

І.Ю.Олійник

МОРФОЛОГІЧНІ ОСНОВИ МІГРАЦІЇ ЛІМФОЦИТІВ ЧЕРЕЗ СТІНКУ СУДИН У ПРЕНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ ЗАГРУДНИННОЇ ЗАЛОЗИ ЛЮДИНИ

Кафедра загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією (зав. – проф. Ф.Г.Кулачек)
Кафедра патологічної анатомії та судової медицини (зав. – доц. І.С.Давиденко)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. У ході дослідження становлення інтра-органного кровоносного русла в пренатальному онтогенезі за груднинної залози людини вивчено морфологічні основи, можливі шляхи і час початку міг-

рації лімфоцитів із за груднинної залози в лімфоїдні органи.

Ключові слова: за груднинна залоза, пренатальний онтогенез, морфологічні основи міграції лімфоцитів.

Вступ. До органів імунної системи відносять за груднинну залозу (ЗЗ), селезінку, мигдалики, групові та поодинокі лімфатичні вузлики (фолікули) слизових оболонок органів травлення, органів дихання, жіночих статевих органів і сечовивідних шляхів, кістковий мозок. Чисельні статті і монографії, які присвячені вивченню імунної системи у філогенезі, онтогенезі, в'яснення її морфофункціональних особливостей, висвітлили більшість аспектів цієї проблеми [5]. Центральне місце серед органів імунної системи належить координуючій ролі ЗЗ. Разом з тим роль цього органа в пре- та постнатальному періодах онтогенезу оцінюється неоднозначно. У зв'язку з цим залишаються невирішеними ряд питань, що мають важливе науково-практичне значення. Вони стосуються, зокрема, походження складових її

елементів, послідовності розвитку, диференціювання лімфоїдних елементів, питання їх транспорту, міграції, шляхи входу та виходу із ЗЗ, значення тиміко-гематичного бар'єра, тілець Гассалля, особливостей кровотоку, лімфопостачання та ін. [1,3,4]. ЗЗ є центральним імунним органом, в якому здійснюється диференціювання і проліферація Т-лімфоцитів. Вони мігрують у лімфатичні вузли та інші периферичні імунні структури. Але і на сьогодні лишається до кінця не в'ясненим, через які кровоносні судини Т-лімфоцити залишають ЗЗ. Переважає думка, що це відбувається через кровоносні судини кірково-медулярної зони ЗЗ [11], та походження їх точно не встановлено. Суттєву увагу викликає факт проникнення Т-лімфоцитів у лімфатичний вузол через посткапілярні венули з високими ендотеліоцитами, які

розміщуються переважно в паракортикальній зоні [2].

Мета дослідження. У ході дослідження пренатального онтогенезу ЗЗ людини, становлення її інтраорганного кровоносного русла вивчити морфологічні основи, можливі шляхи і час початку міграції лімфоцитів із ЗЗ в лімфоїдні органи.

Матеріал і методи. Досліджено 85 зародків, передплодів і плодів людини 2,5-195,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД). Вивчали тільки ті випадки, коли причина смерті не була пов'язана з патологією ЗЗ, а перебіг вагітності в матері не мав обтяжливого антигенного анамнезу [3,8]. Застосовували методи звичайного і тонкого препарування під контролем біокулярної лупи, макро- і мікроскопії. Серійні зрізи зародків і ЗЗ передплодів та плодів людини проводили в трьох взаємоперпендикулярних площинах із фарбуванням гематоксилін-еозином, пікрофуксином за методом ван Гізона, азур II-еозином.

Результати дослідження та їх обговорення. Основну роль в утворенні органів імунітету всіх рівнів відіграє мезенхіма, але в їх морфогенезі беруть участь елементи ентодерми і ектодерми. Попереднє наше дослідження [9] серій гістологічних препаратів зародків 2-3 тижнів внутрішньоутробного розвитку (2,5-4,5 мм ТКД) показало, що вистилка первинної кишки має однакову будову і представлена високим одношаровим циліндричним епітелієм з ядрами овальної або витягнутої форми з товщиною епітелію 16 мкм. Для зародків 5,0-6,0 мм ТКД характерним є зменшення висоти епітеліальної вистилки краніальної частини первинної кишки до 10 мкм. У цей же період (4-й тиждень) найбільш інтенсивно фарбується гематоксилін-еозином частина клітин епітелію в ділянці вентральної стінки III і IV зябрових кишень. Власне ці клітинні утворення і є початком закладки ЗЗ, а їх епітелій востає в прилеглу мезенхіму.

На 5-му тижні внутрішньоутробного розвитку (зародки 7,0-8,0 мм ТКД) епітеліальна ділянка вентральної стінки обох III зябрових кишень потовщується, а її дистальні частини утворюють епітеліальну бруньку, поряд з якою знаходиться кровоносна судина з широким прозором та ендотеліальною стінкою. Початок 6-го тижня розвитку (зародки 9,0-10,0 мм ТКД) характеризується продовженням вrostання закладок ЗЗ у прилеглу мезенхіму вентрокаудально в кореляційній залежності з формуванням великих судин і нервових стовбурів шії і подібну епітеліальну бруньку виявляємо на дистальному кінці IV зябрової кишені. Зв'язок із порожниною первинної глотки зберігається. У зародків 11,0-12,0 мм ТКД (6-й тиждень) парна епітеліальна закладка ЗЗ розміщена на рівні глотки. Дорсомедіальними поверхнями закладки ЗЗ майже контактують із закладками загальних сонних артерій. Кінець зародкового періоду

розвитку ЗЗ (зародки 14,5-15,0 мм ТКД) характеризується розширенням нижніх полосців закладок та їх суттєвим зближенням, що дозволяє з цього часу розглядати ці закладки як частки одного органа – ЗЗ.

У закладці ЗЗ 7-го тижня ембріогенезу (передплоди 16,0-20,0 мм ТКД) спостерігаємо збільшення кількості ретикулоендотеліальних клітин. По периферії закладки залози наявні „кров'яні острівці” – поодинокі скупчення мезенхімних клітин, які з'єднані своїми відростками. У прилеглих до „кров'яних острівців” клітинах появляються вакуолярні утворення. Центральні розміщені в „острівці” клітини заокруглюються і стають вільними від зв'язків із своїм оточенням, перетворюючись у клітини крові, що ми розцінюємо як перші прояви початку зарудниннозалозистого (тимусного) етапу кровотворення. Периферичні ж клітини „кров'яних острівців” – сплющуються і з'єднуються краями, перетворюючись в ендотелій, що ми розцінюємо як початкову стадію формування стінки первинних внутрішньоорганних кровоносних судин ЗЗ. Зміни, що спостерігаємо в „кров'яних острівцях” ЗЗ, мають суттєву подібність з описаною [6] для 13-20-денних зародків появою в позазародковій мезенхімі стінки жовточного мішка перших клітин крові.

На 8-му тижні ембріогенезу (передплоди 22,0-30,0 мм ТКД) у навколишній від закладки ЗЗ мезенхімі спостерігаємо аналогічні процеси формування первинних дрібних позаорганних кровоносних судин. Позаорганні кровоносні судини врастають у закладку ЗЗ і зливаються з внутрішньоорганними кровоносними судинами. У цей же період (передплоди 28,0-30,0 мм ТКД) серед ретикулоепітеліальних клітин ЗЗ, у місці з'єднання їх своїми відростками, виявлені поодинокі дрібні клітини з великим, округлої форми (6 мкм у діаметрі), інтенсивно зафарбованим ядром і вузьким вінчиком цитоплазми – лімфоцити (морфологічно подібні до малих лімфоцитів крові дорослих). ЗЗ, у цей період розвивається, має тонку капсулу, в якій формується сітка товстіших, ніж у стромі органа ретикулярних волокон, де розширюються кровоносні мікросудини і теж виявляються лімфоцити і лімфобласти. Таким чином, наприкінці 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку ЗЗ із епітеліального органа перетворюється в лімфоепітеліальний. Отримані нами дані логічно і наглядно підтверджують дані [7,12] про те, що лімфоцити вперше появляються в периферичній крові ембріона (швидко досягаючи 50% серед всіх лейкоцитів крові), починаючи з 7-8-го тижнів внутрішньоутробного розвитку, що зв'язано з їх активною міграцією із жовточного мішка і печінки в новоутворені органи імунітету. Водночас наші дані конкретизують припущення ряду авторів [5], які вважали, що Т-лімфопоез починається в ЗЗ на 7-8-му або 8-9-му тижнях розвитку, але безпосередньо до Т-лімфоцитів можуть бути

віднесеними тільки 4-5% лімфоцитів, які заселяють 33.

Із 7-го до 12-го тижня внутрішньоутробного розвитку в закладці 33 проходять активні формотворчі процеси, диференціюється епітеліальна строма і лімфоїдні тяжі, зростає маса органа. Згідно з даними [10,11], ще з 6-7-го тижнів ембріогенезу починають розвиватися лімфатичні судини. Наприкінці 11-12-го тижнів виникає закладка 500-1000 майбутніх лімфатичних вузлів у вигляді сплетінь первинних кровоносних і лімфатичних судин, між петлями яких є велика кількість мезенхімних клітин [5,10].

У передплодів 9-10-го тижнів ембріогенезу (31,0-50,0 мм ТКД) продовжується інфільтрація строми 33 лімфоїдними елементами з виділенням субкапсулярної зони розмноження лімфоцитів. Зкладка 33 кінця 11-го – початку 12-го тижнів внутрішньоутробного розвитку (передплоди 51,0-70,0 мм ТКД) має добре виражений периферичний шар компактно розташованих лімфоцитів і центральну частину, де останні майже відсутні. Посткапілярні венули з високими ендотеліоцитами диференціюються в сітці кровоносних капілярів, коли речовина 33 розділяється на зони. Таким чином, на 12-му тижні ембріогенезу в 33 можна вже чітко розмежувати кіркову і мозкову речовину, які пронизані сіткою кровоносних капілярів. Одинадцять-дванадцять тижнів ембріогенезу 33 можна назвати етапом зонального диференціювання закладки залози. На цьому ж етапі розвитку продовжується формування капсули 33, яка стає морфологічно більш вираженою з добре розвиненою сіткою кровоносних мікросудин.

Згідно з нашими даними, до 17-го тижня ембріогенезу вже добре розпізнаними є кіркова, кірково-медулярна і мозкова зони 33, а паренхіма лімфатичних вузлів, згідно з [2,10], тільки починає диференціюватись.

Вже у 12 тижнів розвитку 33 спостерігаємо посткапілярні венули в передплодів людини, тоді як у часі (згідно з даними [5]), тільки після їх появи відбувається утворення спеціальних зон Т-лімфоцитів в інших органах лімфопоезу. Згідно з даними [2], посткапілярні венули виявлені в лімфатичних вузлах у плодів 4-5 місяців внутрішньоутробного розвитку.

У плодів 4-5 місяців внутрішньоутробного розвитку речовина 33 має чітке диференціювання на кіркову і мозкову зони, а потовщення капсули та її відростків розділяє речовину органа на поліморфні часточки. Капсула і міжчасточкові перегородки містять фуксинофільні колагенові волокна і міоцити. Строма 33 містить сітки кровоносних капілярів, ретикулярних волокон і епітеліо-ретикулоцитів та велику кількість різноорієнтованих посткапілярних венул невеликого діаметра. Стінка посткапілярних венул (на поздовжніх зрізах) представлена ендотелієм та тонким шаром сполучної тканини. У кірково-мозковій зоні 33 товщина ендотелію неоднакова на протязі посткапілярних венул і помітно збільшується в місцях

міграції лімфоцитів через їх стінку. На поперечному зрізі ендотеліоцити посткапілярних венул виглядають низько і високопризматичними клітинами. Між ними (у тому числі і в базальній мембрані) визначаються щілини різної ширини, через які (на наш погляд) і проникають лімфоцити. Ретикулярні волокна із стінок посткапілярних венул безпосередньо продовжуються в строму 33. Епітеліоретикулоцити утворюють довкола них сітку. У мозковій речовині до посткапілярних венул прилягають епітеліальні каналці з різною шириною прозору.

Висновки

1. Формування стінки первинних внутрішньоорганних кровоносних судин 33 починається на 7-му тижні ембріогенезу (передплоди 16,0-20,0 мм ТКД) із сплюснення та з'єднання краями периферичних клітин „кров'яних острівців”, які перетворюються в ендотелій.

2. На цьому ж етапі ембріогенезу 33 центрально розміщені в „кров'яному острівці” клітини заокруглюються і стають вільними від зв'язків із своїм оточенням, перетворюючись у клітини крові, що ми розцінюємо як перші прояви початку етапу кровотворення в 33.

3. Із 7-го по 12-й тижні в 33 відбуваються активні формотворчі процеси, диференціюються епітеліальна строма і лімфоїдні тяжі, зростає маса органа. Наші дані конкретизують у часі припущення ряду авторів [5,7,12] щодо початку Т-лімфопоезу в 33 на 8-му тижні внутрішньоутробного розвитку. У кінці 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку 33 із епітеліального органа перетворюється в лімфоепітеліальний.

4. Вже у 12 тижнів розвитку 33 людини спостерігаємо посткапілярні венули з високими ендотеліоцитами та щілинами різної ширини між ними, через які, на наш погляд, і проникають лімфоцити з наступним утворенням спеціальних зон Т-лімфоцитів в інших органах лімфопоезу.

Перспективи подальших досліджень. У ході дослідження пренатального онтогенезу 33 людини вивчити репресії і дерепресії глікополімерів – рецепторів лектинів на поверхні і в цитоплазмі клітин 33.

Література

1. Бобрик І.І., Шевченко О.О., Черкасов В.Г., Кузьменко Ю.Ю. Ультраструктурні закономірності пренатального онтогенезу судин гемомікроциркуляторного русла людини // Бук мед. вісник. – 2001.- № 1-2.-С.17-19.
2. Бородин Ю.И., Сапин М.Р., Этинген Л.Е. и др. Функциональная анатомия лимфатического узла. –Новосибирск: Наука, 1992. – 276 с.
3. Волошин Н.А., Карзов М.В, Григорьева Е.А. и др. Внутриутробное введение антигенов – модель для изучения процессов морфогенеза лимфоидных органов // Таврический медико-биологический вестник. – 2002, -Т.5, №3. – С.43-46.

4. Ерофеева Л.М. Строение и цитоархитектоника тимуса человека в подростковом и юношеском возрастных периодах // *Морфология*. – 2002. –Т.122, №6. –С.37-40.
5. Киселёва А.Ф., Чернышенко Л.В., Радзиховский А.П., Кейсевич Л.В. *Общая морфология и патология иммунитета*. – К.: Наукова думка, 1994. – 204с.
6. Кнорре А.Г. Проблема сосудистого зачатка (ангиобласта) и его взаимоотношений с мезенхимой // *Морфология человека и животных, антропология*. – М.: ВИНТИ, 1980. – Т.9. –С.106-130.
7. Милер И. *Иммунитет человеческого плода и новорожденного*. - Прага: Авиценум, 1983. – 288 с.
8. Олійник І.Ю. Изменение тимуса человека в пренатальном онтогенезе при токсикозах беременности // *International Journal on Immunorehabilitation*. – 2002. -V.4, №2. –P.329.
9. Олійник І.Ю. Морфометричний аналіз міжтканинних взаємовідношень “епітелій-мезенхіма” ротової порожнини людини в ранньому пренатальному періоді онтогенезу // *Клін. анат. та опер. хірургія*. –2004. –Т.3, № 4. –С.83-86.
10. Петренко В.М. Лимфоток и развитие лимфатических узлов у плодов человека // *Морфология*. – 1997. –Т.112, №5. –С.55-58.
11. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. *Иммунная система человека*. - М.: Медицина, 1996. – 304с.
12. Хаитов Р.М., Вербицкий Ю.И. *Онтогенез иммунной системы*// *Итоги науки и техники, серия иммунология*.- М.: Наука, 1986.- Т.14. – С. 1-167. .

MORFOLOGICAL PRINCIPLES OF LYMPHOCYTE MIGRATION THROUGH THE VASCULAR WALL IN PRENATAL ONTOGENESIS OF THE HUMAN THYMUS

I. Yu. Oliynyk

Abstract. In the course of an examination of the intraorgan blood circulatory bed development during prenatal ontogenesis of the human thymus the morphological principles, possible ways and the time of the beginning of the lymphocyte migration out of the thymus into the lymphoid organs have been studied.

Key words: thymus, prenatal ontogenesis, morphological principles of lymphocyte migration.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №2.- P.99-102

Надійшла до редакції 3.03.2006 року