

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТИМУСА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Хасанов Б.Б.

*Хасанов Бахтиор Бурханович - кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии,
Бухарский медицинский институт, г. Бухара, Республика Узбекистан*

Аннотация: в работе представлен краткий обзор о структурно-функциональных особенностях тимуса, или так называемой вилочковой железы, – центрального органа иммунитета млекопитающих. Представлены последние литературные данные о структурно-функциональных зонах, их клеточных компонентах и выполняемых ими функциях.

Ключевые слова: тимус, ретикуло-эпителиальные клетки, тимоциты, клетки-няньки, интердигитирующие клетки, макрофаги, лимфоциты.

Тимус, или вилочковая железа, является центральным органом иммунной системы. В настоящее время существуют многочисленные обзоры и монографии, посвященные различным аспектам онто- и филогенеза морфологии, физиологии и патологии тимуса, что подчеркивает исключительную роль этого органа в иммунных реакциях [4, 5, 19, 20].

Огромное количество работ, посвященных этой проблеме, невозможно перечислить в кратком обзоре литературы. Исходя из этого, целесообразно уделить внимание лишь тем вопросам, которые непосредственно связаны с целью и задачей нашей работы. В результате изучения тимуса современными ультраструктурными, радиоавтографическими, иммуногистохимическими и биохимическими методами исследования в настоящее время получены новые данные по структурно-функциональной организации органа. Паренхиме тимуса составляет эпителиальная ткань. Сам тимус имеет трехугольную форму и образован обычно двумя долями. Каждая доля разделена соединительно-ткаными прослойками на многочисленные неполные дольки. В них выделяют корковую зону (КЗ) и мозговую зону (МЗ), отличающиеся по клеточному составу и функциям. КЗ подразделяется на наружную - субкапсулярную и внутреннюю - собственно КЗ [3, 4, 5, 32].

Гистологически тимус млекопитающих представляет как бы трехслойный орган, так как в нем имеются обычная соединительно-тканная строма, эпителиальная строма и лимфоидное содержимое, на долю которого в развитом тимусе приходится основная масса органа [4, 19].

Соединительно-тканная строма представлена междольковыми перегородками - септами и капсулой органа. В септах находятся кровеносные сосуды и нервы. Периваскулярное пространство образовано межклеточным матриксом, фибробластами, волокнами, а также перицитами, лаброцитами или тучными клетками (ТК) и макрофагами (Мф) [3, 17, 19].

Эпителиальные клетки (ЭК) тимуса по своей структуре неоднородны в различных зонах. Корковые эпителиальные клетки имеют звездчатую форму, обусловленную длинными цитоплазматическими отростками, которые соединяются между собой десмосомом и образуют своеобразную сеть. Отсюда и название этих клеток - ретикуло-эпителиальные клетки (РЭК). В ячейках этой сети располагаются лимфоциты, плазмолемма которых тесно соприкасается с оболочкой РЭК [27].

В цитоплазме кортикальных ретикуло-эпителиальных клеток (РЭК) находятся округлые или овальные секреторные вакуоли (СВ), которые наряду с тонофибриллами, расположенными параллельно к плазмолемме и ядру, являются характерной особенностью корковых РЭК [30].

В наружных и средних частях КЗ обнаружены своеобразные тимусные "клетки-няньки" (ТКН). Это гигантские клетки, которые окружены десятками тимоцитов (Тц). Каждый Тц находится в инвагинациях плазмолеммы ТКН. В тимусе содержится около 2×10^4 ТКН. В среднем на одну ТКН приходится 80 Тц. Это значит, что около 1% всех Тц находятся в полной изоляции от тимусного микроокружения (ТМО) [31]. "Клетки-няньки" локализуются в основном в субкапсулярной и наружной КЗ тимуса. Высказывается предположение, что именно благодаря ТКН происходит созревание Тц. Об эпителиальной природе ТКН свидетельствует наличие в их цитоплазме тонофибрилл и кератина [16].

Ретикулярные клетки кортико-медуллярной зоны (РЭК_{км}) обладают некоторыми ультраструктурными особенностями. Наряду с типичными звездчатыми клетками здесь встречается группа специализированных РЭК [27]. Ряд авторов выделяет так называемые "миоидные", или "миоэпителиальные" клетки, обладающие несомненными признаками РЭК, и в то же время по своей структуре напоминающие мышечные клетки [32]. Эти клетки чаще овальной или неправильной формы, со слабоацидофильной цитоплазмой и большим светлым ядром. В их цитоплазме в виде клубочков располагаются миофибриллы. Методом иммунофлуоресценции в них обнаружены белки, характерные для скелетных мышц, кардиомиоцитов миокарда и гладких мышечных клеток. Эти белки

обнаруживаются и вокруг миоидных клеток, что свидетельствует об их секреции в межклеточную среду [16,17,31].

Ретикуло-эпителиальные клетки мозговой зоны (РЭКм) представлены в основном "гипертрофированными" РЭК. Эти клетки имеют широкую цитоплазму, богатую органеллами, содержащую значительное число толстых тонофибрилл, а также единичные электронно-плотные гранулы. РЭКм имеют широкие и короткие отростки, которые на значительном расстоянии контактируют с отростками соседних клеток с помощью десмосом. Клетки на всем протяжении окружены базальной мембраной [7, 31].

К эпителиальным компонентам тимуса относят также тельца Гассала или концентрические слоистые эпителиальные тельца. Это структуры, образованные концентрическими слоями ороговетших РЭК. Функция этих телец изучена недостаточно, предположена их причастность к синтезу некоторых тимусных гормонов, например, альфа-тимозина [23,33]. Локализуются они в основном в МЗ тимуса. Они обнаружены только у некоторых представителей класса млекопитающих, в том числе и у человека. Считают, что тельца Гассала, содержащие ороговетшие РЭК, являются результатом морфологических перестроек в процессе физиологической дегенерации РЭК в тимусе [20]. Имеются многочисленные работы, посвященные тимусу, как эндокринному органу [19].

Эндокринная функция тимуса заключается в том, что тимус продуцирует широкий спектр гормонов, предназначенных для эндо- и экзотимического влияния на дифференцировку Т-лимфоцитов. Установлено, что в секреции тимических гормонов основную роль играют РЭК тимуса [4, 7]. При этом РЭК коры тимуса отводится локальная функция, осуществляемая с помощью короткодистантных тимических факторов, а также путем контакта РЭК с Тц с последующим образованием лимфоэпителиальных комплексов. Ретикуло-эпителиальные клетки мозговой зоны (РЭКм) секреторируют и дальнедействующие гормоны, которые в основном идентичны локальным тимическим факторам [2].

Таким образом, тимические РЭК являются важными компонентами ТМО, играющими важную роль в пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов [2, 4, 7].

В тимусе существует еще и другая группа "вспомогательных" клеток, играющая важную роль в создании ТМО и обеспечении дифференциации Т-лимфоцитов [20]. Одними из таких клеток являются макрофаги (Мф) тимуса, как и другие Мф, относящиеся к системе мононуклеарных фагоцитов и происходящие из стволовых кроветворных клеток (СКК) через стадию моноцитов [4, 31]. Эти клетки характеризуются округлой формой, имеют широкую цитоплазму, содержащую большое количество лизосом.

Мф тимуса участвуют в фагоцитозе деструктивных Тц [3, 27], кроме того, вырабатывают ряд факторов, влияющих на дифференцировку Т-лимфоцитов [34]. Встречаются они, в основном, в наружной трети КЗ, хотя выявляются в достаточном количестве и в других зонах тимуса [36]. Одними из интересных клеток ТМО являются ИДК. Основным местом локализации ИДК является КМЗ [35].

По своим морфологическим признакам эти клетки похожи на другие клетки системы мононуклеарных фагоцитов, но крайне низкие способности этих клеток к фагоцитозу и своеобразная их морфологическая характеристика обусловили необходимость разработки структурно-функциональных критериев их идентификации. Комплексные цитохимические, иммуноцитохимические и ультраструктурные исследования популяции клеток системы мононуклеаров тимуса позволили установить среди них три типа [28, 29, 30]. Первый тип клеток обладает активностью кислой фосфатазы в гранулах, распределенных по всей цитоплазме, и дает положительную реакцию на Ia антиген, второй тип не содержит Ia-антиген, а отличается наличием в цитоплазме большого числа лизосом и фагосом с высокой активностью кислой фосфатазы. Этот тип, по мнению авторов, наиболее близок к Мфк. И, наконец, третий тип клеток характеризуется высоким содержанием Ia-антигена, отсутствием эндогенной пероксидазы и наличием гранул Бирбека в цитоплазме. Как считают авторы, это тип клеток является наиболее вероятным эквивалентом ИДК тимуса. Кроме того, одной из отличительных особенностей ИДК от типичных Мф и РЭК тимуса является присутствие в них специального белка S-100 при отрицательной реакции на лизоцим. В Мф этот белок отсутствует, но в них наблюдается высокое содержание лизоцима.

Многочисленные данные последних лет показали, что ИДК тимуса, как и другие Мф, происходят из СКК, проходя стадии промоноцитов и моноцитов. Аналогичный генез имеют ИДК Т-зависимых зон периферических органов и кожи [31].

В образовании ТМО участвуют также тканевые базофилы (ТК), гранулоциты (Гц), В-лимфоциты и плазматические клетки [16, 17, 32, 33]. ТК выявляются в капсуле, междольковых соединительно-тканых перегородках, а также в периваскулярных пространствах КЗ и КМЗ [7]. Считается, что они участвуют в обеспечении гомеостаза данного микрорайона и оказывают регулирующее влияние на проницаемость сосудов [4]. Гц чаще обнаруживаются в МЗ, междольковых соединительно-тканых перегородках, а также в составе телец Гассала [33]. В-лимфоциты и плазматические клетки (ПЗ), как правило, обнаруживаются только в капсуле, междольковой соединительной ткани и в периваскулярных пространствах [8]. Появляются они, в основном при патологических состояниях.

Лимфоидное содержимое тимуса (тимоциты) распределено по органу своеобразно [34, 35]. В наружной субкапсулярной зоне преимущественно находятся лимфобласты и пре-Т-клетки (Птц), формирующиеся из СКК, мигрируют в тимус с током крови и через посткапиллярные венулы проникают в КЗ и его субкапсулярную часть [4, 7].

Из 50 предшественников Т-лимфоцитов (ПТЛ), оказывающихся в циркуляции, лишь 1-2 имеют возможность проникнуть в тимус. Это связано с их способностью проникать в сосудистое русло тимуса и преодолевать ГТБ, в формировании которого участвуют РЭК, их базальная мембрана, переваскулярное пространство, эндотелий капилляров [4, 16, 17].

Наиболее вероятным местом проникновения ПТЛ в тимус является капиллярное русло КМЗ, где имеется капиллярная сеть и барьер наименее выражен. ПТЛ перемещаются из КМЗ вначале в субкапсулярную зону, а затем в МЗ, хотя наряду с миграцией клеток из КМЗ допускается независимое поступление туда мигрантов [36]. ПТЛ дифференцируются в Тц, имеющие на поверхности рецепторы к чужеродным антигенам (АГ), и Тц, имеющие рецепторы, воспринимающие свои АГ; последние погибают в тимусе, выбраковываются как опасные для своего организма, а первые выходят в кровотоки и заселяют паракортикальные зоны в лимфатических узлах и область вокруг центральной артериолы белой пульпы селезенки. Выраженность этих зон зависит от состояния тимуса [7,16,30].

МЗ характеризуется тем, что здесь отсутствует гемато-тимический барьер (ГТБ). Считают, что возможность миграции в тимус покоящихся, а также активированных Т-клеток и Т-клеток памяти обусловлена поступлением их в мозговой слой тимуса, минуя барьер [19, 20].

Из тимуса выходят преимущественно зрелые клетки, но допускается возможность того, что из тимуса выходит и часть незрелых клеток, созревание которых под влиянием гормонов тимуса может продолжаться, составляя регулируемый пул предшественников с умеренными потенциями к самоподдерживанию, мобилизуемый в условиях нарушения нормальных процессов развития Т-лимфоцитов. Основным местом эмиграции Тц является КМЗ тимуса, где завершается развитие Тц. Медуллярные Тц выполняют функцию источников, служащих факторами внутренней среды тимуса, и в основном завершают жизненный цикл внутри этого органа [16, 17, 19].

Созревание Тц происходит под влиянием двух типов контакт-зависимых взаимодействий с нелимфоидными клетками тимуса и набора растворимых медиаторов, секретлируемых РЭК и самими Тц. Далее наступает этап дифференцировки Тц- это процесс формирования разнообразия клеток в результате изменения набора функционирующих генов. Дифференцировке предшествует детерминация - выбор пути развития клетки: для лимфоцитов Т-ряда детерминация осуществляется в костном мозге. Дифференцировку клеток оценивают по изменению их морфологии и мембранных маркеров [2, 3, 4].

Тц субкапсулярной зоны коры тимуса представлены в основном лимфобластами (Лбл), имеют размеры 10-20 мкм, характеризуются небольшим ядерно-цитоплазматическим отношением. Цитоплазма гипербазофильна и широким ободком окружает Я. Я базофильное, содержит мелкодисперсный хроматин и несколько нечетко определенных ядрышек. Таких Тц мало по сравнению со средними и малыми Тц внутренней зоны коры [7, 8].

Тимоциты корковой зоны (Тцк) обладают высокой пролиферативной активностью [7, 17]. Размеры их варьируют, большие - 9-13 мкм, средние - 6-9 мкм, малые - меньше 6 мкм. Эти клетки характеризуются высоким ядерно-цитоплазматическим отношением. Я базофильное, имеет характер мелко-петлистой сетчатой структуры, располагается эксцентрично. Цитоплазма базофильна, тонким ободком окружает Я. По мере уменьшения размера Тц в них снижается общее количество ядрышек. Чаше ядрышки мелкие, плохо различимые.

Часть Тцк здесь же погибают, другая же часть дает начало большим и средним Тц, которые либо мигрируют во вторичные лимфоидные органы, либо дифференцируются в медуллярные Тц. По данным ряда авторов, внутри тимуса гибнет до 90% малых Тц, что рассматривается как процесс селекции незрелых и неполноценных форм [4, 14, 16].

Тимоциты кортико-медуллярной зоны (Тцкм) зоны представлены в основном малыми и средними лимфоцитами. Лбл и Тц в состоянии митотического деления встречаются здесь редко [3, 4, 17, 18].

Тимоциты мозговой зоны (Тцм) составляют всего 5-15% всех лимфоцитов тимуса. По своей ультраструктуре они существенно не отличаются от Тц других зон. Размеры их 8-15 мкм, имеют базофильное Я с мелкопетлистым сетчатым строением. Цитоплазма часто гипербазофильна, хорошо развита эндоплазматическая сеть. Ядрышки крупные, компактные в количестве от 3 до 6. Эти клетки высоко-дифференцированы, иммунокомпетентны, оказывают влияние на пролиферацию и дифференцировку полипотентной СКК [3, 16, 17].

Таким образом, в тимусе происходят сложные, взаимосвязанные процессы пролиферации, дифференциации, деструкции, селекции и миграции Т-лимфоцитов [3, 4, 5,15]. В осуществлении этих процессов основная роль принадлежит клеткам ТМО тимуса, генез, структура и функции которых продолжают оставаться предметом дальнейших исследований. В частности, остаются малоизученными вопросы структурно-функционального становления тимуса в период раннего постнатального онтогенеза,

когда иммунная система новорожденного как и всего организма остается еще незрелой [1, 2, 6, 10, 11, 12]. Та же интересными для изучения, влияния экстрагенитальной патологии матери, в частности гепатитов [3, 9, 10, 12, 13, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26], в патогенезе которых, одним из основных механизмов патологического воздействия является возникновение аутоиммунных процессов, на структурно-функциональное становление органов иммунной системы потомства, в том числе и тимуса.

Список литературы

1. *Азимова С.Б. & Хасанов Б.Б.* Токсический гепатит матери и структурно-функциональное формирование тимуса потомства в динамике раннего постнатального онтогенеза // *Eurasian Journal of Academic Research*, 2021. (9). С. 426-429.
2. *Хасанов Бахтиёр Буртханович.* Искусственное вскармливание и особенности развития потомства и становление надпочечников в раннем постнатальном онтогенезе // *Проблемы биологии и медицины*. 2020. (119). № 3. С. 160-163.
3. *Гринцевич И.И.* Функциональная морфология тимуса при антигенных и неантигенных воздействиях на организм : автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.16; 14.00.15 / Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. Ленинград, 1989. 43 с.: ил. РГБ ОД, 9 90-1/689-х.
4. *Зуфаров К.А., Тухтаев К.Р.* Органы иммунной системы (структурные и функциональные аспекты). Ташкент: Фан, 1987. 184 с., 48 с. ил.
5. *Зуфаров К.А., Тухтаев К.Р., Юлдашев А.Ю.* Лейкоциты и клетки рыхлой соединительной ткани (ультраструктурно-функциональные аспекты). Ташкент. «Фан» УзССР, 1979. С. 126.
6. *Зуфаров К.А., Тухтаев К.Р. & Хасанов Б.Б.* Количественные и ультраструктурные характеристики иммунокомпетентных клеток молочной железы в динамике беременности и лактации // *Морфология*, 2003. 124 (4). С. 74-79.
7. *Рахматова М.Х.* Структурно-функциональные основы реакции тимуса при экспериментальном хроническом токсическом гепатите и некоторые пути его коррекции: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.23. 2ТашМи. Ташкент, 1998. 18 с.
8. *Сапин М.Р.* Новое в структурной организации органов иммунной системы человека // *Морфология и развитие органов иммунной системы: тез. докл. Всерос. симпозиума*, 1988. Пермь. С. 33-35.
9. *Хасанов Б.Б., Зокирова Н.Б., Тухтаев К.Р.* Влияние токсического гепатита матери на структурно-функциональные взаимоотношения иммунокомпетентных клеток молочной лактирующих крыс и тонкой кишки крысят в период молочного вскармливания // *Педиатрия*. (2021). 4. С. 225-229. tashmi.uz.ru/science/journal_pediary.
10. *Хасанов Б.Б., Тухтаев К.Р.* Морфометрическая характеристика иммунокомпетентных клеток молочной железы при беременности и лактации // *Проблемы биологии и медицины*, 2001. Узбекистан, Самарканд. 3, 79.
11. *Azizova F.X., Tuxtaev K.R. & Khasanov B.B. et al.* Structural and functional properties of mesenteric lymph nodes under antigenic influence in early postnatal ontogeny // *Uzbekistan Medical Journal*, 1997. 10-11. 14-16.
12. *Khasanov Bakhtiyor Burtkhanovich.* Extragenital Pathology and Immunocompetent Cells Relations of Lactating Breast Gland and Offspring Jejunum // *American Journal of Internal Medicine*, 2022. 10 (2). 28-33.
13. *Boehm T. and others.* Thymic medullary epithelial cell differentiation, thymocyte emigration, and the control of autoimmunity require lympho-epithelial cross talk via LTbetaR // *J Exp Med*. 2003. Sep 1;198(5):757-69. doi: 10.1084/jem.20030794. PMID: 12953095
14. *Breliška R., Warchol J.B.* Thymic nurse cells: their functional ultrastructure // *Microsc Res Tech. Review* 1997. Aug 1;38(3):250-66. PMID: 9264337 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0029(19970801)38:3<250::AID-JEMT6>3.0.CO;2-Q.
15. *Charles J. Kroger and others.* Thymic Dendritic Cell Subsets Display Distinct Efficiencies // *J Immunol*. 2017. January 01; 198(1): 249–256. doi:10.4049/jimmunol.1601516.
16. *Ceylan Ahmet, Alabay Belma.* Ultrastructure of apoptotic T lymphocytes and thymic epithelial cells in early postnatal pig thymus // *Turk J Vet Anim Sci*. 2017. 41: 613-620. © TÜBİTAK doi:10.3906/vet-1701-49.
17. *Duijvestijn A.M. and Hoefsmit E.C.M.* Ultrastructure of the rat thymus: the micro-environment of T-lymphocyte maturation // *Cell Tissue Res.*, 1981. 218: 279.
18. *Duijvestijn A.M., Kohler Y.G. and Hoefsmit E.C.M.* Interdigitating cells and macrophages in the acute involuting rat thymus. An electron microscopic study on phagocytic activity and population development // *Cell Tissue Res*. (1982). 224: 291.
19. *Jianmeng Cao and others.* Histology and ultrastructure of the thymus during development in tilapia, *Oreochromis niloticus* // *J. Anat.*, 2017. 230. Pp. 720-733.
20. *Koble C. and Kyewski B.* The thymic medulla: a unique microenvironment for intercellular self-antigen transfer // *J. Exp. Med.*, 2009. 206: 1505–1513.

21. *Khasanov B.B.* The influence of extragenital pathology of the mother on the processes of fertility and the formation of the immune system of the offspring // German International Journal of Modern Science, 2022. DOI: 10.5281/zenodo.6954126; (37), 17-24.
22. *Khasanov B.B., Azizova F.Kh., Sobirova D.R.* Toxic hepatitis of the female and the structural and functional formation of the lean intestine of of the offspring in the period breastfeeding // NeuroQuantology, 2022. 20(6), 3489-3496.
23. *Khasanov B.* Maternal toxic hepatitis, structural and functional formation of the lean intestine of the offspring in the dynamics of early postnatal ontogenesis. The Scientific Heritage, 2021. (78-2), 33-37.
24. *Khasanov B.* Maternal toxic hepatitis. structural and functional., 2021.
25. *Khasanov B., Duschanova R.* Formation of the thymus of the offspring in the early postnatal ontogenesis on the background of toxic hepatitis of the mother // The Scientific Heritage, 2022 (86-2). 14-18.
26. *Khla K., Tukhtaev K.R. & Khasanov B.B.* Effect of maternal toxic hepatitis on the functional characteristics of the lactation process // Likars' ka Sprava, 2004. (5-6). 68-71.
27. *Martins V.C., Boehm T., Bleul C.C.* Libetar signaling does not regulate Aire-dependent transcripts in medullary thymic epithelial cells // J Immunol. 2008. Jul 1;181(1):400-7. doi: 10.4049/jimmunol.181.1.400. PMID: 18566406
28. *Milićević N.M., Nohroudi K. and others.* Metallophilic macrophages are lacking in the thymus of lymphotoxin-beta receptor-deficient mice // Histochem Cell Biol., 2006. Dec;126(6):687-93. doi: 10.1007/s00418-006-0202-5. Epub 2006 Jul 8. PMID: 16830123.
29. *Milićević N.M., Nohroudi K. and others.* Activation of cortical and inhibited differentiation of medullary epithelial cells in the thymus of lymphotoxin-beta receptor-deficient mice: an ultrastructural study // J Anat., 2008. Feb.; 212(2):114-24. doi: 10.1111/j.1469-7580.2007.00851.x. Epub 2008 Jan 9. PMID: 18194204.
30. *Milićević N.M. and others.* Role of CCL19/21 and its possible signaling through CXCR3 in development of metallophilic macrophages in the mouse thymus // Histochem Cell Biol. 2011. Jun;135(6):593-601. doi: 10.1007/s00418-011-0818-y. Epub ,2011. May 25. PMID: 21611855 Free PMC article.
31. *Nitta T., Murata S. and others.* Thymic microenvironments for T-cell repertoire formation // Adv Immunol., 2008. 99:59-94. doi: 10.1016/S0065-2776(08)00603-2. PMID: 19117532 Review.
32. *Nitta T. and others.* Cytokine crosstalk for thymic medulla formation // Curr Opin Immunol. 2011. Apr;23(2):190-7. doi: 10.1016/j.coi.2010.12.002. Epub., 2010 Dec 30. PMID: 21194915 Review.
33. *Mikušová R. et al.* What do we know about the structure of human thymic Hassall's corpuscles? A histochemical, immunohistochemical, and electron microscopic study // Annals of Anatomy, 2017. (211) 140–148.
34. *Uddin M.N. and others.* Autophagic activity in thymus and liver during aging // Age (Dordr). 2012. Feb;34(1):75-85. doi: 10.1007/s11357-011-9221-9. Epub., 2011 Mar. 9. PMID: 21387084 Free PMC article.
35. *Yokley B.H., Selby S.T., Posch P.E.* A stimulation-dependent alternate core promoter links lymphotoxin α expression with TGF- β 1 and fibroblast growth factor-7 signaling in primary human T cells // J Immunol. 2013. May 1;190(9):4573-84. doi: 10.4049/jimmunol.1201068. Epub., 2013 Apr 1. PMID: 23547113 Free PMC article.
36. *Zhu M., Fu Y.* The complicated role of NF-kappaB in T-cell selection // Cell Mol Immunol., 2010. Mar; 7(2):89-93. doi: 10.1038/cmi.2009.112. PMID: 20190822 Free PMC article. Review.