

ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ГІСТОЛОГІЇ, ЦИТОЛОГІЇ ТА ЕМБРІОЛОГІЇ

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ОРГАНІВ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ ЛЮДИНИ В ЕМБРІОГЕНЕЗІ

навчальний посібник для здобувачів вищої освіти,
які навчаються за ОПП «Педіатрія»

Полтава - 2023

РОЗВИТОК ТИМУСА В ЕМБРІОНАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

Тимус займає особливе місце в системі залоз внутрішньої секреції, являючись, з однієї сторони, джерелом гормонів та гормоноподібних речовин, а з іншої – центральним органом імунітету. Еволюційний розвиток імунологічної та ендокринної системи відбувалося синхронно, забезпечуючи підтримку гомеостазу на рівні цілого організму. Тимус є джерелом популяції так званих тимусозалежних лімфоцитів (Т- лімфоцитів), які забезпечують розпізнавальну, регуляторну та ефекторну функцію в імунологічних реакціях.

Мікрооточення тимуса та виділяючи ним гуморальні фактори викликають проліферацію та диференціацію тимічних лімфоцитів, а надходяючи в кров, гормони залози забезпечують подальше їх дозрівання в периферичних лімфоїдних органа (селезінка, лімфатичні вузли). Одночасно тимус є мішенню для гормонів інших залоз внутрішньої секреції: гіпофіза, наднирникових залоз, щитоподібної залози, статевих залоз, епіфізу, що підпорядковує імунологічні процеси гормональному контролю. В свою чергу, імунокомпетентні клітини-лімфоцити, лімфокіни, антитіла та їх фрагменти, надають регулюючий вплив на діяльність залоз внутрішньої секреції, змінюючи гормональний фон в організмі.

Взаємозв'язок між імунологічними та гормональними функціями достатньо складний, при цьому особливе значення має етап її встановлення в ембріональному онтогенезі та ранньому постнатальному періоді, так як дві ці системи забезпечують нормальний розвиток плоду, підтримки імунологічної толерантності, настання своєчасних пологів, та адаптації новонароджених до внутрішньоутробного життя. Порушення даних функцій призводить до ендокринопатії, імунологічної недостатності, схильних до інфекцій, алергії, аутоімунних розладів, може бути причиною не виношування вагітності.

Тимус має загальні риси з групою бранхіогенних органів, які розвиваються із зябрових кишень, поблизу щитоподібної та прищитоподібної залоз виявляються ектопічні ділянки додаткової вилючкової залози.

На 6-му тижні ембріонального розвитку з`являється парне вип`ячування, утворене ентодермою III та IV пар зябрових кишень, в закладку включається ектодерма дна зябрових борозн. В подальшому ця дводольова залоза відокремлюється від зябрових кишень.

На 8-му тижні тимус спускається за грудиною, займаючи місце на передній поверхні перикарда. В цей час тимус складається із компактних епітеліальних тяжів, пронизані великою кількістю судин, яка оточена мезенхімою.

На 8-9-му тижнях внутрішньоутробного розвитку тимус є місцем активного лімфопоезу, не залежно від антигенного стимулювання. Таке ізолювання тимуса від антигенних стимуляцій зовнішнього середовища забезпечує плацентарний бар`єр.

Починаючи з 9-го тижня епітеліальні тяжі перетворюються в пухку сітчасту структуру, в петлях якої розташовуються округлі великі мітотично активні лімфоїдні клітини. Заселення тимусу лімфоїдними елементами – важливий етап гістогенеза органу. Після 11-го тижня в тимусі вже можна розпізнати мозкову та кіркову речовину, але все ж чітке відмежування відноситься до 14-го тижня.

Починаючи з 12-го тижня ембріонального розвитку в мозковій речовині вперше виявляють оточені капілярами тільця Гасаля – концентроване скупчення трансформуючих камбіальних епітеліальних клітин.

Гістогенез тимуса після 18-го тижня внутрішньоутробного розвитку, можна вважати майже завершеним.

Лімфоцити тимуса розташовуються не рівномірно, в кірковому шарі їх щільність в 3-4 рази вища, ніж мозковій. В кірковому шарі, де відбувається інтенсивна проліферація лімфоцитів, виділяють дві зони – субкапсулярну та кортико-медулярну. Субкапсулярні тимоцити – менш зрілі, постійно диференціюючись (перший етап диференціювання), вони рухаються в напрямку мозкового шару. Значна їх частина тут і гине («термінальні» тимоцити). Із глибоких шарів кори частина тимоцитів мігрує в периферичну лімфатичну тканину, та головним чином в селезінку (T1-лімфоцити), а інша

частина диференціюється в медулярні тимоцити (другий етап диференціювання). Кіркові лімфоцити-тимоцити чутливі до гідрокортизону та рентгенівському опроміненню, має характерний ферментативний профіль, імунокомпетентні. Тимоцити мозкового шару резистентні до гідрокортизону та опроміненню, імунокомпетентні.

Медулярні тимоцити залишають тимус, T2-лімфоцити, заселяють так звані тимусозалежні зони лімфатичних вузлів та селезінки. Внутрішньотимусне диференціювання лімфоцитів здійснюється під впливом мікрооточення та продукуванням епітеліальними клітинами гормонів тимуса. Подальше дозрівання тимусних, тобто T-лімфоцитів, в периферичних лімфатичних органах також знаходиться під гормональним тимусним контролем та відбувається при дії антигенів. Гістогенез тимуса закінчується внутрішньоутробно, раніше, чим периферичних лімфоїдних утворень, формування лімфоїдних фолікулів в них відбувається в постнатальному періоді. Це затруднює розпізнання тимусозалежних зон в лімфатичних вузлах та селезінці, та оцінку її стану в перші три місяці життя, раніше інших формується лімфатичні утворення тонкої та товстої кишки.

До початку народження відносна маса тимуса є максимальною, при цьому у дівчаток трохи вища, ніж у хлопчиків.

Імунологічні дослідження призвели до відкриття іншої популяції лімфоцитів, незалежних від тимусу. Так, як у птахів джерелом її є бурса (кишкове лімфоїдне утворення), то вона отримала назву В-системи лімфоцитів. Досягнення сучасної імунології дозволили виділити як серед T-лімфоцитів, так і серед В-лімфоцитів окремі субпопуляції, що відрізняються структурою мембранних рецепторів, терміном життя, чутливістю до опромінення, дії глюкокортикоїдів і мітогенів, здатністю до рециркуляції та виконують різні функції в імунологічній відповіді. Лімфоцити тимусного походження здійснюють функцію розпізнавання «свого» та «чужого», спільно з макрофагами включають В-клітини в проліферацію, диференціювання і таким чином забезпечують продукцію антитіл до антигену. Ці T-клітини отримали

назву хелперів (помічників) для В-клітин. Серед Т-лімфоцитів є клітини, що посилюють активність інших субпопуляцій Т-клітин (хелпери Т-клітин або ампліфаєри). Істотна роль обмеженні імунної відповіді, забезпеченні толерантності (невідповідальності) на антигени власних тканин, у запобіганні аутоімунних процесів, належить особливою субпопуляції тимусних лімфоцитів, Т-супресорам. Дефіцит цих клітин є основою формування алергічної реактивності, а нестача їх у вагітної та плода є причиною недоношування, спонтанних абортів і, ймовірно, порушення органогенезу.

Певна субпопуляція тимусних лімфоцитів виконує функцію ефекторів клітинного імунітету, вони безпосередньо руйнують клітини трансплантата, злоякісних пухлин, а також власні клітини, змінені в результаті соматичних мутацій, тобто надають кілерний ефект. Інші ефекторні клітини за рахунок виділених гуморальних факторів (медіаторів клітинного імунітету – лімфоцитів) організують клітинну запальну реакцію навколо трансплантата, в шкірі (туберкулінова реакція). Залучаючи у вогнище запалення різні види лейкоцитів, стимулюючи їх активність, розмноження лімфоцитів, перетворення їх у сенсibiliзовані клітини, що починають, у свою чергу, продукувати лімфокіни. Довгоживуча частина Т-лімфоцитів забезпечує феномен імунологічної пам'яті (Т-клітини пам'яті), завдяки якому повторна зустріч із антигеном протікає за прискореним типом [1, 4].

Тимус будучи джерелом всіх субпопуляцій Т-клітин і забезпечуючи їх диференціювання як у самому органі, так і на периферії, контролює всі форми імунологічного реагування: продукцію захисних антитіл, реакції гіперчутливості негайного і сповільненого типу, толерантність, імунологічну пам'ять, що і визначає її положення як центрального органу імунітету. Тимус здійснює свою функцію протягом усього життя, але особливо велика її роль в ембріональному та ранньому постембріональному періодах.

Утворення у тимусі активних гуморальних факторів було виявлено при спробі компенсувати у неонатально тимектомованих тварин явище синдрому виснаження та гіпоплазії лімфоїдної тканини за допомогою екстрактів

вилочкової залози, а також пересадкою таким тваринам залози в камері, непроникною для клітин. В даний час отримано понад 20 варіантів екстрактів залози як пептидної, так і ліпідної природи, що дають різноманітні біологічні ефекти. Серед тимічних гормонів, що впливають на лімфоїдну тканину, найбільш вивчені: тимозин – фракція 5, тимопоетин, гуморальний фактор вилочкової залози, сироватковий фактор тієї ж залози, тимарин, а також активний фактор тимусу 6 (АФТ-6).

Тимозин, вперше виділений в 1966 році, має багатосторонню дію:

- перешкоджає розвитку синдрому виснаження;
- відновлює реакції клітинного імунітету у безтимусних мишей;
- забезпечує диференціювання Т-лімфоцитів, зокрема поява специфічних мембранних рецепторів.

Тимозин відновлює нормальну морфологію лімфоїдної тканини і збільшує абсолютну кількість лімфоцитів крові, забезпечує імунокомпетентність з аутоімунною гемолітичною анемією. Він відновлює синтез антитіл у тимектомпованих тварин, перетворює попередників Т-лімфоцитів на Т1, або Т2, проникаючи в цитоплазму лімфоцитів і зв'язуючись там із специфічним рецептором. Тимозин має також протипухлинний ефект, з лікувальною метою його застосовують при гіпо- та аплазії вилочкової залози в комбінації з іншими методами, а також при деяких аутоімунних захворюваннях. Він сприяє диференціювання попередників тимоцитів у тимоцити, але не впливає на поліпотентні стовбурові клітини. Вважають, що він реалізує свій ефект у мікрооточенні вилочкової залози, тимозин забезпечує наступний етап диференціювання Т-лімфоцитів, тобто це два типи тимусних гормонів. Тимопоетин, крім стимуляції імуногенезу та відповіді лімфоцитів та мітогени, порушують передачу нервово-м'язових імпульсів, його високу продукцію відзначають при тяжкій міастенії.

Гуморальний фактор тимусу має різноманітну дію на імунологічні процеси:

- відновлює кількість лімфоцитів у кістковому мозку та селезінці неонатально тимектомованих тварин, стимулюючи проліферацію та диференціювання;

- посилює реакцію лімфоцитів у змішаній культурі;

- підвищує відповідь лімфоцитів;

- стимулюючий мітози у Т-клітинах. Вважається, що цей фактор сприяє перетворенню тимоцитів на Т-хелпери, діючи на більш пізніх етапах дозрівання імунокомпетентних клітин, ніж тимозин.

Сироватковий фактор – тимусний фактор крові виявлений методом розеткоутворення та радіоімунологічним методом. В даний час отримані його синтетичні аналоги та вивчений ряд їх біологічних властивостей, що даний фактор блокує нормальну реакцію вже диференційованих Т-клітин та індукує утворення та тимчасове накопичення незрілих Т-супресорів. Після тимектомії у дорослих тварин рівень його крові падає, але під впливом тимозину може відновитися.

Тімарін – поліпептид, виділений з екстракту тимусу, дасть стимулюючий ефект щодо синтезу антитіл, подібний до дії гуморального фактора тимусу. Активний фактор тимусу – АФТ-6 за своїми ефектами найближче стоїть до тимозину.

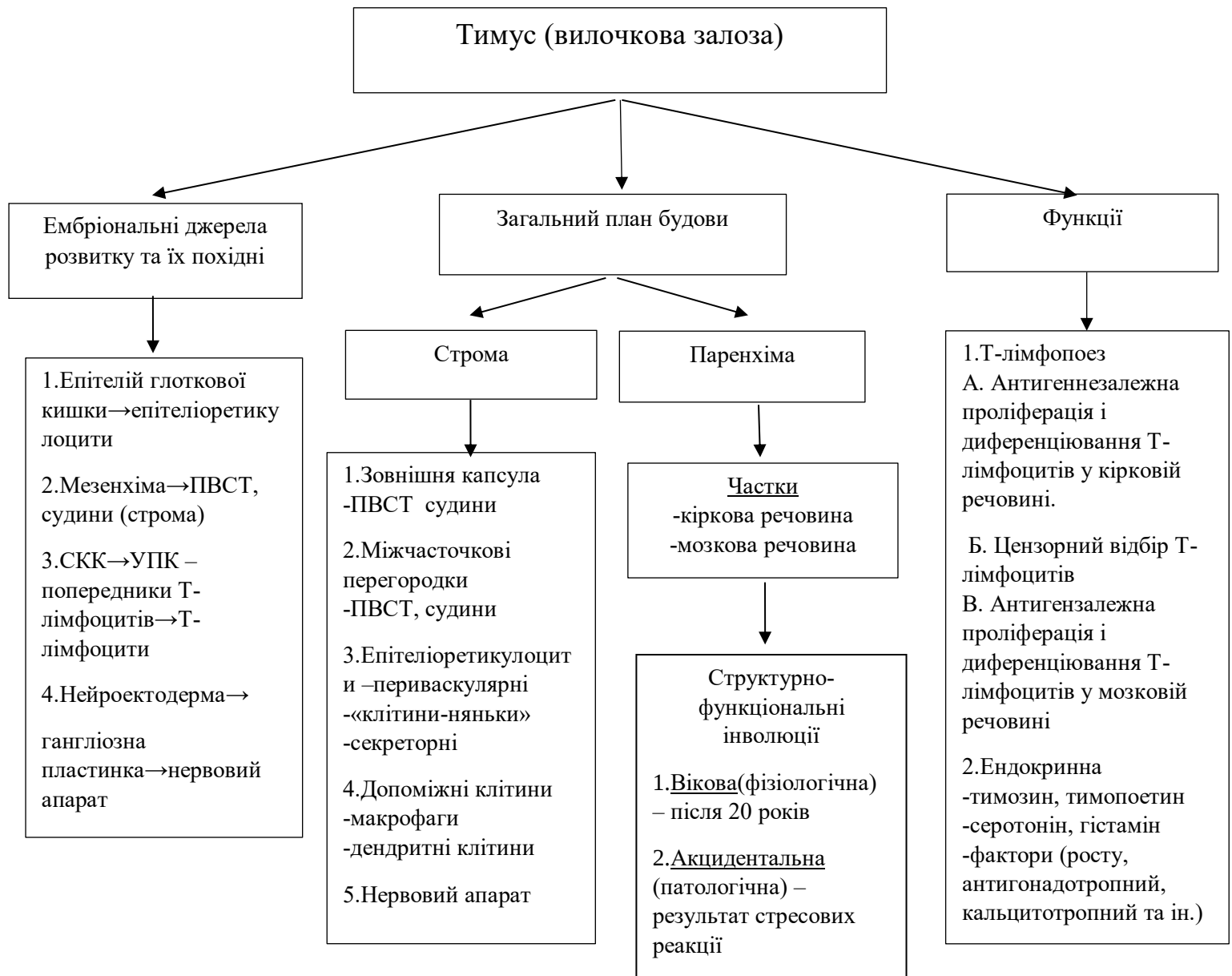
Тимозин – попередник сироваткового тимічного фактору. Існує радіоімунологічний метод визначення тимозину в крові тварин і людини. Тимопоетин відрізняється від тимозину і є самостійним гормоном. Місцем вироблення гормонів є клітини строми та тільця Гасаля.

Є ціла група гуморальних факторів тимусу, отриманих при певних способах екстракції, які не впливають на лімфоїдну тканину, а беруть участь у регуляції цукру крові (гіпоглікемічний ефект), знижують вміст органічного фосфору в скелетних м'язах, які володіють володіють гіпокальціємічною активністю [2, 6].

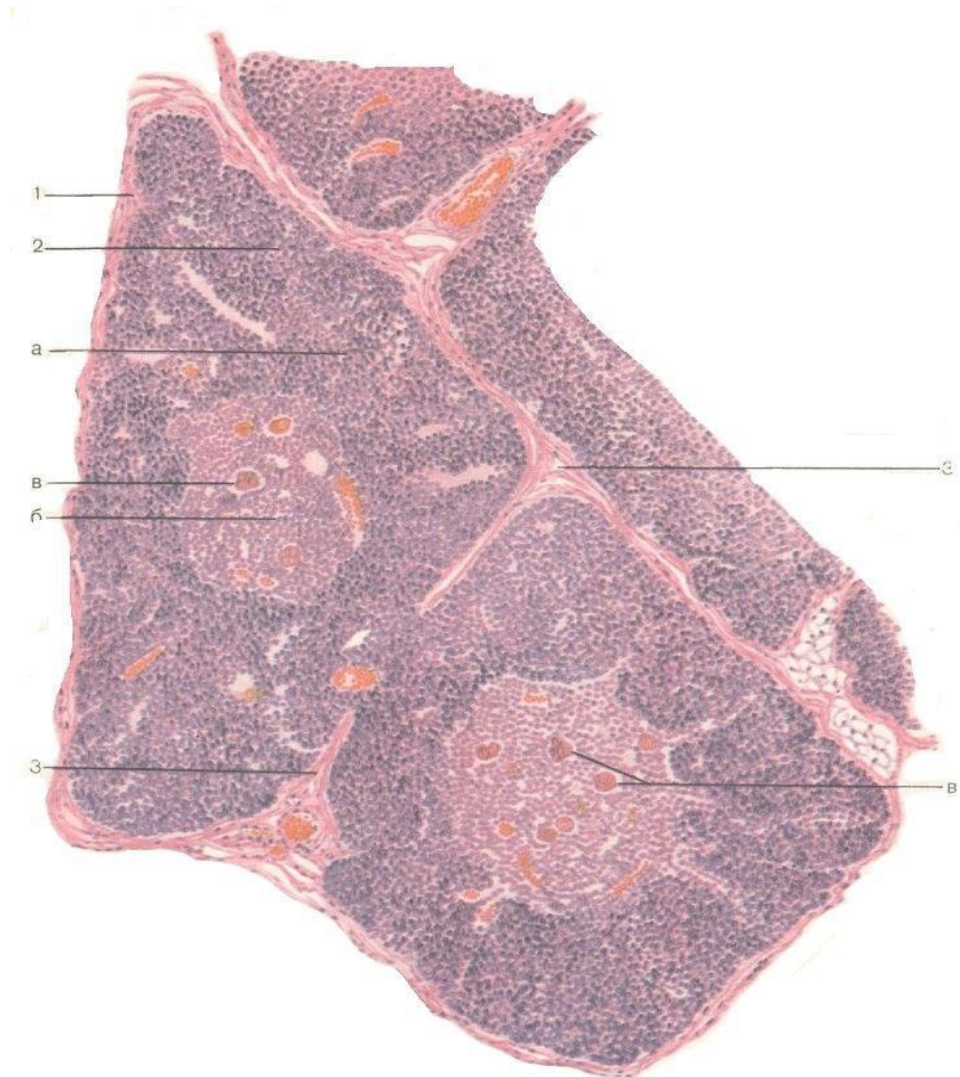
Таким чином, тимус є джерелом ряду гормонів та гормоноподібних субстанцій, що впливають на обмін речовин, гемопоез, ріст, статеве дозрівання,

однак, ймовірно, головна ендокринна функція тимусу – регуляція імуногенезу шляхом впливу на попередників імунокомпетентних клітин, їх диференціювання, проліферацію та рециркуляцію, що має особливе значення в пренатальному онтогенезі в момент становлення імунологічних механізмів [1, 10].

СХЕМА



МІКРОПРЕПАРАТ:



Вилочкова (зобна) залоза. Тимус. Забарвлення гематоксилін – еозином $\times 70$

1 – капсула вилочнової залози; 2 – часточка вилочнової залози; а – кіркова речовина; б – мозкова речовина; в – тільце вилочнової залози (тільце Гассаля); 3 – міжчасточкова сполучнотканинна перетинка з кровоносними судинами.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. В гістологічному препараті досліджується кровотворний орган, який складається із різних за формою часточок. В кожній часточці є кіркова і мозкова речовина. Якому органу належать дані ознаки?

тимус

селезінка

лімфатичний вузол

мигдалики

червоподібний відросток

2. При інфекційних захворюваннях, інтоксикаціях у часточках тимуса зростає кількість ретикулоепітеліоцитів, тілець Гасаля, стає ширшою площа мозкової речовини. Дайте назву цим змінам у тимусі.

акцидентальна інволюція

вікова інволюція

тиміко-лімфатичний статус

T-імунодефіцит

B-імунодефіцит

3. В гістопрепараті виявляється орган побудований з часточок. Кожна часточка має кіркову та мозкову речовину. Паренхіма часточок утворена лімфоїдною тканиною, в якій знаходяться T-лімфоцити на різних стадіях проліферації та диференціювання. Мікрооточення представлено епітеліоретикулярними клітинами. В мозковій речовині знаходяться тільця Гассаля. Який орган має таку будову?

тимус

нирка

лімфатичний вузол

наднирник

селезінка

4. У препаратах подані зрізи органів кровотворення та імуногенезу людини, для яких характерна наявність лімфоїдної тканини, що формує різноманітні структури (лімфатичні вузлики, часточки, тяжі). Визначте, в якому з органів відбувається антигеннезалежна проліферація та диференціювання лімфоцитів?

тимус

лімфатичні вузли

гемолімфатичні вузли

мигдалики

селезінка

5. Новонароджена дитина має недорозвиток тимусу. Який вид гемопоезу буде порушений?

лімфопоез

нейтрофілопоез

еритроцитопоез

моноцитопоез

мегакаріоцитопоез

6. На електронній мікрофотографії представлена клітина відростчатої форми, яка містить в глибоких інвагінаціях плазмолемі лімфоцити на різних стадіях диференціювання. Для якого органа характерна така ультраструктура?

тимус

лімфатичний вузол

селезінка

мигдалики

червоний кістковий мозок

7. В препараті представлений орган часточкової будови. Строму органа утворюють епітеліоцити відростчастої форми. Який орган представлений?

тимус

лімфатичний вузол

селезінка

мигдалики

червоний кістковий мозок

8. Мозкова речовина часточки кровотворного органа на гістологічному препараті має світліше забарвлення і містить епітеліальні тіลця. Якому органу належать дані морфологічні ознаки?

тимусу

лімфатичному вузлу

селезінці

печінці

нирці

9. Назвіть, які клітини тимуса виділяють тимозин?

епітеліоретикулоцити

фібробласти

лімфоцити

гранулярні лейкоцити

ендотеліоцити

10. Назвіть, які клітини не містяться в тимусі?

секреторні епітеліоретикулоцити

опорні епітеліоретикулоцити

клітини епітеліальних пошарованих тілець

В-лімфоцити

Т-лімфоцити