

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ФЕРГАНСКИЙ ФИЛИАЛ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
ВЗАИМОСВЯЗИ ТИМУСА И ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ
(МЕТОДИЧЕСКАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ)**



Фергана 2018

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ФЕРГАНСКИЙ ФИЛИАЛ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ

«СОГЛАСОВАНО»

Начальник отдела науки и
инновационного развития,
д.м.н. профессор


_____ Н.Л. Хабилов
«16» 05 2018 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

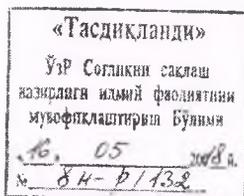
Начальник главного управления
науки и медицинского образования,
д.м.н. профессор




_____ У.С. Исмаилов
«16» 05 2018 г.

СТРУКТУРНО - ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ
ТИМУСА И ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(Методические рекомендации)



Введение

В процессе эволюционного развития организма возникают новые функциональные взаимосвязи, обеспечивающие интеграцию деятельности различных органов и систем. Тесная корреляция между иммунной и эндокринной системами показана в ряде работ. Установлено, что различные поражения эндокринных органов сопровождаются определенными иммунными сдвигами в организме, в свою очередь те или иные иммунные расстройства приводят к нарушениям эндокринных функций организма. В связи с этим взаимосвязь щитовидной железы с иммунной системой заслуживает особенного внимания. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что при заболеваниях щитовидной железы в организме больных развиваются различные иммунные нарушения, степень выраженности которых зависит от уровня тиреоидных гормонов.

Выявлено, что у больных аутоиммунным тиреоидитом наблюдаются вторичные иммунодефициты различного характера. Изменения в иммунной системе четко коррелируют с уровнем тиреоидных гормонов сыворотки крови, снижение которого чаще всего сопровождается уменьшением общего количества лимфоцитов, изменением соотношения тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) Т-супрессоров/хелперов, нарушением процессов антителогенеза и появлением высокого титра аутоантител. Повышение уровня тиреоидных гормонов также вызывает определенные сдвиги в иммунном статусе организма. Однако при этом изменения в иммунной системе относительно менее выражены и проявляются чаще в виде дисбаланса между Т- и В-системами иммунитета.

Между тем, морфологические механизмы иммунных нарушений при гипо- и гипертиреоидных состояниях до конца не изучены. Имеются лишь единичные работы экспериментального характера, где показано нарушение секреторной функции тимуса у крыс после тиреоидэктомии. Есть также отдельные исследования, раскрывающие влияние экспериментального гипо- и гипертиреоза на эндокринную и сперматогенную функцию семенников. В то же время структурно-функциональные изменения органов иммунной системы при гипо- и гипертиреоидных состояниях практически не исследованы. Различные дисфункции щитовидной железы, которые обуславливают сдвиги иммунного статуса организма, в нашем регионе встречаются достаточно часто, особенно у детей и подростков. В этой связи мы посчитали необходимым выявить некоторые структурные механизмы иммунных нарушений, связанных с дисфункцией щитовидной железы, у экспериментальных животных в постнатальном онтогенезе.

Морфологическая и ультрамикроскопическая характеристика тимуса животных препубертатного возраста контрольных групп

Прежде чем охарактеризовать структурные перестройки тимуса при дисфункциях щитовидной железы, мы сочли целесообразным привести основные данные по морфологии органа у контрольных крыс различного возраста. Морфологические и ультраструктурные особенности тимуса половозрелых животных неоднократно описаны в работах наших сотрудников, поэтому основное внимание мы уделили тимусу контрольных крыс препубертатного возраста. Следует отметить, что тимус у крыс в этом периоде – вполне сформированный орган, морфологически имеющий четко выраженное дольчатое строение. Снаружи орган покрыт соединительнотканной капсулой, перегородки которой разделяют паренхиму на 7-10 долек. Каждая долька состоит из периферической темной и центральной светлой зон, что соответствует описанному в литературе строению тимуса млекопитающих. Темная зона носит название кортикальной, или корковой (КЗ) зоны, а светлая – медуллярной, или мозговой зоны (МЗ). Основным критерием такого разделения являлись плотность распределения тимоцитов, заселяющих эти участки долек (рис. 1).



Рис. 1. Тимус контрольной крысы препубертатного возраста. Капсула, междольковая перегородка, КЗ и МЗ. Окраска гематоксилином и эозином. Об.20, ок.10.

Корковая зона занимала основную площадь всей дольки и характеризовалась плотным распределением тимоцитов. При этом непосредственно под капсулой, т.е. в субкапсулярной зоне дольки, преобладают в основном малодифференцированные формы лимфоцитов относительно крупных размеров клетки, идентифицируемые как лимфобласты и пролимфоциты. На средних участках, особенно в месте перехода корковой зоны в медуллярную, преобладают в основном зрелые формы тимоцитов – малые и средние лимфоциты. Клетки тимического микроокружения в основном представлены ретикуло-эпителиальными клетками (РЭК), между отростками которых расположены малые и средние лимфоциты, единичные макрофаги. Последние в небольшом количестве

расположены в основном вокруг кровеносных капилляров с уплощенным эндотелием (рис. 2).

Граница между корковой и мозговой зонами долек тимуса называется кортико-медуллярной зоной (КМЗ). Характерно, что в этой зоне, наряду с мелкими кровеносными капиллярами, выявлялись посткапиллярные венулы с высоким эндотелием. Тимоциты этой зоны представлены зрелыми малыми и средними лимфоцитами (рис. 3). Вокруг кровеносных капилляров выявлялись единичные макрофаги, несколько более крупные, чем макрофаги корковой зоны. Встречались также отдельные тканевые базофилы или тучные клетки.

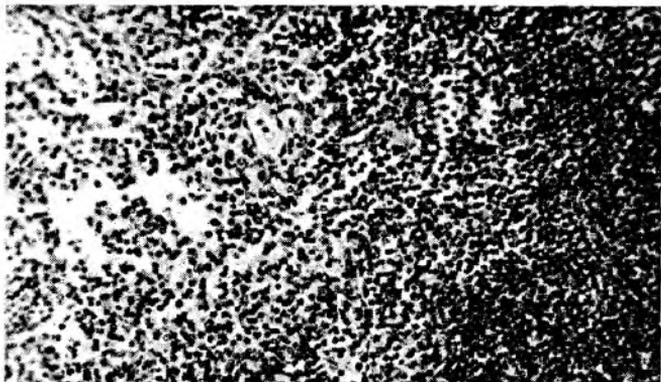


Рис. 2. Тимус контрольной крысы препубертатного возраста. КМЗ с капиллярами и венулами. Окраска гематоксилином и эозином. Об.20, ок.10.

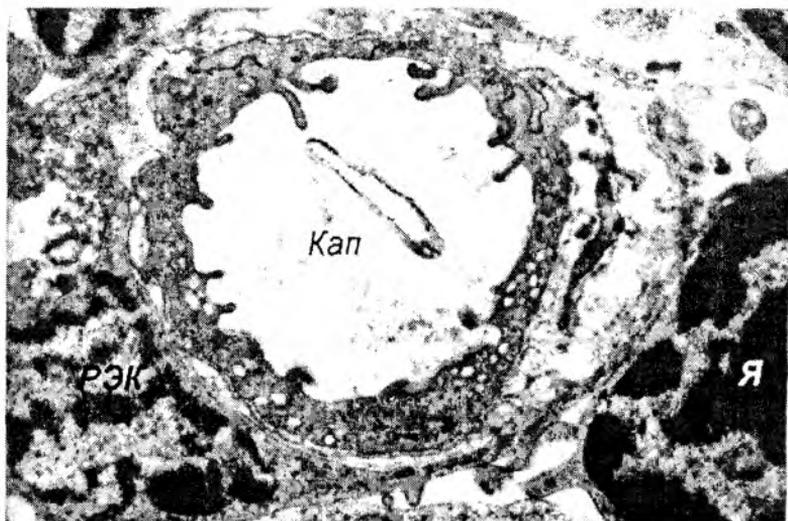


Рис. 3. Тимус контрольной крысы препубертатного возраста. Кровеносный капилляр КМЗ. Трансмиссионная электронная микроскопия. $\times 12500$.

Мозговая зона отличалась низкой плотностью распределения лимфоцитов и занимала относительно небольшую площадь всей дольки. Лимфоидные клетки здесь представлены в основном более зрелыми формами лимфоцитов – большими, средними и малыми лимфоцитами. Из-за низкой плотности лимфоцитов более четко выявлялись РЭК, которые характеризовались крупными размерами и относительно светлой цитоплазмой. Вокруг кровеносных сосудов обнаруживались единичные макрофаги, а иногда, и отдельные плазматические клетки. Характерным признаком этой зоны являлись наличие в некоторых дольках структур, образованных концентрическими слоями ороговевших эпителиальных клеток, именуемых "гельдами Гассала". В этой зоне выявлялись также единичные клетки с признаками деструкции. Следует особо подчеркнуть, что тимус крысят-самцов препубертатного возраста, несмотря на различия в массе органа и индекса массы тимуса, в морфологическом плане существенно не отличался от вилочковой железы крыс половозрелого возраста.

Электронно-микроскопические исследования показали, что ультраструктурная организация тимуса крыс препубертатного возраста и тимуса половозрелых животных существенных отличительных особенностей не имеет. В корковой, особенно в КМЗ, часто выявлялись кровеносные капилляры (см. рис. 2). Эндотелий капилляров отличался многочисленными пиноцитозными пузырьками, указывающими на интенсивный трансэндотелиальный транспорт. Вокруг капилляров, как правило, выявлялись структуры гематотимического барьера, представленные базальной мембраной, межклеточным веществом и отростками ретикуло-эпителиальных клеток (см. рис. 3).

РЭК корковой зоны имели неправильную форму, обусловленную многочисленными отростками. Отростки глубоко простирались между тимоцитами, имеющими преимущественно ультраструктуру больших, средних и малых лимфоцитов. Характерной особенностью РЭК было наличие в их цитоплазме секреторных вакуолей и тонофибрилл (рис. 4). Секреторные вакуоли имели неодинаковые размеры, некоторые из них содержали то или иное количество мелкозернистого материала. РЭК мозговой зоны крыс отличались более крупными размерами секреторных вакуолей и наличием толстых пучков тонофибрилл. Одними из наиболее часто наблюдаемых клеток тимического микроокружения являются макрофаги и их предшественники – моноциты. Макрофаги значительно чаще располагались в корковой зоне, реже – в кортико-медуллярной и мозговой зонах. Макрофаги тимуса имели типичную для этих клеток ультраструктуру. Ядро клеток неправильной формы за счет углублений и выступов, нередко содержало ядрышко (рис. 5). Цитоплазма макрофагов содержала значительное число первичных и вторичных лизосом различной формы и размеров. Редко в цитоплазме отдельных корковых и мозговых макрофагов обнаруживались крупные гетерофагосомы, содержащие остатки деструктивных тимоцитов.

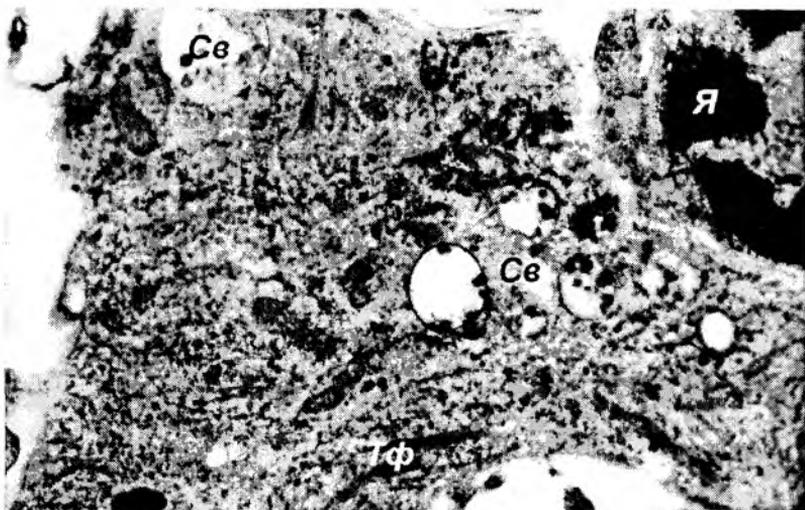


Рис. 4. Тимус контрольной крысы препубертатного возраста. РЭЖ корковой зоны. Трансмиссионная электронная микроскопия. x24000.

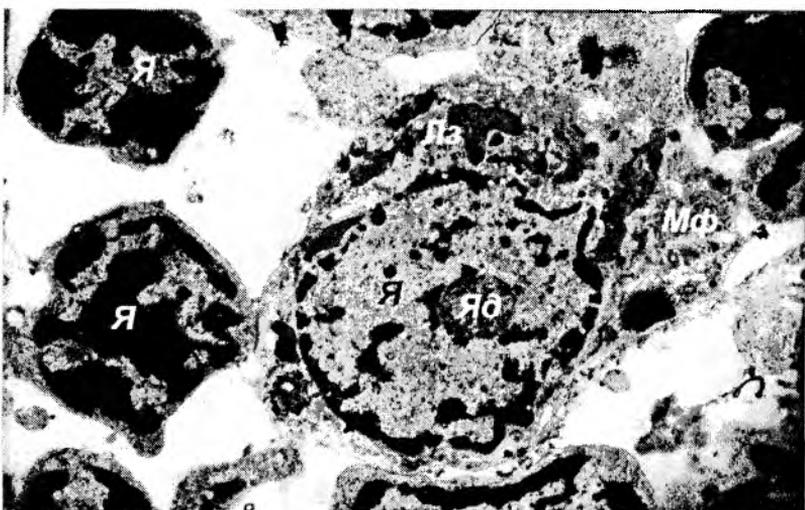


Рис. 5. Тимус контрольной крысы препубертатного возраста. Макрофаг корковой зоны. Трансмиссионная электронная микроскопия. x12500.

Таким образом, морфологически тимус контрольных животных препубертатного возраста имеет выраженное дольчатое строение. Каждая долька состоит из трех самостоятельных структурно-функциональных зон: корковой, кортико-медуллярной и мозговой. Основным критерием такого разделения являлись неодинаковая плотность распределения тимоцитов различных стадий дифференциации и соотношение клеток тимического микроокружения к ним. Практически кортико-медуллярную зону трудно

идентифицировать на светооптических препаратах тимуса. Разделение тимуса на корковую и мозговую зоны в морфологическом плане более оправдано, т. к. это позволяет провести морфометрические исследования с измерением площадей, плотности тимоцитов и клеток тимического микроокружения в этих зонах. Еще раз отметим, что тимус крысят-самцов препубертатного возраста по своей структуре практически не отличается от вилочковой железы крыс половозрелого возраста.

Гормональный фон, морфометрические, морфологические и ультрамикроскопические характеристики тимуса при экспериментальном гипотиреозе, вызванном в препубертатном периоде

Содержание тиреоидных (T_4 , T_3) и тиреотропного (ТТГ) гормонов у крысят в препубертатном периоде в условиях кратковременного и длительного экспериментального гипотиреоза представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, даже кратковременный гипотиреоз более чем в 2 раза уменьшал содержание T_3 в сыворотке крови. При этом концентрация тироксина уменьшалась почти в 1,6 раза. Напротив, содержание ТТГ животных этой группы увеличивалось по сравнению с контролем практически в 2 раза, что, естественно, явилось отражением так называемого механизма «обратной связи», когда на уменьшение зависимого от аденогипофиза гормона он отвечает стимуляцией секреции соответствующего тропного гормона. Возможно, в этот механизм включается и гипоталамус, выделяя тиролиберины, однако данный механизм остается пока неясным.

Длительный гипотиреоз привел к уменьшению концентрации как T_3 , так и T_4 в 3 раза по сравнению с контрольной группой. При длительном гипотиреозе концентрация ТТГ по сравнению с контролем возросла в 4 раза.

Таким образом, использованная нами модель гипотиреоза с применением мерказолила выявила существенное угнетение синтеза и секреции тиреоидных гормонов, несмотря на высокую концентрацию тиреотропного гормона гипофиза. Кратковременный гипотиреоз характеризовался относительно умеренным снижением концентрации тиреоидных гормонов, тогда как длительный гипотиреоз способствовал развитию более выраженной гипофункции щитовидной железы. Все это указывало на то, что фармакологический способ блокады синтеза гормонов щитовидной железы является физиологическим и отвечающим задачам клинической медицины по исследованию проблем гипотиреоидного состояния у детей и подростков.

Далее нами исследовано состояние массы тимуса у экспериментальных животных в условиях гипотиреоза, воспроизведенного в препубертатном периоде. Кратковременный гипотиреоз не оказывал существенного влияния на массу животного в целом и на массу тимуса. Тем не менее, длительный гипотиреоз в препубертатном возрасте на 38% уменьшал массу тимуса у подрастающих крысят. Однако при этом масса контрольных и опытных крыс оставалась без достоверных различий. В результате оказалось, что индекс

массы (отношение массы тимуса к массе животного) у животных с длительным гипотиреозом оказалось на 40% ниже, чем у контрольных крыс.

Из этих данных следует, что длительный гипотиреоз способствовал развитию гипоплазии тимуса с уменьшением его массы, тогда как общая масса животных не изменялась или иногда проявляла тенденцию к увеличению.

Морфометрические исследования показали, что средняя площадь долек тимуса и его различных зон существенно изменяются при экспериментальном гипотиреозе в препубертатном периоде.

Установлено, что общая средняя площадь тимуса при кратковременном гипотиреозе по сравнению с контролем уменьшается на 10%, а при длительном гипотиреозе – на 14%. Из таблицы 1 также видно, что уменьшение площади тимуса происходит за счет только корковой зоны, тогда как мозговая зона имела относительную тенденцию к расширению. При кратковременном гипотиреозе мозговая зона составила 37%, а при длительном гипотиреозе – 40%, тогда как у контрольных животных доля мозговой зоны составляла всего 26% от общей площади среза.

Итак, средние площади тимуса и показатели его структурных зон оказались вполне сопоставимы с изменениями массы органа и массы животного в целом. Нет сомнения в том, что гипотиреоз в препубертатном возрасте вызывает общую гипоплазию органа и, прежде всего, его корковой зоны. Естественно, при этом увеличивается относительно удельный вес мозговой зоны, о чем свидетельствуют полученные нами морфометрические данные.

Нами подсчитана средняя плотность расположения клеток в дольках тимуса на единицу площади. Анализ полученных результатов показал, что у крысят с длительным гипотиреозидным состоянием плотность расположения тимоцитов в корковой зоне почти на 15% ниже, чем у контрольных животных. При кратковременном же гипотиреозе плотность расположения клеток у опытных животных уменьшается всего на 7%. Тем не менее, уменьшение плотности распределения клеток в мозговой зоне тимуса у контрольных и опытных животных несколько различалось (соответственно на 10 и 7%).

При подсчете цитограммы тимуса выявлено, что кратковременный гипотиреоз оказывает определенное влияние на клеточный состав корковой и мозговой зон тимуса (табл. 1). Отмечалось умеренное, но достоверное уменьшение количества всех видов тимоцитов, в том числе лимфобластов и лимфоцитов, от 8 до 14%. Вместе с тем, у животных этой группы наблюдалось значительное (от 15 до 35%) увеличение количества моноцитов и макрофагов. Повышение количества этих клеток было наиболее значительным в корковой зоне тимуса, в МЗ оно носило относительно умеренный характер.

Цитограмма тимуса при кратковременном экспериментальном гипотиреозе, воспроизведенном в препубертатном периоде (M±m, число клеток на 10⁵ мкм² площади)

Клетки тимуса	Группа животных			
	контрольная		кратковременный гипотиреоз	
	корковая зона	мозговая зона	корковая зона	мозговая зона
Лимфобласты	65,8±1,2	9,7±0,1	55,3±1,8*	10,5±0,2
Большие лимфоциты	158,7±3,1	14,2±0,3	137,5±3,4*	10,9±0,4
Средние и малые лимфоциты	1563,5±22	715,5±17,2	1441,7±25*	615,8±20*
РЭК	67,6±1,7	180,4±4,3	72,8±2,3	186,7±3,8
Моноциты	25,5±0,7	17,8±0,5	32,4±1,2*	25,8±1,7*
Макрофаги	15,3±0,4	9,2±0,3	24,7±1,5*	15,4±0,5*
Гранулоциты	нет	8,5±0,2	нет	9,2±0,4
Тканевые базофилы	13,1±0,3	10,3±0,3	15,3±0,8	9,7±0,3
Плазматические клетки	нет	4,2±0,2	нет	5,8±0,1
Всего клеток	1910±32	970±24	1780±27*	890±22

Примечание: здесь и в последующих таблицах знаком * отмечены достоверные различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Аналогичные, но более выраженные изменения цитограммы тимуса наблюдались у крыс с длительным гипотиреозом (табл. 2). У животных этой группы отмечалось достоверное уменьшение общей популяции клеток на единицу площади как корковых, так и мозговых зон. Количество лимфобластов корковой зоны было меньше контрольных значений более чем в 2 раза, а мозговой зоны – в 1,8 раза. Во всех зонах тимуса количество больших, средних и малых лимфоцитов уменьшалось на 15-20%.

Характерно, что количество ретикуло-эпителиальных клеток у животных этой группы достоверно не изменялось, наблюдалась лишь некоторая (недостоверная) тенденция к их увеличению в корковой зоне и уменьшению в мозговой зоне. Вместе с тем, как в корковых, так и в мозговых зонах тимуса сохранялась выраженная моноцитарно-макрофагальная реакция. Она проявлялась в виде увеличения количества моноцитов на 25% в корковых и на 9% в мозговых зонах тимуса. Количество макрофагов в КЗ тимуса в среднем превышало контрольные значения на 40%, в мозговой зоне абсолютное количество макрофагов увеличивалась всего на 15-18%. Наконец, следует отметить увеличение абсолютного числа плазматических клеток в мозговой зоне более чем на 20% по сравнению с контролем, чего не наблюдалось у животных с кратковременным гипотиреозом.

Таблица 2

Цитограмма тимуса при длительном экспериментальном гипотиреозе, воспроизведенном в препубертатном периоде (M±m, число клеток на 10³ мкм² площади)

Клетки тимуса	Группа животных			
	контрольная		длительный гипотиреоз	
	корковая зона	мозговая зона	корковая зона	мозговая зона
Лимфобласты	65,8±1,2	9,7±0,1	30,7±2,5*	3,4±0,3*
Большие лимфоциты	158,7±3,1	14,2±0,3	98,3±4,6*	6,8±0,5*
Средние и малые лимфоциты	1563,5±22	715,5±17,2	1370,2±28*	599,7±21*
РЭК	67,6±1,7	180,4±4,3	72,7±2,8	175,3±5,7
Моноциты	25,5±0,7	17,8±0,5	32,9±1,6*	27,9±1,4*
Макрофаги	15,3±0,4	9,2±0,3	26,7±1,8*	18,6±0,8*
Гранулоциты	нет	8,5±0,2	нет	9,7±0,4
Тканевые базофилы	13,1±0,3	10,3±0,3	12,5±0,5	11,5±0,5
Плазматические клетки	нет	4,2±0,2	нет	6,7±0,3*
Всего клеток	1910±32	970±24	1650±34*	860±21*

Примечание: здесь и в последующих таблицах знаком * отмечены достоверные различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Таким образом, при экспериментальном гипотиреозе при подсчете клеток тимуса на единицу площади выявлено уменьшение количества всех видов дифференцирующихся тимоцитов при одновременном увеличении количества клеток моноцитарно-макрофагального ряда. При этом количество ретикуло-эпителиальных клеток достоверно не изменялось. Наблюдаемые изменения цитограммы тимуса носили относительно умеренный характер при кратковременном гипотиреозе и были максимально выражены при длительном гипотиреозе.

Естественно, количество клеток в каждой популяции зависит от равновесия между показателями пролиферации и деструкции клеток. Тимус относится к тем органам, где идет высокая степень пролиферации и деструкции. Мы определяли количество митотически делящихся и деструктивно-измененных клеток (тимоцитов) в группах животных. Кратковременный гипотиреоз на 18% повышает пролиферацию тимоцитов корковой зоны, в то же время митотическая активность лимфоцитов тимуса в мозговой зоне остается без достоверных изменений. Наиболее выраженное уменьшение пролиферативной активности тимоцитов корковой зоны имеет место при длительном гипотиреозе. При этом число митотически делящихся тимоцитов в корковой зоне по сравнению с контролем уменьшалось почти на 60%, а в мозговой зоне – на 45%. Аналогичным образом проявлялась и обратная тенденция к увеличению количества деструктивных клеток в

различных зонах тимуса в зависимости от условий гипотиреоза. Обнаружено, что при кратковременном гипотиреозе количество деструктивных тимоцитов в корковой зоне тимуса возрастало на 40%, а при длительном гипотиреозе – почти в 3 раза по сравнению с контролем. В мозговой зоне тимуса интенсивность деструкции тимоцитов была относительно менее выраженной. Степень деструкции в этой зоне при кратковременном гипотиреозе составляла около 35%, а при длительном гипотиреозе в 2 раза превышала контрольные значения.

Таким образом, гипотиреоз в препубертатном периоде сопровождался выраженной гипоплазией тимуса, обусловленной усилением внутритимической деструкции тимоцитов (тимоцитолизом) и снижением пролиферативной активности незрелых лимфоидных клеток. Указанные изменения наиболее наглядно проявлялись при длительном гипотиреозе, когда дисфункция щитовидной железы продолжалась вплоть до половой зрелости.

Все эти данные нашли полное подтверждение в наших морфологических и ультраструктурных исследованиях. Полученные результаты показали, что при кратковременном гипотиреозе в эксперименте в тимусе наблюдаются в основном гемодициркуляторные расстройства. Они проявляются в виде отека паренхимы и относительного снижения плотности корковой зоны по сравнению с контролем. Дольчатое строение тимуса при этом сохранено, соединительнотканые перегородки отчетны, с разрыхлением межклеточного вещества и распадом волокнистых структур. В отдельных дольках плотные участки корковой зоны чередовались с разрыхленными зонами. В большинстве долек мозговая зона занимала значительную площадь. В корковой зоне в отдельных дольках выявлялись участки лизиса тимоцитов, которые содержали остатки деструктивных тимоцитов. Расширение кровеносных сосудов и их кровенаполнение особенно отчетливо выражены в сосудах, локализованных на границе между корковой и мозговой зонами. В мозговой зоне тельца Гассала выявлялись редко.

Таким образом, при экспериментальном кратковременном гипотиреозе в тимусе выявлялись определенные морфологические изменения, соответствующие морфометрическим изменениям, описанным в вышеуказанной группе животных.

Морфологические изменения тимуса были более выражены у крысят с длительным гипотиреозом. В большинстве долек корковая зона приобретала характер узкой полоски, где участки плотно расположенных тимоцитов чередовались со светлыми зонами, не содержащими клетки. В корковой зоне выявлялись крупные светлые очаги, содержащие деструктивные тимоциты. На этих лизированных участках, как правило, обнаруживались макрофаги с плотными включениями в цитоплазме. Как и у животных с кратковременным гипотиреозом, наблюдались отёк и инфильтрация мононуклеарными клетками междольковой соединительной ткани.

Морфологические исследования тимуса крысят с длительным гипотиреозом показали прогрессирующие изменения структуры зон тимуса,

особенно его корковой зоны. В светлой неплотной корковой зоне определялись участки лизиса с остатками тимоцитов, которые чередовались с относительно сохранившимися группами лимфоцитов тимуса.

В некоторых дольках дезорганизация паренхимы протекает несколько иначе. При этом корковая зона сохранялась в виде узкой полоски под субкапсулярным пространством, затем следовала обедненная тимоцитами полоса корковой зоны, которая плавно переходила в мозговую зону с более плотным расположением тимоцитов.

Таким образом, гипотиреоз сопровождался определенной динамикой структурных перестроек тимуса, которые проявлялись в виде дезорганизации структурно-функциональных зон долек. При этом снижение плотности распределения клеток в корковой зоне обуславливалось в основном за счет усиления процессов деструкции клеток в ней, а также нарушения соотношения процессов пролиферации и деструкции тимоцитов во всем органе. Наиболее выраженные морфологические изменения наблюдались при длительном гипотиреозе, тогда как при кратковременном гипотиреозе они носили относительно умеренный характер.

При электронно-микроскопических исследованиях в тимоцитах и клетках тимического микроокружения при экспериментальном гипотиреозе выявлена определенная динамика субмикроскопических изменений. При кратковременном гипотиреозе ультраструктура большинства кортикальных тимоцитов оставалась без существенных изменений. Большинство из них были представлены малыми и средними лимфоцитами, между которыми располагались отростки ретикуло-эпителиальных клеток. РЭК корковой зоны характеризовались неправильной формой ядра и цитоплазмой, простирающейся между тимоцитами. В цитоплазме, наряду с другими органеллами, выявлялись секреторные вакуоли, локализованные как в перинуклеарной зоне, так и в отростках цитоплазмы.

Матрикс секреторных вакуолей различен: в одних случаях в полости вакуолей содержится значительное число зернистого материала, в других небольшое количество зерен располагается по периферии вакуоли. В глубоких участках корковой зоны выявлялись отдельные макрофаги, содержащие в своей цитоплазме довольно крупные электронно-плотные лизосомы, единичные митохондрии и каналцы зернистой эндоплазматической сети. Кровеносные сосуды тимуса имели неоднородное строение. Просвет отдельных капилляров расширен, базальная мембрана местами разрушена, наблюдается отечность перикапиллярного пространства. Другие же капилляры, напротив, находились в сжатом состоянии.

Таким образом, при кратковременном гипотиреозе ультраструктура тимоцитов и клеток тимического микроокружения не претерпевает существенных изменений. Процесс деструкции тимоцитов у этих животных носит умеренный характер.

Наиболее выраженные ультраструктурные изменения обнаружены у крысят с длительным гипотиреозом. У животных этой группы наблюдалось значительное усиление процессов деструкции тимоцитов, особенно в

корковой зоне, а также высокая функциональная активность клеток системы мононуклеарных фагоцитов. В корковой зоне тимуса обнаружено значительное количество моноцитов и их переходных форм к макрофагам. Макрофаги корковой зоны имели крупные размеры, в их цитоплазме содержались первичные и вторичные лизосомы различных размеров и плотности. На отдельных участках корковой зоны наблюдалась массовая деструкция тимоцитов. Деструктивные тимоциты могут лежать изолированно, но чаще всего они поглощались макрофагами и подвергались дальнейшему распаду. Деструкция тимоцитов обнаружена и в мозговой зоне тимуса. И, наконец, следует отметить появление в тимусе типичных плазматических клеток, которые практически отсутствовали у животных контрольной группы. Эти клетки чаще располагались в периваскулярном пространстве, но иногда обнаруживались и среди тимоцитов корковой зоны.

Таким образом, у крысят с длительным гипотиреозом в тимусе происходит интенсивный процесс деструкции тимоцитов, который сопровождался повышением функциональной активности макрофагов. Усиление деструкции тимоцитов в самом органе может быть объяснено дефицитом регулирующего влияния тиреоидных гормонов на тимус. Все это дает основание использовать тиреоидные гормоны для коррекции нарушенных функций иммунной системы в детском или юношеском возрасте.

Гормональный фон, морфометрические и ультрамикроскопические характеристики тимуса при экспериментальном гипертиреозе, вызванном в препубертатном периоде

Содержание тиреоидных и тиреотропного гормонов у крысят в препубертатном периоде в условиях кратковременного и длительного экспериментального гипертиреоза свидетельствует о том, что кратковременный гипертиреоз более чем в 1,7 раза увеличивает содержание трийодтиронина в сыворотке крови. При этом концентрация тироксина по сравнению с таковой у контрольных животных также повышалась почти в 1,6 раза. Напротив, содержание ТТГ у животных этой группы уменьшалось по сравнению с контролем практически в 2 раза. Это, естественно, соответствует закономерностям механизма «обратной связи», когда при увеличении в крови концентрации экзогенных тиреоидных гормонов в аденогипофизе происходит торможение секреции соответствующего тропного гормона (в данном случае ТТГ).

Длительный гипертиреоз привел к увеличению концентрации T_3 в 2,7 раза, а содержание T_4 повышалось в 2,2 раза по сравнению с показателями контрольной группы. При длительном гипертиреозе концентрация ТТГ по сравнению с контролем уменьшилась в 2,5 раза.

Таким образом, использованная нами модель гипертиреоза с применением тиреоидина привела к существенному увеличению концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Само собой разумеется, что поступление значительного количества экзогенных

тиреоидных гормонов угнетает синтез и секрецию тиреотропного гормона гипофиза. Кратковременный гипертиреоз характеризовался относительно умеренным (в 2 раза) уменьшением концентрации тиреоидных гормонов, тогда как длительный гипертиреоз способствовал развитию более выраженных изменений гормонального фона, который сопровождался выраженным (в более чем в 3 раза) увеличением концентрации тиреоидных гормонов, при этом содержание тиреотропного гормона по сравнению с контрольной группой снижалось почти в 2,5 раза.

У животных этой группы мы определяли массу тимуса в условиях гипертиреоза, вызванного в препубертатном периоде. Кратковременный гипертиреоз не оказывал существенного влияния на массу животных в целом и на массу тимуса. У крыс этой группы отмечалось лишь незначительное (недостовверное) увеличение массы тимуса и индекса массы. Однако при длительном гипертиреозе, вызванном в препубертатном возрасте, масса тимуса по сравнению с контролем возрастала на 13%, а индекс массы увеличивался на 14%.

Эти данные показали, что длительный гипертиреоз способствовал развитию умеренной гиперплазии тимуса с небольшим увеличением его массы, тогда как общая масса животного практически не менялась.

Таким образом, использованная нами модель гипертиреоза с применением тиреоидина выявила существенное повышение в сыворотке крови тиреоидных гормонов, тогда как концентрация ТТГ гипофиза прогрессивно уменьшалась. Кратковременный гипертиреоз характеризовался относительно умеренным повышением содержания тиреоидных гормонов, а длительный гипертиреоз способствовал развитию более выраженного гипертиреозидизма.

Морфометрические исследования показали, что средняя площадь долек тимуса и его различных зон при экспериментальном гипертиреозе в препубертатном периоде существенно изменялась.

Установлено, что общая средняя площадь тимуса при кратковременном гипертиреозе оставалась практически без изменений, тогда как при длительном гипертиреозе по сравнению с контролем она увеличивалась почти на 10%. Увеличение площади тимуса происходило в основном за счет корковой зоны (11%), тогда как площадь мозговой зоны, напротив, проявляла некоторую тенденцию к уменьшению. При кратковременном гипертиреозе площадь мозговой зоны составляла 24%, а при длительном гипертиреозе – всего 21%, тогда как у контрольных крыс она была более 26%.

Итак, средние площади тимуса и его структурных зон оказались вполне сопоставимыми с изменениями массы органа и животного в целом. Не вызывает сомнений тот факт, что гипертиреоз в препубертатном возрасте приводит к общей гиперплазии органа и, прежде всего, его корковой зоны. Естественно, при этом увеличивается и относительный удельный вес мозговой зоны, о чем свидетельствуют полученные нами морфометрические данные.

У крысят с длительным гипертиреоидным состоянием средняя

плотность расположения тимоцитов в корковой зоне была больше, чем у контрольных животных более чем на 20%. В то же время при кратковременном гипертиреозе плотность расположения клеток увеличилась всего на 9%. А увеличение плотности распределения клеток в мозговой зоне тимуса было достоверным только для длительного гипертиреоза и по сравнению с контролем составило около 15%.

При подсчете цитограммы тимуса было обнаружено, что кратковременный гипертиреоз также оказывал определенное влияние на клеточный состав корковой и мозговой зон тимуса (табл. 3).

Выявлено некоторое достоверное увеличение количества лимфобластов как в корковой, так и в мозговой зонах тимуса. Вместе с тем у животных этой группы наблюдалось достоверное увеличение количества моноцитов, макрофагов, тканевых гранулоцитов. Наибольшее увеличение количества клеток моноцитарно-макрофагального ряда обнаружено в корковой зоне тимуса. В мозговой зоне больше выявлялись плазматические клетки, тканевые базофилы и гранулоциты. Отмечено достоверное увеличение количества РЭК, чего никогда не наблюдалось при гипотиреозе.

Таблица 3

Цитограмма тимуса при кратковременном экспериментальном гипертиреозе, вызванном в препубертатном периоде ($M \pm m$, абсолютное число клеток на 10^3 $\mu\text{м}^2$ площади)

Клетки тимуса	Группа животных			
	контрольная		кратковременный гипертиреоз	
	корковая зона	мозговая зона	корковая зона	мозговая зона
Лимфобласты	65,8±1,2	9,7±0,1	78,7±0,8*	15,2±0,4*
Большие лимфоциты	158,7±3,1	14,2±0,3	158,5±2,1	16,1±0,4
Средние и малые лимфоциты	1563,5±22	715,5±17,2	1577,3±16	671,5±22,3
РЭК	67,6±1,7	180,4±4,3	112,8±1,1*	195,2±4,1*
Моноциты	25,5±0,7	17,8±0,5	58,4±0,6*	29,3±2*
Макрофаги	15,3±0,4	9,2±0,3	46,7±0,8*	19,4±0,8*
Гранулоциты	нет	8,5±0,2	нет	13,1±0,6*
Тканевые базофилы	13,1±0,3	10,3±0,3	27,7±0,3*	13,4±0,6*
Плазматические клетки	нет	4,2±0,2	нет	8,3±0,2*
Всего клеток	1910±32	970±24	2060±22	980±31

Примечание: здесь и в последующих таблицах знаком * отмечены достоверные различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Такие же примерно однотипные изменения цитограммы тимуса обнаружены и у крыс с длительным гипертиреозом, вызванном в препубертатном периоде (табл. 4).

У животных этой группы отмечалось достоверное увеличение общей популяции клеток на единицу площади как в корковых, так и в мозговых зонах тимуса. Количество лимфобластов, больших и средних лимфоцитов достоверно увеличивалось. Обнаружено также выраженное увеличение количества клеток моноцитарно-макрофагального ряда, плазматических клеток и гранулоцитов. Характерно, что у животных этой групп достоверно увеличивалось количество РЭК.

Таблица 4

Цитограмма тимуса при длительном экспериментальном гипертиреозе, вызванном в препубертатном периоде ($M \pm m$, абсолютное число клеток на 10^5 мкм^2 площади)

Клетки тимуса	Группа животных			
	контрольная		длительный гипертиреоз	
	корковая зона	мозговая зона	корковая зона	мозговая зона
Лимфобласты	65,8±1,2	9,7±0,1	68,4±1,1	14,8±0,2*
Большие лимфоциты	158,7±3,1	14,2±0,3	171,3±2,*	19,6±0,3*
Средние и малые лимфоциты	1563,5±22	715,5±17,2	1768,2±13*	722,3±10,4*
РЭК	67,6±1,7	180,4±4,3	125,7±1,1*	233,7±1,7*
Моноциты	25,5±0,7	17,8±0,5	72,9±0,7**	41,4±0,8**
Макрофаги	15,3±0,4	9,2±0,3	61,8±0,6*	33,8±0,7*
Гранулоциты	нет	8,5±0,2	нет	24,1±0,4*
Тканевые базофилы	13,1±0,3	10,3±0,3	51,3±0,3**	23,5±0,5**
Плазматические клетки	нет /	4,2±0,2	нет	16,3±0,3**
Всего клеток	1910±32	970±24	2320±18*	1130±15*

Примечание: здесь и в последующих таблицах знаком * отмечены достоверные различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Таким образом, при экспериментальном гипертиреозе подсчет клеток тимуса на единицу площади выявил увеличение количества всех видов дифференцирующихся тимоцитов, что сопровождалось повышением количества клеток моноцитарно-макрофагального ряда. При этом количество РЭК также достоверно увеличивалось. Все изложенное свидетельствует о том, что экспериментальный гипертиреоз, вызванный в препубертатном периоде, приводит к гиперплазии тимуса. Причиной увеличения количества тимоцитов и клеток тимического микроокружения, вероятно, является избыток тиреоидных гормонов, введенных экзогенно.

Поддержание определенного состава в каждой популяции клеток обеспечивает сохранение равновесия между показателями пролиферации и деструкции клеток. Известно, что в тимусе интенсивно протекают как пролиферативные, так и деструктивные процессы. С целью определения баланса между этими процессами в условиях гипертиреоза мы определяли количество митотически делящихся и деструктивно-измененных клеток

(timoцитов) у экспериментальных животных.

Кратковременный гипертиреоз практически не влияет на пролиферацию клеток корковой зоны, в то же время митотическая активность тимоцитов мозговой зоны имеет лишь незначительную (совершенно недостоверную) тенденцию к увеличению. При длительном гипертиреозе же количество митотически делящихся тимоцитов в корковой зоне достоверно увеличивалось на 11%, а в мозговой зоне обнаружена лишь небольшая (недостоверная) тенденция к увеличению количества митотически делящихся клеток. При подсчете числа деструктивных тимоцитов в различных зонах тимуса контрольных и опытных животных статистически достоверных различий нами не обнаружено. Удалось лишь отметить тенденцию (статистически недостоверную) к увеличению количества деструктивных тимоцитов у животных с длительным гипотиреозом.

Таким образом, гипертиреоз в препубертатном периоде сопровождался гиперплазией тимуса, обусловленной усилением пролиферативной активности молодых, незрелых лимфобластов и ретикуло-эпителиальных клеток. Эти изменения более наглядно проявлялись при длительном гипертиреозе, когда дисфункция щитовидной железы продолжалась вплоть до половой зрелости.

Все эти данные нашли полное подтверждение в наших морфологических и ультраструктурных исследованиях.

Полученные нами результаты показали, что кратковременный гипертиреоз в эксперименте к особым морфологическим изменениям в тимусе не приводит. Дольчатое строение тимуса сохраняется, соединительнотканые перегородки умеренно отечны, с разрыхлением межклеточного вещества. В отдельных долях плотные участки корковой зоны чередуются с разрыхленными зонами. В большинстве долек мозговая зона занимает значительную площадь. В мозговой зоне тельца Гассала выявлялись редко.

Таким образом, при экспериментальном кратковременном гипертиреозе в тимусе имели место морфологические изменения, соответствующие описанным выше у животных этой группы.

Морфологические изменения тимуса были несколько более выражены у крысят с длительным гипертиреозом. В большинстве долек корковая зона утолщалась и приобретала вид толстой полоски. Лишь на отдельных участках корковой зоны выявлялись светлые очаги, содержащие деструктивные тимоциты. Нередко в корковой, а иногда и в мозговой зоне, наблюдались макрофаги с плотными включениями в цитоплазме. Как и у животных с гипотиреозом, имели место отдельные участки отека и инфильтрация мононуклеарными клетками междольковой соединительной ткани.

Таким образом, гипертиреоз сопровождался определенной динамикой структурных перестроек тимуса, которые проявлялись умеренной дезорганизацией структурно-функциональных зон долек. Относительно более выраженные морфологические изменения выявлялись при длительном гипертиреозе, тогда как при кратковременном гипертиреозе они носили

умеренный характер.

Электронно-микроскопические исследования позволили выявить определенную динамику субмикроскопических изменений в тимоцитах и клетках тимического микроокружения при экспериментальном гипертиреозе. При кратковременном гипертиреозе ультраструктура большинства кортикальных тимоцитов оставалась без существенных изменений. В большинстве случаев они были представлены малыми и средними лимфоцитами, между которыми располагались отростки РЭК. РЭК корковой зоны характеризовались неправильной формой ядра и цитоплазмой, простирающейся между тимоцитами. В цитоплазме, наряду с другими органеллами, выявлялись секреторные вакуоли, локализованные как в перинуклеарной зоне, так и в отростках цитоплазмы. На глубоких участках корковой зоны выявлялись отдельные макрофаги, содержащие в своей цитоплазме довольно крупные электронно-плотные лизосомы. Кровеносные сосуды тимуса имели неоднородное строение. Следует отметить, что у животных этой группы, хотя и редко, но встречались отдельные деструктивные тимоциты с пикнотичным ядром, которые располагались преимущественно в корковой зоне тимуса.

Более выраженные ультраструктурные изменения обнаружены у крысят с длительным гипертиреозом. У этих животных выявлено значительное усиление процессов деструкции тимоцитов, особенно в корковой зоне, а также высокая функциональная активность клеток системы моноцитарно-макрофагального ряда. Макрофаги корковой зоны имели крупные размеры и отличались содержанием в цитоплазме первичных и вторичных лизосом различных размеров и плотности. Нередко макрофаги располагались в периваскулярных пространствах, непосредственно контактируя с тимоцитами. На отдельных участках корковой зоны наблюдались деструктивные тимоциты. Деструктивные тимоциты могут лежать изолированно, но чаще они поглощались макрофагами и подвергались дальнейшему распаду. Деструкция и фагоцитоз тимоцитов обнаруживались иногда и в мозговой зоне тимуса. И, наконец, следует отметить появление в тимусе типичных плазматических клеток, которые у интактных животных практически отсутствовали.

Таким образом, у крысят с длительным гипертиреозом в тимусе происходит гиперплазия лимфоидных клеток, одновременно с которой усиливается процесс деструкции тимоцитов. Усиление деструкции тимоцитов в самом органе может быть объяснено избыточным влиянием тиреоидных гормонов на тимус.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали прямую взаимосвязь постнатального роста тимуса с состоянием щитовидной железы. Нами выявлено, что чем больше продолжительность гипотиреоидного состояния, тем глубже морфометрические изменения в тимусе. Состояние тимуса в условиях нарушения функции щитовидной железы изучено крайне

недостаточно. Иммунологические исследования, проведенные у больных с гипотиреозом, свидетельствуют о различных нарушениях в Т-системе иммунитета. Из полученных нами данных видно, что как транзиторный, так и стабильный гипотиреоз приводит к уменьшению пролиферативной активности тимоцитов, а степень их деструкции внутри тимуса значительно возрастает. Это, в свою очередь, способствует гипоплазии тимуса в виде уменьшения его массы и показателей различных зон долек тимуса. Следовательно, для обеспечения естественного постнатального становления и функционирования тимуса необходимо наличие нормального уровня гормонов щитовидной железы.

Профилактика гиподисфункции щитовидной железы в детском и подростковом периоде является одним из важных условий нормального функционирования иммунной системы во взрослом организме. Гипотиреоз в препубертатном периоде сопровождался выраженной гипоплазией тимуса, обусловленной усилением внутритимической деструкции тимоцитов (timoцитололизом) и снижением пролиферативной активности незрелых лимфоидных клеток. Указанные изменения наиболее наглядно проявлялись при длительном гипотиреозе, когда дисфункция щитовидной железы продолжалась вплоть до половой зрелости. Гипотиреоз сопровождался определенной динамикой структурных перестроек тимуса, которые проявлялись дезорганизацией структурно-функциональных зон долек. Снижение плотности распределения клеток в корковой зоне в основном было обусловлено усилением процессов деструкции клеток в ней, а также нарушением соотношения процессов пролиферации и деструкции тимоцитов во всем органе.

Наиболее выраженные морфологические изменения выявлялись при длительном гипотиреозе, тогда как при кратковременном гипотиреозе они носили относительно умеренный характер. У крысят с длительным гипотиреозом в тимусе происходит интенсивный процесс деструкции тимоцитов, который сопровождался повышением функциональной активности макрофагов. Усиление деструкции тимоцитов в самом органе может быть объяснено дефицитом регулирующего влияния тиреоидных гормонов на тимус. Все это дает основание использовать тиреоидные гормоны для коррекции нарушенных функций иммунной системы в детском или юношеском возрасте. Фармакологическое воздействие (воздействие ингибиторами синтеза тиреоидных гормонов, а также введение экзогенных тиреоидных гормонов) является на сегодняшний день самым оптимальным. Фармакологическое воздействие позволяет получить модели гипотиреоза как у препубертатных, так и у половозрелых животных.

Список использованной литературы

1. Зуфаров К.А., Тухтаев К.Р. Органы иммунной системы (структурные и функциональные аспекты). – Ташкент: Фан, 1987. – 232 с.
2. Зуфаров К.А., Тухтаев К.Р. Морфология микроокружения органов иммунной системы // Морфология и развитие органов иммунной системы: Тез. докл. Всесоюз. симп. – Пермь, 1988 – 20 с.
3. Юлдашева М.Т., Азизова Ф.Х., Тухтаев К.Р. Морфологические аспекты иммунных нарушений при экспериментальном ингибировании функции щитовидной железы // Научный фонд «Биолог». – 2014. – №3. – С. 28-31.
4. Юлдашева М.Т. Особенности формирования цитограммы тимуса при кратковременном и длительном экспериментальном гипотиреозе, вызванном в препубертатном периоде // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2016. – №4. – С. 25-29.
5. Yuldasheva M.T. Effect on the experimental hypothyroidism morphological and morphometric parameters of thymus // Europ. Sci. Rev. – 2016. – №11-12. – P. 110-112.