

А. В. Павлов, Т. Р. Доборджинидзе, Т. Л. Миро, Ю. К. Александров

РЕГЕНЕРАЦИЯ ШИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ РЕЗЕЦИРОВАННЫХ УЧАСТКОВ ОРГАНА

Кафедра гистологии с эмбриологией (и. о. зав. — проф. А. В. Павлов) и кафедра хирургии (зав. — проф. Г. А. Суханов) педиатрического факультета Ярославского медицинского института

При хирургических вмешательствах на щитовидной железе (ЩЖ) используются варианты частичных резекций с оставлением как центральных, так и периферических участков долей [3, 11]. Структура ЩЖ ряда млекопитающих и человека имеет региональные особенности: краевые отделы органа содержат наиболее крупные фолликулы, между которыми отсутствуют С-клетки (кальцитocyты); последние сконцентрированы преимущественно в центромедиальных участках долей [4, 9]. По мнению ряда авторов, именно центральные отделы ЩЖ, содержащие комплексы фолликул — С-клетки, характеризуются усиленным метаболизмом гормонов и являются наиболее функционально активными как в норме, так и при тиреоидной патологии [2, 8]. В свете этих данных существенный интерес представляет вопрос о наличии особенностей в структуре и функции регенерирующих фрагментов ЩЖ в зависимости от того, какие (центромедиальные или периферические) участки долей являются источником восстановления. Проведение подобного исследования и явилось задачей настоящей работы.

Материалы и методы

Опыты выполнены на 24 белых крысах (самцы) массой 200—250 г. Операции производили под гексеналовым наркозом (60 мг на 1 кг массы тела внутривенно). В 2 сериях использованы разные модели частичной резекции ЩЖ (рис. 1). Обязательным условием проведения операций было сохранение одной из двух основных околощитовидных желез, что предотвращало развитие гипокальциемии у крыс [6]. Количество удаленной железистой ткани контролировали в ходе операции взвешиванием резецированных фрагментов на торсионных весах.

I серия. 6 крысам рассекали перешеек ЩЖ и удаляли по 40 % каждой доли: слева — центромедиальную, справа — периферическую часть (см. рис. 1, б). В результате операции у каждого животного оставались по 2 изолированных друг от друга фрагмента ЩЖ, состоящих преимущественно из центромедиальных (справа) и наружных (слева) участков долей.

II серия. Удаляли правую и часть левой доли ЩЖ в двух вариантах (по 6 животных в группе): с сохранением или без сохранения центромедиальных ее участков (см. рис. 1, в, г). Суммарный объем резекции в обоих случаях составил 75 % массы органа.

Контролем служили 6 intactных крыс. Через 30 сут после операции животных забивали передозировкой паров эфира. ЩЖ подопытных и контрольных животных взвешивали на торсионных весах, фиксировали по Буэну и заливали в парафин. Срезы толщиной 4—5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, эозин-фосфорномolibденовой кислотой-метилловым синим по Меллендорфу и по Мак-Манусу (ШИК-реакция). У intactных животных импрегнационным методом Сивира — Мангера выявляли популяцию С-клеток. У подопытных крыс эту реакцию не проводили, так как ранее нами было показано, что при регенерации ЩЖ количество С-клеток по сравнению с контролем практически не увеличивается, не изменяется и их распределение в доле [7].

В сыворотке крови контрольных и подопытных (II серия) крыс радиоиммунологически (тест-набор отечественного производства) определяли содержание трийодтиронина (Т₃) и тироксина (Т₄).

Винтовым окуляром-микрометром МОВ-1-16Х определяли среднюю высоту фолликулярного эпителия, а также измеряли длинный (L) и короткий (B) поперечники фолликулов (по 100 фолликулов у животного). Средний диаметр фолликулов (D) рассчитывали по формуле $D = (L + B) / 2$. Стереологическим методом «полей» с помощью окулярной вставки с 60 равноудаленными точками (об. 40, ок. 7, бинокулярная насадка 1,5X) определяли относительные объемы тканевых компонентов органа [1], на основании полученных показателей рассчитывали индекс активации ЩЖ — соотношение объемных фракций эпителия и коллоида [10]. Среднее количество С-клеток в единице площади среза определяли на основании изучения у каждого intactного животного 200 квадратных полей зрения размером 100×100 мкм (об. 90, ок. 7, бинокулярная насадка 1,5X). У контрольных крыс морфометрический анализ проводили отдельно в центромедиальных и краевых участках долей ЩЖ, за условную границу между ними принимали линию разреза долей в I серии). Результаты обрабатывали методами вариационной статистики. Сопоставление средних величин показателей проводили между правосторонними и левосторонними регенератами (I серия), различными вариантами операции (II серия), а также между опытом и соответствующим участком долей ЩЖ в контроле.

Результаты и их обсуждение

Результаты количественных исследований обобщены в таблице.

В центральных отделах ЩЖ intactных животных объемная фракция фолликулярного эпителия и среднее количество С-клеток в единице площади среза, оказались соответственно на 10 % и в 6 раз больше, а средний диаметр фолликулов и относительный объем коллоида — на 26 и 40 % меньше, чем в периферических отделах органа. Как следствие этого, величина индекса активации в центре ЩЖ превышала таковую на периферии в 1,8 раза. В то же время достоверных различий между изученными участками долей в средней высоте фолликулярного эпителия не обнаружено. Анализ распределения диаметров (D) фолликулов пока-

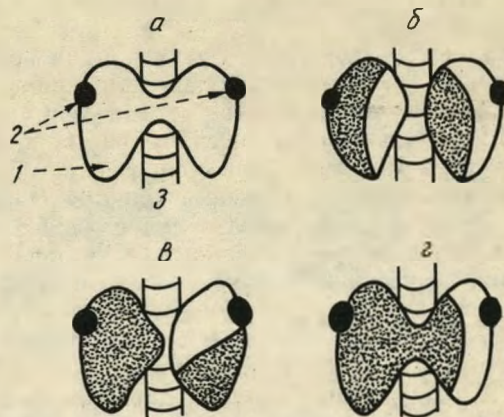


Рис. 1. Используемые варианты операций на ЩЖ.

а — intactные крысы (1 — щитовидная железа, 2 — околощитовидные железы, 3 — трахея); б — I серия, в, г — II серия.

Морфофункциональные показатели ЩЖ в контроле и через 30 сут после различных вариантов резекции

Показатель	Варианты операции (в контроле — соответствующие участки долей ЩЖ)		p
	с сохранением центрально- медиальных отделов	без сохранения центрально- медиальных отделов	
Контроль			
Средняя высота фолликулярных клеток, мкм	11,0±0,4	10,9±0,4	>0,05
Относительный объем, %:			
эпителия	77,1±1,9	69,9±2,5	<0,05
коллоида	10,0±1,4	16,7±2,0	<0,05
Индекс активации	7,7±1,5	4,2±0,7	<0,05
Средний диаметр фолликулов, мкм	46,7±2,0	62,9±3,3	<0,01
Среднее количество С-клеток в поле зрения	2,55±0,2	0,44±0,1	<0,01
I серия			
Масса регенерата, мг	14,4±0,7	14,3±0,2	>0,05
Средняя высота фолликулярных клеток, мкм	13,9±0,7*	13,2±0,5*	>0,05
Относительный объем, %:			
эпителия	81,0±1,3	79,6±0,7	>0,05
коллоида	5,9±0,6**	7,4±0,7*	>0,05
Индекс активации	13,7±1,8**	10,8±1,2*	>0,05
Средний диаметр фолликулов, мкм	50,5±1,0	52,6±0,8**	>0,05
II серия			
Масса регенерата, мг	19,5±1,3	21,1±1,5	>0,05
Средняя высота фолликулярных клеток, мкм	12,6±0,4*	13,4±0,4*	>0,05
Относительный объем, %:			
эпителия	85,1±1,2*	82,6±0,8*	>0,05
коллоида	2,2±0,3**	1,7±0,2**	>0,05
Индекс активации	38,7±6,7**	48,6±7,0**	>0,05
Концентрация гормонов в сыворотке крови, нмоль/л:			
Т ₃	0,55±0,05	0,62±0,12	>0,05
Т ₄	2,5±1,1	4,2±1,4	>0,05

Примечание. Одна звездочка — $p < 0,05$; две звездочки — $p < 0,01$ по сравнению с соответствующим участком доли ЩЖ в контроле. У интактных крыс концентрация T₃ и T₄ составила соответственно $0,58 \pm 0,07$ и $2,7 \pm 0,8$ нмоль/л, а масса ЩЖ — $31,9 \pm 2,2$ мг.

зал (рис. 2), что в центромедиальных отделах долей ЩЖ 59 % составляют мелкие фолликулы ($D=25-42$ мкм), в то время как на периферии преобладают (60 %) фолликулы средних размеров ($D=50-90$ мкм), а также содержится в 4 раза больше крупных фолликулов ($D>100$ мкм).

Сравнение количественных показателей строения правосторонних и левосторонних регенерирующих фрагментов ЩЖ (I серия), а также морфофункционального состояния регенератов после различных вариантов субтотальной резекции органа (II серия) показало, что ни по одному из изученных параметров достоверных различий не обнаружено.

При сопоставлении с соответствующим контролем установлено, что в наибольшей степени структура регенерата изменяется, когда источником восстановления является периферический отдел долей. Так, в I серии опытов при резекции центромедиальных участков объемная фракция эпителия возросла на 12 %, коллоида — снизилась в 2,3 раза, индекс активации увеличился в 2,6 раза (при резекции периферических отделов эти показатели изменились в меньшей степени — соответственно на 5 %, в 1,7 и 1,8 раза). В случае сохранения периферических участков обнаружено уменьшение среднего поперечника фолликулов на 16 % по сравнению с контролем за счет возрастания в 2,8 раза относительного количества микрофолликулов диаметром 28—34 мкм. В то же время при сохранении центромедиальных участков сред-

ний диаметр фолликулов и характер распределения последних по размерным классам не отличались от показателей соответствующих участков долей ЩЖ в контроле (см. рис. 2).

Во II серии в результате аналогичных по направленности, однако более выраженных количественно изменений объемных фракций эпителия и коллоида индекс активации возрос в 1,6 раза по сравнению с соответствующим контролем в случае преимущественного сохранения во время операции периферических отделов ЩЖ и только в 5 раз — при сохранении центромедиальных ее участков.

Результаты эксперимента однозначно свидетельствуют, что тиреоидная паренхима как центромедиальных, так и периферических отделов долей ЩЖ в равной мере способна к регенеративному росту, проявляющемуся на клеточном уровне в гипертрофии тироцитов (о чем объективно свидетельствует увеличение средней высоты фолликулярного эпителия [10], а на тканевом — в гиперплазии клеток и интенсивном фолликулогенезе [5]). Это связано, очевидно, с тем, что процессы пролиферации в ЩЖ при ее физиологической и репаративной регенерации протекают мозаично по всему органу [4, 5]. Полученные данные, а также результаты наших более ранних наблюдений [7] о невысоких по сравнению с фолликулярным эпителием пролиферативных потенциях С-клеток и снижении относительного количества последних в паренхиме регенерирующей ЩЖ не дают оснований говорить о существенной роли кальцитиоцитов в обеспечении процессов адаптивного роста органа. Тиреоидная паренхима периферических отделов обладает высокой пластичностью и способна к столь же полноценной как в структурном, так и в функциональном отношении регенерации, что и железистая ткань центромедиальных отделов долей, содержащая основную часть внутриорганных С-клеток.

Выводы

1. Центромедиальные отделы долей щитовидной железы интактных крыс по сравнению с периферическими их участками характеризуются большими величинами относительного объема фолли-

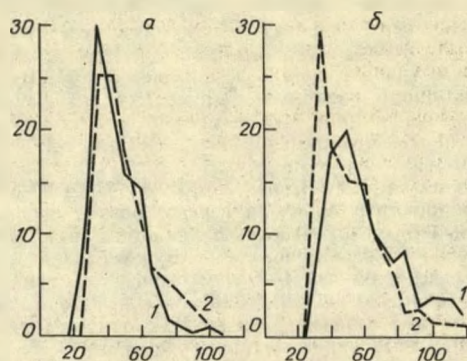


Рис. 2. Гистограммы распределения фолликулов различного диаметра в контроле и через 1 мес после частичной резекции ЩЖ с сохранением центромедиальных (а) или периферических (б) отделов долей (I серия).

1 — соответствующий участок органа в контроле, 2 — опыт. По оси ординат — частота фолликулов каждого класса (в %); по оси абсцисс — средний диаметр фолликулов (в мкм).

кулярного эпителия (на 10 %) и содержания С-клеток в единице площади среза (в 6 раз), а также меньшими значениями среднего диаметра фолликулов (на 26 %) и объемной фракции коллоида (на 40 %).

2. Тиреоидная паренхима различных отделов ЩЖ в равной мере способна к полноценной регенерации: через 30 сут после частичной резекции одинаковых по объему центромедиальных или периферических участков долей ЩЖ достоверных различий в количественных показателях строения (масса, объемные фракции тканевых компонентов, средний диаметр фолликулов и высота фолликулярного эпителия) и гормональной активности регенератов между разными вариантами операций не обнаружено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г., Яблунский Н. И., Губенко В. Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса. — М., 1981.
2. Архипенко В. И., Федченко Н. П. // Арх. анат. — 1983. — Т. 85, № 12. — С. 27—34.
3. Басинский В. А. // Здравоохр. Белоруссии. — 1986. — № 2. — С. 16—19.
4. Гибадулин Р. А., Романов Ю. А. // Клеточное обновление. — Л., 1966. — С. 207—219.
5. Глумова В. А. // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. — М., 1987. — С. 320—328.

6. Павлов А. В. // Арх. анат. — 1983. — Т. 85, № 12. — С. 75—81.
7. Павлов А. В., Антипанова Е. М. // Там же. — 1988. — Т. 94, № 1. — С. 84—89.
8. Ташкэ К. Введение в количественную цитогистологическую морфологию: Пер. с рум. — Бухарест, 1980.
9. Федченко Н. П. // Арх. анат. — 1983. — № 3. — С. 60—66.
10. Kalisnic K. M. // Stereol. Jugosl. — 1981. — Vol. 3, Suppl. 1. — P. 547—569.
11. Kümmel B. B. Chirurgische Operationslehre. — Leipzig, 1971.

Поступила 03.03.93

A. V. Pavlov, T. R. Doborzghinidze, T. L. Miro, Yu. K. Alexandrov — THYROID REGENERATION IN VARIOUS LOCALIZATIONS OF THE RESECTED FRAGMENTS OF THE ORGAN

Structure and function of the regenerating thyroid fragment were studied in 18 adult white rats 30 days after partial resection of centromedial or peripheral fragments of the lobes similar in size using quantitative methods (organometry, histometry, measurements of blood serum hormones). The volume of glandular tissue removed in two series of experiments was 40 and 75 % of the total thyroid mass of experimental animals. Centromedial portions of the thyroid of intact rats were characterized by greater follicular epithelium volume (by 10 %) and C-cell content per section area (six-fold), as well as by a lesser mean diameter of the follicles (by 26 %) and colloid volumic fraction (by 40 %) in comparison with the peripheral segments. No reliable differences in the quantitative structural parameters (mass, tissue component volumic fractions, mean follicular diameter and follicular epithelium height) and hormonal activity of the regenerated tissue in the two variants of surgery were observed. The results indicate that thyroid parenchyma of various portions of the organs is similarly capable of full-value regeneration.

ОБЗОРЫ

© Е. Н. ЗЛОБИНА, И. И. ДЕДОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-092:612.017.1]-07(048.8)

Е. Н. Злобина, И. И. Дедов

СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Институт иммунологии Минздрава РФ, Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Термин «иммунопатогенез инсулинзависимого сахарного диабета» обозначает наблюдающийся на доклиническом этапе заболевания процесс деструкции секретирующих инсулин β-клеток под действием иммунокомпетентных клеток-эффекторов и выделяемых ими медиаторов, а также гуморальных факторов иммунного ответа.

В настоящий момент не ясно, каким образом нарушается иммунологическая толерантность и развивается иммунный ответ к собственным антигенам β-клеток. Возможно, процесс инициируется высвобождением или повреждением этих антигенов под действием эндогенных (изменение структуры генов главного комплекса гистосовместимости человека — МНС) или экзогенных (вирусная инфекция) факторов. Затем в островке появляются макрофаги, а на β-клетках — молекулы МНС II класса, и начинается процессинг антигена с помощью антигенпредставляющих клеток (АПК). Презентируемый антиген в связи с молекулами МНС II класса располагается Т-хелперами (Т_h), инфильтрирующими островок. В свою очередь Т_h активируют АПК, секретирующие цитокины. Цитокины амплифицируют иммунный ответ Т-, В-, НК-клеток и макрофагов в отношении островковых клеток-мишеней, а ростовые факторы вызывают клональную экспансию предшественников Т- и В-лимфоцитов. Затем факторы дифференцировки приводят к образованию цитотоксических / супрессорных Т-лимфоцитов (Т_uс), разрушающих β-клетки при прямом межклеточном контакте, и плазматических клеток, продуцирующих аутоантитела, в том числе цитотоксичные

в отношении островковых клеток. Иммунный ответ ограничен во времени существованием антигена-мишени: после разрушения большей части β-клеток и элиминации антигена этот процесс заканчивается [1].

1. Роль факторов генетической предрасположенности в развитии инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД)

Основной гипотезой, объясняющей происхождение ИЗСД, является аутоиммунитет, опосредованный генами МНС [2—6]. Популяционное обследование населения позволяет выявить факторы генетической предрасположенности к ИЗСД — 95 % европейцев, больных ИЗСД, экспрессируют HLA DR3 и/или DR4 [7—9]. Более 95 % DR4(+) больных ИЗСД экспрессируют аллель DQw 3.2 [10]. Следовательно, эти аллели ассоциируются с развитием заболевания. Однако аллели HLA DR3 и DR4 обнаружены также у 40 % лиц, не страдающих ИЗСД [11, 12].

Напротив, экспрессия антигенов DR2 у больных ИЗСД практически не встречается. В то же время рестрикционный анализ геномной ДНК различных гаплотипов DR2 (+) выявил аллельный вариант DwAZH, практически не встречающийся в здоровой популяции, но характерный для большинства DR2 (+) больных ИЗСД [13]. Таким образом, аллель DwAZH гаплотипа DR2(+) и аллель DQw 3.2 гаплотипа DR4(+), несмотря на структурные различия, функционируют как гены предрасположенности к ИЗСД [14].