

А. А. Пасюк

**ДИНАМИКА РОСТА ТИМУСА ЧЕЛОВЕКА
В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье приведены результаты морфологического исследования тимуса у 125 эмбрионов и плодов человека. Получены новые данные о механизме формирования долек тимуса. Показана динамика развития долей тимуса человека в пренатальном периоде онтогенеза. Выявлены три периода ускоренного роста: первый – в середине второго месяца, второй – в конце 3-го месяца (11–12-е недели пренатального развития человека), третий – 6–8-й месяцы внутриутробного развития.

Ключевые слова: тимус, дольки, развитие, пренатальный онтогенез.

А. А. Pasiuk

HUMAN THYMUS GROWTH DYNAMICS DURING PRENATAL PERIOD OF ONTOGENESIS

The article represents the results of morphological examination of the thymus at 125 embryos and human fetuses. Data on thymic bud sources and mechanism of thymic lobules formation have been obtained. Dynamics of the human thymus development during the prenatal period of ontogenesis have been examined. Three periods of accelerated growth have been identified: one in the middle of the second month, the second at the end of the 3rd month on the 11th and 12th weeks of the development, and the third at 6–8 months of development.

Key words: thymus, lobules, development, prenatal ontogenesis.

История изучения тимуса составляет более ста лет (Казаринцев Г. Н., 1899; Гамбурцев А. С., 1908; Hammar J. H., 1905, 1909). За этот период вопросам развития и строения тимуса посвящено много исследований [3, 6, 7]. Однако в работах по эмбриогенезу тимуса у человека до сих пор нет единства мнений в определении источников и этапов его развития, динамике роста органа [1, 5]. Противоречивы сведения о размерах и механизмах формирования долек железы, времени разделения паренхимы на корковое и мозговое вещество.

В последнее время работ, посвященных нормальному строению тимуса, мало, а, учитывая тот факт, что в результате технического прогресса и изменения экологической обстановки человек меняется (акселерация и т.д.), знание нормальных размеров тимуса в зависимости от возраста человека является весьма актуальным, особенно в практике эндокринологов, иммунологов, УЗИ-диагностов. Поэтому максимальное уточнение морфологических и морфометрических показателей долей тимуса и динамики их преобразований на протяжении постнатального онтогенеза остается в настоящее время важной задачей медицины.

Материал и методы

Макро-микроскопически изучено строение и топография тимуса на 93-х сериях продольных, саггитальных и поперечных срезов эмбрионов и плодов человека (до конца 3 месяца) из коллекции кафедры нормальной анатомии Белорусского государственного медицинского университета. С 4-го по 9-ый

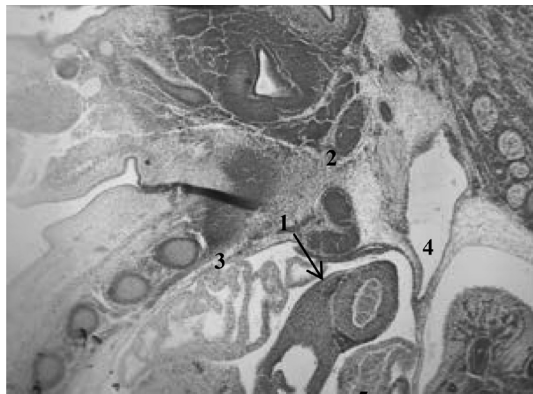
месяцы развития тимус изучен на 32 плодах человека. Материал получен из детского отделения УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска. Смерть плодов наступила вследствие преждевременных и искусственных родов, не связанных с патологией тимуса и эндокринного аппарата беременных, а также пороков развития, несовместимых с жизнью. Плоды фиксировались в 10% растворе формалина, препарировались.

Серии срезов эмбрионов 1–2 месяца пренатального развития группировались по стадиям Карнеги (СК) [3], а серии срезов плодов 3-го месяца пренатального развития были разделены на группы по неделям развития. Статистическая обработка данных проводилась с использованием возможностей программы «Microsoft Excel 2007» и диалоговой системы «Statistika 6.0». Для сравнения размеров тимуса соседних возрастных групп и для формирования представления о динамике изменений морфометрических параметров органа рассчитывался темп роста С:

$C = M2/M1 \times 100 \%$; где М2 – среднее значение последующей группы, М1 – среднее значение предыдущей группы.

Результаты и обсуждение

В результате исследования установлено, что у эмбрионов человека в начале второго месяца, имеющих теменно-копчиковую длину (ТКД) 6 мм, что соответствует 14 стадии Карнеги (СК), из энтодермы вентральных стенок третьих глоточных карманов появляется закладка тимуса в виде парного утолщения эпителия. Чуть позже (на 15 СК) происхо-

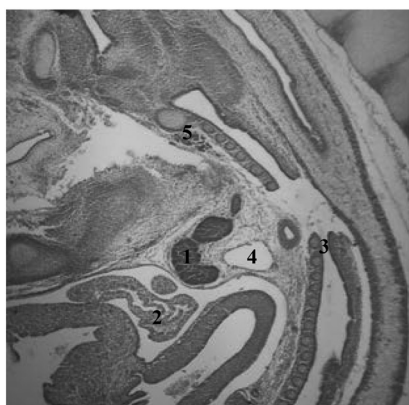


1 – закладка тимуса; 2 – щитовидная железа; 3 – рукоятка грудины; 4 – левая плечеголовная вена; 5 – сердце и аорта. Сагиттальный срез, окраска гематоксилином и эозином. Микрофото, ув. х 40

Рис. 1. Закладка тимуса у эмбриона человека 15 мм теменно-копчиковой длины (18 СК)

дит утолщение эктодермы третьих глоточных щелей, которая вдаётся внутрь в направлении энтодермальной закладки. Парная энтодермальная закладка приобретает вид воронок, а позже – вытянутых трубок, которые интенсивно увеличиваются в размерах (преимущественно в длину) и достигают закладки сердца. У эмбриона человека 11–14 мм ТКД (17 СК) парная энтодермальная закладка обособляется от полости глотки. В середине второго месяца внутриутробного развития (18 СК) исчезает полость в закладках будущих долей органа и появляется первый дорсальный изгиб долей (рисунок 1).

У эмбрионов человека 16–18 мм ТКД (19 СК) в эпителиальной закладке долей тимуса выявляется светооптическая разница между наружным и внутренним слоями закладки, что может быть обусловле-



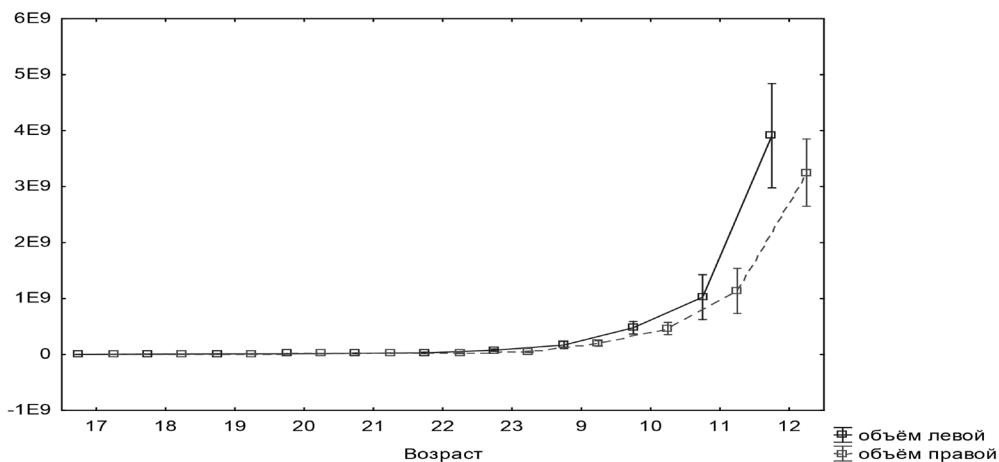
1 – тимус; 2 – сердце; 3 – трахея; 4 – левая плечеголовная вена; 5 – щитовидная железа; 6 – краниальная группа сосудов. Сагиттальный срез, окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. х 40.

Рис. 2. Закладка тимуса у эмбриона человека 20 мм теменно-копчиковой длины (20 СК)

но двумя источниками формирования тимуса: наружный слой (более темный) является производным эктодермы, а внутренний (более светлый) – энтодермы, что находит подтверждение в данных одних авторов [3, 6], и противоречит другим [7]. В этом возрастном периоде появляются первые сосуды тимуса. У эмбрионов 20 СК появляется второй вентральный изгиб долей железы в сагиттальной плоскости (рисунок 2).

У эмбрионов человека 22–24 ТКД (21 СК) доли тимуса сближены и соприкасаются медиальными поверхностями, каудальные полюса долей расходятся в стороны. С этого возрастного периода начинается заселение долей органа клетками лимфоидного ряда. Таким образом, в середине второго месяца закладка становится лимфоэпителиальной. У эмбрионов человека в конце второго месяца внутриутробного развития (22 СК) выявляется неровность (фестончатость) контуров долей – начинают формироваться дольки. Из окружающей мезенхимы образуется капсула органа, выросты которой также участвуют в формировании долек. В начале третьего месяца пренатального онтогенеза человека (на 10-й неделе) паренхима долей органа разделяется на корковое вещество и мозговое; на 11 неделе – в мозговом веществе органа появляются тимусные тельца.

Качественные морфологические преобразования тимуса сопровождаются изменением его морфометрических параметров, при этом динамика изменений носит волнообразный характер. Так, с момента обособления закладки тимуса до 12-й недели развития, длина его долей увеличивается почти в 20 раз ($P < 0,05$). Наиболее интенсивный рост долей тимуса в длину начинается у эмбрионов 19-й СК в середине второго месяца. Максимальные значения темпа роста приходятся у эмбрионов 19 СК и у плодов 11–12 недели развития. Интенсивный рост долей тимуса в длину приводит к формированию изгибов долей тимуса. При этом происходит уменьшение темпа роста тимуса в длину. Ширина и толщина долей тимуса до середины второго месяца внутриутробного периода развития человека практически не отличаются и увеличиваются незначительно, а с начала третьего месяца – ширина преобладает над толщиной, что можно объяснить уменьшением свободного вентродорсального расстояния, за счёт смещения тимуса растущими сердцем и крупными сосудами. Ширина долей органа в возрастном периоде до 12 недели увеличивается в 16 раз ($P < 0,05$). Максимальные значения темпа роста ширины долей тимуса выявляются у эмбрионов 18 СК и плодов 9–10 недели развития, а минимальные у эмбрионов 19 СК. Толщина долей органа увеличивается не так быстро, как длина и толщина – в 8,5 раза ($P < 0,05$). Темп роста долей тимуса в толщину равномерный, отмечается незначительное замедление роста толщины у эмбрионов человека 22 СК. Таким образом, ускорение роста долей тимуса в длину чередуется с ускорением роста в ширину.



Возраст эмбрионов указан в стадиях Карнеги (17–23), плодов – в неделях развития (9–12)

Рис. 3. Объем тимуса человека в течение первых трех месяцев эмбриогенеза (мкм³)

Объем долей тимуса человека является интегральным показателем изменения всех линейных размеров его долей (рисунок 3). Установлено что до 11-й недели развития человека объем долей органа практически не изменяется. В этот период происходят основные процессы формирования долей органа, связанные с формированием закладки, заселением лимфоцитами, дифференцировкой коркового и мозгового вещества, становлением васкуляризации. Наиболее значительное нарастание объема долей тимуса отмечается только на 12 неделе внутриутробного развития.

При расчёте темпа роста объема долей тимуса человека установлено, что максимальные его значения приходятся эмбрионов 18–19 СК и у плодов третьего месяца развития. У эмбрионов человека с 20 по 22 СК темп роста объема долей тимуса минимален (рисунок 4).

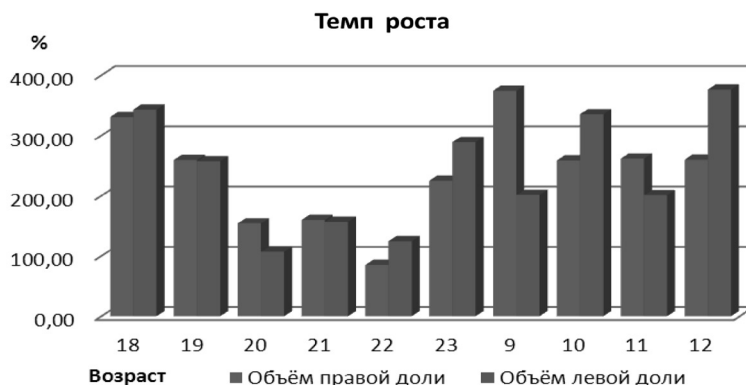
Размеры долей тимуса плодов человека с 4-го по 9-й месяцы внутриутробного развития увеличиваются следующим образом: длина и ширина в 2,5–3 раза, а толщина в 3–4 раза ($P < 0,05$).

Процесс нарастания линейных размеров тимуса человека в пренатальном онтогенезе неравномерный. Анализ темпа роста длины долей органа сви-

детельствует о максимальных его значениях на 6-м месяце внутриутробного развития человека. Темп роста ширины долей тимуса также максимален на 6-м месяце развития и минимален – на 9-м. Толщина долей тимуса значительно увеличивается на 5-м и 7-м месяцах пренатального онтогенеза человека и замедляется – на 6-м и 9-м месяцах.

Установлено, что у плодов человека с 4-го по 9-й месяцы объем долей тимуса увеличиваются более чем в 20 раз ($P < 0,05$). Объем долей тимуса увеличивается неравномерно на протяжении пренатального периода онтогенеза человека (рисунок 5). Наиболее выраженное увеличение объема долей тимуса человека отмечается на 6–8 месяцах внутриутробного развития.

Это подтверждается динамикой темпа роста объема долей тимуса: ускоренный рост объема долей органа отмечается с 6-го по 8-й месяцы пренатального онтогенеза человека, а замедленный – на 9-м месяце развития (рисунок 6). За периодом ускоренного роста тимуса наблюдается замедленный рост, что обусловлено активной клеточной дифференцировкой органа, который обеспечивает возможность дальнейшего ускоренного роста [4].



Возраст эмбрионов указан в стадиях Карнеги (18–23), плодов – в неделях развития (9–12)

Рис. 4. Темп роста объема тимуса человека в течение первых трех месяцев эмбриогенеза

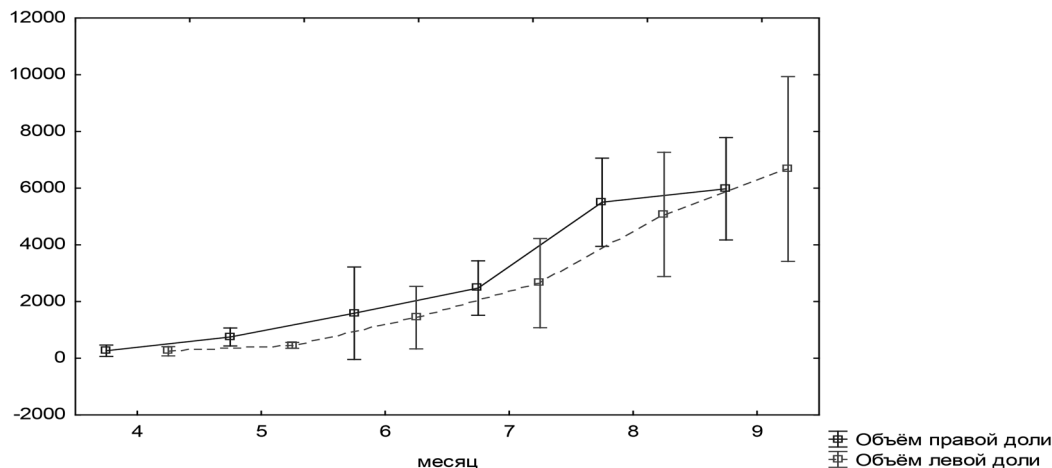
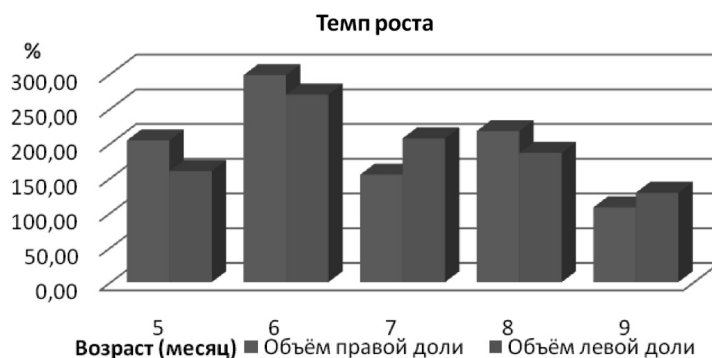
Рис. 5. Объем долей тимуса у плодов человека 4–9 месяцев развития (мм³)

Рис. 6. Темп роста объема долей тимуса у плодов человека 4–9 месяцев развития

Таким образом, тимус человека закладывается в начале второго месяца развития у эмбрионов 14 СК (6 мм ТКД) из двух источников: экто- и энтодермы вентральных стенок третьих глоточных карманов и щелей в виде двух отдельных зачатков (будущих правой и левой долей органа), которые максимально сближаются к середине второго месяца пренатального онтогенеза. К середине 3-го месяца внутриутробного развития человека тимус приобретает дефинитивное строение: в его долях сформированы дольки, корковое и мозговое вещество и обнаруживаются тимусные тельца. Разделение долей тимуса на дольки происходит благодаря сочетанию нескольких процессов: за счёт формирования изгибов закладок долей органа в сагиттальной и фронтальной плоскостях, более интенсивного роста периферической части долей железы, прорастания мезенхимы, окружающей орган, внутрь долей.

Рост тимуса в пренатальном онтогенезе человека характеризуется волнообразным течением, имеют три периода ускоренного роста: первый – в середине второго месяца (связан с вращением сосудов в тимус и заселением эпителиальной закладки органа клетками лимфоидного ряда), второй – в конце 3-го месяца (связан с завершением органогенеза),

третий – 6–8-й месяцы развития (соответствует активному росту плода).

Литература

1. Благодарова, Е. В. Морфология вилочковой железы человека в пренатальном периоде онтогенеза : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.03.09 / Е. В. Багодарова. – Киев, 1999. – 19 с.
2. Болезни вилочковой железы / В. П. Харченко [и др.]. – М. : Триада-х, 1998. – 232 с.
3. Международная термины по эмбриологии человека с официальным списком русских эквивалентов = Terminologia Embryologica / под ред. Л. Л. Колесниченко, Н. Н. Шевлюка, Л. М. Ерофеевой. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2014. – 417 с.
4. Объекты биологии развития / АН СССР, Науч. совет по проблеме Закономерности индивидуального развития животных и управление процессами онтогенеза. – М. : Наука, 1975. – 256 с.
5. Петренко, В. М. Начальные этапы органогенеза тимуса у человека / В. М. Петренко // Междунар. журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 12. – С. 19–22.
6. Сапин, М. Р. Иммунная система человека / М. Р. Сапин, Л. Э. Этинген. – М. : Медицина, 1996. – 304 с.
7. Gordon, J. Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis / J. Gordon, N. R. Manley // Development. – 2011. – Vol. 138, № 18. – С. 3865–3878.

Поступила 18.07.2016 г.