the thymic enlargement. The study results support the fact that histological signs of thymomegaly are the increased number of bordering thymic lobes in the field of view and the increased number of immature thymocytes.

Key words: thymus gland, thymus hyperplasia, thymocytes, child.

***Автор для переписки:**

Мудрак Дмитрий Андреевич
Саратовский государственный медицинский университет,
ул. Большая Казачья, 112, Саратов, 410012, Российская
Федерация

***Corresponding author:**

Dmitrii Mudrak
Saratov State Medical University, ul. Bol'shaya Kazach'ya, 112,
Saratov, 410012, Russian Federation
E-mail: Хуррур-ВН@mail.ru

Введение

По данным ВОЗ, проблема детской смерти остается весьма актуальной на территории всего земного шара. Глобальное число случаев перинатальной смерти, которая включает мертворождаемость и смерть в раннем неонатальном периоде с 2015 года составляет 5 млн. случаев в год [13, 17]. В последнее время отмечают увеличение доли умерших детей грудного возраста от синдрома дыхательных расстройств, пневмоний и инфекций. Стоит отметить, что эти заболевания поддаются терапевтическому воздействию, а число таких случаев составляет 25–40% [1]. Увеличение показателей смертности по причине инфекционных заболеваний в этой возрастной группе делает актуальным вопрос о функционировании иммунной системы детей первого года жизни.

Центральным органом иммунопоза в детском возрасте является вилочковая железа (тимус). Гиперплазия всей лимфоидной ткани и тимуса в частности, наблюдается при лимфатико-гипопластическом диатезе (ЛГД). На сегодняшний день педиатры уделяют этому состоянию особое внимание, так как значительное число случаев синдрома внезапной смерти связано с тимико-лимфатическими состояниями, близкими по этиопатогенезу к ЛГД [2]. Эндокринная функция тимуса является не менее важной. Гормоны вилочковой железы (ВЖ) находятся в тесной взаимосвязи с гормонами надпочечников, щитовидной железы и гипофиза [3, 12, 21].

Авторы исследований приводят широкий диапазон значений частоты встречаемости тимомегалии у детей первого года жизни – от 12 до 37% [6]. Как правило, тимомегалия сопровождается снижением функции вилочковой железы, что является неблагоприятным фоном для различных заболеваний. Кроме того, тимомегалия вносит коррективы и в процесс вакцинации данной возрастной группы. Возможно, это одна из причин повышенного риска фатальных исходов инфекционных заболеваний у детей с тимомегалией [9].

На сегодняшний день не сложилось единого мнения относительно природы и клинической значимости увеличения тимуса [16]. Для описания этого состояния используют многочисленные определения: лимфатический диатез, лимфатико-гипопластическая аномалия конституции, синдром увеличения

вилочковой железы, гиперплазия вилочковой железы, персистирующий тимус [11]. В зависимости от причины принято выделять первичное (связанное с непосредственными нарушениями функционирования самой железы) и вторичное (реактивное состояние железы при наличии других заболеваний) увеличение ВЖ [5]. Публикаций о научных исследованиях, посвященных морфологическим изменениям ВЖ при ее патологии, в литературе очень мало. Однако это крайне важно для трактовки механизмов танатогенеза и отражения значимости патологии ВЖ для течения различных заболеваний.

Цель исследования – изучить морфометрические показатели вилочковой железы у детей первого года жизни при ее увеличении.

Материал и методы исследования

Для анализа частоты встречаемости умерших детей с увеличенной ВЖ было проанализировано 764 протокола вскрытия детей за период с 2012 по 2017 годы и отобрано 117 случаев смерти детей первого года жизни, погибших в стационарах г. Саратова. Для гистологического исследования отобран секционный материал 32 детей (15 случаев с увеличенной ВЖ и 17 случаев без ее увеличения). Группы были сопоставимы по возрасту. Для установления соответствия массы ВЖ возрасту и массе тела ребенка рассчитывали тимический индекс (ТИ, %):

$$\text{ТИ} = (\text{масса тимуса в граммах} / \text{масса тела в граммах}) \times 100\%.$$

Степень увеличения ВЖ оценивали по центильной таблице, согласно возрасту ребенка [10]. По состоянию ВЖ все случаи были разделены на 2 группы: 1-ю группу детей без увеличения тимуса (n=17) ТИ < 0.42 (группа сравнения) и 2-ю группу с увеличенным тимусом (n=15) ТИ > 0.42 (исследуемая группа).

Из фиксированного материала в 10% формалине после стандартной гистологической методике изготавливали парафиновые блоки. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Для выявления зрелых тимоцитов проводили иммуногистохимическое окрашивание с применением маркера CD-3 (клон SP-7, в разведении 1:100, производитель abcam, Великобритания), с последующим докрасиванием гематоксилином.

Морфометрическое исследование выполняли при помощи микровизора mVizo-103. В каждом случае оценивали толщину капсулы, площадь долек, площадь мозгового вещества, площадь коркового вещества, количество долек, граничащих в поле зрения (при увеличении в 64.6), количество телец Гассала в поле зрения (при увеличении в 246.4), площадь телец Гассала. Кроме того, рассчитыва-

Таблица 1

Распределение причин смерти детей в контрольной группе и в группе сравнения

Причина смерти	1-я группа, без увеличения ВЖ, % (кол-во)	2-я группа, с увеличенной ВЖ, % (кол-во)	χ^2	p
Инфекции	23.53 (n=4)	53.33 (n=8)	14.125	p<0.0001
Синдром дыхательных расстройств	11.76 (n=2)	13.33 (n=2)	0.227	0.634
Внутрижелудочковые кровоизлияния	47.06 (n=8)	13.33 (n=2)	27.524	p<0.0001
Кровоизлияния в надпочечники	11.76 (n=2)	–	200	p<0.0001
Пороки развития	–	13.33 (n=2)	200	p<0.0001
Крайняя незрелость	5.88 (n=1)	6.67 (n=1)	0.096	0.757

Таблица 2

Расчетные морфометрические индексы вилочковой железы, %

Признак	1-я группа, без увеличения ВЖ, %	2-я группа, с увеличенной ВЖ, %	χ^2	p
Индекс мозгового вещества	29.01	17.11	4.065	0.044
Индекс коркового вещества	70.99	82.89		

ли индексы мозгового (ИМВ) и коркового (ИКВ) вещества по формулам:

$$\text{ИМВ} = (\text{площадь мозгового вещества} / \text{площадь дольки}) \times 100\%;$$

$$\text{ИКВ} = (\text{площадь коркового вещества} / \text{площадь дольки}) \times 100\%.$$

Статистическую обработку данных выполняли при помощи программного обеспечения Statistica 10.0 Interprice. В первую очередь была рассчитана нормальность распределения по w-тесту Шапиро–Уилка. Было установлено, что распределение признаков по группам не соответствовало нормальному. Исходя из этого, для определения достоверности отличий в группах был использован непараметрический Z-критерий Манна–Уитни, для сравнения относительных величин использовали критерий χ^2 . Для выявления взаимосвязи формирования тимомегалии и наличия инфекционного заболевания выполняли расчет отношения шансов.

Результаты и их обсуждения

Анализ 117 протоколов патологоанатомического вскрытия трупов детей в возрасте до 1 года показал, что в 32% (38 случаев) были дети, рожденные в срок и 68% (79 случаев) – недоношенные дети. Увеличение ВЖ было выявлено в 34% (40 случаев).

По половой принадлежности случаи распределились следующим образом: 62% (n=73) – трупы мужского пола и 38% (n=44) – женского. 62.5% случаев увеличения ВЖ (n=25) обнаруживалось у трупов мужского пола.

Анализ причин смерти детей показал, что в первой группе (без увеличения ВЖ) на первом месте основной причиной смерти были кровоизлияния в желудочки мозга (47.06%), второе место занимала инфекцион-

ная патология (23.53%), далее с одинаковой частотой встречались синдром дыхательных расстройств и кровоизлияния в надпочечники. Диагноз врожденных пороков развития не был поставлен ни разу. В группе умерших детей с увеличенной ВЖ основной причиной смерти более чем в половине случаев являлась инфекционная патология (пневмонии, ОРВИ, сепсис), а далее с одинаковой частотой диагностировались синдром дыхательных расстройств, внутрижелудочковые кровоизлияния и пороки развития (табл. 1).

Исследования показали, что медиана массы ВЖ в группе сравнения составила 6.0 г, в исследуемой группе – 18.28 г, что в 3 раза больше (p=0.00053). При оценке ТИ было выявлено, что данный показатель в исследуемой группе составил 0.40, а в группе сравнения – 0.45 (p=0.000089).

При обзорной микроскопии обращал на себя внимание выраженный отек и полнокровные капсулы ВЖ, а также некоторое увеличение в ней количества долек. В большинстве случаев в группе сравнения сохранялась дифференцировка мозгового и коркового вещества. В исследуемой группе отмечалось увеличение коркового вещества, причем в некоторых дольках дифференцировка мозгового и коркового вещества была невозможна. Тимические тельца в группе сравнения имели типичное строение и располагались преимущественно в мозговом веществе дольки, в исследуемой группе отмечалось вариативное расположение телец Гассала по всей площади дольки. Кроме того, выявлялись их явные морфологические изменения – преобладали кистозно-деформированные тельца.

При морфометрическом исследовании было установлено, что при увеличении ВЖ происходило увеличение доли коркового вещества (табл. 2).

В тимусах исследуемой группы во всех

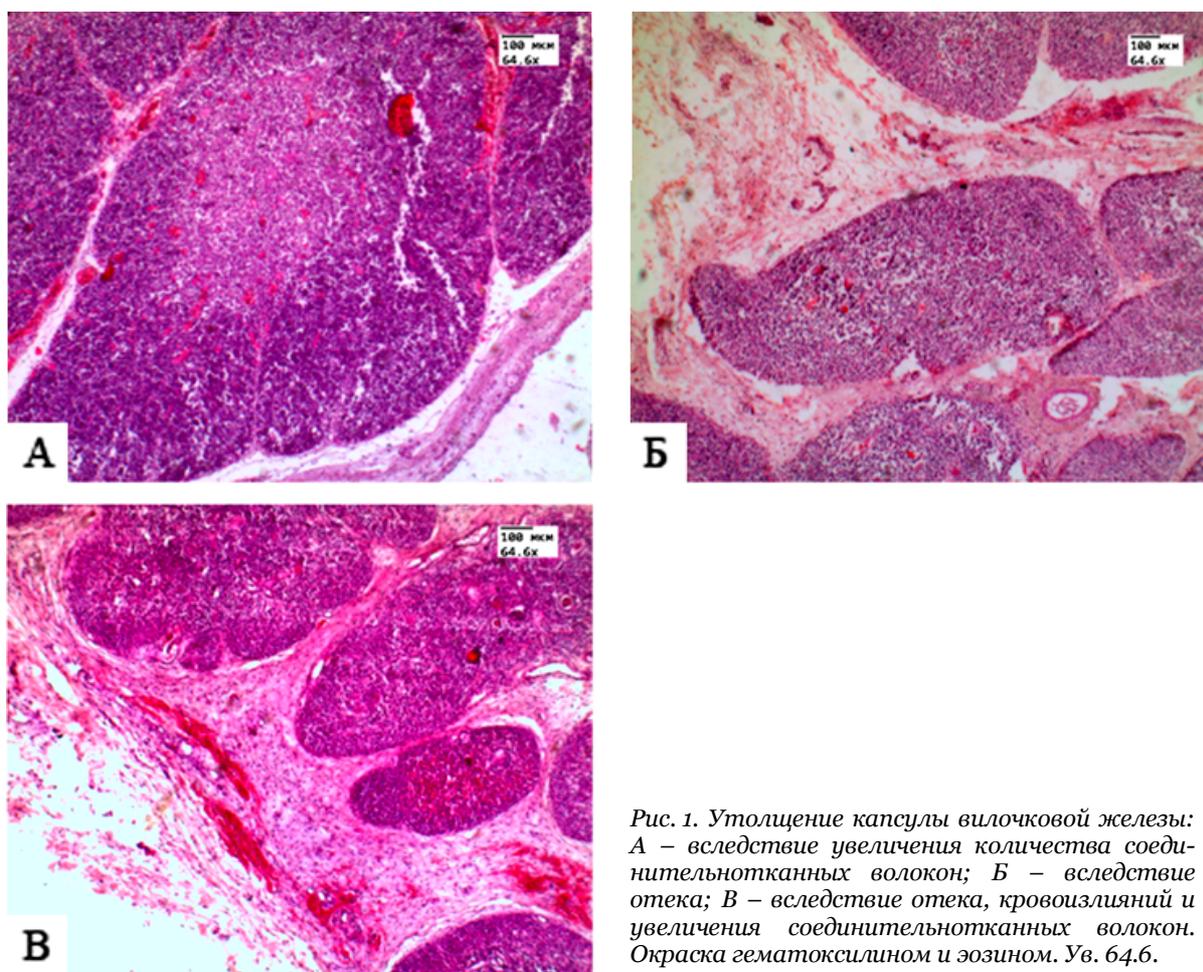


Рис. 1. Утолщение капсулы вилочковой железы: А – вследствие увеличения количества соединительнотканых волокон; Б – вследствие отека; В – вследствие отека, кровоизлияний и увеличения соединительнотканых волокон. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 64.6.

случаях было отмечено утолщение капсулы органа до 0.20 мм, что превышало этот показатель в группе сравнения на 60% ($Z=5.368$; $p=0.000000$). В 13.3% случаев увеличение ее толщины происходило за счет гиперплазии соединительной ткани капсулы. В 20% случаев увеличение было обусловлено только отеком. В остальных случаях в основе утолщения капсулы лежало сочетание отека, увеличения количества соединительнотканых волокон, полнокровия и кровоизлияний (рис. 1).

Было установлено, что площадь дольки в исследуемой группе детей уменьшилась на 15%, а количество долек, граничащих в поле зрения, увеличивалось на 50%, относительно этих же показателей у детей в группе сравнения (рис. 2).

В самих дольках ВЖ у детей в исследуемой группе площадь коркового вещества увеличивалась на 12% по сравнению с ВЖ без увеличения массы.

При проведении ИГХ-реакции на зрелые лимфоциты с маркером CD-3 было установлено, что количество клеток с положительной экспрессией в группе сравнения составило 26.5%, а в исследуемой группе – 22.6%, то есть имелась тенденция к их уменьшению (табл. 3, рис. 3).

Площадь телец Гассалья при увеличении ВЖ достоверно не изменялась. Однако, в ус-

ловиях тимомегалии наблюдалось уменьшение количества тимических телец с развитием в них дистрофических изменений, с кистозной трансформацией. В группе сравнения большая часть телец Гассалья находилась на стадии зрелых телец (рис. 4, табл. 3).

Таким образом, проведенные исследования показали, что структура смертности детей с увеличенной ВЖ и без ее увеличения различна. В структуре смертности детей с тимомегалией первые два места занимали инфекционные заболевания и врожденные пороки развития. В группе сравнения инфекционная патология занимала второе место в структуре смертности после кровоизлияний в боковые желудочки, а врожденные пороки не встречались совсем. Было установлено, что инфекционные заболевания чаще сопряжены с увеличением ВЖ ($OR=3.71\pm 0.71$). В работах Л.В. Пушко и соавторов (1990), а также А.В. Тяжкой и соавторов (1991) были описаны сходные тенденции [11]. Некоторые авторы отмечают значительное влияние инфекционных заболеваний на формирование тимомегалии [6].

При морфологическом исследовании было установлено, что увеличение ВЖ происходит диспропорционально, в основном, за счет увеличения коркового вещества на фоне уменьшения площади долек. Данный факт

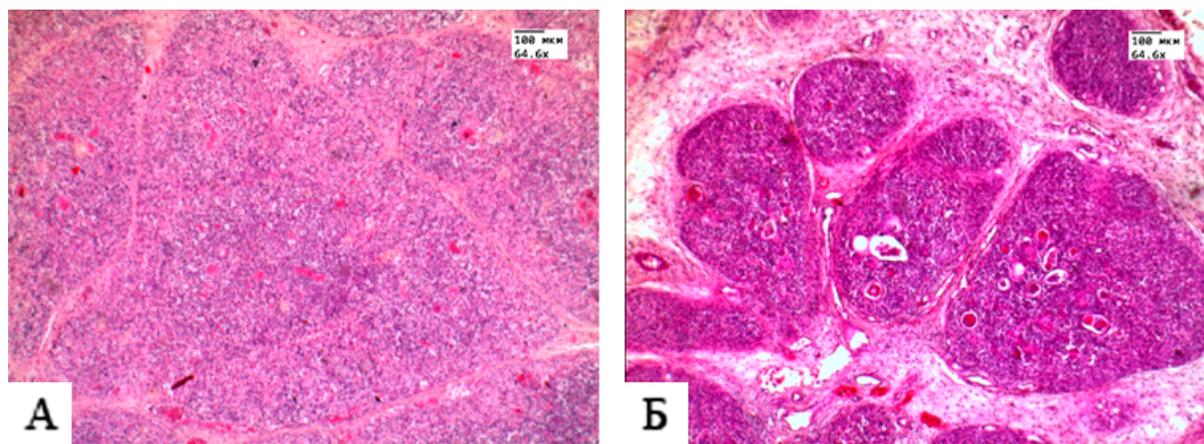


Рис. 2. Изменение площади и структурных элементов дольки в вилочковой железе: А – группа сравнения; Б – исследуемая группа. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 64.6.

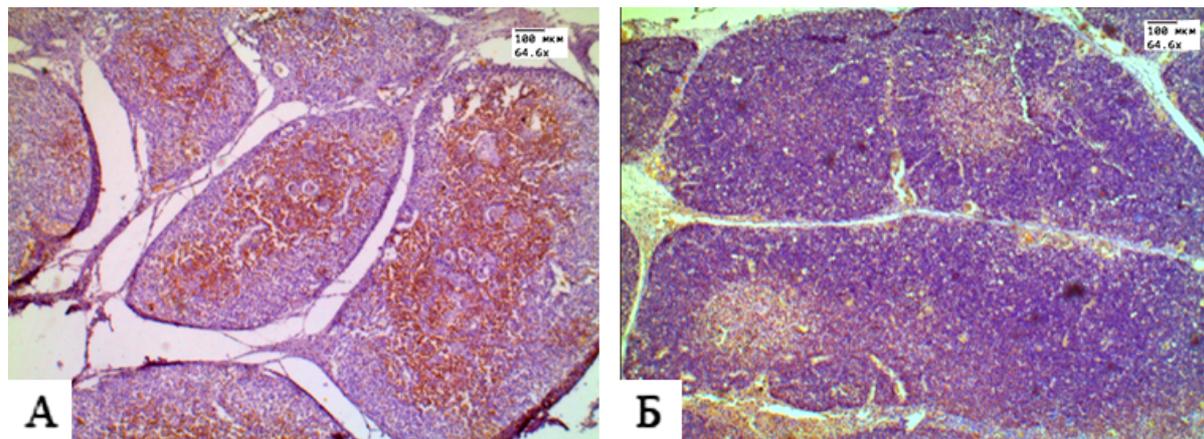


Рис. 3. Экспрессия маркера CD-3 в вилочковой железе. А – группа сравнения; Б – исследуемая группа. Окраска: ИГХ-реакция с антителами к CD-3. Ув. 64.6.

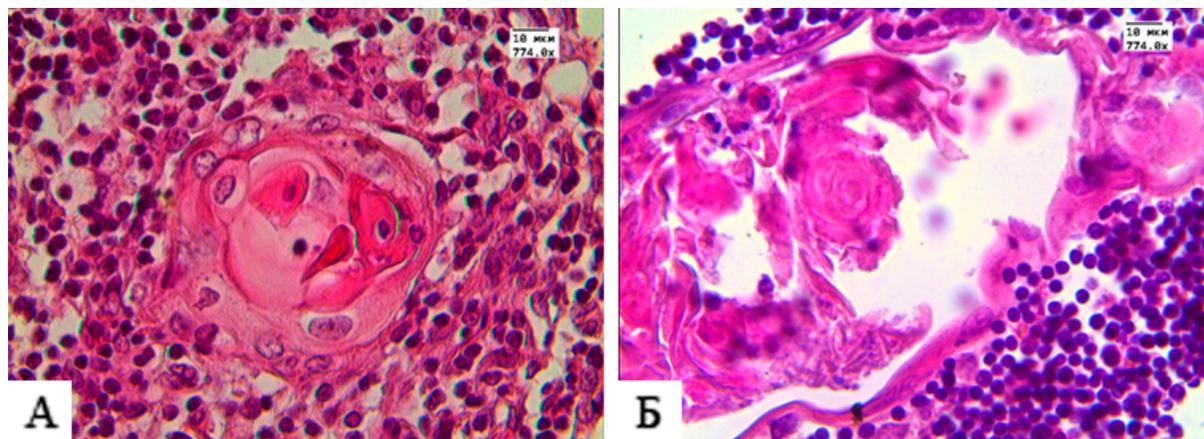


Рис. 4. Морфологические изменения тимических телц: А – зрелое тельце Гассаля; Б – кистозная трансформация и дистрофия тельца Гассаля. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 774.

позволяет сделать вывод, что увеличение ВЖ, в первую очередь, связано с увеличением количества долек. Известно, что дифференцировка тимоцитов происходит стадийно, путем миграции претимоцитов из коркового вещества в мозговое [4]. Следовательно, увеличение ВЖ происходит за счет увеличения количества незрелых лимфоцитов и нарушения процесса их созревания и миграции в мозговое вещество.

По данным Г.Ю. Стручко и соавторов (2018), установлено, что уменьшение площади

долек тимуса отмечается в условиях врожденного иммунодефицита [18]. Кроме того, установлено, что изменение количества долек тимуса может быть обусловлено изменением гормонального фона и активацией фибробластов, локализованных в паренхиме вилочковой железы [20]. Нами установлено, что увеличение массы тимуса сопровождается увеличением количества долек и уменьшением их площади. Вероятно, в условиях патологии происходит активация фибробластов, что приводит к разрастанию септ тимуса. В то же

Таблица 3

Морфометрические показатели вилочковой железы (Me; [Q1–Q3]; {min–max})

Признаки	1-я группа, без увеличения ВЖ	2-я группа, с увеличенной ВЖ	Z	p
Площадь долики, мм ²	1.542; [0.89–1.97]; {0.23–3.56}	1.30; [0.84–1.79]; {0.24–3.90}	2.141	0.032248
Площадь мозгового вещества, мм ²	0.32; [0.00–0.60]; {0.00–1.40}	0.32; [0.00–0.56]; {0.00–1.06}	0.112	0.910219
Площадь коркового вещества, мм ²	0.847; [0.32–1.29]; {0.11–2.35}	0.95; [0.63–1.27]; {0.17–2.84}	2.539	0.11112
Количество долек, граничащих в поле зрения	4 [2–5]; {2–7}	6 [4–7]; {3–10}	6.504	0.0
Площадь телец Гассалья, мкм ²	1627.5 [1108.5–2380.5]; {340.0–7000.0}	1486.0 [1026.0–2492.2]; {369.0–12000.0}	1.054	0.291799
Количество телец Гассалья в поле зрения	6 [4.00–7.40]; {0.0–13.0}	5 [3.00–7.00]; {0.0–10.0}	2.971	0.002962
Доля клеток с положительной экспрессией CD-3	26.5 [0.00–35.52]; {0.0–100.0}	22.6 [0.00–35.80]; {0.0–69.44}	0.427*	0.514

Примечание: * – в данном случае использован критерий χ^2 , в остальных – Z-критерий Манна–Уитни.

время уменьшение площади долек может быть обусловлено усиленной миграцией тимоцитов в кровотоки.

CD-3 антиген является специфичным маркером Т-лимфоцитов, причем положение маркера может быть различным: цитоплазматическое – характерно для юных тимоцитов, а мембранное – для зрелых [14, 17, 19]. В то же время некоторые авторы отмечают, что наличие CD-3 антигена характерно для зрелых тимоцитов мозгового вещества [7]. Нами было установлено увеличение площади коркового вещества долики тимуса на фоне общей тенденции к снижению доли CD-3 положительных клеток, что свидетельствует о снижении количества зрелых тимоцитов в условиях увеличения ВЖ. Сходные изменения ВЖ описаны у новорожденных с экстремально низкой массой тела при внутриутробном инфицировании [6]. Увеличение количества юных тимоцитов в паренхиме ВЖ может свидетельствовать о нарушении процесса созревания тимоцитов, так как для правильной дифференцировки необходимо адекватное микроокружение в корковом веществе тимуса [10,16].

Преобладание кистозно-измененных тимических телец согласуется с данными, полученными другими авторами [6], которые занимались морфологическим изучением тимуса у детей с внутриутробным инфицированием. В изученных нами случаях преобладали дети, умершие в результате инфекционных заболеваний, что может объяснить подобные изменения тимических телец.

Заключение

Увеличение вилочковой железы выявляется в 34% случаев смерти детей до 1 года и

сопряжено с наличием инфекционной патологии. Морфологические изменения в увеличенной вилочковой железе характеризуются увеличением количества долек тимуса в поле зрения, нарушением дифференцировки слоев долек вилочковой железы за счет увеличения коркового вещества; увеличением количества незрелых тимоцитов в паренхиме органа и замедлением процесса их созревания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Акушерство. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М., 2019 [Akusherstvo. Natsional'noe rukovodstvo. A brief edition. Ed.: EK Ailamazyan, VN Serova, VE Radzinskogo, GM Savel'evoi. Moscow, 2019] (in Russian).
2. Возгомент О.В., Возгомент О.В. О роли лимфатико-гипопластического диатеза в фатальном развитии патологических процессов у детей и критериях его диагностики. Трудный пациент. 2014;12(5):26–9 [Vozgoment OV, Vozgoment OV. To the Role of Lymphohypoplastic Diathesis in Children Fatal Pathology, and Criteria for the Diagnosis. Difficult Patient. 2014;12(5):26–9] (in Russian).
3. Глуховец Б.И. Синдром внезапной смерти младенцев: методологические и патогенетические варианты диагноза. Вопросы современной педиатрии. 2011;2:78–82 [Glukhovets BI. Sudden infant death syndrome: methodological and pathogenetical types of diagnosis. Voprosy Sovremennoi Pediatrii. 2011;2:78–82] (in Russian).
4. Драндрова Е.Г., Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Кострова О.Ю., и др. Иммуногистохи-

- мические исследования клеточного состава тимуса при канцерогенезе в условиях врожденного иммунодефицита. Современные проблемы науки и образования. 2015;3:199–206 [Drandrova EG, Struchko GYu, Merkulova LM, Kostrova OYu, et al. Immunohistochemical researches of thymic cellular composition at carcinogenesis in condition of congenital immunodeficiency. Modern problems of science and education. 2015;3:199–206] (in Russian).
5. *Зайратьянц О.В.* Гиперплазия тимуса: классификация, вопросы пато- и морфогенеза, место в патологии человека. Архив патологии. 1991;54(10):3–12 [Zairat'yants OV. Giperplaziya timusa: klassifikatsiya, voprosy pato- i morfogeneza, mesto v patologii cheloveka. Arkhiv patologii. 1991;54(10):3–12] (in Russian).
 6. *Ковальчук Л.В.* Антигенные маркеры клеток иммунной системы человека. CD (Cluster Differentiation) система. М., 2005 [Koval'chuk LV. Antigennye markery kletok immunnoi sistemy cheloveka. CD (Cluster Differentiation) sistema. Moscow, 2005] (in Russian).
 7. *Криволапов Ю.А.* Морфологическая диагностика лимфом. СПб., 2006 [Krivolapov YuA. Morfologicheskaya diagnostika limfom. Saint Petersburg, 2006] (in Russian).
 8. *Кулида Л.В., Перетятко Л.П., Назаров С.Б.* Варианты патоморфологических изменений тимуса у внутриутробно инфицированных новорожденных с экстремально низкой массой тела. Архив патологии. 2014;76(3):13–9 [Kulida LV, Peretiatio LP, Nazarov SB. Variants of pathomorphological changes in the thymus of in utero infected extremely low birth weight neonatal infants. Arkhiv Patologii. 2014;76(3):13–9] (in Russian).
 9. *Лузьянина Г.А.* Тимомегалия у детей раннего возраста: учебное пособие. Хабаровск, 2007 [Luz'yanina GA. Timomegaliya u detei rannego vozrasta: textbook. Khabarovsk, 2007] (in Russian).
 10. *Матвеев В.А.* Метод выявления тимомегалии у детей раннего возраста с целью прогнозирования течения инфекционных процессов: инструкция по применению № 047–0511. Минск, 2011 [Matveev V.A. Metod vyyavleniya timomegaliy u detei rannego vozrasta s tselyu prognozirovaniya techeniya infektsionnykh protsessov: instruktsiya po primeneniyu № 047–0511. Minsk, 2011] (in Russian).
 11. *Сукало А.В., Прилуцкая В.А.* Тимомегалия у детей. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2002; 1: 32–40 [Sukalo AV, Prilutskaya VA. Thymomegaly in children. Immunopathology, Allergology, Infectology. 2002; 1: 32–40] (in Russian).
 12. *Blencowe H, Cousens S, Jassir FB, et al.* National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. Lancet Glob Health. 2016; 4:e98–e108. doi: 10.1016/s2214-109x(15)00275-2
 13. *de la Cruz J, Kruger T, Parks CA, Silge RL, van Oers NSC, Luescher IF, et al.* Basal and Antigen-Induced Exposure of the Proline-Rich Sequence in CD3ε. The Journal of Immunology. 2011 Jan 12;186(4):2282–90. doi: 10.4049/jimmunol.1003225
 14. *Finn OJ.* Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. Annals of Oncology. 2012 Aug 22;23(8): 6–9. doi: 10.1093/annonc/mds256
 15. *Gewolb IH, Lebowitz RL, Tausch HW.* Thymus size and its relationship to the respiratory distress syndrome. The Journal of Pediatrics. 1979 Jul;95(1):108–11. doi: 10.1016/s0022-3476(79)80099-2
 16. *Klein L, Hinterberger M, Wirnsberger G, Kyewski B.* Antigen presentation in the thymus for positive selection and central tolerance induction. Nature Reviews Immunology. 2009 Dec;9(12):333–44. doi: 10.1038/nri2669
 17. *Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al.* Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. The Lancet. 2015 Jan;385(9966):430–40. doi: 10.1016/s0140-6736(14)61698-6
 18. *Levelt CN, Mombaerts P, Wang B, Kohler H, Tonegawa S, Eichmann K, et al.* Regulation of thymocyte development through CD3: Functional dissociation between p56lck and CD3ζ in early thymic selection. Immunity. 1995 Aug;3(2):215–22. doi: 10.1016/1074-7613(95)90091-8
 19. *Ma D, Wei Y, Liu F.* Regulatory mechanisms of thymus and T cell development. Developmental & Comparative Immunology. 2013 Jan;39(1–2):91–102. doi: 10.1016/j.dci.2011.12.013
 20. *Manley NR.* Thymus organogenesis and molecular mechanisms of thymic epithelial cell differentiation. Seminars in Immunology. 2000 Oct;12(5):421–8. doi: 10.1006/smim.2000.0263
 21. *Jaffe HL.* The influence of the suprarenal gland on the thymus. The Journal of Experimental Medicine. 1924 Dec 1;40(6):753–9. doi: 10.1084/jem.40.6.753

Поступила в редакцию 24.02.2020
Принята в печать 11.06.2020

Received 24.02.2020
Accepted 11.06.2020

Для цитирования: Мудрак Д.А., Наволокин Н.А., Мыльников А.М., Положенков А.Е., Маслякова Г.Н. Гистологические признаки увеличения вилочковой железы. Журнал анатомии и гистопатологии. 2020; 9(2): 46–52. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-2-46-52

For citation: Mudrak D.A., Navolokin N.A., Myl'nikov A.M., Polozhenkov A.E., Maslyakova G.N. Histological signs of the thymic enlargement. Journal of Anatomy and Histopathology. 2020; 9(2): 46–52. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-2-46-52