

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОРФОЛОГИИ ТИМУСА

© Д.В. Бреусенко, И.Д. Димов, Е.С. Клименко, Н.Р. Карелина

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Бреусенко Д.В., Димов И.Д., Клименко Е.С., Карелина Н.Р. Современные представления о морфологии тимуса // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 5. – С. 91–95. doi: 10.17816/PED8591-95

Поступила в редакцию: 30.08.2017

Принята к печати: 16.10.2017

Тимус — центральный, или первичный, орган лимфоидной (иммунной) системы. Его основные функции заключаются в обеспечении созревания и дифференцировки тимоцитов, интеграции различных популяций тимоцитов и макрофагов для реализации иммунных ответов. В статье изучены и приведены последние научные данные по вопросам развития тимуса, его строения и клеточного состава. Были использованы как широко известные источники, так и новая литература. В данной статье указаны внешние особенности строения тимуса, внутреннее строение, а также клеточный состав. В частности, уделено внимание описанию зон тимуса, так как до сих пор среди морфологов не сложилось единого мнения в данном вопросе. Описано эмбриональное развитие, а также морфометрические параметры в разные периоды пренатального развития. Данная статья будет полезна при написании научных и дипломных работ, книг, докторских, касающихся вопроса развития тимуса, так как здесь собрана наиболее актуальная информация по данной теме.

Ключевые слова: тимус; иммунная система; морфология; онтогенез.

MODERN CONCEPTS OF THYMUS MORPHOLOGY

© D.V. Breusenko, I.D. Dimov, E.S. Klimenko, N.R. Karelina

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Breusenko DV, Dimov ID, Klimenko ES, Karelina NR. Modern concepts of thymus morphology. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(5):91-95. doi: 10.17816/PED8591-95

Received: 30.08.2017

Accepted: 16.10.2017

The latest scientific data of the development, structure and cellular composition of thymus are studied and presented. Both widely known sources and new literature were used. This article is reporting external features of the structure of the thymus, internal structure, cellular composition. In particular, attention is paid to the description of the thymus zones, because there has been no consensus among morphologists in this matter. Embryonic development is described, as well as morphometric parameters in different periods of prenatal development. This article will be useful in writing scientific and certificating work, books and dissertation dealing the development of thymus, because there is more actually information about this theme.

Keywords: thymus; immune system; morphology; ontogenesis.

Тимус — центральный, или первичный, орган лимфоидной (иммунной) системы. Как известно, его основные функции заключаются в обеспечении созревания и дифференцировки тимоцитов, интеграции различных популяций тимоцитов и макрофагов для реализации иммунных ответов. Морфофункциональное состояние центрального органа во многом определяет активность вторичных (периферических) структур иммуногенеза и выраженность защитных реакций всего организма [16, 17, 23, 29].

У всех млекопитающих животных тимус располагается в средостении. У человека он находится в передней части верхнего средостения. К его вен-

тральной поверхности прилежат тело грудины, грудино-подъязычная и грудино-щитовидная мышцы, париетальная плевра, а к дорсальной — перикард, трахея, дуга аорты, внутренние яремные и плечеголовные вены, возвратный гортанный нерв [5, 8, 11, 12]. У крыс тимус локализуется в вентральном средостении.

Общеизвестно, что тимус состоит из долей. Еще в XIX в. было отмечено, что количество долей в тимусе человека варьирует от одной (при слиянии правой и левой долей) до пяти, что было подтверждено в XX в. Тем не менее считается, что основным вариантом строения тимуса человека является его двухдолевая организация [1, 5, 24].

У крыс также наиболее часто встречается тимус, состоящий из двух долей. При этом у взрослых крыс в 4,3 % случаев обнаружен тимус, состоящий из трех долей, а у новорожденных крыс обнаружен такой вариант строения органа почти в 21,8 % наблюдений [12, 15].

Как и все паренхиматозные органы, тимус покрыт соединительнотканной капсулой. Отходящие от нее перегородки достигают границы между корковым и мозговым веществом и разделяют паренхиму на различные по размерам дольки. В этих перегородках проходят сосуды и нервы. Традиционно в дольке тимуса выделяют две части: корковое вещество (кора) — темное, с густым расположением лимфоидных клеток (тимоцитов) и мозговое вещество — более светлое, в которой тимоцитов значительно меньше, но хорошо определяются ретикулярные эпителиоциты; здесь же выявляются и тимусные тельца. На 90 % клеточный состав тимуса представлен тимоцитами [3, 5, 8, 31, 34].

В литературе нет единого мнения о структурно-функциональных зонах в дольках тимуса. Некоторые авторы выделяют в пределах дольки четыре зоны: 1 — наружная субкапсулярная зона, 2 — внутренняя корковая зона, 3 — мозговое вещество, 4 — периваскулярная соединительная ткань [25], другие описывают три зоны: корковую, корково-мозговую и мозговую [6, 26]. Отдельные авторы в дольке тимуса определяют четыре зоны: субкапсулярную, внутреннюю кортикалную, медуллярную (мозговое вещество) и внутридолльковые периваскулярные пространства. Однако в более поздних исследованиях в дольке тимуса начали выделять пять зон: три в корковом веществе (подкапсульную, центральную зону коры и пограничную с мозговым веществом) и две в мозговом веществе (зону, пограничную с корой, и центральную) [7, 19].

Субкапсулярная зона коры образована сетью эпителиальных ретикулоцитов. В ячейках этой сети расположены претимоциты, лимфобласти и небольшое количество макрофагов [7]. В этом отделе в условиях специфического микроокружения осуществляется пролиферация и проходят начальные этапы созревания претимоцитов, иммигрировавших сюда из костного мозга [28, 33].

Внутренней кортикалной зоне, которая сформирована широкоплетистой сетью ретикулярных эпителиоцитов, заканчивается антигеннезависимая дифференцировка тимоцитов, осуществляются отбор и элиминация аутоагgressивных тимоцитов, а созревшие аутотолерантные клетки мигрируют в мозговое вещество или выходят из тимуса в области корково-медуллярной зоны [23]. Тимоциты внутренней кортикалной зоны составляют до 80 % всех лимфоцитов тимуса и характеризуют-

ся наличием антигенов T10, CD2, CD5, CD7, CD1, CD3, CD4 и CD8 [7, 22].

В мозговом веществе тимуса осуществляется антигеннезависимое созревание тимоцитов. Эта зона образована густой сетью эпителиальных ретикулоцитов, а ее ячейки имеют небольшие размеры. Здесь же определяются тимусные тельца. Тимоциты этой зоны имеют морфологию средних и малых лимфоцитов, обладают высокой степенью дифференцировки, способностью к реакции бласттрансформации, им присущи антигенные признаки хеллеров, киллеров и супрессоров. Отсюда они попадают в кровоток и в тимусзависимые зоны вторичных органов иммунной системы [20, 27, 30].

Определяющиеся в мозговом веществе тимусные тельца (ТТ) формируются из наславывающихся друг на друга ретикулярных эпителиоцитов (РЭ) с зернами гиалина в цитоплазме и дистрофически измененными ядрами. Далее последовательно происходит некроз и обызвествление центра формирующегося тимусного тельца. ТТ могут определяться даже после полного замещения дольки тимуса живой тканью [3, 7, 21]. Существует мнение, что ТТ служат раздражителями для РЭ и вызывают ускоренную пролиферацию, увеличение размеров тимуса и заселение его лимфоцитами [21].

Помимо тимоцитов различной степени зрелости и РЭ, в клеточный состав тимуса входят интердигитирующие клетки, обладающие фагоцитарной активностью и, вероятно, предоставляющие тимоцитам антигены и активирующие лимфоциты, находящиеся в покое. В тимусе можно определить тучные клетки, гранулоциты, плазмоциты, клетки APUD-системы, а в междолльковой соединительной ткани — базофилы [7, 9, 20, 32].

Формирование тимуса в онтогенезе происходит раньше других органов лимфоидной системы и эндокринных желез. У человека зародыш органа в виде парных эпителиальных тяжей выявляется на 4-й неделе внутриутробного развития [20, 21]. На ранних стадиях развития парные тяжи многослойного эпителия окружают мезенхимные клетки, мигрирующие, как считается, из нервного гребня. Из этих клеток развиваются капсула, междолльковые перегородки и ретикулярная ткань тимуса [10]. На начальном этапе развития эпителиальный зародыш тимуса в шейной части имеет просвет — тимоглоточный проток, который в последующем, как правило, подвергается облитерации.

У крыс эпителиальные зародыши тимуса, расположенные по бокам от глотки, выявляются на 12–13-е сутки внутриутробного развития, и этот период определяется как период «плотного зародыша» [4, 13]. Далее, в течение 14–16-х суток прена-

тального онтогенеза, в эпителиальную закладку органа внедряется мезенхима, кровеносные сосуды, происходит дифференцировка РЭ и заселение органа лимфоцитами [4]. В течение 17–19-х суток внутриутробного развития тимуса формируются его капсула, междольковые перегородки, дольки, внутриорганное сосудистое русло и субкапсуллярная зона. К моменту рождения продолжается формирование долек тимуса, дифференцировка паренхимы на кору и мозговое вещество.

Первые лимфоидные клетки в эпителиальном зачатке тимуса крыс определяются на 14-е сутки внутриутробного развития. Первоначально для клеточного состава тимуса характерно большое количество РЭ и лимфобластов, а содержание средних и малых лимфоцитов низкое. К моменту рождения увеличивается количество малых и средних лимфоцитов, определяется хорошо сформированная субкапсуллярная зона, состоящая из 5–6 рядов клеток, появляются тучные клетки в периваскулярных пространствах и междольковой соединительной ткани [13].

На протяжении первого месяца постнатальной жизни в тимусе крыс процесс формирования новых долек замедляется. Субкапсуллярная зона сохраняется лишь на вершине долек, а на остальном протяжении заселяется малыми лимфоцитами и исчезает. В дольках органа продолжается рост мозгового вещества, в котором формируются ТТ, их небольшое количество является видовой особенностью крыс [2]. После рождения как в корковом веществе, так и в мозговом веществе количество малых лимфоцитов возрастает, а средних и лимфобластов уменьшается [4, 13, 14].

Таким образом, формирование основных структур тимуса происходит у человека на 17-й неделе внутриутробного развития, а у крыс продолжается и в постнатальном периоде онтогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

- Вербицкая А.И., и др. Особенности эхографии вилочковой железы у детей в различные возрастные периоды // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 34–39. [Verbitskaya AI, et al. Features of the echography of the thymus in children at different age. *Ultrazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2001;(3):34-39. (In Russ.)]
- Галустян Ш.Д. Строение зобной железы в свете экспериментального анализа. – М.: Изд-во АМН СССР, 1949. – 184 с. [Galustyan ShD. The structure of the thymus in the experimental analysis. Moscow: Izd-vo AMN SSSR; 1949. 184 p. (In Russ.)]
- Гусман Б.С. Иммуноморфология детских инфекций. – М.: Медицина, 1975. – 245 с. [Gusman BS. Immunomorphology of childhood infections. Moscow: Meditsina; 1975. 245 p. (In Russ.)]
- Долгова М.А., и др. Антенатальное и раннее постнатальное развитие органов иммуногенеза // Арх. анат., гистол. и эмбриол. – 1982. – № 2. – С. 73–83. [Dolgova MA, et al. Antenatal and early postnatal development of immunogenes organs. *Arh Anat, Gistol i Embriol*. 1982;(2):73-83. (In Russ.)]
- Забродин В.А. Морфология тимуса взрослого человека: Дис ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 252 с. [Zabrodin VA. Morphology of the thymus of an adult. [dissertation] Moscow; 2004. 252 p. (In Russ.)]
- Зуфаров К.А., Тухтаев К.Р. Органы иммунной системы (структурные и функциональные аспекты). – Ташкент: Фан, 1987. – 184 с. [Zufarov KA, Tuhtaev KR. Organs of the immune system (structural and functional aspects). Tashkent: Fan; 1987. 184 p. (In Russ.)]
- Ивановская Т.Е., и др. Патология тимуса у детей. – СПб.: Сотис, 1996. – 271 с. [Ivanovskaya TE, et al. Pathology of the thymus in children. Saint Petersburg: Sotis; 1996. 271 p. (In Russ.)]
- Краюшкин А.И. Возрастные преобразования трехмерной формы тимуса // Новые технологии в медицине: Тр. ВолГМУ. – 2004. – Т. 60. – С. 65–68. [Krayushkin AI. Age transformations of the three-dimensional form of thymus. *Novye tehnologii v meditsine: Tr. VolGMU*. 2004;60:65-68. (In Russ.)]
- Новиков В.С., и др. Биорегуляция в медицине катастроф. – СПб.: Наука, 1992. – 48 с. [Novikov BC, et al. Bioregulation in catastrophe medicine. Saint Petersburg: Nauka; 1992. 48 p. (In Russ.)]
- Новиков В.Д., Труфакин В.А. Органы тимолимфатической системы. – Новосибирск: б. и., 1980. – 29 с. [Novikov VD, Trufakin VA. The organs of the thymolymphatic system. Novosibirsk: b. i.; 1980. 29 p. (In Russ.)]
- Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л. Анатомия крысы. – СПб.: Лань, 2001. – 464 с. [Nozdrachev AD, Polyakov EL. Anatomy of the rat. Saint Petersburg: Lan; 2001. 464 p. (In Russ.)]
- Пасюк А.А. Вилочковая железа белой мыши в постнатальном онтогенезе // Медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С. 71–73. [Pasyuk AA. Thymus of white rat in postnatal ontogenesis. *Meditinskij zhurnal*. 2006;(1):71-73. (In Russ.)]
- Петрова Т.Б. Морфологические особенности вилочковой железы крыс в антенатальном и раннем постнатальном периодах онтогенеза при воздействии тетрациклина: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Симферополь, 1984. [Petrova TB. Morphological features of the thymus of the rat in the antenatal and early postnatal periods of ontogenesis when exposed to tetracycline. [dissertation] Simferopol; 1984. (In Russ.)]
- Петрова Т.Б. Развитие тимуса крыс в норме и при воздействии антибиотика // Тр. Крымск. мед. ин-та. – 1983. – Т. 101. – С. 218. [Petrova TB. The development

- of rat thymus in norm and under the influence of antibiotic. *Tr Kryimsk Med In-ta.* 1983;101:218. (In Russ.)]
15. Пугач П.В., Круглов С.В., Карелина Н.Р., Лукина Н.Н. Особенности строения брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс, развивавшихся в условиях пренатальной этаноловой интоксикации // Морфология. – 2012. – Т. 141. – № 3. – С. 86. [Pugach PV, Kruglov SV, Karelina NR, Lukina NN. Osobennosti stroenija bryzheechnyh limfaticeskikh uzlov novorozhdennyh krys, razvivavshihhsja v usloviyah prenatal'noj jetanolovojo intoksikacii. *Morfologija.* 2012;141(3):86. (In Russ.)]
 16. Пугач П.В., Круглов С.В., Карелина Н.Р. Морфологические изменения тимуса новорожденных крыс, развивавшихся в условиях воздействия этанола на организм самок // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7. – № 4. – С. 219–221. [Pugach PV, Kruglov SV, Karelina NR. The morphological changes of the thymus of newborn rats developed in the conditions of ethanol influence on the organism of females. *Astrakhanskij meditsinskij zhurnal.* 2012;7(4):219-221. (In Russ.)]
 17. Пугач П.В., Круглов С.В., Карелина Н.Р. Особенности строения тимуса и краиальных брыжеечных лимфатических узлов у новорожденных крыс после пренатального воздействия этанола // Морфология. – 2013. – Т. 144. – № 4. – С. 030–035. [Pugach PV, Kruglov SV, Karelina NR. The peculiarities of the thymus and cranial mesenteric lymph node structure in the newborn rats after prenatal exposure to ethanol. *Morfologiya.* 2013;144(4):030-035. (In Russ.)]
 18. Пугач П. В., Круглов С. В., Карелина Н. Р., и др. Строение тимуса и брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс в результате антенатального влияния этанола // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 4. – С. 51–55. [Pugach PV, Kruglov SV, Karelina NR, et al. The structure of the thymus and mesenteric lymph nodes of newborn rats as a result of the prenatal influence of ethanol. *Pediatr.* 2015;6(4):51-55. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED6451-55.
 19. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. – М.: Джангар, 2000. – 184 с. [Sapin MR, Nikityuk DB. Immune system, stress and immunodeficiency. Moscow: Dzhangar; 2000. 184 p. (In Russ.)]
 20. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека. – М.: Медицина, 1996. – 304 с. [Sapin MR, Ettingen LE. The human immune system. Moscow: Meditsina; 1996. 304 p. (In Russ.)]
 21. Хлыстова З.С. Становление системы иммуногенеза плода человека. – М.: Медицина, 1987. – 256 с. [Hlystova ZS. Formation of the system of human fetal immunogenesis. Moscow: Meditsina; 1987. 256 p. (In Russ.)]
 22. Amsen D, et al. Costimulatory signals are required for induction of transcription factor Nur77 during negative selection of CD4(*)CD8(*) thymocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(2):622-7. doi: 10.1073/pnas.96.2.622.
 23. Anderson MS, Su MA. Aire and T cell development. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(2):198–206. doi: 10.1016/j.co.2010.11.007.
 24. Bellamy D, Mohamed K. A comparative study of age involution of the bursa of Fabriciusan thymus in birds. *Thymus.* 1982;4(2):107-114.
 25. Clark SL. The thymus in mice of strain 129/J, studied with the electron microscope. *Am J Anat.* 1963;112:1-33. doi: 10.1002/aja.1001120102.
 26. Duijvestijn AM, Hoefsmit EC. Ultrastructure of the rat thymus: the microenvironment of N-lymphocyte maturation. *Cell Tissue Res.* 1981;2:279-292.
 27. Edelmann SL, Marconi P, Brocker T. Peripheral T cells re-enter the thymus and interfere with central tolerance induction. *J Immunol.* 2011;186(10):5612-9. doi: 10.4049/jimmunol.1004010.
 28. Hendrix TM, et al. Thymic nurse cells exhibit epithelial progenitor phenotype and create unique extra-cytoplasmic membrane space for thymocyte selection. *Cell Immunol.* 2010;261(2):81-92. doi: 10.1016/j.cellimm.2009.11.004.
 29. Lio CW, Hsieh CS. Becoming self-aware: the thymic education of regulatory T cells. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(2):213-219. doi: 10.1016/j.co.2010.11.010.
 30. Love PE, Bhandoora A. Signal integration and crosstalk during thymocyte migration and emigration. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(7):469-477. doi: 10.1038/nri2989.
 31. Miller M. Prenatal alcohol exposure studies. *Genet Eng News.* 1986;(10):49.
 32. Raica M, et al. Increased mast cell density and microvesSEL density in the thymus of patients with myasthenia gravis. *Rom J Morphol Embryol.* 2007;48(1):11-16.
 33. Villa-Verde DM, et al. The thymic nurse cell complex: an *in vitro* model for extracellular matrix-mediated intrathymic T cell migration. *Braz J Med Biol Res.* 1995;28(8):907-912.
 34. Yang Q, Jeremiah Bell J, Bhandoora A. T-cell lineage determination. *Immunol Rev.* 2010;238(1):12-22. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00956.x.

◆ Информация об авторах

Дмитрий Витальевич Бреусенко – заведующий, отоларингологическое отделение. Клиника ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Lor-gpma@mail.ru.

◆ Information about the authors

Dmitriy V. Breusenko – Head, otolaryngology department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: Lor-gpma@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Иван Добротирович Димов – канд. мед. наук, ассистент, кафедра анатомии человека. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: doktordimov@mail.ru.

Екатерина Сергеевна Клименко – студент, лаборант, кафедра анатомии человека. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: bymalvina@gmail.com.

Наталья Рафаиловна Карелина – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой, кафедра анатомии человека. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Karelina_nr@gpma.ru.

◆ Information about the authors

Ivan D. Dimov – PhD, Assistant Professor, Department of Human Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: doktordimov@mail.ru.

Ekaterina S. Klimenko – Student, Junior Researcher, Department of Human Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: bymalvina@gmail.com.

Natalya R. Karelina – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Human Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: Karelina_nr@gpma.ru.