

Уровень глутатиона в эритроцитах (а) и в плазме крови (б) больных хронической церебральной ишемией и сахарным диабетом 2 типа на фоне фармакологической коррекции милдронатом

сидантной защиты внутри клетки (за счет снижения концентрации GSH в эритроцитах) и более интенсивном цитолизе (за счет повышения концентрации GSH в плазме) у больных с ХИМ и СД 2 (рисунок, а,б).

**Выводы.** Таким образом, на фоне лечения милдронатом установлена нормализация концентрации GSH и

может быть рекомендован милдронат – препарат с антиоксидантным действием.

### Литература

1. Антиоксидантное действие милдроната и карнитина при лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга / З.А.

активности ГПО в эритроцитах. В связи с сохраняющейся повышенной активностью GSH в плазме, предполагающей активный цитолиз, целесообразно в дальнейшем анализировать изменения системы глутатиона в зависимости от степени тяжести сахарного диабета. В условиях окислительного стресса, когда эндогенные адаптивные возможности не способны осуществлять полноценную защиту от свободнорадикальной атаки, становится очевидной необходимость усиления антиоксидантной защиты. В качестве таковой

Суслина, Т.Н. Федорова, М.Ю. Максимова и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66, № 3. – С. 32-35.

2. Балаболкин М.И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета. / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова // Пробл. эндокринологии. – 2000. – Т. 46, № 6. – С. 29–34.

3. Гусев Е.И. Эпидемиология инсульта в России /Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. – 2003. – № 8. – С. 4–9.

4. Дедов И.И. Сахарный диабет. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М.: Универсум паблишинг, 2003. – 456 с.

5. Кулинский В.И. Биологическая роль глутатиона / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Успехи современной биологии. – 2009. – Т.110, № 1(4). – С. 20-33.

6. Ланкин В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях: пособие для врачей. / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков. – М.: РКНПК МЗ РФ, 2001. – 77 с.

7. Одинак М.М. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференциальный подход. / М.М. Одинак, И.А. Вознюк, С.Н. Янишеский. – СПб.: ВМедА, 2002. – 77с.

8. Comhair S.A. The regulation and role of extracellular glutathione peroxidase/ S.A Comhair, S.C. Erzurum //Antioxid. Redox Signal.-2005.- Vol.7.-P.72-79.

9. Commandeur J.N.M, Enzymes and Transport Systems Involved in the Formation and Disposition of Glutathione S-Conjugates. Role in Bioactivation and Detoxication Mechanisms of Xenobiotics. / J.N.M.Commandeur, G.J.Stijntjes, N.P.E.Vermeulen // Pharmacological reviews. – 1995. – Vol.47, N2. – P.271-330.

## Т.П. Сивцева, В.А. Аргунов, М.П. Кириллина, А.С. Гольдерова ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ В РЕГИОНЕ ЙОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

УДК 616.441– 091.8– 053.31(571.56)

Выявились особенности морфометрических показателей щитовидной железы (ЩЖ) у плодов и новорожденных. Материалом послужили ЩЖ 120 плодов и новорожденных разных сроков внутриутробного развития – от 22 до 40 недель. Установлено увеличение тиреоидного объема у 33,3% плодов и новорожденных выше нормальных значений. Высокие показатели десквамативного и переходного типов у доношенных новорожденных указывают на задержку морфологической дифференцировки ЩЖ в очаге йодной недостаточности. Часто причиной выраженных признаков гипотиреоза в ткани ЩЖ является длительное действие повреждающих факторов, какими являются не только сама причина смерти, но и недостаток йода, характерный для данного региона.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, морфофункциональный тип, плоды, новорожденные.

ЯНЦ КМП СО РАМН: **СИВЦЕВА Туйаара Петровна** – м.н.с., sivtsevatp@mail.ru, **АРГУНОВ Валерий Архипович** – д.м.н., проф., зав. лаб., **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – лаборант-исследователь, **ГОЛЬДЕРОВА Айталина Семеновна** – к.м.н., зав. лаб.

Features of morphometric parameters of the thyroid gland (TG) in fetuses and newborns were identified. The material was the TG of 120 fetuses and newborns of different terms of intrauterine growth - from 22 to 40 weeks. The increase in thyroid volume in 33,3% of fetuses and newborns above normal values was established. High rates of desquamative and transitional types in full-term infants show delayed morphological differentiation of the thyroid in locus of iodine deficiency. Often the cause of hypothyroidism expressed signs in thyroid tissue is a long-term effect of damaging factor, what is the cause of death, but the deficiency of iodine, which is characteristic for the region.

**Keywords:** thyroid gland, morphofunctional type, fetuses, newborns.

**Введение.** Щитовидная железа (ЩЖ) играет немаловажную роль в сложных процессах внутриутробного развития. Она участвует в процессе реализации компенсаторно-приспособительных реакций плода при изменении условий окружающей среды. При этом отсутствие адекватной йодной профилактики в период гестации, особенно в условиях природного дефицита йода, может привести к ряду патологических состояний, таких как осложнение течения беременности и родов, патологические состояния новорожденного, тиреоидная дезадаптация в раннем неонатальном периоде и, в первую очередь, ментальные нарушения у потомства [1]. Республика Саха (Якутия) относится к территориям с выраженным йодным дефицитом в природе и характеризуется высокой распространённостью тиреоидной патологии среди как детского, так и взрослого населения. По данным Якутского республиканского медицинского информационно-аналитического центра, распространенность заболеваний, связанных с йодным дефицитом в Якутии, у детей 0-14 лет за 2006г. составила 17,5 на 1000 данного возраста, за 2007г. – 18,2, 2008г. – 16,4. Отмечено, что пролонгированный латентный период, пластичность компенсаторных реакций способны сместить детскую тиреоидную заболеваемость в более поздний возраст [1]. Наиболее высокие показатели распространенности йоддефицитных заболеваний по Республике Саха (Якутия) приходится на возраст 15-17 лет: в 2006 г. – 44,0, 2007 г. – 42,8, 2008 г. – 45,1 на 1000 данного возраста.

Формирование ЩЖ у плода происходит в прямой зависимости от функционального состояния ЩЖ матери, поэтому закономерно влияние тех же патологических признаков, которые воздействуют и на состояние ЩЖ матери [2, 6]. Вместе с тем, по данным Государственного доклада о состоянии здоровья населения Республики Саха (Якутия), в структуре заболеваемости беременных патология щитовидной железы занимает третье место (в 2008г. – 18, 2%, 2007г. – 19,5%, в 2006г. – 22,2%). Также надо учитывать, что беременность усугубляет дефицит йода в связи с повышенной потребностью организма в тиреоидных гормонах и потери йода за счет усиления почечного клиренса. Дефицит йода, вызывая гипотироксинемия, приводит к чрезмерной тиреоидной стимуляции, на фоне которой происходит гиперплазия щитовидной железы плода и раз-

витие йоддефицитного заболевания.

Кроме недостатка йода и ряда других микроэлементов в окружающей среде на организм в целом и в частности на ЩЖ влияет ряд специфических особенностей Якутии: экстремальный температурный и световой режим, резко выраженная сезонность климата, аномалии геомагнитных полей.

Ткань фетальной ЩЖ чрезвычайно чувствительна к внешним воздействиям и реагирует на малейшее вредное влияние изменением структуры клеток [3, 4, 6]. В связи с этим изучение щитовидной железы на разных сроках гестации позволило бы выявить особенности морфофункционального состояния фетальной железы в эндемичном по зобу регионе, а также при различных патологиях плода и новорожденных.

**Целью** данного исследования явилось выявление особенностей морфометрических показателей щитовидной железы у плодов и новорожденных.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования послужили ЩЖ 120 плодов и новорожденных разных сроков внутриутробного развития – от 22 до 40 недель. Из них мертворожденных – 49, новорожденных раннего неонатального периода – 57, позднего неонатального периода – 14; мальчиков – 69, девочек – 51; по этнической принадлежности: якутов – 71, русских – 49. Группировка материала производилась в зависимости от срока гестации – 22-27, 28-32, 33-36, 37-40 недель внутриутробной жизни. Были использованы данные протоколов вскрытий, истории болезни и карты родов. При макроскопическом исследовании определяли топографию, форму, измеряли длину, ширину, высоту долей ЩЖ. Определяли абсолютную и относительную массу ЩЖ, фактический тиреоидный объем (ФТО) долей ЩЖ определяли при помощи формулы Врунн (1981г.). Также определяли индивидуальную норму тиреоидного объема (НТО) с учетом массы тела ребенка, где если ФТО обследуемого больше верхней границы нормы, усугубляется неонатальный зоб, а если меньше нижней границы – диагностируется гипоплазия ЩЖ [7].

Для гистологического исследования из ткани ЩЖ производились серийные срезы с окраской гематоксилином и эозином. Оценивали тип морфофункционального состояния ЩЖ по срокам гестации, определяли средний диаметр тиреоидного фолликула, среднюю высоту тиреоцита, средний диаметр ядра тиреоцита, относительные объемы фолликулярного и интерфоллику-

лярного эпителия, коллоида, стромы и сосудистого русла.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ SPSS. Критерием статистической достоверности был уровень  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Для динамики развития ЩЖ мы определяли ее объем, который находился в прямой корреляционной зависимости с размерами и массой данного органа. В 22-27 недель гестации ФТО составил  $0,496 \pm 0,332$  см<sup>3</sup>, который к 28-32 неделям увеличивался в 1,2 раза ( $0,626 \pm 0,264$  см<sup>3</sup>). Затем в 33-36 недель отмечалось незначительное увеличение до  $0,691 \pm 0,296$  см<sup>3</sup>. Активное увеличение объема ЩЖ происходило в 37-40 недель, достигая  $1,109 \pm 0,583$  см<sup>3</sup>. Показатель ФТО у якутов ( $0,790 \pm 0,05$ ) был достоверно выше ( $p < 0,01$ ), чем у русских ( $0,568 \pm 0,04$ ). Анализ НТО при сравнении с ФТО показал, что в 60,8% случаев ЩЖ находилась в пределах нормы. ФТО больше верхней границы НТО (неонатальный зоб) отмечен у 33,3%, меньше нижней границы НТО (гипоплазия ЩЖ) – у 5,8% плодов и новорожденных. Сравнение показателей объема ЩЖ по этническим признакам выявило преобладание частоты неонатального зоба у якутов, как у мальчиков (40,5%), так и у девочек (44,1%), по сравнению с русскими (21,8 и 17,6% соответственно). Гипоплазия ЩЖ встречалась практически только у русских (мальчики – 9,3%, девочки – 17,6%) и только в одном случае (2,9%), гипоплазия ЩЖ наблюдалась у девочки якутки.

Гистологические исследования показали, что у плодов и новорожденных определяются все типы морфофункционального строения ЩЖ: фолликулярно-коллоидный, десквамативный и переходный (смешанный). Полагают, что фолликулярно-коллоидный тип свидетельствует об умеренном функциональном напряжении ЩЖ, а десквамативный и переходный – о повышено активном [1, 5].

Количественное взаимоотношение морфофункционального состояния ЩЖ со сроком гестации выявило высокую частоту десквамативного типа в группах 22-27 недель (55,8%) и 28-32 недель гестации (59,1%), что указывает на усиленное функциональное напряжение ЩЖ в данных группах. Функциональная активность ЩЖ спадала в сроки 33-36 недель, когда фолликулярно-коллоидный тип (58,8%) преобладал над другими типами ЩЖ ( $p < 0,05$ ). Однако в группе доношенных (37-40 недель) показатели фоллику-

Таблица 1

**Морфометрические показатели ЩЖ плодов и новорожденных  
в зависимости от морфофункционального типа**

Морфометрические показатели	Морфофункциональный тип		
	Фолликулярно-коллоидный	Переходный	Десквамативный
Средний наружный диаметр фолликула, мкм	72,33±14,87*	58,05±2,57	-
Высота фолликулярного эпителия, мкм	8,47±0,9	8,77±0,15	-
Диаметр ядра тиреоцита, мкм	5,35±0,65^	5,5±0,11^	4,45±0,06
Относительный объем коллоида, %	25,76±5,75*	13,51±0,76	-
Относительный объем фолликулярного эпителия, %	29,63±3,72	31,51±0,76	-
Относительный объем интерфолликулярного эпителия, %	6,78±3,6*	10,02±0,58	-
Относительный объем стромы, %	20,51±3,8* ^	23,91±0,58^	27,11±0,43
Относительный объем сосудистого русла, %	16,33±3,94* ^	20,79±0,75	19,98±0,43

\*  $p < 0,01$  при сравнении со смешанным типом.

^  $p < 0,01$  при сравнении с десквамативным типом.

русла при сравнении с фолликулярно-коллоидным типом оставался высоким ( $p < 0,01$ ).

Первоначальной причиной смерти мертворожденных выступала атенатальная (53,1%) и интранатальная (46,9%) гипоксия. При этом соотношение морфофункциональных типов было практически одинаковым. По данным некоторых авторов [4], фолликулярно-коллоидный тип ЩЖ свидетельствует о живорождении, а переходный тип характерен для интранатальной гибели плода. Вместе с тем у других исследователей [2, 3, 6] такой закономерности не обнаружено, в группе мертворожденных с одинаковой частотой наблюдались все типы ЩЖ.

Ведущую роль в первоначальной причине смерти плодов и новорожденных раннего неонатального периода играет синдром дыхательных расстройств. Сопоставление первоначальной причины смерти плодов и новорожденных, умерших на раннем неонатальном периоде, с морфофункциональными типами представлено в табл.2.

Как видно из таблицы, повышенное функциональное напряжение, которая проявилась десквамацией, чаще наблюдалось у детей умерших от синдрома дыхательной недостаточности

(55,2%,  $p < 0,05$ ). Тогда как при других причинах смерти чаще наблюдались умеренно-повышенное (переходный тип) и умеренное (фолликулярно-коллоидный тип) напряжение ЩЖ.

У детей позднего неонатального периода первичными причинами смерти являлись: врожденный порок развития ( $n = 9$ ), инфекция ( $n = 3$ ) и синдром дыхательного расстройства ( $n = 2$ ). При сопоставлении с функциональным состоянием ЩЖ десквамативный тип встретился только в одном случае (врожденный порок развития), другие типы регистрировались с одинаковой частотой.

Таким образом, высокая частота показателей десквамативного и переходного типа встречалась у детей, умерших в первые сутки с кратковременным воздействием повреждающего агента. Тогда как фолликулярно-коллоидный тип регистрировался в основном при более продолжительной длительности жизни и соответственно с длительным воздействием неблагоприятных факторов, что подтверждается данными ряда исследователей [2, 5, 6]. Компенсаторно-приспособительная реакция ЩЖ на влияние повреждающего фактора приводит к активизации функции железы: выявлялись признаки отслаивания фолликулярного эпителия,

Таблица 2

**Частота встречаемости морфофункциональных типов  
в зависимости от первоначальной причины смерти плодов  
и новорожденных раннего неонатального периода, абс. число (%)**

Морфофункциональные типы	Первичная причина смерти				
	Синдром дыхательных расстройств $n = 38$	Врожденные пороки развития $n = 4$	Внутриутробная инфекция $n = 9$	Спинальная травма $n = 5$	Гемолитическая болезнь $n = 1$
Фолликулярно-коллоидный	9 (23,6)	1 (25)	5 (55,5)	1 (25)	-
Переходный	8 (21)	2 (50)	1 (11,1)	1 (25)	1 (100)
Десквамативный	21 (55,2)	1 (25)	3 (33,3)	2 (50)	-

лярно-коллоидного типа (48%) и десквамативного типа (44%) практически не отличались. По данным ряда авторов [1, 6], преобладание у доношенных новорожденных незрелых желез (десквамативного и переходного типов) в секционном материале указывает на задержку морфологической дифференцировки ЩЖ в очаге йодной недостаточности.

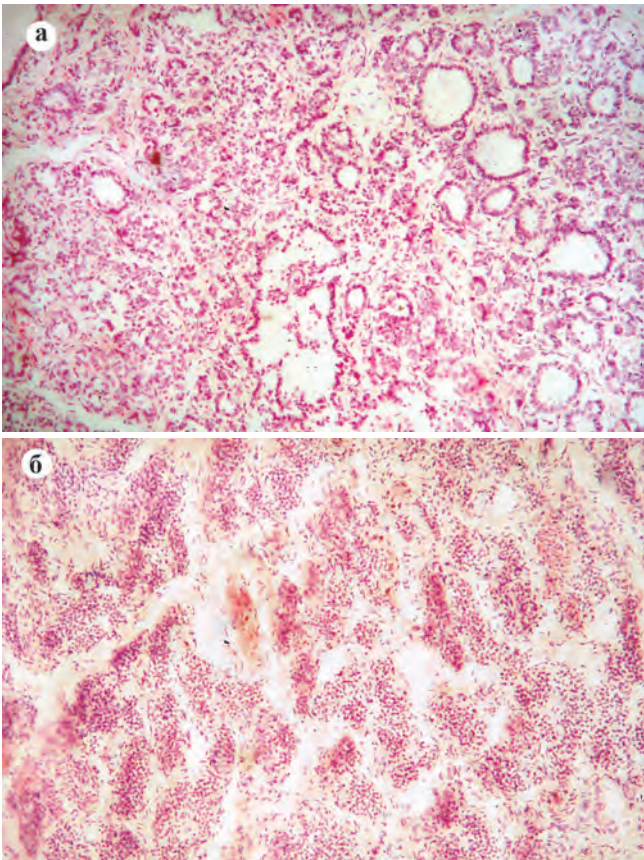
Самый наименьший показатель фолликулярно-коллоидного типа (10,2%) и больший показатель десквамативного типа (65,3%) регистрировался в группе мертворожденных. По мере увеличения продолжительности жизни функциональное напряжение ЩЖ снижалось. Так фолликулярно-коллоидный тип у новорожденных раннего неонатального периода регистрировался в 33,3% случаев, у детей позднего неонатального периода – в 71,4%.

Сравнительная оценка морфометрических показателей фолликулярно-коллоидного и переходного типов проводилась по восьми основным параметрам, а показатели десквамативного типа из-за выраженных изменений в ткани ЩЖ были проведены только по трем параметрам: средний диаметр ядра тиреоцита, относительный объем стромы, относительный объем сосудистого русла (табл.1).

Анализ соотношения объемной плотности основных тканевых компонентов ЩЖ показал, что максимальные значения среднего наружного диаметра и относительного объема коллоида регистрировались при фолликулярно-коллоидном типе ( $p < 0,01$ ). Также фолликулярно-коллоидный тип характеризовался низкими значениями относительных объемов стромы и сосудистого русла.

При исследовании ЩЖ переходного типа получено, что этот вариант отличался от фолликулярно-коллоидного строения меньшими значениями относительного объема коллоида, среднего диаметра фолликулов и увеличением объема интерфолликулярного эпителия ( $p < 0,01$ ). Переходный тип ЩЖ характеризовался более высокими показателями среднего диаметра ядра и высоты фолликулярных клеток, относительного объема стромы. По всей видимости, дискоординация нормального гистогенеза ЩЖ в первую очередь касается нарастания паренхиматозного и стромального компонентов [1, 2].

ЩЖ десквамативного варианта отличались от других структурно-функциональных типов тенденцией к нарастанию стромального объема и наименьшим диаметром ядра тиреоцита. Относительный объем сосудистого

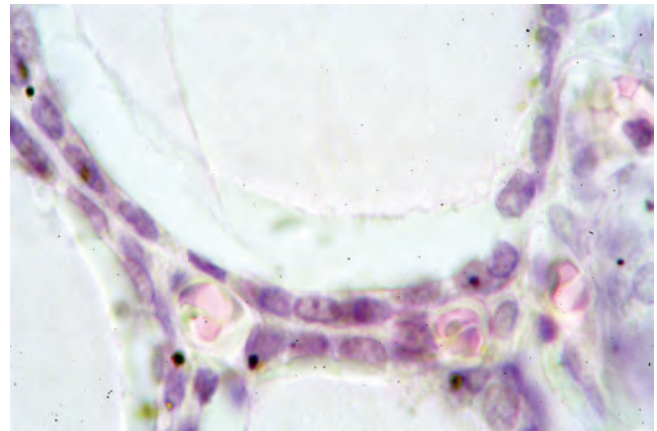


**Рис.1.** Морфологические типы ЩЖ новорожденного: а – переходный (40-41 нед.); б – десквамативный (37 нед.). Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. x 200

отмечалось уменьшение количества коллоида, увеличивалось общее количество эпителия (рис.1, а). В дальнейшем происходит полная десквамация эпителия, коллоид отсутствует, эпителий располагается пластами (рис.1, б). Длительное воздействие неблагоприятных факторов приводит ЩЖ от высокого активного состояния к гипофункции, а в последующем к истощению железы. Гистологическая картина гипофункции проявлялась в преобладании крупных фолликулов, в которых наблюдалось уплотнение эпителия и ядра фолликулярного тиреоцита, в расширенных полостях фолликулов располагался накопленный плотный коллоид, перерастянутые фолликулы тесно прилегали друг к другу (рис.2). Кроме того наблюдались состояния тиреоидной ткани, когда часть фолликулов находилась в состоянии гипо-

стойные явления, характерные для гипофункции.

**Заключение.** Изучение морфологических показателей щитовидных желез у плодов и новорожденных в регионе с йодной недостаточностью показывает, что наряду с увеличением тиреоидного объема у 33,3% плодов и новорожденных выше нормальных значений происходит изменение гистоархитектоники тиреоидной ткани. Высокие показатели десквамативного и переходного типов у доношенных новорожденных указывают на задержку морфологической дифференцировки ЩЖ в очаге йодной недостаточности. Часто причиной выраженных признаков гипофункции в ткани ЩЖ является длительное действие повреждающих факторов, какими являются не только сама причина смерти, но и недостаток йода, характерный для данного региона.



**Рис.2.** Признаки гипофункции ЩЖ новорожденного 40-41 нед. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. x 1000

### Литература

1. Кобозева Н.В. Перинатальная эндокринология / Н.В. Кобозева, Ю.А. Гуркин.– Л., 1986.– 310 с.
2. Степанов С.А. Гистофункциональное состояние щитовидной железы при беременности и у потомства в условиях экспериментального режима потребления йода / С.А. Степанов, Е.Б.Тупикина // Архив патологии.– 1997.–№5.–С.39-44.
3. Удочкина Л.А. Структурные преобразования фолликулов щитовидной железы в пренатальном периоде онтогенеза человека / Л.А.Удочкина // Морфология.– 2002.– №2-3.– С. 159.
4. Хмельницкий О.К. Клинические аспекты морфологического исследования щитовидной железы плодов и новорожденных по секционным материалам Санкт-Петербурга / О.К. Хмельницкий, А.Ю. Иванова, И.И. Евсюкова // Журнал акушерства и женских болезней.– 2001.– №2.– С. 72-75.
5. Хмельницкий О.К. Морфофункциональная характеристика щитовидной железы плодов и новорожденных по секционным материалам Санкт-Петербурга / О.К. Хмельницкий, А.Ю. Иванова // Архив патологии.– 2001.– №5.– С.13-18.
6. Шалдинский В.В. Влияние внешних стрессовых факторов на морфологию щитовидной железы в различные возрастные периоды / В.В. Шалдинский // Проблемы эндокринологии.–1999.–№6.–С.16-18.
7. Шилин Д.Е. Современные подходы к оценке размеров щитовидной железы у новорожденных и детей раннего возраста по данным ультразвукового исследования / Д.Е. Шилин, Т.С. Логачева, М.А. Попов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2004.– №1.– С. 23-25.