

© Коллектив авторов, 2010

Л.Г. Кузьменко¹, О.В. Быстрова², И.В. Зими́на³, Л.В. Пушко¹, С.Н. Москвина³,
Н.М. Киселева², В.Я. Арион³

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТИМУСА У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ И ИХ МАТЕРЕЙ

¹Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов», ²ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет», ³НИИ ФХМ ФМБА, Москва

Исследовали функциональное состояние тимуса у здоровых доношенных новорожденных детей (от физиологических родов в головном предлежании) и их матерей. Функциональное состояние тимуса оценивали по уровню сывороточной тимической активности (СТА), который у детей определяли в пуповинной крови, а у их матерей – в крови из кубитальной вены сразу после родов. В зависимости от состояния здоровья матерей, особенностей их соматического, акушерско-гинекологического анамнеза и течения данной беременности дети были разделены на 4 группы. 1-я группа была представлена здоровыми детьми от здоровых матерей с неотягощенным анамнезом и течением беременности. Остальные три группы включали детей, матери которых имели отягощенный анамнез и/или осложненное течение беременности. Установлено, что дети всех четырех групп по уровню СТА в пуповинной крови не имели достоверных различий и показатели СТА у них находились в пределах $\log_2 N=1-6$, однако более чем у 80% СТА составляла $\log_2 N=2-4$. В отличие от этого уровень СТА в крови у матерей зависел от их общего состояния. Функциональная активность тимуса матерей 1-й группы была достоверно выше по сравнению с группами матерей, у которых были отклонения в анамнезе или в течении беременности. Кроме этого выявлено, что СТА у матерей 1-й группы достоверно выше, чем в пуповинной крови у их детей. В 3-й и 4-й группах детей от матерей с отягощенным течением беременности уровень СТА был достоверно выше. У детей 2-й группы и их матерей с отягощенным анамнезом, но нормально протекающей беременностью и родами, достоверной разницы в уровне СТА не найдено.

Ключевые слова: тимус, сывороточная тимическая активность, пуповинная кровь, новорожденные, беременность.

Functional state of thymus was studied in healthy full-term neonates (uncomplicated head delivery) and in their mothers. Thymus functional state was estimated by the level of serum thymic activity (STA), determined in cord blood specimens of neonates and in venous blood specimens of mothers immediately after delivery. Neonates were divided into 4 groups according to maternal health state, maternal somatic pathology and obstetric/gynecological history. 1st group included healthy neonates born by healthy mothers with normal history after normal pregnancy. Other three groups included neonates born by mothers with complicated history and/or after complicated pregnancy. The study showed that STA in cord blood of neonates was similar in all groups and STA parameters were within $\log_2 N=1-6$, but more than 80% of children had STA $\log_2 N=2-4$. As for mothers, their STA depended of their general health state. Thymic functional activity in mothers of 1st group was significantly higher than in mothers with complicated history or after complicated pregnancy. Moreover, STA in mothers of 1st group was significantly higher than STA of their children determined in cord blood. STA also was significantly higher in

Контактная информация:

Кузьменко Лариса Григорьевна – д.м.н., проф., зав. каф. детских болезней медицинского факультета ГОУ ВПО РУДН

Адрес: 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

Тел.: (495) 236-48-65, E-mail: kiseleva.67@mail.ru

Статья поступила 2.06.10, принята к печати 30.09.10.

neonates in 3rd and 4th group born after complicated pregnancy. Neonates in 2nd group and their mother with complicated previous history by uncomplicated present pregnancy did't show significant difference in STA level.

Key words: thymus, serum thymic activity, cord blood, neonates, pregnancy.

В настоящее время доказано важное значение тимуса в функционировании иммунной системы [1]. Эта уникальная железа синтезирует иммунотропные вещества как для внутренних потребностей, так и «на экспорт». Под действием внутритимического микроокружения в тимусе происходят положительная и отрицательная селекция Т-лимфоцитов и фенотипическое созревание стволовых кроветворных клеток [2]. Гормоны тимуса способствуют иммиграции клеток-предшественников в тимус, тимопоэзу, созреванию Т-лимфоцитов в периферических органах иммунной системы и их активации [3].

Интерес к тимическим иммуноактивным веществам особенно вырос после того, как было показано, что возникновение ряда заболеваний, классифицируемых как иммунодефицитные, и развитие некоторых злокачественных опухолей связаны с дисфункцией тимуса [4, 5]. В последней четверти XX века в разных лабораториях мира из тимуса были получены иммунотропные вещества, часть из которых с успехом используется в клинической практике [4, 6–8]. В целом с удовлетворением можно отметить, что к настоящему времени тимопоэтическая функция данного органа изучена достаточно полно.

В то же время до начала XXI века изучение эндокринной функции тимуса явно отставало от тимопоэтической, и эта проблема разрабатывалась лишь единичными исследователями [3, 9–11].

В настоящее время, помимо указанных работ 25-летней давности, появилась работа R. Consolini и соавт. [12] об изменении в онтогенезе человека уровня одного из гормонов тимуса – Zn-тимулина. Указанные авторы исследовали уровень этого гормона от рождения до 80 лет и установили, что по мере увеличения возраста к 10 годам уровень Zn-тимулина достигает максимальных значений, после чего он постепенно снижается, к 36–40 годам достигает минимальных значений и сохраняется на таком уровне до максимально изученного возраста – 80 лет. В последующем, в 2007 г. вышла работа С. Mezza и соавт. [13], в которой были представлены результаты исследования, так называемого, активного тимулина (АкТ) в крови у 19 здоровых новорожденных детей и их матерей. Кровь новорожденных брали из пуповины, а у матерей – из кубитальной вены через 4 месяца после родов. Обнаружено, что у матерей по сравнению с показателями новорожденных детей в плазме крови наблюдался более низкий уровень АкТ и цинка.

Необходимо отметить, что в плазме крови человека обнаружен и ряд других иммуноактив-

ных веществ тимуса [14, 15]. Поскольку иммунотропной активностью обладают различные выявленные в крови факторы тимуса, определяемую лабораторным способом в сыворотке крови тимическую активность было предложено называть сывороточной тимической активностью (СТА) [3]. Так как СТА может рассматриваться как интегральный показатель функции тимуса, то уровень этого фактора в сыворотке крови способен объективно отражать иммунологическую состоятельность данного органа у людей разного возраста, включая новорожденных детей.

Настоящее исследование посвящено изучению уровня СТА в пуповинной крови доношенных новорожденных детей и их матерей, а также влияния характера течения беременности на функциональную активность тимуса как матери, так и ее ребенка.

Материалы и методы исследования

В течение последних 5 лет проводили анализ показателей СТА пуповинной крови 112 здоровых детей (мальчиков – 47, девочек – 65), родившихся через естественные родовые пути, и их матерей.

Критерии включения в исследование детей:

- 1) рождение через естественные родовые пути в головном предлежании;
- 2) гестационный возраст к моменту рождения 38–40 нед;
- 3) отсутствие пороков развития, клинически выраженных генетических дефектов, признаков внутриутробных инфекций;
- 4) оценка по шкале Апгар в первую минуту от 8 до 10 баллов и сохранение этих показателей на 5-й минуте.

Критерии включения в исследование матерей:

- 1) отсутствие врожденных пороков развития, генетических дефектов, аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований, хронических заболеваний разного генеза, персистирующих инфекций, клинически выраженных психических расстройств;
- 2) отсутствие в акушерско-гинекологическом анамнезе матерей мертворождений и интранатальной гибели плода;
- 3) отсутствие во время данной беременности у матери клинически выраженных острых инфекционных и обострения хронических заболеваний;
- 4) отсутствие у матерей во время данной беременности гестозов и других тяжелых отклонений в течении беременности;
- 5) физиологическое родоразрешение, без осложнений.

В зависимости от состояния здоровья матерей, особенностей их соматического и акушерско-гине-

кологического анамнеза, течения данной беременности наблюдавшиеся дети были разделены на 4 группы:

1-я группа включала 19 детей (8 мальчиков, 11 девочек), родившихся от здоровых матерей с благоприятным анамнезом, беременность у которых протекала нормально; 2-я группа состояла из 14 детей (8 мальчиков, 6 девочек), родившихся от матерей с отягощенным соматическим и/или акушерско-гинекологическим анамнезом, беременность у которых протекала также нормально; в 3-ю группу были включены 20 детей (9 мальчиков, 11 девочек), родившихся от матерей с благоприятным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом, но с осложненным течением беременности; 4-я группа состояла из 59 детей (22 мальчика, 37 девочек), родившихся от матерей с отягощенным соматическим и/или акушерско-гинекологическим анамнезом и осложненным течением беременности. Среди осложнений беременности у матерей отмечались ранний токсикоз беременных и/или повышенный тонус матки. Средний возраст ($M \pm \sigma$) матерей детей разных групп колебался от 20 ± 2 до $26 \pm 1,0$, отцов – от $26,6 \pm 1,5$ до $28 \pm 1,0$ лет.

СТА определяли по известному методу [16], описанному ранее в нашей работе [17]. Так как в сыворотке крови присутствуют тимические пептиды, и в частности, цинк-тимулин, то использование данного метода позволяет судить о функциональном состоянии тимуса [12, 13]. Данный биотест в настоящее время является единственным методом для выявления иммуноактивных молекул тимуса, циркулирующих в крови [13].

Статистическую обработку результатов исследования проводили методом вариационной статистики с определением средней арифметической (M), стандартного отклонения (δ), стандартной ошибки средней (m). Достоверность различий определяли по критерию Стьюдента (t). При статистической обработке малых выборок использовали также коэффициент q , обозначающий частоту признака по отношению к общей выборке, принятой за 1,0.

Результаты и их обсуждение

Анализ данных о возрасте матерей и отцов детей всех сравниваемых групп статистически достоверного различия не выявил, что свидетельствовало об однородности этих групп по указанному признаку. Нами также не выявлено статистически достоверного различия в уровне СТА между детьми разного пола ($p > 0,05$), что позволило проводить анализ результатов уровней СТА без разделения новорожденных по данному признаку.

Результаты исследования показателей СТА в пуповинной крови свидетельствуют о том, что у 99 из 112 детей (88,4%) уровень СТА был в пределах $\log_2 N$ от 2 до 4, т.е. тимическая активность определялась в разведениях сыворотки 1:4 – 1:16. Однако в целом наблюдался существенный раз-

брос показателей: от $\log_2 N$ 1 (у 9 детей – 8%), до $\log_2 N$ 5 (у 2 детей – 1,8%) и $\log_2 N=6$ (у 2 детей – 1,8%) (табл. 1 и 2).

Как видно из представленных данных, в 1-й группе у 18 из 19 детей ($q=0,95$, или 95%) уровень СТА находился в пределах $\log_2 N$ от 2 до 4, и у одного ребенка выявлена высокая концентрация СТА: $\log_2 N$ 6 (т.е. СТА определялась в разведении сыворотки крови 1:64). Средний уровень СТА ($M \pm m$) у детей данной группы был $\log_2 N$ $2,8 \pm 0,3$. Крайне низких значений СТА ни у одного ребенка в данной группе не было. Поскольку в 1-ю группу были включены здоровые доношенные новорожденные дети с неотягощенным антенатальным анамнезом, родившиеся от здоровых матерей с неотягощенным анамнезом, мы сочли возможным показатели детей данной группы принять за референтные. Полученные нами результаты согласуются с данными С. Mezza и соавт. [13], установившими аналогичные референтные значения показателей тимулина в сыворотке крови новорожденных детей.

Во 2-й группе, также как и в 1-й, у большинства обследованных детей ($q=0,93$, или 93%) СТА определялась в разведениях сыворотки пуповинной крови $\log_2 N$ от 2 до 4 (при этом у половины детей $\log_2 N$ был равен 3). Однако у одного ребенка этой группы уровень СТА оказался очень низким ($\log_2 N$ 1). В 3-й и 4-й группах было также достаточно много детей ($q=0,8$ и $q=0,88$, или 80 и 88% соответственно), имевших референтный уровень СТА.

Обнаруженный нами средний уровень СТА в пуповинной крови доношенных новорожденных детей соответствовал уровню активного тимулина, описанного R. Consolini и соавт. [12]. Так, средний уровень СТА в пуповинной крови детей 1-й группы, принятой за норму, был $\log_2 N$ $2,8 \pm 0,3$ (табл. 3), а средний уровень активного тимулина у детей в возрасте от 1 до 14 дней, по данным R. Consolini и соавт. [12], – $\log_2 N$ 2,69 (с диапазоном разброса $\log_2 N$ от 1 до 4).

Сопоставление показателей средних уровней СТА в сыворотке пуповинной крови детей, родившихся от матерей с отягощенным соматическим

Таблица 1

Распределение доношенных новорожденных детей в зависимости от уровня СТА в пуповинной крови

Значения СТА, $\log_2 N^*$	Количество детей	
	абс.	%
1	9	8
2	38	33,9
3	35	31,3
4	26	23,2
5	2	1,8
6	2	1,8

Здесь и в табл. 2 и 3: N^* – разведение сыворотки.

Таблица 2

Частота встречаемости разных уровней СТА у наблюдавшихся новорожденных детей в зависимости от особенностей течения их антенатального периода, отягощенности анамнеза и состояния здоровья матерей

СТА, $\log_2 N$	1-я группа (n=19)		2-я группа (n=14)		3-я группа (n=20)		4-я группа (n=59)	
	абс.	q	абс.	q	абс.	q	абс.	q
1	0	0	1	0,07	2	0,1	6	0,1
2	10	0,56	4	0,29	1	0,05	22	0,37
3	5	0,26	7	0,5	9	0,45	14	0,24
4	3	0,16	2	0,14	6	0,3	16	0,27
5	0	0	0	0	2	0,1	0	0
6	1	0,05	0	0	0	0	1	0,02

Таблица 3

Распределение значений СТА в пуповинной крови доношенных новорожденных детей и в крови их матерей, взятой из кубитальной вены сразу после рождения ребенка

Наблюдавшиеся группы	Число пар мать–ребенок	Уровень СТА, $\log_2 N$ (M±m)		p
		дети	матери	
1-я	19	2,8±0,3	3,9±0,3	<0,05
2-я	14	2,7±0,2	2,1±0,3	>0,05
3-я	20	3,3±0,2	2,5±0,2	<0,01
4-я	59	2,7±0,1	2,2±0,1	<0,001
Σ (2-я + 3-я + 4-я)*	93	2,9±0,25	2,3±0,2	>0,05

*Среднее значение уровня СТА во 2-й, 3-й, 4-й группах, взятых вместе.

и/или акушерско-гинекологическим анамнезом и течением данной беременности (табл. 4), позволило установить, что средние значения СТА в пуповинной крови детей 1-й, 2-й и 4-й групп не имели статистически достоверного различия ($p > 0,05$). Нами не выявлено статистического различия ($p > 0,05$) между средними показателями СТА детей 1-й группы и средним суммарным показателем СТА пуповинной крови детей из других групп. Так, уровень СТА ($M \pm m$) у детей от матерей 1-й группы соответствовал $\log_2 N$ 2,8±0,3, а суммарный средний уровень СТА у детей от матерей 2-й + 3-й + 4-й групп – $\log_2 N$ 2,9±0,25.

Тем не менее, нельзя полностью отвергать воздействия неблагоприятных факторов на функциональную активность тимуса в период антенатального развития плода, поскольку нами установлено, что у каждого 10-го ребенка крайне низкий уровень СТА выявлялся именно у детей в тех группах, в которых антенатальное развитие протекало в условиях осложненного течения беременности.

В табл. 4 представлено распределение значений СТА в пуповинной крови доношенных новорожденных детей в сопоставлении с аналогичными показателями в крови матерей. Средний уровень СТА у рожениц 2-й, 3-й и 4-й групп был равен $\log_2 N$ 2,3±0,2. Это соответствовало уровню СТА здоровых женщин того же возраста, что, в

частности, было обнаружено R. Consolini и соавт. [12]. Указанные исследователи установили, что у здоровых женщин 20–30 лет уровень СТА в среднем составляет $\log_2 N$ 2,25±0,3.

Обращает на себя внимание факт, что у здоровых матерей 1-й группы уровень СТА в сыворотке крови, взятой из кубитальной вены сразу после рождения ребенка, в среднем составил $\log_2 N$ 3,9±0,3, что было достоверно выше ($p < 0,001$), чем у матерей 2-й, 3-й и 4-й групп. Повышение уровня СТА перед родами и сохранение его высокого значения после естественных родов было отмечено ранее и И.Ф. Лабунец и соавт. [18]. Более высокий уровень СТА у здоровых рожениц, вероятнее всего, является адекватной реакцией на родовой стресс, поскольку на основании экспериментальных исследований высказывается предположение об участии тимуса в функционировании стресс-лимитирующей системы [19, 20].

При сравнении показателей уровней СТА пар мать–ребенок установлено, что за исключением 1-й группы (в которой уровень СТА у матерей был достоверно выше, чем у их детей), в остальных трех группах уровень СТА у детей был выше, чем у их матерей. Обращает на себя внимание следующее обстоятельство. У детей, родившихся от матерей с отягощенным анамнезом и/или осложненной беременностью (3-я и 4-я группы), уровень

Таблица 4

Сопоставление средних значений уровней СТА в пуповинной крови новорожденных детей с особенностями анамнеза и течения данной беременности у их матерей

Наблюдавшиеся группы	Средний уровень СТА в пуповинной крови, $\log_2 N$ ($M \pm m$)	Особенности анамнеза и течения данной беременности у матери	
		анамнез	течение беременности
1-я	2,8±0,3	не отягощен	без осложнений
2-я	2,7±0,2	отягощен	без осложнений
3-я	3,3±0,2	не отягощен	осложненное
4-я	2,7±0,1	отягощен	осложненное
Σ (2-я + 3-я + 4-я)*	2,9±0,25	отягощенный соматический и/или акушерско-гинекологический анамнез и/или отягощенное течение беременности	

СТА был достоверно более высоким, чем у их матерей ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно). Однако у детей и их матерей 2-й группы достоверной разницы в уровне СТА не найдено. Известно, что беременность сопровождается временной инволюцией тимуса [21], а перед родами процессы инволюции усугубляются [22]. Учитывая приведенные факты, можно объяснить, почему у рожениц, имевших осложнения беременности, имелись более низкие показатели СТА.

Инволюция тимуса при беременности происходит преимущественно за счет лимфоцитов кортикального слоя. Однако при беременности снижается не только количество тимоцитов, но и их функциональная активность. Инволюцию тимуса во время беременности связывают с комбинированным влиянием на нее стероидных половых гормонов и опосредованно – через систему кортикостероидов надпочечников [23]. Перед родами уровень эстрадиола повышается. Как медицинский препарат эстрадиол (в виде эстрадиола дипропионата) используется, в частности, при слабости родовой деятельности, а также для родовозбуждения при перенесенной беременности [24].

Таким образом, снижение функциональной активности тимуса во время беременности относится к числу физиологических явлений, однако дополнительное воздействие стрессорных факторов (в т.ч. осложненное течение беременности), вероятно, сопровождается более глубоким угнетением функции тимуса. В нашем исследовании было установлено, что функциональная актив-

ность тимуса новорожденных детей не зависела от функциональной активности тимуса матери. Это может указывать на то, что тимус новорожденного ребенка, а следовательно, и плода (по крайней мере в период, предшествующий акту родов) функционирует самостоятельно.

Наши данные согласуются с результатами, полученными И.Ф. Лабунец [18], и указывают на то, что сразу после родов уровень СТА у рожениц без отклонений в анамнезе и с нормальным течением беременности повышается до максимального значения, и этот показатель выше, чем у детей данных матерей (1-я группа).

Выводы

1. Уровень СТА в сыворотке пуповинной крови новорожденного ребенка не зависит от уровня СТА в крови матери, что свидетельствует о начале гормонопродуцирующей функции тимуса в период внутриутробного развития.

2. Референтными значениями уровня СТА в пуповинной крови является показатель $\log_2 N = 2-4$.

3. С учетом выявленных референтных значений СТА, 92% здоровых детей к моменту рождения имеют активно гормонопродуцирующий тимус.

4. Уровень СТА в крови здоровых рожениц с неотягощенным анамнезом и неосложненным течением беременности достоверно выше по сравнению с роженицами, у которых имелся неблагоприятный фон в анамнезе и/или в период беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hayness BF, Habe LP. The human thymus a chimeric organ comprised of central and peripheral lymphoid components. *Immunol. Res.* 1998; 18:175–192.
 2. Ritter MA, Crispe IN. The thymic microenvironment. In: *The Thymus*. Ed. Male L. Oxford IRL Press. Oxford Univ. Press, 1992: 57–72.
 3. Arion VYa. Thymic Peptides as Immunoregulators with special reference to Tactivin. *Norwood Acad. Publ.*, 1989.

4. Лопухин Ю.М. Клинический опыт коррекции иммунной системы активным фактором тимуса (Тактивин). *Итоги науки и техники. Сер. Иммунология*. М., ВИНТИ, 1982; 10: 30–44.
 5. Goldstein AL, Badamchian M. Thymosin: chemistry and biological properties in health and disease. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2004; 4 (4): 559–573.
 6. Арион В.Я., Зимица И.В., Москвина С.Н., Быстрова О.В.

Тактивин – природный иммунокорректор. Клиническое применение. Иммунология, аллергология, инфектология. 2007; 4: 11–26.

7. Арион В.Я., Зими́на И.В., Москвина С.Н. Иммунобиологические свойства и клиническое применение тимозинов и других препаратов тимуса. Иммунология, аллергология, инфектология. 2008; 1: 26–40.

8. Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Влияние коротких пептидов на иммунологические процессы при старении. Вестн. СПб Гос. мед. акад. им. И.И. Мечникова. 2008; 3 (28): 139–142.

9. Пушко Л.В., Тюрин Н.А., Арион В.Я., Кузьменко Л.Г. Содержание циркулирующего тимического фактора у здоровых и больных детей первого года жизни. Педиатрия. 1985; 8: 29–31.

10. Кузьменко Л.Г., Пушко Л.В., Арион В.Я. и др. Иммунный статус здоровых детей. Вестн. РУДН. Сер. Медицина. 1999; 2: 17–21.

11. Тяжкая А.В., Гюллинг Э.В., Волощук М.И., Кравчук Г.П. Эндокринная функция вилочковой железы у детей раннего возраста с тимомегалией. Педиатрия. 1983; 9: 23–26.

12. Consolini R, Legitimo A, Calleri A, Milani M. Distribution of age-related thymulin in normal subjects through the course of life. Clin. Exp. Immunol. 2000; 121 (3): 444–447.

13. Mezza C, Mocchegiani E, Pagani S et al. Relationship between thymulin and growth hormone secretion in healthy human neonates. Am. J. Perinatol. 2007; 24 (4): 227–233.

14. Wara RW. Thymic hormones and immune system. Adv. Pediatr. 1981; 28: 229–270.

15. Badamchiani M, Mora CA, Bauman CA et al. Biodistribution of synthetic thymosin alpha 1 in the serum, urine

and major organs of mice. Int. J. Immunopharmacol. 1997; 19 (2): 59–66.

16. Bach J-F, Bach M-A, Charreire J et al. The circulation thymic factor (TF). Biochemistry, physiology, biological activities, and clinical application. In: Biological activity of thymic hormones. Eds. D.W. Van Bekkum, Kooyker Sci Publ., 1975: 145–158.

17. Arion VYa, Moskvina SN, Zimina IV, Lopuchin YuM. Evaluation of thymic functional state by non-invasive method. Russian J. Immunol. 2001; 6 (1): 77–80.

18. Лабунец И.Ф., Гриневич Ю.А., Кокханевич Е.В. Статус эндокринной функции тимической железы в норме и при осложненной беременности. Акуш. и гин. 1991; 7: 37–39.

19. Киселева Н.М. Воздействие полипептидов тимуса на работу стресс-системы. 10-й Междунар. конгресс «Здоровье и образование в XXI веке». М., 2009: 449–452.

20. Киселева Н.М., Арион В.Я., Зими́на И.В. и др. Тимус и стресс-лимитирующая система. Аллергология и иммунология. 2009; 10 (3): 365–367.

21. Колесников С.И., Морозова Л.М. Генетико-физиологические взаимоотношения матери и плода. Новосибирск: Наука, 1985: 182.

22. Leeming G, McLean J, Gibbs ACC. Thymic and body weight during first syngenic and allogenic pregnancy in the rat and the effects of strain difference. Thymus, 1984; 6: 153–156.

23. Зеленецкая В.С. Эстрадиол. БМЭ. 3-е изд-е. Т. 28: 353.

24. Allen LS, McClure JE, Goldstein AL et al. Estrogen and thymic hormone interactions in the female mouse. J. Reprod. Immunol. 1984; 6: 25–37.