

МОРФОЛОГИЯ ТИМУСА ЧЕЛОВЕКА В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА

д. мед. н. Григорьева Е. А.,

к. мед. н. Григорьев С. В.,

к. мед. н. Скаковский Э. Р.

Украина, Запорожье, Запорожский государственный медицинский университет

ARTICLE INFO

Received 03 April 2018

Accepted 18 April 2018

Published 12 May 2018

KEYWORDS

Thymus,
Newborns,
Accidental Involution,
Lymphocytes

ABSTRACT

The article is devoted to the problem of morphology of thymus in early postnatal period. 27 newborn thymuses were investigated in the work. All samples for histological examination were fixed in neutral solution of 10 % formaldehyde, embedded in paraffin, stained with hematoxylin-eosinum. Cell contents of thymus was analyzed, lymphocyte-epithelial index was estimated. All quantities results were estimated by the statistic methods. It is settled that newborn thymus has lobular structure, cortical-medullary border is not developed, blood vessels are full-blooded, capsule and interlobular partitions are dropsical. Some small Hassall's bodies are revealed. Morphology of thymus is characterized as accidental involution of the first/second phase. In general, we consider that thymus is one of the most reactogenic organs in newborns, its structure depends on any maternal disease during pregnancy, so it is necessary to estimate phases of accidental involution while describing the structure of thymus morphology in early postnatal period.

© 2018 The Authors.

Введение. На сегодняшний день накоплен значительный материал о строении и функции тимуса (Волошин Н. А., 2011; Mori et al.2007, Weinreich M. A. and Hogquist K. A., 2008.), однако существует ряд вопросов, требующих дополнительного разъяснения и нового решения. Наименее исследованным по-прежнему остается тимус периода новорожденности, характеризующегося максимальным напряжением процессов, связанных с адаптацией к условиям внешней среды, становлением лимфоидной системы и формированием иммунологической толерантности (Varas A., 2000, Волошин Н.А., 2011).

Цель: изучить особенности строения тимуса человека в раннем постнатальном периоде.

Материал и методы исследования. Объектами исследования послужили 27 тимусов человека (новорожденных, умерших в течение первой недели после рождения). Изучали морфологию тимуса человека в перинатальном периоде. Однако из-за сложности стандартизации набранного материала (всем умершим была оказана медицинская помощь, забор органов производили через 2-4 часа после смерти). Для гистологического и гистохимического исследований тимус фиксировали в нейтральном формалине. Кусочки обезвоживали в восходящей батарее спиртов, начиная с 50 %. В качестве промежуточной среды применяли хлороформ. Кусочки заливали в смесь парафина, воска и каучука (20:1:1). В блоке тимуса ориентировали апикальной поверхностью к плоскости микротомного ножа, из блока изготавливали 150-200 серийных срезов толщиной 5 мкм. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. В срезах тимуса при увеличении микроскопа (об. 40, ок. 7) изучали относительную площадь, занимаемую субкапсулярной зоной, корковым и мозговым веществом. При иммерсионном увеличении микроскопа (об. 90, ок. 7) подсчитывали абсолютное и относительное количество клеточных элементов: малых, средних и больших лимфоцитов, лимфобластов, макрофагов, митотически делящихся клеток и гибнущих лимфоцитов. Вычисляли лимфоэпителиальный индекс в морфо-функциональных зонах тимуса: субкапсулярной, внутренней коре, на кортико-медуллярной границе и в мозговом веществе. Данные обработаны методом вариационной статистики.

Полученные результаты и обсуждение. Масса тимуса ребенка, погибшего интранатально составляет 8,2 г. Капсула органа и междольковые перегородки умеренно отечны. Деление на дольки завершено. Кортико-медуллярная граница не выражена. Сосуды полнокровные. В мозговом

веществе выявляются мелкие и средние тельца вилочковой железы. Морфологическая картина строения тимуса соответствует первой-второй фазе акцидентальной инволюции.

Масса тимуса новорожденного ребенка, умершего через **15 минут** после рождения, 4,1 г. Капсула органа отечна, междольковые перегородки расширены, в них определяются единичные небольшие участки жировой ткани. Тимус дольчатого строения. Сосудистый рисунок ткани выражен хорошо, особенно в центральных отделах долек. Кровеносные сосуды вилочковой железы расширены, полнокровны. Перисосудистые лимфатические сосуды заполнены лимфоцитами. Кортико-медуллярная граница плохо выражена. В корковом веществе наблюдается «гнездная» потеря лимфоцитов. Несмотря на делимфатизацию коры, самым представительным классом клеток являются малые лимфоциты, на их долю приходится $69,2 \pm 2,08$ %. Средние лимфоциты составляют $7,2 \pm 1,04$ %, эпителиоретикулоциты – $4,0 \pm 0,52$ %. Встречается очень большое количество разрушенных лимфоцитов ($14,4 \pm 2,08$ %) В мозговом веществе располагаются мелкие тельца вилочковой железы. В клетках, их формирующих, определяются деструктивные изменения в ядре и цитоплазме. Среди клеток мозгового вещества преобладают малые лимфоциты ($74,82 \pm 1,47$ %), на долю средних лимфоцитов приходится $8,52 \pm 0,49$ %. Эпителиоретикулоциты встречаются в $5,56 \pm 0,49$ %, а разрушенных клеток меньше, чем в корковом веществе ($4,44 \pm 0,98$ %). Морфологическая структура тимуса соответствует второй фазе акцидентальной инволюции.

У новорожденного ребенка, умершего через **18 минут** после рождения, масса тимуса составляет 5,2 г. Капсула органа утолщена, некоторые междольковые перегородки тоже утолщены. В междольковых перегородках и в периферических отделах тимических долек выявляются участки жировой ткани. Сосуды органа расширены, но не полнокровны. Граница между корковым и мозговым веществом отсутствует. Паренхима тимуса плотная, представлена преимущественно ретикулоэпителиальной стромой с небольшим количеством лимфоцитов. В ткани вилочковой железы встречаются как мелкие, так и большие кистозные (с ШИК-положительным и альцианофильным содержимым) тельца вилочковой железы. Морфология данного тимуса соответствует четвертой фазе акцидентальной инволюции.

У ребенка, умершего через **2 часа** после рождения, масса тимуса составляет 4 грамма. Капсула органа и междольковые перегородки умеренно отечны. Сосуды полнокровные. Кортико-медуллярная граница выражена плохо. По всей паренхиме определяется большое количество телец Гассала. Морфологическая картина соответствует второй фазе акцидентальной инволюции тимуса.

Структура тимуса ребенка, умершего через **6 часов** после рождения, мало чем отличается от структуры тимуса ребенка, прожившего два часа. Капсула и междольковые перегородки умеренно расширены, отечны, но не утолщены. Тимус дольчатой структуры. Кровеносные сосуды полнокровные (рис. 3.2). Перисосудистые лимфатические сосуды расширены, заполнены лимфоцитами. Сосудистый рисунок мозгового вещества выражен лучше. Среди клеток коры и мозгового вещества преобладают малые лимфоциты ($78,0 \pm 2,08$ % и $76,4 \pm 3,12$ %, соответственно). Определяется высокое содержание разрушающихся лимфоцитов. В корковом веществе на их долю приходится $12,4 \pm 1,56$ %, в мозговом – $10,0 \pm 2,08$ %. В паренхиме тимуса, особенно в центральных отделах тимических долек, встречается множество мелких и средних телец вилочковой железы. Выявляются и кистозные тельца с ШИК-положительным и альцианофильным содержимым. Морфологическая картина соответствует третьей фазе акцидентальной инволюции вилочковой железы.

Масса тимуса ребенка, погибшего через **9 часов** после рождения, составляет 10,2 г. междольковые перегородки органа и соединительно-тканная капсула умеренно отечны. Тимус дольчатого строения. Граница между корковым и мозговым веществом не выражена. Сосуды умеренно расширены, некоторые из них полнокровные. В мозговом веществе располагаются тельца вилочковой железы с ШИК⁺-содержимым. Определяется незначительная делимфатизация коркового вещества. Морфологическая картина строения тимуса соответствует второй стадии акцидентальной инволюции.

Вилочковая железа ребенка, умершего через **32 часа** после рождения, весит 10,3 г. Тимус мягко-эластической консистенции, бледно-розового цвета. Деление паренхимы на дольки завершено. Междольковые перегородки и капсула органа умеренно отечны. В паренхиме тимуса и по ходу междольковых перегородок встречаются участки жировой ткани. Кровеносные сосуды расширены, полнокровны, в просвете большинства сосудов определяются тромбы. Ткань тимуса делимфатизированна, в корковом веществе наблюдается «мозаичная»

потеря лимфоцитов. Граница между корковым и мозговым веществом стерта. В центральных отделах долики выявляются мелкие тельца вилочковой железы. Морфологическая структура данного тимуса соответствует второй фазе акцидентальной инволюции.

Масса тимуса ребенка, умершего через **42 часа** после рождения, 9,2 г. Капсула и начальные отделы междольковых перегородок отечны. В междольковых перегородках выявляются участки жировой ткани. Кровеносные сосуды расширены, полнокровны. Кортико-медуллярная граница выражена очень плохо. В корковом веществе наблюдается гнездная потеря лимфоцитов. В мозговом веществе наряду с мелкими тельцами встречаются и кистозные. Морфологическая картина соответствует второй-третьей фазе акцидентальной инволюции.

В умеренно расширенных междольковых перегородках тимуса ребенка, умершего через **44 часа** после рождения (масса органа 4,2 г.), встречаются участки жировой ткани, в паренхиме органа наблюдаются кровоизлияния. Кровеносные сосуды полнокровны, многие затромбированы. Хорошо выражен сосудистый рисунок центральных отделов тимической долики. Стенки некоторых артерий мышечного типа утолщены. Перисосудистые пространства расширены, заполнены лимфоцитами. В ткани тимуса на фоне делимфатизации очень хорошо выражена строма. Граница между корковым и мозговым веществом стерта. Наблюдается инверсия слоев. В мозговом веществе встречаются мелкие тельца вилочковой железы. Структура тимуса соответствует третьей фазе акцидентальной инволюции.

Масса тимуса ребенка, умершего через **48 часов** после рождения, составляет 6,15 г. В органе хорошо выражен сосудистый рисунок на фоне «гнездной» потери лимфоцитов коркового и мозгового вещества. Кровеносные сосуды расширены, полнокровны. Кортико-медуллярная граница практически отсутствует. Выявляется небольшое количество мелких телец вилочковой железы, локализующихся преимущественно в центральных отделах тимической долики. Капсула органа и соединительно-тканые междольковые перегородки не утолщены, некоторые умеренно расширены. Морфология тимуса соответствует второй фазе акцидентальной инволюции.

Масса тимуса ребенка, погибшего также через **48 часов** после рождения, составляет 5 г. Капсула органа и междольковые перегородки расширены. Тимус дольчатого строения. Граница между корковым и мозговым веществом не выражена. Сосуды расширены, полнокровны, некоторые из них затромбированы. Наблюдается умеренная делимфатизация коркового вещества. В мозговом веществе определяется большое количество телец вилочковой железы мелких и средних размеров. Выявляются единичные кистозные тельца с ШИК+-содержимым. Морфологическая картина строения тимуса соответствует второй-третьей фазе акцидентальной инволюции.

Масса тимуса ребенка, погибшего через **52 часа** после рождения, составляет 13,1 г. Капсула органа и междольковые перегородки умеренно отечны, расширены. Деление на долики завершено. Кортико-медуллярная граница не выражена. Сосуды расширены, полнокровны, некоторые из них затромбированы. Определяется умеренная делимфатизация коркового вещества. В мозговом веществе выявляются мелкие множественные тельца вилочковой железы. Морфологическая картина строения тимуса соответствует второй фазе акцидентальной инволюции.

Тимус ребенка, умершего через **59 часов** после рождения, имеет массу 5,2 г. Капсула и междольковые перегородки отечны. В междольковых перегородках определяются участки жировой ткани. Кровеносные сосуды расширены, полнокровны, некоторые затромбированы. Перисосудистые лимфатические сосуды заполнены лимфоцитами. Кортико-медуллярная граница стерта. Паренхима тимуса делимфатизирована. В умеренном количестве определяются мелкие тельца вилочковой железы. Структура тимуса соответствует второй-третьей фазе акцидентальной инволюции.

У ребенка, умершего через **61 час** после рождения, масса тимуса составляла 20 граммов. Капсула органа, междольковые перегородки, стенки артериальных кровеносных сосудов значительно утолщены. В междольковых перегородках определяются участки жировой ткани. Кровеносные сосуды умеренно расширены, полнокровны. Кортико-медуллярная граница не выражена. Среди клеток тимуса преобладают лимфоциты. В корковом веществе малых лимфоцитов содержится $85,6 \pm 1,56$ %, средних лимфоцитов – $4,0 \pm 0,52$ %, большие лимфоциты и бласты не встречаются. В мозговом веществе количество малых лимфоцитов составляет $72,61 \pm 2,75$ %, средних – $5,65 \pm 1,1$ %. Содержание разрушающихся клеток умеренное ($3,6 \pm 0,52$ % - в корковом веществе и $5,65 \pm 0,55$ % - в мозговом). В мозговом веществе определяется достаточно большое содержание макрофагов ($4,78 \pm 0,55$ %). По всей паренхиме

тимуса встречаются мелкие тельца вилочковой железы. Структура тимуса соответствует третьей фазе акцидентальной инволюции.

Масса тимуса ребенка, умершего через 72 часа после рождения, составляет 4,3 г. В расширенной капсуле органа и междольковых перегородках определяются единичные участки жировой ткани. Деление на доли завершено. Граница между корковым и мозговым веществом не выражена. Сосудистый рисунок выражен хорошо, но сосуды не полнокровны. Наблюдается «гнездная» потеря лимфоцитов коркового вещества. В отдельных участках определяется инверсия слоев. Выявляется большое количество телец вилочковой железы разных размеров, среди которых встречаются кистозные с ШИК+-содержимым. Морфологическая картина соответствует третьей фазе акцидентальной инволюции.

Масса тимуса ребенка, умершего через 93 часа после рождения, составляет 3,1 г. Капсула и междольковые перегородки отечны. Тимус имеет мелкодольчатое строение. Кровеносные сосуды расширенные, полнокровные. Кортико-медуллярная граница практически не выражена. В ткани тимуса лимфоцитов мало. По всей паренхиме встречаются тельца вилочковой железы, среди которых выявляются и кистозные с ШИК-положительным и альцианофильным содержимым. Структура вилочковой железы соответствует третьей-четвертой фазе акцидентальной инволюции.

У ребенка, умершего через 116 часов после рождения, тимус весит 4 грамма. Капсула и междольковые перегородки утолщены и расширены. В междольковых перегородках встречаются отдельные участки жировой ткани. Кровеносные сосуды полнокровные, в большинстве из них определяются тромбы. Граница между корковым и мозговым веществом отсутствует. Наблюдается «гнездная» потеря лимфоцитов коры. Среди выявляемых в умеренном количестве телец вилочковой железы преобладают мелкие тельца. Морфологическая картина соответствует третьей фазе акцидентальной инволюции.

Масса тимуса ребенка, погибшего через 129 часов после рождения, составляет 4,5 г. междольковые перегородки расширены, умеренно отечны. Деление на доли завершено. Кортико-медуллярная граница стерта. Сосуды полнокровные. Определяется умеренная делимфатизация коркового вещества. Выявляется большое количество телец вилочковой железы различных размеров. Морфологическая картина соответствует второй-третьей фазе акцидентальной инволюции.

Масса тимуса ребенка, умершего через 132 часа после рождения, 3 грамма. Капсула органа и междольковые перегородки умеренно отечны. Кровеносные сосуды расширены, но не полнокровны, единичные сосуды затромбированы. Граница между корковым и мозговым веществом не выражена, определяется инверсия слоев. В корковом веществе наблюдается гнездная потеря лимфоцитов. По всей паренхиме органа встречаются тельца вилочковой железы, преимущественно мелкие. Морфологическая структура соответствует третьей фазе акцидентальной инволюции.

У ребенка, прожившего 143 часа, масса тимуса составляет 4,2 г. Капсула и междольковые перегородки расширены, отечны. Кортико-медуллярная граница стерта. Ткань тимуса делимфатизированна. По всей паренхиме распределены тельца вилочковой железы, как крупные кистозные, так и мелкие. Морфологическая картина соответствует третьей-четвертой фазе акцидентальной инволюции.

Масса тимуса ребенка, погибшего через 144 часа после рождения, составляет 4,5 г. Участки капсулы органа и соединительно-тканых междольковых перегородок умеренно расширенны. Тимус дольчатого строения. Кортико-медуллярная граница не выражена. Сосуды полнокровные. Определяется делимфатизация коркового вещества. В мозговом веществе выявляются тельца вилочковой железы, среди которых встречаются кистозные с ШИК-положительным и альцианофильным содержимым. Морфологическая картина строения тимуса соответствует второй-третьей фазе акцидентальной инволюции.

Таким образом, к моменту рождения тимус человека сформирован, определяется дольчатое строение органа; в долях различимы корковое и мозговое вещество, граница между ними прослеживается не всегда. Описание закономерностей морфологии тимуса человека в раннем постнатальном периоде онтогенеза представляется крайне сложным заданием в связи с тем, что все новорожденные погибли вследствие той или иной патологии (внутриутробные пневмонии, множественные ателектазы легких, болезнь гиалиновых мембран, врожденные пороки сердца, легочно-сердечная недостаточность, отечно-геморрагический синдром и др.). Кроме этого всем детям в полном объеме были проведены реанимационные мероприятия. В результате всего вышеперечисленного структура вилочковой железы погибших детей

соответствует одной из пяти фаз акцидентальной инволюции, описанных Т.Е.Ивановской (1996). Тимус новорожденных является одним из самых «реактогенных» органов. Его структура изменяется на фоне любой патологии, развивающейся в организме ребенка или матери во время беременности (Кульбах О.С., 2000). Несовершенство процесса забора органа (длительный промежуток времени между смертью и вскрытием (2-4 часа)) приводит к появлению дополнительных артефактов (добавочная делимфатизация, синдром «дырчатого неба»).

Выводы. Оценку морфологии вилочковой железы умерших в течение первых часов/дней после рождения детей целесообразно производить, учитывая стадии акцидентальной инволюции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волошин М. А., Григорьева Е. А. (2011). Тимус новорожденных. – Запорожье: ЗГМУ, 2011. – 154
2. Кульбах О. С., Петрова Т. Б. Состояние тимуса при радиационном воздействии в антенатальном периоде онтогенеза // Морфология. -2000. - Том 117, Вып. 1. - С.46-50.
3. Патология тимуса у детей / Т. Е. Ивановская, О. В. Зайратьянц, Л. В. Леонова, И. Н. Волощук / Под ред. В. В. Байкова. - С.-Пб.: Сотис, 1996. - 272 с.
4. Mori K., Itoi M., Tsukamoto N., Kubo H. and Amagai T. (2007). The perivascular space as a path of hematopoietic progenitor cells and mature T cells between blood circulation and the thymic parenchyma. *International Immunology*, 19 (6): 745-753.
5. Weinreich M. A. and Hogquist K. A. (2008). Thymic emigration: when and how T cells leave home. *The journal of immunology*, 181: 2265-2270.
6. Varas A., Jimenes E., Sacedon R., et al. Analysis of the human neonatal thymus: evidence for a transient involution. // *J. Immunology*. - 2000.- Vol. 164.- P. 62-60-6267.