

DOI: 10.26693/jmbs04.02.094

УДК 611.438

*Хмара Т. В., Заморський І. І., Ризничук М. О.,  
Гінгуляк М. Г., Хлуновська Л. Ю., Кавун М. П.*

## СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ ТИМУСА У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ 7–10 МІСЯЦІВ

Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»,  
Чернівці, Україна

khmara.tv.6@gmail.com

Морфоімуногенез є результатом складної взаємодії клітин-попередників тимоцитів та їх незрілих форм із різними структурними компонентами строми, що дає змогу сформувати мікрооточення для Т-лімфоцитів. Реакція-відповідь імунної системи на антигенні впливи залежить від морфофункціональної зрілості імунокомпетентних органів. Знання особливостей розвитку структурних особливостей тимуса в пренатальному періоді онтогенезу визначає своєчасну діагностику патології імунної системи, а саме вад розвитку або дисхронії. Дисхронії розвитку тимуса є передумовою імунодефіцитних станів, що виникають після народження. Однак відомості про особливості мікроскопічної фетальної будови тимуса не систематизовані, і потребують подальшого вивчення.

Метою дослідження було з'ясування особливостей становлення гістотопографії тимуса у плодів людини 7–10 місяців.

Досліджено особливості гістологічної будови тимуса у плодів людини 7–10 місяців. Встановлено, що у плодів 250,0–260,0 мм тім'яно-куприкової довжини спостерігається збільшення площі периферійної частини часточки тимуса – кіркової речовини. У мозковій речовині виявляються тільця Гассаля, серед яких є одиничні великі тільця тимуса. Часточки тимуса добре сформовані, їх обмежує стромальна сполучна тканина з судинами. У плодів людини 320,0–330,0 мм тім'яно-куприкової довжини у часточках тимуса чітко розрізняється кіркова та мозкова речовина. У мозковій речовині наявні тільця Гассаля, яких багато у великих часточках тимуса. Наприкінці плодового періоду онтогенезу людини часточки тимуса сформовані, їх обмежує стромальна сполучна тканина з судинами, площа кіркової речовини часточок збільшується. Кіркова речовина часточок тимуса інфільтрована Т-лімфоцитами. У тимусі виявляються часточки великих розмірів із значною площею мозкової речовини, в якій у помірній кількості спостерігаються тільця Гассаля.

**Ключові слова:** тимус, морфогенез, мікроскопічна будова, плід, людина.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження є фрагментом планової комплексної міжкафедральної теми кафедр анатомії людини імені М. Г. Туркевича і кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» «Особливості морфогенезу та топографії систем і органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу людини», № державної реєстрації 0115U002769.

**Вступ.** Численні дослідження, виконані в другій половині ХХ століття, до кінця не розкрили значення тимуса. Він залишається одним з найзагадковіших органів людини і тварин, хоча відомо, що тимус є центральним регулятором імунітету [7, 13]. У кірковій речовині тимуса відбувається антигеннезалежна проліферація і диференціювання Т-лімфоцитів з їх попередників, що надходять з червоного кісткового мозку. Мозкова речовина містить меншу кількість більш зрілих (малих) тимоцитів, нечутливих до кортикостероїдів, які залишають тимус через стінку посткапілярної венули і кортико-медулярної зони і заселяються в Т-залежні зони периферійних органів імунної системи.

Слід зазначити і унікальність самого тимуса. У цьому органі зосереджені структури, що забезпечують нейроіммуноендокринні взаємодії. Як відомо, основними клітинними елементами тимуса є Т-лімфоцити і кілька типів епітеліальних клітин [12], що утворюють «скелет» тимуса [11]. Як підкреслюють деякі дослідники [2, 5, 8], основна функція тимуса – забезпечення організму пулом зрілих імунокомпетентних Т-лімфоцитів.

Імунна система плода людини розвивається та функціонує в складних умовах, які постійно міняються. Ця система формує і регулює внутрішній гомеостаз плода та зазнаючи вплив материнських антигенів, забезпечує швидку реакцію-відповідь на

ендо- та екзогенні впливи. Установлено, що основні процеси в імунній системі, такі як проліферація, диференціювання, міграція, кооперація і апоптоз, генетично детерміновані [1, 3].

Морфоімуногенез є результатом складної взаємодії клітин-попередників тимоцитів та їх незрілих форм із різними структурними компонентами стромы, що дає змогу сформувати мікрооточення для Т-лімфоцитів [2, 6, 10, 14]. Реакція-відповідь імунної системи на антигенні впливи залежить від морфофункціональної зрілості імунокомпетентних органів [9]. Знання особливостей розвитку структурних особливостей тимуса в пренатальному періоді онтогенезу визначає своєчасну діагностику патологій імунної системи, а саме вад розвитку або дисхроній. Дисхронії розвитку тимуса є передумовою імунодефіцитних станів, що виникають після народження [2].

Формування тимуса завершується до 6-го місяця. В цей час виявляється зріла строма, що секретиє гормони, а поза тимусом з'являються Т-хелпери і Т-супресори. У перші 15–17 днів після народження спостерігається масове виселення Т-лімфоцитів з тимуса і різке підвищення активності позатимусних лімфоцитів. На центральну роль тілець Гассаля у формуванні специфічного мікрооточення у мозковій речовині 33 вказують окремі автори [9, 11].

Дане дослідження є продовженням проведеного нами раніше дослідження щодо становлення структурної організації тимуса у плодів людини 4–6 місяців, при проведенні якого встановлено, що розвиток мозкової речовини суттєво випереджає формування кіркової зони тимуса. Наприкінці 5-го місяця внутрішньоутробного розвитку відбувається інтенсивний розвиток сполучнотканинної стромы, яка проростає між часточками тимуса та інтенсивне формування кіркової речовини часточок тимуса, покращується васкуляризація, що створює умови для формування гемато-тимусного бар'єра, подальшої диференціації клітин стромы і практично повного розвитку диферону лімфоцитів [4]. Таким чином, відомості про особливості мікроскопічної фетальної будови тимуса не систематизовані і потребують подальшого вивчення.

**Метою дослідження** було з'ясування особливостей становлення гістотопографії тимуса у плодів людини 7–10 місяців.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження проведено на 18 серіях гістологічних зрізів тимуса плодів людини 231,0–375,0 мм тім'янокуприкової довжини (ТКД) за допомогою методів мікроскопії та морфометрії.

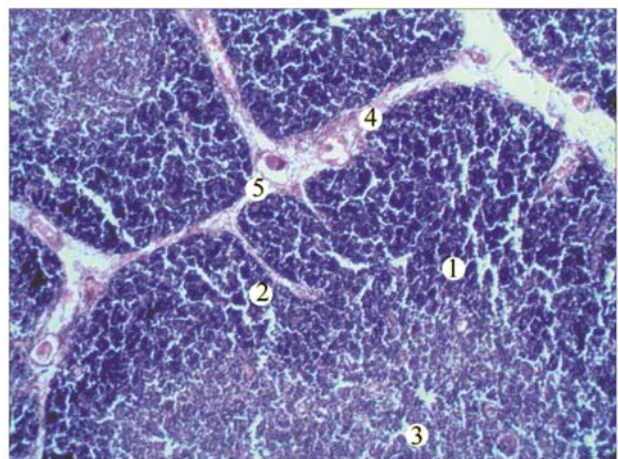
Дослідження виконано з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи з

прав людини та біомедицини (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Комісією з питань біомедичної етики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» порушень морально-правових норм при проведенні наукового дослідження не виявлено.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

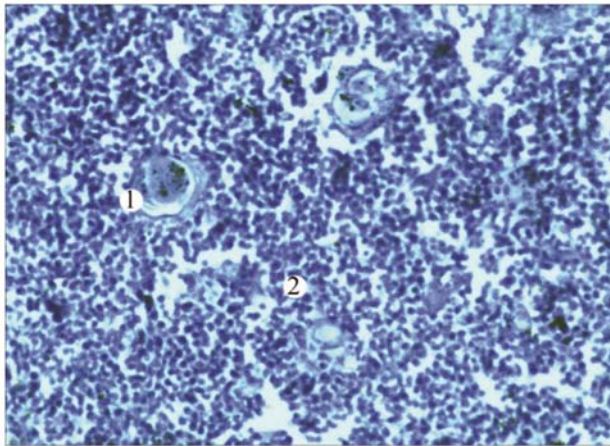
З середини 7-го місяця внутрішньоутробного розвитку (плоди 250,0–260,0 мм ТКД) спостерігається збільшення площі периферійної частини часточки тимуса – кіркової речовини. Часточки тимуса добре сформовані, їх обмежує стромальна сполучна тканина з судинами (**рис. 1**). У тимусі виявляються часточки великих розмірів із значною площею мозкової речовини, у кіркову речовину яких вдаються прошарки сполучної тканини з невеликими судинами. У мозковій речовині тимуса виявляються тільця Гассаля (**рис. 2**), серед яких є одиничні великі тільця тимуса. Чітко за великого збільшення у тільцях Гассаля розрізняються клітини (ядра і цитоплазма), своєрідні нашарування клітин (слоїсті тільця).

На 8-му місяці внутрішньоутробного розвитку (плоди 271,0 – 310,0 мм ТКД) структурна організація тимуса подібна попередньому терміну. Є часточки, що сформовані та розмежовані міжчасточковими перегородками. По периферії тимуса є невеликі часточки (**рис. 3**), спостерігається небагато часточок великих розмірів, з добре вираженою мозковою речовиною часточки, по периферії яких розміщена кіркова речовина і визначається вростання



**Рис. 1.** Мікроскопічна будова тимуса плода 250,0 мм ТКД. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном і еозинном. Зб. x 80:

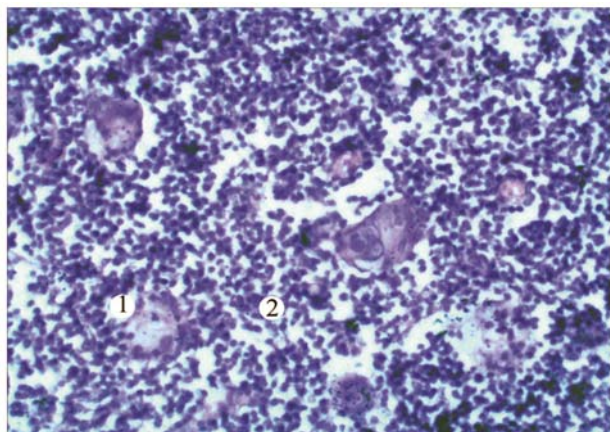
1 – часточка; 2 – кіркова речовина; 3 – мозкова речовина; 4 – сполучнотканинна строма; 5 – судина



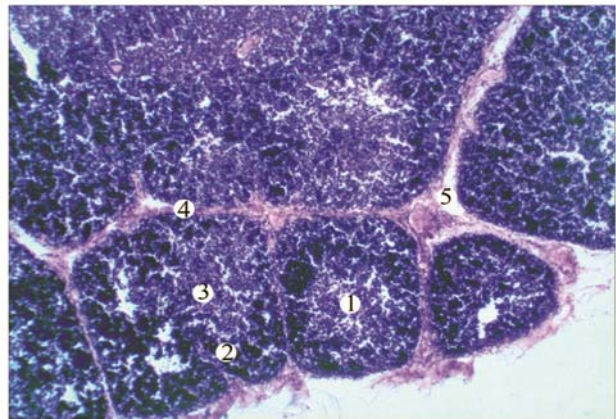
**Рис. 2.** Мікроскопічна будова мозкової речовини часточки тимуса плода 250,0 мм ТКД. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x 400:  
1 – тільце Гассалія; 2 – Т-лімфоцити

сполучної тканини. У мозковій речовині наявні тільця Гассалія, яких багато у великих часточках тимуса (рис. 4).

При мікроскопічному вивченні тимуса у плодів 320,0–330,0 мм ТКД у часточках органа чітко розрізняються кіркова і мозкова речовина. Кіркова речовина часточок тимуса інфільтрована Т-лімфоцитами, які щільно заповнюють просвіти сіткоподібного епітеліального остова, внаслідок чого ця частина часточки має характерний вигляд і темне забарвлення на препаратах (рис. 5). Мозкова речовина часточки тимуса має більш світле забарвлення, оскільки містить меншу кількість лімфоцитів у порівнянні з кірковою речовиною. У мозковій речовині тимуса розташовані тільця Гассалія.



**Рис. 4.** Мікроскопічна будова мозкової речовини часточки тимуса плода 290,0 мм ТКД. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x 400:  
1 – тільце Гассалія; 2 – Т-лімфоцити

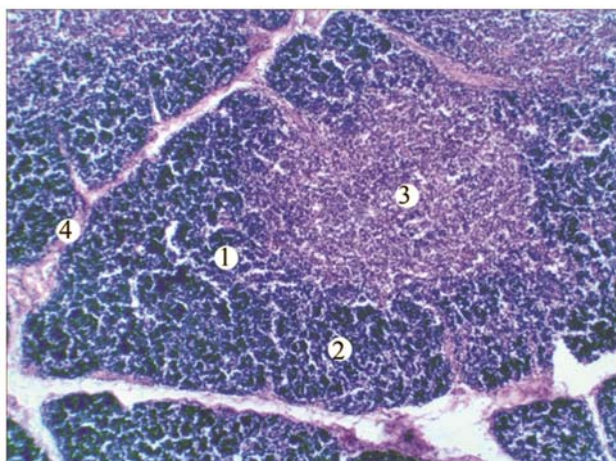


**Рис. 3.** Мікроскопічна будова тимуса плода 290,0 мм ТКД. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x 80:

1 – часточка; 2 – кіркова речовина; 3 – мозкова речовина; 4 – прошарки пухкої сполучної тканини; 5 – судина

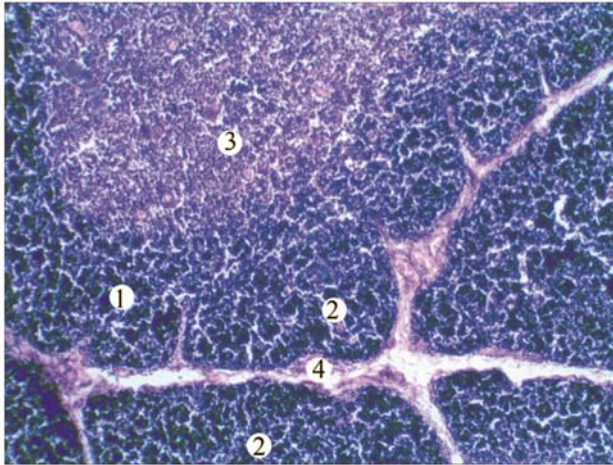
Наприкінці плодового періоду онтогенезу (плоди 365,0–375,0 мм ТКД) часточки тимуса сформовані, їх обмежує стромальна сполучна тканина з судинами, спостерігається збільшення площі кіркової речовини часточок (рис. 6). У тимусі виявляються часточки великих розмірів із значною площею мозкової речовини, у кіркову речовину яких вдаються прошарки сполучної тканини з невеликими судинами. У мозковій речовині тимуса у помірній кількості спостерігаються тільця Гассалія.

**Обговорення результатів дослідження.** Темпи росту тимуса, максимальні на 19–24 тижні, та поступово знижуються до 30-го тижня внутрішньоутробного розвитку. За результатами досліджень окремих авторів [4], тимічні тільця у великій кілько-



**Рис. 5.** Гістологічна будова тимуса плода 325,0 мм ТКД. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x 80:

1 – часточка; 2 – кіркова речовина; 3 – мозкова речовина; 4 – сполучнотканинні трабекули



**Рис. 6.** Мікроскопічна будова тимуса плода 370,0 мм ТҚД. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксилином і еозином. 36. x 80:

1 – часточка; 2 – кіркова речовина; 3 – мозкова речовина; 4 – сполучнотканинні перегородки

сті утворюються на 27–28 тижнях пренатального періоду онтогенезу, що співпадає з нашими даними. На цій же стадії розвитку тільця Гассаля, які розміщені окремо, починають об'єднуватися за допомогою епітеліальних тяжів та формують первинні конгломерати, що співпадає з нашими дослідженнями [4, 13].

Перебудова стромального компоненту на 25–26 тижнях гестації пов'язана з розвитком ретикулярних волокон. У стінках судин виявляються зрілі ретикулярні волокна, а в паренхімі органа – незрі-

лі. Досить рідко можна візуалізувати ретикулярні волокна навколо тимічних тілець. У цьому ж періоді продовжується формування капілярної сітки кіркової речовини тимуса. У мозковій речовині часточок тимуса можна виявити посткапілярні венули та венозні пазухи [8].

**Висновки.** У плодів 250,0–260,0 мм ТҚД спостерігається збільшення площі кіркової речовини тимуса, у мозковій речовині виявляються тільця Гассаля, серед яких є одиничні великі тільця тимуса.

У плодів 320,0–330,0 мм ТҚД у часточках тимуса чітко диференціюється кіркова та мозкова речовина. Кіркова речовина часточок тимуса інфільтрована Т-лімфоцитами, які щільно заповнюють проsvіти сіткоподібного епітеліального остова. У порівнянні з кірковою речовиною мозкова речовина часточки тимуса містить меншу кількість лімфоцитів. У мозковій речовині наявні тільця Гассаля, яких багато у великих часточках тимуса.

У плодів 365,0–375,0 мм ТҚД часточки тимуса сформовані, їх обмежує стромальна сполучна тканина з судинами, площа кіркової речовини часточок збільшується. У тимусі виявляються часточки великих розмірів із значною площею мозкової речовини, в якій у помірній кількості спостерігаються тільця Гассаля.

**Перспективи подальших досліджень.** Проведене дослідження щодо структурної організації тимуса в плодів 7–10 місяців засвідчує потребу подальшого з'ясування його мікроскопічної будови у новонароджених людини.

## References

1. Elmore SA. Enhanced histopathology of the thymus. *Toxicol Pathol.* 2006; 34(5): 656-65.
2. Gordon J, Manley NR. Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis. *Development.* 2011; 138(18): 3865-78.
3. Hayes SM, Laird RM. Genetic requirements for the development and differentiation of interleukin-17-producing  $\gamma\delta$  T cells. *Crit Rev Immunol.* 2012; 32(1): 81-95.
4. Khmara TV, Galichanska OM, Golubovskiy IA. Strukturna organizatsiya zagrudninnoї zalozi u drugomu trimestri vnutrishnoutrobnogo rozvitku [Structural organization of thymus in the second trimester of prenatal development]. *Visnik morfologii.* 2015; 21(1): 9-12. [Ukrainian]
5. Koch U, Radtke F. Mechanisms of T-cell Development and Transformation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011; 27: 539-62.
6. Kuklina EM. Molekulyarnyye mekhanizmy differentsirovki timotsitov [Molecular mechanisms of differentiation of thymocytes]. *Ontogenez.* 2003; 34(5): 342-57. [Russian]
7. Kuzmenko LG, Kiseleva NM. Timus i stress v klinike i eksperimente [Thymus and stress in the clinic and experiment]. *Vestnik RUDN. seriya Meditsina.* 2011; 3: 89-94. [Russian]
8. Laurent J, Bosco N, Marche PN, Ceredig R. New insights into the proliferation and differentiation of early mouse thymocytes. *Int Immunol.* 2004; 16(8): 1069-80.
9. Nedjic E, Aichinger M. Autophagy in thymic epithelium shapes the T-cell repertoire and is essential for tolerance. *Nature.* 2008; 455: 396-400.
10. Palmer DB. The effect of age on thymic function. *Front Immunol.* 2013. 7(4): 316.
11. Savchenko A, Hasegawa G, Makoto N. Development and maturation of thymic dendritic cells during human ontogeny. *Cell and Tissue Research.* 2006; 325(3): 234-8.
12. Shitara S, Hara T, Liang B. et al. IL-7 produced by thymic epithelial cells plays a major role in the development of thymocytes and TCR $\gamma\delta$ + intraepithelial lymphocytes. *J Immunol.* 2013; 15(12): 6173-9.

13. Vasendin DV. Osobennosti ctrukturnykh izmeneniy v timuse pri povrezhdayushchikh vozdeystviyakh (obzor literatury) [Features of structural changes in the thymus with damaging effects (literature review)]. *Uchenyye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014; 2(139): 59-64. [Russian]
14. Vetshev PS. Ippolitov AI. Savenkova HH. Neyroendokrinnyye opukholi timusa. [Neuroendocrine tumors of the thymus]. *Khirurgiya*. 2001; 3(1): 61-3. [Russian]
15. Vetshev PS. Zhivotov VA. Paklina OV. Zayratiants OV. Galil-Ogly GA. Opukholi vilochkovoy zhelezy [Tumors of the thymus]. *Arkh patologii*. 2002; 64(5):5: 51-9. [Russian]
16. Yarilin AA, Belyakov IM. Cytokines in the thymus: production and biological effects. *Curr Med Chem*. 2004; 11(4): 447-64.

УДК 611.438

**СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ТИМУСА  
У ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА 7–10 МЕСЯЦЕВ**

**Хмара Т. В., Заморский И. И., Ризничук М. А.,  
Гингуляк Н. Г., Хлуновская Л. Ю., Кавун М. П.**

**Резюме.** Морфо- и иммуногенез являются результатом сложного взаимодействия клеток-предшественников тимоцитов и их незрелых форм с различными структурными компонентами стромы, что позволяет формировать микроокружение для Т-лимфоцитов. Ответ иммунной системы на антигенные эффекты зависит от морфофункциональной зрелости иммунокомпетентных органов. Знание особенностей развития структурных особенностей тимуса в пренатальном периоде онтогенеза определяет своевременную диагностику патологии иммунной системы, а именно пороков развития или дисхроний. Дисхронии развития тимуса являются предпосылкой иммунодефицитных состояний, возникающих после рождения. Однако сведения об особенностях микроскопической фетального строения тимуса не систематизированы в источниках научной литературы, и требуют дальнейшего изучения.

Целью исследования было выяснение особенностей становления гистотопографии тимуса у плодов человека 7–10 месяцев.

Исследованы особенности гистологического строения тимуса у плодов человека 7–10 месяцев. Установлено, что у плодов 250,0–260,0 мм теменно-копчиковой длины наблюдается увеличение площади периферической части дольки тимуса – коркового вещества. В мозговом веществе обнаруживаются тельца Гассалья, среди которых выявляются единичные большие тельца тимуса. Дольки тимуса хорошо сформированы, их ограничивает стромальная соединительная ткань с сосудами. У плодов человека 320,0–330,0 мм теменно-копчиковой длины в дольках тимуса четко различаются корковое и мозговое вещество. В мозговом веществе присутствуют тельца Гассалья, которых много в крупных дольках тимуса. В конце плодного периода онтогенеза человека дольки тимуса сформированы, их ограничивает стромальная соединительная ткань с сосудами, площадь коркового вещества долек увеличивается. Корковое вещество долек тимуса инфильтрировано Т-лимфоцитами. В тимусе обнаруживаются дольки больших размеров со значительной площадью мозгового вещества, в котором в умеренном количестве расположены тельца Гассалья.

**Ключевые слова:** тимус, морфогенез, микроскопическое строение, плод, человек.

UDC 611.438

**Structural Organization of the Thymus  
in 7–10-Month-Old Human Fetuses**

**Khmara T. V., Zamorskii I. I., Ryznychuk M. A.,  
Hinhuliak M. H., Khlunovska L. Yu., Kavun M. P.**

**Abstract.** Morpho- and immunogenesis result from the complex interaction of precursor cells of thymocytes and their immature forms with different structural components of the stroma which allows forming a microenvironment for T-lymphocytes. The response of the immune system to the antigenic effects depends on the morphofunctional maturity of the immune-competent organs. However, information on the features of the microscopic fetal structure of the thymus has not been systematized in the sources of scientific literature and this area needs further studying.

*The purpose of the study* was to analyze the features of the thymus histotopography development in 7–10 month-old human fetuses.

*Material and methods.* The study involved 18 series of histological sections of thymus of human fetuses with 231.0–375.0 mm of crown-rump length.

*Results and discussion.* From the middle of the 7th month of intrauterine development (fetuses with 250.0–260.0 mm of crown-rump length) there is an increase in the area of the peripheral part of the thymus lobe- the cortical substance. The thymus lobes are well-formed, limited by stromal connective tissue with blood vessels. In the thymus there are large-sized particles with a large area of cerebrospinal fluid, with the connective tissue layers and with small vessels in their cortical substance. In the medullary substance of the thymus there are Hassall's corpuscles among which there are single large thymic corpuscles. When the Hassall's corpuscles are magnified enough you can clearly distinguish cells (nuclei and cytoplasm), some layers of cells (layered corpuscles).

In the 8th month of intrauterine development (fetuses with 271.0 – 310.0 mm of crown-rump length), the structural organization of the thymus is similar to the previous term.

In the fetuses with 320.0–330.0 mm of crown-rump length, the cortical substance of the thymus lobes is infiltrated by T-lymphocytes, which densely fill the lumens of the reticulate epithelial shell resulting in this part of the lobe having a characteristic appearance and dark color on the specimens. The brain substance of the thymus lobe has a lighter color, because it contains less lymphocytes compared with the cortical substance. In the brain substance of the thymus are the bodies of Hassalle. The medullary substance of the thymus is lighter in color as it contains fewer lymphocytes than the cortical substance. The medullary substance of the thymus contains Hassall's corpuscles.

At the end of the fetal period of human ontogenesis, an increase in the area of the cortical substance of the thymus lobes is observed. In the thymus there are large-sized particles with a large area of medullary substance with layers of the connective tissue with small vessels in their cortical substance. The medullary substance of the thymus contains a moderate number of Hassall's corpuscles.

*Conclusions.* In fetuses with 250.0–260.0 mm of crown-rump length there is an increase in the area of the thymus cortical substance, the medullary substance contains Hassall's corpuscles, among which there are single large thymic corpuscles.

In the fetuses with 320.0–330.0 mm of crown-rump length in the thymus lobes the cortical and medullary substances are clearly differentiated. Cortical substance of the thymus lobes is infiltrated by T-lymphocytes, which densely fill the lumens of the reticulate epithelial shell. Compared to the cortical substance, the medullary substance of the thymus lobe contains fewer lymphocytes. The medullary substance contains Hassall's corpuscles, many of which are found in large lobes of the thymus.

In the fetuses with 365.0–375.0 mm of crown-rump length the thymus lobes are formed, they are limited by stromal connective tissue with vessels, the area of the cortical substance of the lobes increases. In the thymus there are large-sized particles with a large area of medullary substance, containing a moderate number of Hassall's corpuscles.

**Keywords:** thymus, morphogenesis, microscopic structure, fetus, human.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 15.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування