

**ГОО «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

УДК: 611.441; 616. 441-006. 5

На правах рукописи

ДАВЛЯТОВ ИМОМХОДЖА АМИРШОЕВИЧ

**КОМПЛЕКСНЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ
ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДИСТО-ТКАНЕВЫХ СТРУКТУР ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ДИФФУЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ В РЕСПУБЛИКЕ
ТАДЖИКИСТАН**

**Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.03.01- Анатомия человека**

**Научный руководитель:
д.м.н., профессор Курбонов С.
Научный консультант:
д.м.н., профессор Гулзода М.К.**

Душанбе 2021

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	3
Введение	4
Общая характеристика работы	8
Глава 1. Обзор литературы. Современные аспекты морфологии щитовидной железы в норме и при диффузном токсическом зобе.....	14
1.1. Общая макро-и микроскопическая анатомия щитовидной железы	14
1.2. Функциональная морфология щитовидной железы при диффузном токсическом зобе.	25
Глава 2. Материал и методы исследования	34
2.1. Общая характеристика материала	34
2.2. Методы исследования	35
2.2.1. Морфологические методы	35
2.2.2. Морфометрические методы исследования	36
2.2.3. Статистические методы	37
Глава 3. Результаты собственных исследований.....	39
3.1. Морфологическая характеристика щитовидной железы человека в норме.....	39
3.2. Морфологическая характеристика сосудисто-тканевых структур щитовидной железы при диффузном токсическом зобе у мужчин	50
3.3. Морфологическая характеристика сосудисто-тканевых структур щитовидной железы при диффузном токсическом зобе у женщин	63
3.4. Сравнительная характеристика полового диморфизма морфометрических показателей щитовидной железы при диффузном токсическом зобе	84
Обсуждение результатов	91
Заключение	107
Рекомендации по практическому использованию результатов.....	108
Список литературы.....	110
Список публикаций соискателя учёной степени, работ по диссертации ...	129

Список сокращений и условных обозначений

ГКБ	городская клиническая больница
ГОУ	государственное образовательное учреждение
ГЦЗ	городской центр здоровья
ДТЗ	диффузный токсический зоб
РТ	Республика Таджикистан
T ₃	трийодтиронин
T ₄	тироксин
ТГ	тиреоглобулин
ТГМУ	Таджикский государственный медицинский университет
ТТГ	тиреотропный гормон
ЩЖ	щитовидная железа
УЗИ	ультразвуковое исследование
Ув	увеличение

Введение

Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации. В настоящее время заболевания щитовидной железы (ЩЖ), особенно диффузный токсический зоб (ДТЗ), относятся к категории самых распространенных эндокринных заболеваний в мире [Дедов И.И. и соавт., 2015; Пашенцева А.В. и соавт., 2017; Боташева В.С. и соавт., 2019; Ma. C. et al., 2016; Ross D.S. et al., 2016; J.H. Jung., 2016]. В частности, в Республике Таджикистан (РТ), являющейся эндемичным регионом, отмечается неуклонный рост числа пациентов с ДТЗ, что составляет от 23,3% до 70% от общего числа заболеваний эндокринной системы, и делает её значимой медико-социальной и одной из приоритетных проблем практического здравоохранения республики [Анварова Ш.С. и соавт., 2011; Ибодова Г.Х., 2012; Кахаров А.Н. и соавт., 2016]. ДТЗ преимущественно наблюдается у женщин второго периода зрелого возраста, [Нуров З.М., 2012; Фархутдинова Л.М. и соавт., 2015; Hammerstad S.S. et al., 2015] в соотношении 8:1.

Следует отметить также, что, по данным [Lasithotaki S., 2012; Laszlo H., 2014; Vrachimis A. et al., 2015], у пациентов с ДТЗ вероятность возникновения рака ЩЖ в три раза больше и между заболеваниями имеется отчётливая связь [Василенко Е.И., 2017; Даниленко В.И. и соавт., 2019; Шаталова Л.С. и соавт., 2019; Vinter M. et al., 2015; Vrachimis A. et al., 2015].

В последнее время достигнуты определённые успехи в изучении механизмов развития, характера обменных нарушений, путей выявления и оперативного лечения различных видов зоба [Анварова Ш.С. и соавт., 2011; Ибодова Г.Х., 2012; Кахаров А.Н. и соавт., 2016; Гулов М.К. и соавт., 2017], но в то же время в научной литературе недостаточно информации по структурно-функциональной организации ЩЖ при ДТЗ. Имеющиеся краткие сведения в значительной степени лишены количественных оценок, приводятся без учёта микроанатомические взаимоотношения тиреоидные фолликулы с соседними тканевыми структурами, а также без региональных и половых особенностей ЩЖ. Развивающиеся морфофункциональные изменения в ЩЖ ряд авторов связывает с изменившейся

медико-экологической ситуацией в регионе наблюдения и характером употребляемой пищи [Сангинов Д.Р. и соавт., 2007; Ибодова Г.Х., 2012; Кахаров А.Н. и соавт., 2016; Халимова Ф.Т. и соавт., 2017; Рядинская Н.И., 2018; Логачева В.В. и соавт., 2019], так как в каждой географической зоне определяется своя жизненная кривая анатомии ЩЖ у мужчин и женщин в зависимости от геобиохимической ситуации.

В имеющихся отечественных и иностранных работах не были представлены какие-либо особенности и сравнительная характеристика полового диморфизма морфологических и морфометрических изменений ЩЖ при ДТЗ [Сангинов Д.Р. и соавт., 2007; Солиев Ф.Т. и соавт., 2009; Гулов М.К. и соавт., 2017; Ермаков Н.И. и соавт., 2019; Laszlo H., 2014; Teresa Rago, 2014], что побуждает исследователей к поиску новых подходов для изучения и решения указанных проблем в РТ.

Одним из перспективных в этом плане направлений может быть потребность разработки морфологических критериев комплексной оценки структурных перестроек сосудисто-паренхиматозных и морфометрических показателей ЩЖ, определяющих прогноз оперативного вмешательства при ДТЗ, особенно у людей во втором периоде зрелого возраста. Всё вышеперечисленное определяет актуальность избранной темы и цель нашего исследования.

Степень изученности научной задачи. В настоящее время заболевания ЩЖ являются одними из наиболее часто встречающихся у человека. В их структуре значимую часть занимают аутоиммунные заболевания ЩЖ, включающие в себя ДТЗ [Грязнова М.А., 2017; Якубовский С.В., 2018; Боташева В.С., 2019; Marshad S.A. et al., 2012].

Патология ЩЖ человека, в частности при ДТЗ, изучена достаточно широко, в основном это касается как функциональных нарушений органа при эндокринной или онкологической патологии, так и патоморфологических изменениях, происходящих в органе в условиях патологического процесса, отражающегося на функциональной активности железы [Ибодова Г.Х., 2012; Дедов И.И. и соавт., 2015; Фрунзе Е.М., 2017; Мазурина Н.В. и соавт., 2019; Ross D.S. et al., 2016; A. Di Cerbo et al., 2017]. Но, в то же время, несмотря на многочисленные успехи в

изучении ДТЗ, в большей степени основанных на результатах функциональных исследований [Волков В.П., 2014; Кахаров А.Н. с соавт., 2016; Будик А.Ф. и соавт., 2018; Полякова Л.В. с соавт., 2018; 2019; Reddy S. V., 2012; Eshaghkhani Y. et al., 2016], ряд ведущих учёных и исследователей утверждают, что ДТЗ неразрывно связан с нарушением иммунной системы [Саприна Т.В. и соавт., 2015; Грязнова М.А. и соавт., 2017; Marshed S.A., 2012; Jurecka V. et al., 2013; Kham F.A. et al., 2015]. Однако есть серьёзные исследования [Шабан С.Р. и соавт., 2012; Ганиева П.М. и соавт., 2013; Хайруллин Р.М. и соавт., 2015; Пашенцева А.В. и соавт., 2017], показавшие, что ДТЗ протекает по-разному у людей разных национальностей и проживающих в разнородных географических (а соответственно и экологических) условиях, тем не менее до настоящего времени в РФ не проводилось детального количественного и качественного патоморфологического изучения сосудисто-паренхиматозной перестройки ЩЖ при ДТЗ.

Несмотря на множество научных работ, необходимо отметить, что в научной литературе очень мало информации по вопросам структурно-функциональной организации ЩЖ при ДТЗ. Имеющиеся краткие сведения в значительной степени лишены количественных оценок регионарных и половых особенностей и приводятся без учета микросинтопических взаимоотношений (региональной специфики конструкции органа - фолликулов).

Теоретические и методологические основы исследования. В диссертационной работе применялись морфологическое (наливка сосудов ЩЖ с последующим просветлением препаратов, окраской гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону), морфометрическое (количественное измерение диаметра органных сосудов, диаметра фолликулов, высоты тиреоидного эпителия, индекса Брауна и площади фолликулов) исследования. Для определения функционального состояния ЩЖ по морфологическим признакам использовали индекс Брауна (в основе лежит зависимость между диаметром фолликулов и высотой тиреоидного эпителия). Данные методы исследования позволят достоверно установить структурные изменения в ЩЖ в условиях патологии, в частности, определить

степень функциональных нарушений в органе, их взаимосвязь с эндокринной патологией и представить специалистам анатомо-гистологическую картину ЩЗ при ДТЗ. Методологические основы выбранных методов исследования позволят представить сравнительную характеристику патоморфологических и морфометрических изменений при ДТЗ у лиц в зависимости от пола, возраста, что позволит клиницистам определить тактику лечения больных при данной патологии.

Статистический анализ полученных данных проведён методами вариационной статистики с помощью программы «Statistica 6,0» с подсчётом средних величин и средней ошибки ($M \pm m$).

Дисперсионный анализ для сравнения нескольких выборок, а для парного сравнения независимых выборок, применялся U-критерием Манна–Уитни. Нулевая гипотеза отвергалась при $P < 0,05$.

Общая характеристика работы

Целью работы явилось комплексное изучение в Республике Таджикистан морфологических и морфометрических характеристик и закономерностей сосудисто-тканевых преобразований структуры щитовидной железы в норме и при диффузном токсическом зобе во втором периоде зрелого возраста.

Объектом исследования диссертационной работы служили щитовидные железы 104 пациентов, оперированных по поводу диффузного токсического зоба в ГЦЗ №1 и ГКБ №3 на базе кафедр общей хирургии №1 и №2 ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино». Среди оперированных были 22(21,2%) мужчины и 82(78,8%) женщины. Кроме того, было исследовано 26 ЩЖ умерших людей (12 мужчин, 14 женщин) для контрольного исследования, не имеющих патологии ЩЖ, органов иммунной системы и травм в области шеи. Включенные в исследование пациенты с ДТЗ подписывали информированное согласие на оперативное вмешательство. Сбор фактического материала для контрольного исследования проводился в течение 2015-2019 гг. в моргах г. Душанбе.

Предметом исследования диссертационной работы послужили комплексные морфологические и морфометрические изменения сосудисто-тканевых структур щитовидной железы в норме и при диффузном токсическом зобе.

Задачи исследования:

1. Изучить общие анатомо-количественные и микрофотографические характеристики сосудисто-тканевых элементов и тиреоидных фолликул щитовидной железы в условиях нормы для сопоставления с данными патологии.
2. Выявить морфофункциональные особенности перестройки сосудисто-тканевых преобразований щитовидной железы при диффузном токсическом зобе у мужчин.
3. Изучить морфофункциональную перестройку сосудисто-тканевых преобразований щитовидной железы при диффузном токсическом зобе у женщин.

4. Провести сравнительную характеристику и анализ полового диморфизма морфометрических показателей параметров компонентов фолликул щитовидной железы человека при диффузном токсическом зобе.

Методы исследования. В диссертационной работе применялись исследования: морфологическое (наливка сосудов ЩЖ с последующим просветлением препаратов, окраской гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону) и морфометрическое (количественное измерение диаметра органических сосудов, диаметра фолликул, высоты тиреоидного эпителия, индекса Брауна и площади фолликул). Для определения функционального состояния ЩЖ по морфологическим признакам использовали индекс Брауна (в основе лежит зависимость между диаметром фолликул и высотой тиреоидного эпителия). Статистический анализ полученных данных проведён методами вариационной статистики с помощью программы «Statistica 6,0» с подсчётом средних величин и средней ошибки ($M \pm m$).

Дисперсионный анализ применялся для сравнения нескольких выборок, а для парного сравнения независимых выборок - U-критерием Манна–Уитни. Нулевая гипотеза отвергалась при $P < 0,05$.

Область исследования. Диссертация выполнена в соответствии с паспортом ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.03.01 - Анатомия человека: пункт 1. Исследование строения, макро- и микро топография органов, их отделов, различных структурных компонентов у человека; пункт 2. Определение нормативов строения тела, его частей, органов, их компонентов (в условиях нормы) с учётом возрастно-половой и другой типологии; пункт 7. Выявление действия разных экологических влияний, включая неблагоприятные для тела человека, его отдельных органов, их структур, систем, аппаратов.

Этапы исследования. Написание диссертационной работы проводилось поэтапно. На первом этапе нами была изучена научная литература по данной проблематике. Вторым этапом было формирование темы и цели диссертации, а также изучены методики по исследованию гистологических препаратов. Третий этап включал в себя написание концепции введения и непосредственно глав

диссертации, а также заключения и выводов. Учитывая неуклонный рост числа пациентов с ДТЗ в РТ, нами были выявлены особенности морфологических и морфометрических изменений сосудисто-тканевых структур ЩЖ при ДТЗ в зависимости от пола. В процессе работы над диссертацией этапы исследований отражены в авторских статьях.

Основной информационной и исследовательской базой являются диссертации, защищённые в Республике Таджикистан (Ибодова Г.Х., Нуров З.М., Рофиева З.Х.), научные статьи, опубликованные в журналах, материалах конференций, симпозиумов: Достиев А.Р., Кахаров А.Н., Зокиров Р.А., Юсупова Ш.Ю., Усмонов М.У., о морфофункциональных особенностях ЩЖ при различных патологических состояниях.

Исследования проводились на базе кафедры анатомии человека и латинской медицинской терминологии им. Я.А. Рахимова и Центральной научно-исследовательской лаборатории ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» в период 2015-2019 гг.

Достоверность результатов диссертации. Полученные в диссертационной работе результаты подтверждаются достоверностью данных, достаточным объёмом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов комплексных морфологических и морфометрических изменений сосудисто-тканевых структур ЩЖ в норме и при ДТЗ.

Научная новизна. Впервые в условиях Республики Таджикистан в количественном и в адекватном качественном плане проведён комплексный анализ морфологических, морфометрических и гистотопографических структурных элементов сосудистых, тканевых образований щитовидной железы у человека в норме. Полученные нормативные данные, анатомические параметры фолликул железы характеризуют региональные и половые особенности.

Установлено, что количественные показатели, характеризующие пространственные взаимоотношения фолликул и индекс накопления коллоида реально отражают общую динамику как сосудистых (в виде различных

гемодинамических нарушений), так и паренхиматозных, гиперпластических процессов (лимфоидные инфильтрации, образование лимфоидных фолликул, гиперплазии тиреоидного эпителия, активации фолликулогенеза), особенно в репродуктивный период.

Впервые представлена сравнительная характеристика полового диморфизма морфометрических показателей, что позволило выявить регионарные и половые особенности, размеры и параметры фолликул, их морфологическое своеобразие, зависящее от зоны расположения в железе. В частности, по сравнению с мужчинами, у женщин имеет место уменьшение площади фолликул во всех зонах, особенно в периферических зонах, в связи с преобладанием микрофолликулярного строения железы, уменьшение индекса Брауна в центральной зоне, чем в периферических зонах, и повышение высоты тиреоцитов в фолликулах, что свидетельствует о гормональной обусловленности половых различий в репродуктивном возрасте.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы как руководство по нормативным показателям параметров тиреоидных фолликул ЩЖ с учётом половых различий, а также использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов.

Практическая значимость. Целесообразно использование установленных морфометрических параметров тиреоидных фолликул, патоморфологических сосудисто-тканевых преобразований щитовидной железы при диффузном токсическом зобе во время проведения дифференциальной диагностики, патоморфологических исследованиях эндокринных заболеваний, в частности, по заболеваниям щитовидной железы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Морфометрическая характеристика параметров фолликулярных элементов ЩЖ человека в норме отличается существенной половой и локальной изменчивостью, имеет значительные индивидуальные анатомические особенности во втором периоде зрелого возраста у жителей РТ, что позволяет

использовать их как руководство по количественным показателям щитовидной железы при патологии.

2. Степень и характер морфологических проявлений нарушений внутриорганного кровообращения ЩЖ при ДТЗ обусловлены высокой пластичностью и резервной способностью, которые отражают последовательность развития динамических и органических перестроек.

3. Независимо от рассмотренных вариантов ДТЗ в ЩЖ развиваются стойкие паренхиматозные перестройки, характеризующие гиперпластические процессы тиреоидного эпителия и стромы в виде различной степени выраженности лимфоидной инфильтрации с образованием мелких лимфоидных фолликулов, дисконфлюации эпителия с образованием разного количества сосочковых выростов и тяжей.

4. Морфометрические показатели ЩЖ при ДТЗ имеют регионарные и половые особенности, что свидетельствует о гормональной обусловленности половых различий в репродуктивном возрасте.

Личный вклад диссертанта. Автор принимал личное участие в сборе исходных данных для проведения научного исследования, самостоятельно провёл сбор, обработку и анализ доступной литературы. Диссертант лично участвовал в апробации результатов исследования, в обработке и интерпретации данных, а также их статистического анализа. Теоретические, методологические и практические результаты исследования докладывались на международных, республиканских, региональных, межвузовских, вузовских научно-практических конференциях, проводившихся как в Республике Таджикистан, так и за её пределами в 2017-2020 гг. Диссертационная работа и автореферат подготовлены и написаны диссертантом самостоятельно, под руководством научного руководителя.

Апробация работы и информация о результатах её применения. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: научно-практических конференциях молодых учёных и студентов с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (2017, 2018, 2019 и 2020),

годовых научно-практических конференциях ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием (2018, 2019); региональной конференции «Инновация и актуальные вопросы неврологии» и 1-го съезда неврологов РТ (Душанбе, 2018), научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы судебной медицины» (Москва, 2018); заседании межкафедральной проблемной комиссии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» по теоретическим медицинским дисциплинам 12.02.2021, Протокол №2.

Публикации результатов диссертации. По материалам диссертационной работы опубликовано 14 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в реестр, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 131 странице компьютерного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, главы обзора литературы, главы с изложением материалов и методов исследования, четырех глав собственных результатов исследований, главы обсуждения полученных результатов, заключения и списка литературы. Список используемой литературы включает 186 источников, из них 129 отечественных и стран СНГ и 57 зарубежных авторов. Работа содержит 4 таблицы и 53 рисунка.

Глава 1. Обзор литературы. Современные аспекты морфологии щитовидной железы в норме и при диффузном токсическом зобе

1.1. Общая макро– и микроскопическая анатомия щитовидной железы

Одним из ведущих органов внутренней секреции, вырабатывающим йодсодержащие тиреоидные гормоны, является ЩЖ, которая принимает участие в метаболических реакциях и синтезе кальцитонина [125, 73, 127, 175, 179]. ЩЖ в процессе развития организма имеет сложный гистогенез [17, 36, 21, 94, 141, 175]. Так, по данным некоторых авторов [54, 87], ЩЖ человека покрыта соединительнотканной капсулой, толщина которой увеличивается от 1,3 мкм до 89,1 мкм (в среднем $75,0 \pm 5,0$ мкм), т.е. в 14 раз превышая минимальное значение у грызунов – 6,2 мкм.

По данным Д.В. Никишина (2010), Л.А. Удочкина (2010), Н.И. Ермаков и соавт. (2019), макроскопические параметры ЩЖ коррелируют с полом и возрастом, а именно, у мужчин масса ЩЖ во всех изученных возрастных периодах на 4,9-19,1% была больше, чем у женщин [65, 107, 77]. Максимальные её значения наблюдаются в 40-50 лет (30-40г), у женщин несколько больше, чем у мужчин, и иногда периодически увеличиваются (во время менструации).

Как считают некоторые авторы (И.И. Каган и соавт. (2007); Д.В. Никишин (2010); О.А. Васильева (2011), В.П. Волков (2014); Д.В. Баженов (2018)), масса ЩЖ у представителей обоего пола увеличивается, начиная с первого периода зрелого возраста до пожилого возраста на 22,7 и 19,7% соответственно, а в старческом возрасте этот показатель уменьшается на 17,4 и 2,9%, при этом не опускаясь до уровня первого периода зрелого возраста [43, 65, 17, 21, 8]. По мнению М.Р. Сапина, Д.Б. Никитюка (2000), этот феномен объясняется развивающимися инволютивными процессами в старческом возрасте [96].

Большинство исследователей установили, что масса железы у мужчин преобладала над таковой у женщин в пределах от 14,1 до 25,2% [6, 65, 94, 88, 161, 130]. Согласно исследованиям И.И. Каган и соавт. (2007); М.Б. Кугиева (2012); В.С. Паршин (2013), при компьютерной томографии размеры ЩЖ наблюдались в пределах от 10,1 до 22,0 см³ (в среднем $16,5 \pm 1,6$ см³) [43, 56, 72], а по данным

Э.А. Санджиева (2008), при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ у 230 пациентов в возрасте от 36 до 85 лет было выявлено, что объём ЩЖ во 2-м зрелом возрасте равен $8,1 \pm 0,3 \text{ см}^3$, в зрелом возрасте равен $9,1 \pm 0,3 \text{ см}^3$, в пожилом – $6,6 \pm 0,3 \text{ см}^3$, в старческом – $6,1 \pm 0,3 \text{ см}^3$ [92].

По результатам исследований Е.С. Каноплёва (2012); П.Н. Абрамова (2016); А.Х. Пилов (2016); А.К. Бердова (2017); В.И. Усенко (2018); Е.А. Болтнев и соавт. (2019), при изучении анатомических и гистологических особенностей ЩЖ у разных отрядов млекопитающих животных и человека установлено, что в ЩЖ с увеличением эволюционного возраста происходят существенные изменения [54, 1, 76, 10, 109, 105].

По данным М.Б. Кугиева (2012), антропометрия 288 здоровых людей обоего пола определила, что в возрастной группе у лиц юношеского и 1-го периода зрелого возраста корреляционная связь между параметрами ЩЖ и массой тела ($r=0,59$, $P<0,001$), а также фенотипами ($r=0,52$, $P<0,001$), свидетельствует о наличии конституциональных особенностей исследуемого органа [56].

Необходимо учитывать и наличие добавочных долей в ЩЖ у лиц обоего пола, которые могут иметь значительные размеры и определять общую массу органа. Частота встречаемости центральных долей выше, чем добавочных долей справа и слева (36,3; 33,3% и 23,0%) [65].

При анализе 76 томограмм Е.Е. Ростковой (2019) установлено, что наиболее встречаемыми формами ЩЖ у человека оказались округлая, овальная и бобовидная формы, они составили 90% наблюдений, а также отмечается выраженная асимметрия [88].

Были изучены и проанализированы параметры и формы долей тимуса и ЩЖ человека от 164 трупов взрослых людей обоего пола. Ермаковой Н.И. и др. (2019) был установлен половой диморфизм в сочетании форм тимуса и ЩЖ человека. Половые различия взаимного сочетания долей изучаемых органов выражаются в том, что у женщин типичное сочетание долей двух органов встречается чаще, чем у мужчин [77].

Широкое внедрение в клиническую практику компьютерной томографии и УЗИ, которые позволяют получить прижизненную информацию о строении и топографии внутренних органов, необходимо для проведения диагностического исследования с учетом индивидуальных и возрастных особенностей [43, 92, 56, 83, 48, 68, 137, 180].

Так, согласно данным И.И. Каган, И.Н. Фатеева, (2007), прижизненные компьютерные томограммы шеи 140 людей в возрасте от 20 до 75 лет без патологии ЩЖ позволили выявить значительную индивидуальную вариабельность, возрастные изменения и средние количественные параметры органа [43]. С возрастным развитием человека анатомическая структура ЩЖ меняется.

Исследователями установлены минимальные, максимальные и средние значения параметров правой боковой доли: высота ($47,3 \pm 2,5$ мм), поперечный размер ($16,5 \pm 1,9$ мм), переднезадний размер ($18,0 \pm 1,2$ мм), линейные размеры левой боковой доли: высота ($45,0 \pm 0,15$ мм), поперечный размер ($16,0 \pm 2,5$ мм), переднезадний размер ($16,0 \pm 0,7$ мм), поперечный размер перешейка ($19,0 \pm 1,3$ мм); переднезадний размер перешейка - $4,8 \pm 0,5$ мм. И.И. Каган, И.Н. Фатеев (2007) установили половые различия среднего значения площади среднеуровневых базовых томографических срезов [43]. Так, у мужчин эти показатели были значительно ниже ($p > 0,05$), чем у женщин ($5,0 \pm 0,3$ см² и $5,9 \pm 0,4$ см² соответственно).

Результатами исследования В.А. Забродина (2011), Н.И. Ермакова и соавт. (2019) определено, что симметрия долей ЩЖ по данным ширины и толщины встречается редко 7,3-11,0, 16,5% [36, 77]. Среднее значение коэффициентов асимметрии макропараметров ЩЖ человека - 6,5-31,2%.

Кахаров А.Н, Ибодова Г.Х (2016) обследовали 3664 женщины в возрасте 18-74 лет, которые обратились по поводу заболеваний ЩЖ после УЗИ [48]. Необходимо подчеркнуть, что точные размеры не только узлов, но и самой ткани ЩЖ, обнаруживаемых во время операции, нельзя установить с помощью УЗИ. Данную точку зрения поддерживают А.С. Жирнова и соавт. (2019), считая, что

трудности дооперационной верификации патологических процессов диктуют необходимость использования дополнительных методов диагностики [32].

Пол, возраст, особенности жизни человека, как правило, отражаются на гистогенезе ЩЖ [6, 44, 107, 65, 108, 22, 109, 176, 181, 183].

В данное время большое внимание исследователи уделяют строению ЩЖ, хорошо изученному у некоторых животных [33, 66, 102, 54, 5, 104, 22, 1, 45, 116, 31, 91, 9, 49, 128, 130] и человека [44, 107, 108, 94, 3, 69, 70, 32, 61, 184, 169, 142].

По утверждению Д.В. Никишина (2010), Л.А. Удочкина и соавт. (2010), (2012) [65, 107, 108], и ряда других исследователей [94, 69, 98], структурно-функциональной единицей ЩЖ считается тиреоидный фолликул, представляющий собой закрытый «мешок», выстланный одним слоем эпителия, заполненный коллоидом и оплетенный капиллярами. Исследования показали, что фолликулы вовсе не обособлены между собой. Они объединены в функциональные группы. Такие совокупности фолликул называют тиреодами, включающими около 20-50 фолликул. Практика показывает, что основное внимание большинства патанатомов обращено на фолликулы. В то время как клинический опыт заставляет акцент делать на тиреодах. Именно в этой структуре заключён характер таких локальных изменений, как образование узлов.

Так, Д.В. Никишин (2010) выявил разнонаправленные возрастные изменения среднего диаметра фолликул у мужчин и женщин, уменьшение этого параметра у мужчин на 13% и увеличение такового на 10,3% у женщин во всех полюсах, за исключением нижнего полюса правой доли, где диаметр уменьшается на 0,2% [65]. Отмечено, что диаметр фолликул ЩЖ у мужчин был больше диаметра фолликул в железах женщин на 4,4-17,7% во всех возрастных периодах, за исключением старческого возраста, где отмечалось обратное преобладание данного параметра на 0,4-5,8%. Некоторые авторы, в том числе О.В. Калмин с соавт. (2010), F. Magri et al. (2002), отмечают уменьшение среднего диаметра фолликул [44, 65], в противовес другие исследователи [36, 117] констатируют увеличение данного параметра.

Необходимо отметить, что, по данным авторов, средняя площадь фолликул у мужчин в первом и втором периодах зрелого возраста была больше таковой у женщин в среднем на 26,0%. В первом периоде зрелого возраста максимальные значения средней площади фолликул у мужчин отмечались в верхнем полюсе правой доли ($28292,72 \pm 6263,14$ мкм²), а минимальные - в перешейке ($18078,85 \pm 2303,51$ мкм²). У женщин наблюдалась обратная картина – максимальные значения в нижнем полюсе правой доли ($18267,35 \pm 2881,44$ мкм²), а минимальные – в верхнем полюсе правой доли ($11609,33 \pm 1285,81$ мкм²).

Обобщая многочисленные наблюдения, Э.А. Санджиев и соавт. (2016) представили средние параметры фолликул у лиц пожилого возраста – диаметр ($174,9 \pm 10,1$ мкм), средняя площадь – $16266,78 \pm 136,3$ мкм², а также площадь тиреоидного эпителия - $3724 \pm 86,8$ мкм² и высота эпителия – $8,1 \pm 0,7$ мкм [94].

Возрастные изменения высоты фолликулярного эпителия в ЩЖ у мужчин и женщин были следующими: увеличение данного параметра у мужчин от 2,2 до 6,3%; у женщин увеличение высоты тиреоцитов с первого периода зрелого возраста до пожилого на 22,3% и его резкое падение в старческом возрасте на 20,5%. Кроме того, авторы отметили, что высота фолликулярного эпителия в женской ЩЖ была выше, чем в мужских железах на протяжении всех периодов зрелого возраста и пожилого возраста, в старческом возрасте за счет резкого снижения высоты тиреоцитов имела меньшие значения по сравнению с высотой тиреоцитов в мужской щитовидной железе [65, 108].

В.А. Забродин и соавт (2011), которые провели сравнительный анализ параметров фолликул (диаметр и высота эпителия) человека и млекопитающих, обнаружили, что данные показатели в 20 раз выше у человека (148 ± 20 мкм, $5,8 \pm 1,2$ мкм) [36].

Результатами исследований многих авторов установлены и половые различия в размерах диаметра ядер тиреоцитов [108, 117, 161, 130]. Так, у мужчин в первом периоде зрелого возраста диаметр ядра имеет меньшие размеры по сравнению с соответствующим показателем у женщин. Увеличение диаметра ядер тиреоцитов в ЩЖ мужчин отмечалось с первого периода зрелого возраста до второго в

среднем на 16,9%. В женской ЩЖ данный параметр увеличивался до пожилого возраста на 13,7% и быстро уменьшался в старческом – на 18,8%, где имел меньшие значения по сравнению с диаметром ядра тиреоцитов ЩЖ мужчин.

Как указывает А.А. Удочкина (2012), Э.А. Санджиев и соавт. (2016), Р.М. Хайруллин и соавт (2015), А.А. Параскуп и соавт. (2018), в тиреологии для оценки степени функциональной активности определяется средний объем ядра тиреоцитов, который отражает синтетическую активность тиреоцитов, независимо от величины фолликулов [108, 94, 161, 40].

При изучении морфологии фолликулов ЩЖ было установлено, что они могут различаться не только по форме, но и по накоплению йода. Важное значение придается синтезу и выделению тиреотропных гормонов (ТТГ) в пределах полости фолликула [46, 108, 5, 50, 94, 73, 173, 149, 171, 150, 144].

Информационные показатели и микроморфометрии ЩЖ отрывочны и трудносравнимы, т.к. структура органа имеет морфологические особенности в различных биогеохимических регионах [17, 115, 23].

При изучении морфометрической характеристики ЩЖ представляет интерес изучение индекса Брауна [20, 58, 10, 49, 177].

Так, данный показатель у мужчин на протяжении первого и второго периодов зрелого возраста находился на одном уровне (исключение – верхний полюс левой доли), с дальнейшим его уменьшением в старческом возрасте с разной интенсивностью в отдельных частях ЩЖ в среднем на 22,2%. В ЩЖ женщин индекс Брауна характеризовался уменьшением с первого периода зрелого возраста (исключение – верхний полюс правой доли и нижний полюс левой) до пожилого возраста в среднем на 9,1%. В дальнейшем индекс увеличивался в старческом возрасте на 25,2%. Практически во всех возрастных периодах, за исключением старческого, индекс накопления коллоида у мужчин был больше такового у женщин.

В структурных компонентах ЩЖ у лиц обоего пола также были установлены возрастные и половые особенности. С возрастом у мужчин и у женщин происходило уменьшение количества коллоида на 19,4%; наиболее интенсивное

уменьшение отмечалось в нижних полюсах правой и левой долей. Стромально-сосудистый компонент, наоборот, увеличивался на 27,4%, также наиболее интенсивно в нижних полюсах. У мужчин с возрастом в большей части железы происходило увеличение фолликулярного и интерфолликулярного эпителия в среднем на 14,1%, а у женщин, наоборот, - уменьшение данных параметров в среднем на 14,8%.

Как отмечают некоторые авторы, и в их числе В.П. Волков (2015); Y. Fleury et al. (2001); O. Mete, et al. (2012); M. Winter, et al. (2015), интенсивность окрашивания коллоида характеризует плотность фолликулярного коллоида, а степень дисперсности коллоида – о характере физико-химических процессов, происходящих в фолликулах [22, 154, 167, 178].

Таким образом, Д.В. Никишин (2010), В.П. Волков (2015), А.Х. Пилов (2016), X. Teng et al. (2009) полагают, что крупные (диаметром более 150-200 мкм) фолликулы фактически являются главным образом накопителями избыточного количества йода и тирозина [65, 22, 76, 152].

Подводя итог вышеизложенному, можно констатировать различные мнения авторов о микроскопическом строении ЩЖ, которое зависит от возрастных изменений, климато-географических факторов и половых различий структуры ЩЖ.

Структурной единицей ЩЖ является тиреоидный фолликул. В настоящее время считается общепризнанным, что фолликул представляет собой замкнутый пузырёк, стенка которого образована однослойным эпителием; размеры фолликул подвержены значительным изменениям. Указания на необычную вариабельность и зависимость размеров фолликул у различных животных от состояния функциональной активности ЩЖ содержатся в работах многочисленных авторов [94, 95].

Не менее важным показателем функциональной деятельности ЩЖ является состояние тиреоидного эпителия, образующего стенки фолликул и островки интерфолликулярной ткани.

Известно, что по мере усиления функциональной активности высота клеток возрастает, они становятся призматическими. В свою очередь ослабление функциональной активности сопровождается уменьшением высоты фолликулярного эпителия, в крайних случаях, он резко уплощается.

Эпителиальные клетки могут выстилать фолликулы не только изнутри, но и находиться между ними в интерстициальной ткани, под названием межфолликулярных интерстициальных клеток. По мнению Э.А. Санджиева и соавт. (2018), Л.В. Полякова и соавт. (2018; 2019), эти клетки являются более молодыми железистыми структурами, из которых со временем развиваются фолликулы [95, 78, 79]. По данным Л.В. Полякова и соавт. (2018), установлено, что восстановление тиреоидной паренхимы идёт двумя путями: за счет интра- и экстрафолликулярного эпителия с образованием дочерних фолликул [78].

Исследуя богатейший экспериментальный материал, Д.В. Никишин (2010); Р.М. Хайруллин и соавт. (2015), Э.А. Санджиев и соавт. (2016) установили, что интерфолликулярные клетки, будучи источником новообразования фолликул, сами представляют лишь модификацию единой основной формы, а отнюдь не самостоятельную форму. По мнению авторов, группы таких клеточных скоплений, изолированных в качестве островковых, в полной мере сохраняют своё специфическое качество – способность к синтезу коллоида [65, 117, 94].

Д.В. Никишиным (2010), Э.А. Санджиевым и др. (2016) было обнаружено, что интерфолликулярные клетки наблюдаются преимущественно в местах размещения маленьких фолликул; в железах крупного строения они являются большой редкостью [65, 94]. Ряд учёных описал два типа интерфолликулярных клеток ЩЖ: светлые и зернистые. Светлые клетки больше, чем темные, участвуют в образовании фолликулов [165].

Хайруллиным Р.М. и соавт. (2015), А.Х. Пиловым (2016) было установлено, что при разрастании имплантированной ткани ЩЖ основным источником фолликул являются интерфолликулярные островки эпителиальных клеток. Исследуя процесс деления клеток в ЩЖ, авторы показали, что уровень

митотической активности более высок в интерфолликулярном эпителии, по сравнению с фолликулярным [117, 76].

Таким образом, по мнению некоторых авторов, интерфолликулярные островки эпителиальных клеток являются «камбиальными участками тиреоидной паренхимы» [107]. Однако Э. А. Санджиев и соавт. (2016), Л.В. Полякова и соавт. (2018), Y. Fleury (2001), F. Magri et al. (2012) и мн. др. считают, что образование желёзистых пузырьков происходит главным образом путём деления сформированных фолликул или дифференцировки клеточных тканей [94, 78, 154, 165].

При гистологическом изучении ЩЖ наблюдалось сдувание эпителиальных клеток фолликул [1], интенсивную десквамацию фолликулярного эпителия рассматривают как проявление физиологической регенерации органа.

В зависимости от формы фолликулярных клеток в ЩЖ меняется содержание РНК, характеризующей функциональную деятельность органа. Особенности содержания РНК в клетках с изменением функционального состояния описаны большим количеством авторов [58, 40, 109, 141, 146], которые отмечают, что в ядрах клеток фолликулярного и интерфолликулярного эпителия ЩЖ при повышении её функции органа наблюдается увеличение содержания РНК и ДНК.

Таким образом, структура ЩЖ является довольно лабильной. В ней постоянно происходит непрекращающееся формирование новых фолликул, которые в зависимости от функционального состояния органа оказываются выстланными эпителиальными клетками различной величины и формы.

Известно, что состояние микрокровообращения в ЩЖ прямо связано с её функциональной активностью [99, 26, 121, 3, 69,95, 98, 110].

Многочисленны и зачастую противоречивы данные об органоспецифичности капилляров фолликул ЩЖ. Большинство авторов считают, что капилляр ЩЖ млекопитающих и человека имеет общий план строения. В связи с этим мы сочли возможным привести необходимые краткие сведения, касающиеся анатомии капиллярных сетей ЩЖ человека.

Гусейнов Т.С. и соавт. (2016), В.Б. Шадлинский и соавт. (2016); W.T. Shen et al. (2005) распределили сосудистую систему ЩЖ соответственно структурам, и капилляры находятся в тесной связи со стенкой фолликул [26, 121, 183]. Приведённый характер описания сосудов базируется на признании долики структурной единицей железы. Эти авторы считали, что каждая доляка железы состоит из десятков фолликул и кровоснабжается собственной артериолой, капилляры которой образуют фолликулярную сеть. Наряду с этим, W.T. Shen et al. (2005), основываясь на собственных исследованиях, отрицал существование богатой сосудистой сети вокруг фолликул [183].

В последние годы ряд авторов (Э.А. Санджиев с соавт, (2018) и др.) высказывает мнение о том, что анатомической структурой щитовидной железы на тканевом уровне является не отдельный фолликул, а так называемая «сосудисто-функциональная единица», объединяющая несколько фолликул, имеющих автономную систему кровообращения, обеспеченную регулирующими кровотоки «запирательными» приспособлениями [95].

Как показывают В.Э. Александрова с соавт. (2017), А.Е. Siperstein et al. (2002), между эпителием и гемокапиллярами, которые являются главными элементами железа, существует тесная топографическая связь [3, 173].

В работе авторов подробно перечислены как источники кровоснабжения, так и описана внутрижелезистая анатомия сосудов. Согласно данным автора, капилляры располагаются в тонких перегородках соединительной ткани, образуя при этом густую капиллярную сеть вокруг отдельных фолликул.

Сложные превращения, претерпеваемые фолликулярным эпителием, по мере изменения функции, накладывают отпечаток не только на характер стромы, но и на анатомию органного сосудистого русла. Специфическая гормональная деятельность, обязательное участие в обменных процессах обусловили, в частности, значительное, соотносительно с другими – не эндокринными – органами, кровоснабжение этой железы.

По данным Т.С. Гусейнова и соавт. (2016), Э.А. Оджухвердизаде (2018), М.У. Усмонова (2020), в зоне развилок артерий ЩЖ образуется адаптационно-

структурная система, управляющая расстроенной гемодинамикой в соответствующих кровеносных бассейнах, куда входят мышечно-эластические жомы, косо продольная адвентициальная и интимальная мускулатура, полиповидные подужки, мышечные манжетки артериол и прекапиллярные сфинктеры [26, 69, 110].

По данным В.И. Козлова (2012); Э.А. Санджиева (2012; 2018); И.В. Смелова и соавт. (2018), состояние микроциркуляторного русла коррелирует с возрастом пациентов [52, 93, 95, 98]. Так, у 133 человек разной возрастной категории, людей зрелого, пожилого и старческого возраста, без клинических признаков тиреоидной патологии с возрастом снижались функции механизмов модуляции тканевого кровотока, относительная площадь сечения сосудов микроциркуляторного русла в микрососудах, и наоборот, реологический фактор с возрастом увеличивается на 16%.

Как указывают М.В. Сметанина (2012), С.М. Рустамова и соавт. (2016), В.Э. Александрова с соавт. (2017), внутриорганный сосудистый аппарат - капилляры ЩЖ, выступает не только как источник кровоснабжения гистотопографических связей, но как функциональная особенность тиреоцитов, в которых постоянно осуществляется транспортный поток в двух направлениях, то есть обеспечивается фильтрация веществ из крови к клеткам железы и наоборот [99, 89, 3].

Таким образом, из приведенных данных научной литературы, разные аспекты морфологии этого органа представлены многими учеными, однако проблемы индивидуальной изменчивости сосудистого русла ЩЖ изучены недостаточно, в особенности относительно гистотопографии архитектуры гемокапилляров с элементами эпителия, фолликул, и мнения различных авторов по этому вопросу достаточно противоречивы.

Весьма разноречивы взгляды авторов относительно сосудисто-паренхиматозных взаимоотношений, и окружают ли капилляры группы фолликул или лишь отдельные желёзистые дольки.

1.2. Функциональная морфология щитовидной железы при диффузном токсическом зобе

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейса, Базедова болезнь, болезнь Парри) – аутоиммунное заболевание, обусловленное избыточной секрецией тиреоидных гормонов и диффузным увеличением ткани ЩЖ различной степени, которое приводит к тиреотоксикозу [18, 38, 111, 112, 124, 29, 113, 75, 85, 101, 119, 127, 133, 170, 166, 186]. Заболевание встречается в 8 раз чаще у женщин, чем у мужчин. Наиболее часто заболевание возникает в соотношении 8:1, в возрасте 30-55 лет [34, 67, 121, 64, 157]. Авторы утверждают, что признаки ДТЗ в большинстве случаев обнаружены у женщин второго периода зрелого возраста.

По данным клиники Майо (США), заболеваемость ДТЗ составляет у женщин 36,8 случая, а у мужчин 8,3 случая на 100 тыс. населения в год [157]. При этом соотношение между заболевшими женщинами и мужчинами в разных регионах колеблется от 4:1 до 10:1 [157].

Заболевание развивается у лиц с генетической предрасположенностью [41, 27, 155, 153, 171, 135]. О наследственном характере заболевания свидетельствует изучение системы HLA. Чаще диффузный токсический зоб сочетается с носительством аллелей HLAB8, DR3 или их сочетанием. При наследовании дефектного гена наблюдаются изменения в иммунной системе, характеризующиеся уменьшением числа Т-супрессоров [171, 168, 172]. При этом срабатывает эффект «иммунологической бури», где собственные лимфоциты разрушают ткань ЩЖ. Эти лимфоциты действуют на железу либо непосредственно, либо через В-лимфоциты, продуцирующие антитела. Указанием на аутоиммунную природу генеза ДТЗ является выявление лимфоцитарных инфильтратов в строме железы [63, 12, 62, 162, 146]. Развитие аутоиммунного процесса приводит к появлению разнообразных антител к ряду аутоантител. Наиболее значимыми из них являются антитела к рецептору тиреотропного гормона, которые обладают уникальной способностью стимулировать функцию ЩЖ, вызывают гипертиреоз, имитируя связывание ТТГ с рецепторами. Их стали называть тиреостимулирующими иммуноглобулинами. В активной фазе

заболевания тиреостимулирующие иммуноглобулины определяются у 90% больных диффузным токсическим зобом. Поэтому рекомендуют определять концентрацию ТТГ у всех женщин старше 50 лет, т.к. у них высока частота скрытой формы заболевания [126, 67, 55, 100, 60, 64, 42, 131]. Провоцирующими факторами развития заболевания могут быть психические травмы, хронический стресс [102, 174]. При постановке ДТЗ (болезнь Грейса) помогает выявление высоких концентраций свободных тироксин (T_4) и трийодтиронина (T_3) [62, 158, 144].

Следует отметить также, что у пациентов с ДТЗ поражается не только сердечно-сосудистая система [25, 147], но и существует вероятность возникновения рака ЩЖ в три раза больше [2, 156, 160, 182] и между заболеваниями имеется отчетливая связь [16, 28, 86, 148, 185, 178, 151].

Однако есть в последние годы серьёзные функциональные исследования этого органа, показывающие, что ДТЗ протекает по-разному у людей разных национальностей и проживающих в разнородных географических и экологических условиях. Также данные были получены у жителей России, Азербайджана и Грузии, Таджикистана и Саудовской Аравии [34, 120, 67, 24, 117, 75].

Таким образом, диффузный токсический зоб следует считать как органоспецифическое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся избыточной продукцией тиреоидных гормонов увеличенной ЩЖ с последующим нарушением функционального состояния органов и систем, в первую очередь эндокринной, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы и зрения [80, 11, 7, 57, 158, 163, 172].

В последние годы в РФ отмечается неуклонный рост заболеваемости ДТЗ, который занимает от 23,3% до 70% от общего числа эндокринных заболеваний [30, 47, 81, 67, 84].

Большой вклад в изучение клиники, эпидемиологии и лечения различных видов зоба внесен отечественными клиницистами, такими как [90, 103, 30, 47, 123, 4, 37, 67, 48]. Патоморфология ЩЖ в РФ была изучена [51, 59]. Эти ученые

установили особенности клиники, лечения и частично морфологии органа, характерные для каждого эндемического очага и общие закономерности для эндемического и диффузного токсического зоба.

Особое внимание уделено выяснению степени зрелости ткани ЩЖ. Эта классификация получила довольно широкое практическое применение. Ш.Ю. Юсупова и др. (2012) указывают на преобладание зрелых форм ДТЗ, имеющих макро-и микрофолликулярное строение зоба, при этом могут быть ярко выражены дегенеративные изменения [84].

По данным А.А. Савченко (2016), А.В. Пашенцева (2017), микроскопически при токсическом диффузно-коллоидном зобе выявлялись крупные или среднего размера фолликулы неправильной формы от множества сосочковых выростов в полости фолликул [50, 57]. Снаружи сосочки покрыты высоким цилиндрическим эпителием. Протоплазма тиреоидных клеток нежнозернистая, оксифильная, ядро овальное или круглое с выраженной сетью хроматина, расположено базально. Коллоид разнообразен. Одни фолликулы он заполняет целиком, в других – вакуолизирован, а в третьих – лишь в виде тонкой, едва заметной сеточки; часть фолликул кажется пустой. Среди цилиндрических тиреоидных клеток, выстилающих сосочки, встречаются очень крупные клетки с гомогенной оксифильной протоплазмой и крупным ядром.

Как указывает Р.М. Хайруллина (2015), для ДТЗ характерны: кубическая форма клеток (45,8%) с округлым ядром (52,1%), редко встречающаяся интрафолликулярная пролиферация эпителия и (83,3%) частая краевая вакуолизация [117].

Изложенное показывает, что особенности структуры зобно измененной ЩЖ во многом зависят от сложных функционально–морфологических, пока еще мало изученных закономерностей, формирование которых определяется в прямом приспособлении организма к многообразным условиям среды.

Таким образом, исследователи не могли установить параллелизма между клинической картиной токсического зоба и морфологическими данными.

По мнению большинства исследователей, таких как [14, 15, 71, 121, 63, 149, 162, 185], наиболее характерными морфологическими признаками ДТЗ являются гиперпластические процессы тиреоидного эпителия с образованием сандерсоновских подушечек и других структур, лимфоидная инфильтрация стромы, формирование мелких лимфоидных фолликул.

При гистологическом исследовании тиреоидной ткани больных аутоиммунным тиреотоксикозом Бронштейн М.Э. (1999) выделил 3 основных варианта: первый характеризуется усиленной пролиферацией тиреоидного эпителия, преимущественно с образованием разного количества сосочковых выростов в фолликулы, что придаёт им звёздчатый вид. Характерной особенностью этих желез является выраженная в различной степени лимфоидная инфильтрация стромы.

Второй вариант, или так называемый паренхиматозный тип строения железы, встречается преимущественно у лиц молодого возраста (до 25 лет).

Третий вариант строения ЩЖ у больных с так называемым коллоидным пролиферирующим зобом, который в отличие от эндемического коллоидного зоба характеризуется усиленной пролиферацией тиреоидного эпителия с образованием либо сандерсоновских подушечек, либо сосочковых выростов, либо тех и других структур. В строме часто (примерно в 50% случаев) встречается выраженная в различной степени лимфоидная инфильтрация. В таких железах практически никогда не встречаются деструктивные изменения, столь характерные для эндемического коллоидного зоба.

Таким образом, результаты исследований М.Э. Бронштейна (1999) свидетельствуют, что и ДТЗ, и хронический аутоиммунный тиреодит или тиреодит Хашимото – неоднородные в морфологическом отношении формы патологии [14].

Лимфоидная инфильтрация ЩЖ является классическим морфологическим признаком ДТЗ [15, 129, 24, 71, 121, 162, 185], до некоторой степени объединяющим это заболевание с лимфоцитарным тиреодитом. Её наличие указывает на вовлечение иммунной системы в патологический процесс. Примерно

такие же данные, особенно в отношении выраженной лимфоидной инфильтрации ЩЖ, приведены в работе [132]. Однако авторы работы сообщают о более высоком проценте обнаружения выраженной лимфоидной инфильтрации ЩЖ при ДТЗ, что обусловлено, вероятно, использованием менее жестких критериев оценки лимфоидной инфильтрации. ДТЗ без лимфоидной инфильтрации ЩЖ несколько чаще наблюдался у лиц наиболее молодого возраста ($P < 0,01$), но длительность заболевания у этих больных не отличалась от таковой у больных с лимфоидной инфильтрацией ЩЖ.

По мнению В.Б. Шадлинского и др. (2014), лимфоидная инфильтрация представлена формированием типичных лимфоидных фолликул различного размера со светлыми центрами и четкой мантийной зоной [71]. Лимфоидные элементы иногда располагаются в стенке фолликулы, сдавливают фолликулярные клетки, разрушают их базальную мембрану. Лимфоплазмочитарная инфильтрация также наблюдается при узловом зобе с соответствующими изменениями тиреоидного эпителия, чаще локализуется в ткани, окружающей узлы, которая носит в основном очаговый характер в отличие от лимфоплазмочитарной инфильтрации при ДТЗ [133].

Нуров З.М. (2012) при морфологическом исследовании 134 удалённых тканей ЩЖ получил следующие результаты: диффузно-токсический зоб констатирован в 111 (83%) случаях; диффузно-токсический зоб с очаговой лимфоидной инфильтрацией стромы – в 14 (11%) случаях [67]. При этом автор подробно не даёт гистоструктуру нефолликулярных элементов и степень выраженности лимфоидной инфильтрации ЩЖ [67].

Kanaly G.J. (2010) по результатам гистологического исследования ряда больных ДТЗ выявил связь между результатами гистологического исследования и функциональным состоянием ЩЖ, показав, что частота гипертиреоза связана с наличием гиперплазии эпителия [162].

Проводя комплексный анализ морфологических параметров ЩЖ при различных формах тиреоидной патологии [71, 117, 45] методами математического модулирования морфологических показателей железы, выявили важность

полуколичественных параметров тиреоидной структуры. Эти показатели необходимо учитывать в диагностике случаев патологии ЩЖ.

При этом авторы [Р.М. Хайруллин с соавт. (2015), В.В. Кулаева с соавт. (2016), А.К. Бердова (2017), М.М. Бакуев (2019)] использовали только морфометрические показатели ЩЖ, что затрудняет проведение адекватной дифференциальной диагностики патологии органа [117, 58, 10, 70].

Несмотря на проведённые многочисленные исследования до сих пор отсутствуют данные по сосудисто-стромальным особенностям гистологических вариантов зоба, которые необходимы для определения тактики оперативного вмешательства и биопотенциала роста патологии ЩЖ [24, 71].

Исследуя микропрепараты ЩЖ, А.Х. Коде и соавт. (2019) при разработке модели диффузного токсического зоба в эксперименте у самцов крыс обнаружили признаки умеренной деградации общей архитектоники железы и дезорганизации структуры её фолликул, между фолликулами видны признаки умеренной воспалительной клеточной инфильтрации [82]. Сосуды, расположенные в пространствах между фолликулами, видны слабо, в их просвете содержится мало эритроцитов.

Имеющиеся противоречия во взглядах на анатомию капиллярных структур ЩЖ, по-видимому, объясняются большой изменчивостью структуры этого органа, чётко реагирующей на различные функциональные состояния. Козлов В.И. (2012) отмечал, что капилляры являются частью органа и образуют единый функциональный комплекс с окружающими их тканевыми элементами [53]. Поэтому изучение состояния кровотока в капиллярах и структуре чрезвычайно важно в практическом отношении для раскрытия патогенетических механизмов различных функциональных и патогенетических изменений, происходящих в органах, это касается ЩЖ.

Вместе с тем в работах, позволяющих оценить общие закономерности изучения микроскопического строения ЩЖ у взрослых людей, ощущается явный дефицит информации с учётом пола и возраста и при ДТЗ.

Как полагает большинство исследователей [А.Ю. Бабенко, И.С. Кулабухова и соавт. (2013), В.Б. Шадлинский и соавт. (2016), W. T. Shen et al. (2005)], особенно резкие изменения происходят в кровеносной системе ЩЖ при базедовой болезни и некоторых формах зоба, когда наблюдаются разнообразные дистрофические, атрофические и гиперпластические изменения [7, 57, 121].

По данным В.Б. Шадлинского с соавт. (2016), при ДТЗ кровеносные сосуды расширены и полнокровны [121]. А также наблюдается эритростаз, эритродиapedез. По данным авторов, при ДТЗ в различных формах активности ЩЖ установлена своеобразность взаимоотношений с изменением сосудисто-стромального комплекса ЩЖ [121].

Щитовидная железа у женщин наиболее восприимчива к любым эндо- и экзогенным факторам. Йододифецитные заболевания в женском организме могут сопровождаться нарушениями репродуктивной функции. Известно, что многие факторы окружающей среды (в том числе йоддефицит) в экологически неблагоприятных регионах способствуют ухудшению функциональной активности ЩЖ и в силу этого оказывают зобогенный эффект.

Мы в доступной нам литературе нашли единичные случаи изучения параметров ЩЖ при беременности. Беременность – один из критических периодов онтогенеза, в котором ЩЖ, как регулятор основного обмена, перестраивает свой структурно-функциональный статус. По данным Ю.С. Ловкова и соавт. (2017), А.А. Параскуп и соавт. (2018), S.L. Andersen et al. (2016), проведённый анализ динамики исследуемого оценочного параметра ЩЖ отражает адаптацию тиреоидной паренхимы к повышению функциональной нагрузки на ранних сроках беременности [60, 40, 131].

По данным М.М. Бакуева и соавт. (2019), морфометрические показатели ЩЖ при ДТЗ характеризуются увеличением высоты и относительного объёма фолликулярных тиреоцитов на 20%. Соответственно этому уменьшается концентрация коллоида до 80% [70].

В исследованиях, проведённых среди девочек и женщин детородного возраста, при диффузном нетоксическом зобе у беременных и в послеродовом

периоде у женщин с ДТЗ отмечено влияние патологии ЩЖ на нарушения функции репродуктивной системы и стойкое повышение концентрации T_4 и антител к рецептору ТТГ [90, 126, 100, 64]. Согласно исследованиям К.Н. Ивановой и соавт. (2013), С.А. Шурпяк и соавт. (2018), К.А. Сучек и соавт. (2020), Е. Calvar. et al. (2015), степень выраженности нарушений репродуктивной системы прямо пропорциональна тяжести йодной недостаточности [39, 122, 106, 143].

По данным В.И. Усенко с соавт. (2018), в период гона - происходит повышение в ЩЖ активности фолликулогенеза, увеличение высоты тиреоцитов, объёма ядра в клетках и ядерно-цитоплазматических отношений [109]. В паренхиме отмечалась активная пролиферация тиреоцитов, а внутри полости фолликул выявлялся коллоид низкой плотности.

В доступной нам литературе имеются единичные сведения об описании особенности клинического течения, патологии ЩЖ при ДТЗ у мужчин [19, 75], что характеризуется тяжёлым и агрессивным течением с выраженной диффузной гиперплазией ЩЖ по сравнению с женщинами.

Из приведённого обзора литературы можно сделать заключение, что, несмотря на многочисленность работ, касающихся ЩЖ, и в настоящее время при ДТЗ имеется ряд неясных вопросов, в частности:

1. Отсутствие чётких и достоверных данных об особенностях структурной организации нормативных и микроскопических проявлений и данных по возрасту и полу ЩЖ, имеются характерные региональные особенности микроструктуры.
2. Отсутствие характера качественных и количественных перестроек сосуристо-паренхиматозных элементов ЩЖ при ДТЗ.
3. Остались неизученными микроскопические и морфометрические показатели компонентов фолликул ЩЖ при ДТЗ с учётом регионарной, возрастной и половой изменчивости.
4. Не описаны особенности микро топографических взаимоотношений фолликул железы с окружающими структурными элементами.

В связи с вышеизложенным и в соответствии с тематикой научных исследований кафедры анатомии человека и латинской медицинской терминологии им. Я.А. Рахимова ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» по изучению функциональной морфологии внутренних органов в норме и патологии нами было предпринято настоящее исследование.

Можно считать, что изучение патоморфологии ЩЖ в норме и при ДТЗ внесёт определённый вклад как в понимание вопросов морфологии органа, так и в диагностические критерии ДТЗ, особенности течения патологических процессов ЩЖ человека.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Общая характеристика материала

Данное диссертационное исследование проведено впервые в Республике Таджикистан, направлено на комплексное изучение морфологических, патоморфологических и морфометрических характеристик структуры ЩЖ в норме и при ДТЗ у человека, на базе кафедры анатомии человека и латинской медицинской терминологии им. Я.А. Рахимова и Центральной научно-исследовательской лаборатории ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» в период 2015-2019 годов.

Дизайн исследования

Нами исследованы щитовидные железы 104 больных диффузным токсическим зобом, из них 22 (21,2%) мужчины и 82 (78,8%) женщины, которые были оперированы в Городском центре здоровья (ГЦЗ) №1 и Городской клинической больнице (ГКБ) №5 на базе кафедр общей хирургии № 1 и №2 ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (таблица 2.1).

Контрольную группу составили 26 щитовидных желез умерших людей (12 мужчин, 14 женщин). Причинами смерти являлись: острая сердечно-сосудистая недостаточность – 12 случаев с различными несовместимыми с жизнью травмами – 14 наблюдений. В набранный фактический материал не включались случаи с хроническими воспалительными заболеваниями щитовидной железы, иммунодефицитным состоянием и травмами области шеи. Причины смерти установлены на основании заключения судебно-медицинской экспертизы и патолого-анатомического исследования. Изъятие щитовидной железы из трупа и изучение её функций осуществлялось не позднее 15 часов после смерти, что связано с ранними аутолитическими изменениями в структуре органа.

Основную массу больных составляли лица женского пола (78,8%) (таблица. 2.1). Исходя из этого, мы изучали морфофункциональные особенности ЩЖ мужского и женского пола в отдельности. По характеру течения болезни материал

распределился следующим образом: 1-5 лет – 56%, 5-10 лет – 26%, 10-15 лет – 18%. Наследственное предрасположение выявилось у 35% обследованных.

Таблица 2.1. - Распределение фактического материала по возрасту и полу при исследовании щитовидной железы в норме и при диффузном токсическом зобе

Возраст	Контрольная группа (без патологии)		Исследуемая группа (с ДТЗ)	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
2-й период зрелого возраста (36-60 лет-м., 36-55лет-ж.)	12	14	22	82
Всего:	12(46,2%)	14(53,8%)	22(21,2%)	82 (78,8%)
Итого:	26		104	

Примечание: м – мужской пол, ж – женский пол.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Морфологические методы

Для изучения характера распределения внутриорганных кровеносных сосудов ЩЖ ее соединительно-тканной капсулы в норме и ДТЗ применяли разнообразные методы исследования сосудов. Кровеносные сосуды железы и её капсулы инъецировали водным раствором чёрной туши, 3-5% раствором подкрашенной туши желатино - массой Герота, красителями, которыми служили тонко-тёртые масляные краски в тубиках, непосредственно через парные верхние и нижние щитовидные артерии. После наливки сосудов ЩЖ препараты фиксировались предварительно в 2-3%-ном растворе кислого формалина в течение 2-3 дней, а затем окончательно в 8-10% растворе кислого формалина в течение 7-10 дней и более. Тотально инъецированные препараты ЩЖ после фиксации подвергли тонкой препаровке и расслоению для просветления. Просветление препаратов проводили по методу Шпальтегольца-Жданова. Часть препаратов просветляли в растворе спирт-глицерина. Далее препараты подсушивали с последующим просветлением их в метилсалициловой кислоте в

течение 3-6 суток, затем все срезы опускали в карбол–ксилол и в конце опыта заключали в бальзам.

Ход анатомического исследования заключался в том, что ЩЖ освобождали от соединительной и жировой ткани, из средней части каждой доли железы вырезали поперёк участок и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обрабатывали общегистологическими методами с последующей заливкой в парафин, готовили продольно и поперечно ориентированные срезы (не менее 10-12 срезов толщиной 7-10 мкм).

С помощью полуавтоматического микротомы МЗП–01техно гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону.

2.2.2. Морфометрические методы исследования

Как известно, количественные методы исследования микроструктур, позволяющие существенно усилить обоснованность выводов и заключений морфологических исследований, нашли широкое применение в самых различных сферах клинической и экспериментальной медицины. Морфометрические методы широко применяются при исследовании различных эндокринных органов, в том числе при изучении щитовидной железы [20, 58, 10, 49, 177]. В обзорных работах данных авторов систематизированы основные приёмы морфометрического исследования ЩЖ и проанализирован биологический смысл их изменений [20, 58]. Нами, в соответствии с рекомендациями данных авторов, для изучения морфофункционального состояния железы были использованы такие классические показатели, как средний диаметр фолликул, площадь, занимаемая фолликулами, средняя высота тиреоидного эпителия, которые, как отмечено авторами, «очень тесно связаны с важнейшими биохимическими процессами в ЩЖ и являются, по существу, их морфологическими выражениями».

Общепризнано, что уменьшение диаметра фолликул и увеличение двух других показателей свидетельствует об усилении функции органа, а их противоположные изменения характеризуют обратные изменения активности железы, т.к. увеличение высоты эпителия и объёма ядер тиреоцитов является

проявлениями их гипертрофии и гиперплазии, а уменьшение диаметра фолликул создает, вероятно, лучшие условия для её резорбции.

Функциональное состояние ЩЖ по морфологическим признакам оценивалось по индексу Брауна, оцениваемая по отношению к диаметру фолликула к высоте тиреоидного (фолликулярного) эпителия [13]. Нами были получены усредненные данные путем вычисления « $M+m$ » в результате многочисленных измерений как величины фолликул, средней высоты эпителия фолликулярных тиреоцитов, так и индекса накопления коллоида. Морфометрические исследования структуры ЩЖ у каждого человека проводили в 10 полях зрения микроскопа. Количество измерений в каждом параметре ЩЖ составляло 79. Измеряли среднюю площадь фолликул у мужчин и женщин в различных зонах ЩЖ в норме и при ДТЗ. Для этого использовали окулярные сетки, состоящие из 256 квадратиков, площадью 400 мкм² каждый. Изменения тонуса артериальных сосудов оценивали по индексу Керногана, как отношение толщины мышечной оболочки (h) к радиусу просвета сосуда ($R_{пр}$).

Изучение окрашенных микропрепаратов проводили под бинокулярными микроскопами «МБИ-6», «МБИ-15» и «МБС-1» (стереоскопический микроскоп).

Для оценки результатов морфологических и патоморфологических исследований использовали систему компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящую из светооптического микроскопа. Микропрепараты изучали под микроскопом Olympus CX 21 при разных увеличениях камерой Digital Microscope Camera Specification MC-DO 48 U (E).

2.2.3. Статистические методы

В работе была проверена правильность сбора материала, произведены его математическая шифровка и типологическая группировка. Статистический анализ полученных данных проведён методами вариационной статистики с помощью программы «Statistica 6,0» с подсчётом средних величин и ошибкой средней ($M\pm m$).

Дисперсионный анализ для сравнения нескольких выборок, а для парного сравнения независимых выборок проводился U-критерием Манна–Уитни. Нулевая гипотеза отвергалась при $P < 0,05$.

Глава 3. Результаты собственных исследований

3.1. Морфологическая характеристика щитовидной железы человека в норме

Методами анатомического препарирования и гистологических срезов от 26 практически здоровых лиц второго периода зрелого возраста обоего пола, погибших в результате несчастных случаев (травмы, несовместимые с жизнью), изучены целостное представление о макро– и микроскопических параметрах стромно-сосудистой организации и структурные особенности фолликулярных образований ЩЖ в норме.

Изучены вопросы морфологии ЩЖ, принимающей активное участие в метаболических реакциях и компенсаторно-приспособительных процессах организма, и констатировано возрастание эндокринной патологии во многих странах мира и, в частности, в РТ.

Исследован вопрос физиологии ЩЖ - как железы внутренней секреции, хранящей йод и продуцирующей йодсодержащие гормоны Т3 и Т4, участвующие во многих физиологических процессах.

В ходе макропрепарирования ЩЖ нами было выявлено, что поверхность железы гладкая, на её задней поверхности располагается 3-4 околотитовидных желез, но число их непостоянно и расположено несимметрично. Орган имеет средние линейные размеры: длина 7-10 см, ширина 3-6 см и толщина 1,5-3 см, вес 25-35г. Масса составляет 0,03% - 0,04% общей массы тела. Объём ЩЖ у мужского пола колебался от 25 до 35см³, средняя взвешенная составила 27,1±1,1г. Объём и вес железы у женщин относительно меньше (20 - 30см³), в зависимости от веса (кг).

Строма ЩЖ снаружи представлена соединительно-тканной собственной капсулой, которая представляет собой соединительно-тканное образование (оболочка), играющее немаловажную роль в фиксации органа и патологических процессах. Соединительно-тканная оболочка ЩЖ имеет общие закономерности строения, тесно связана в своём развитии с органом и его фаціальным

влажалищем сосудистых пучков. Капсула ЩЖ формируется преимущественно за счёт извитых коллагеновых волокон, concentрически охватывающих сосуды. Характерной особенностью капсулы ЩЖ является обилие связей их с окружающими образованиями. Это обеспечивает надёжную фиксацию сосудов и ЩЖ. Учитывая, что ЩЖ не спаяна с капсулой, определяют тактику хирургического вмешательства.

Представление о топографии ЩЖ позволяет интерпретировать возникающие изменения соседних органов при диффузном увеличении органа. По результатам нашего исследования, от внутренней поверхности соединительно-тканной капсулы ЩЖ ответвляются соединительно-тканные пучки, или трабекулы, которые проникают в толщу паренхимы органа и, соединяясь с внутренним каркасом ЩЖ, образуют соединительно-тканый остов железы (рисунок 3.1), как междольковые, междольковые, межфолликулярные и паравазальные, где расположены кровеносные сосуды, лимфатические сосуды и нервные волокна.

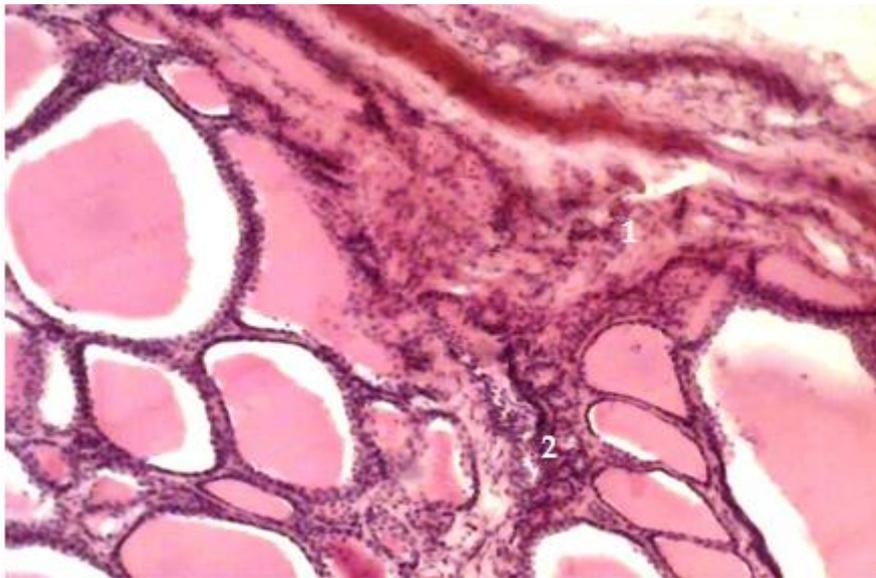


Рисунок 3.1. - Переход соединительно-тканых пучков капсулы ЩЖ (1) в толщу паренхимы органа (2). Гистологический срез. Окраска гематоксилин – эозином. Ув. 120.

Изученный нами материал обнаружил множество сосудистых анастомозов между порядковыми артериями соединительно-тканых оболочек железы с кровеносными сосудами самого органа.

Внутриорганные кровеносные сосуды капсулы ЩЖ образовывали до 3-4 порядков ветвления и имели магистральный или рассыпной тип деления. От артерии 1-го порядка (диаметром 70-120 мкм) отходили последовательно ветви 2-го порядка (диаметром 40-50 мкм), отделяли от себя ветви 3-го порядка диаметром 35-45 мкм; от последних отходили артерии 4-го порядка, в основном артериолы диаметром 25-30 мкм. Контуры порядковых артерий были ровными или слегка извилистыми.

В толще капсулы ЩЖ порядковые артерии и артериолы, сопровождающиеся парными и непарными венами – спутницами, анастомозируя между собой, формировали первичную мелкопетлистую сеть. Артериолы и прекапилляры с ровными контурами имели слегка извитый ход, диаметр артериол варьировал от 15 до 22 мкм (в среднем $17,1 \pm 0,22$), а прекапилляров от 10-13 мкм (в среднем $11,2 \pm 0,14$).

В стенках артериол ядра гладкомышечных клеток располагались в один ряд в виде спирали. От прекапилляров постепенно по рассыпному и магистральному типу отходили капилляры, которые по морфологическому и функциональному принципу различали функционирующие, плазматические и резервные.

На протяжении капилляров их можно было дифференцировать на артериальные и венозные отделы. За счет последовательного слияния венозных капилляров образовались посткапилляры, следовали самостоятельно. За счет слияния посткапилляров и венул происходило формирование порядковых венозных сосудов капсулы ЩЖ. В тотальных препаратах соединительнотканной оболочки ЩЖ встречается множество приспособительных механизмов микроциркуляторного русла (различные артериоло-веноулярные анастомозы, прекапиллярные сфинктерные устройства, резервные капилляры, образование лакун или цистерны, клапанные структуры, извитость, клубочки слепых выростов и т.д.).

Обилие кровеносных сосудов и капилляров капсулы ЩЖ предопределяет резервную функцию и позволяет объяснить депонирование крови, а также служит путём добавочного кровоснабжения её паренхимы. Разнообразные формы

приспособительных механизмов в микроциркуляторных руслах капсул ЩЖ, определенная локализация их в функциональных структурах, ответственных за поступление и распределение крови не только в оболочку, но и в ЩЖ в целом.

Кровоснабжение ЩЖ человека осуществляется парными щитовидными артериями. Верхняя щитовидная артерия диаметром 1,4-1,7 мм является ветвью наружной сонной артерии. Нижние щитовидные артерии по сравнению с верхними, по диаметру почти не отличаются, отходят от щито-шейного ствола ветви подключичной артерии. Иногда к нижнему краю ЩЖ подходит низшая щитовидная артерия (или непарная щитовидная артерия), отходящая от плечеголового ствола. Кроме основных щитовидных артерий, почти во всех случаях наблюдалось большое количество мелких добавочных стволов, идущих от артерии органов, окружающих железу.

Каждая щитовидная артерия разделяется на порядковые ветви, которые распределяются в соединительно-тканых прослойках и древовидно делятся на более мелкие сосуды V-VI порядков, диаметром 60-70 мкм, анастомозируются. Артерии ЩЖ представлены в основном мышечным типом, и гистологическое строение представлено эндотелием, субэндотелием и внутренней эластической мембраной, а средняя оболочка представлена пучками гладких миоцитов.

Большинство щитовидно-железистых артериальных сосудов имеет магистральную или смешанную форму ветвления до артериол и капилляров, множество их анастомозирует между собой, образуя полиморфные густые разнообразные капиллярные сети (рисунок 3.2), сплетающие каждую отдельную фолликулу. Более крупные кровеносные капиллярные сети располагаются в периферических, далее промежуточной и центральной зонах ЩЖ, возможно, это связано с формами и размерами тиреоидной фолликулы.

Кровеносные капилляры тесно прилегают к мембране фолликулярной соединительной ткани, формируют разнообразные формы петли. Встречаются участки, где кровеносные капилляры как бы прилежат к стенкам двух соседних фолликул. Капиллярные петли оплетают не только фолликулы, но и располагающиеся между фолликулами группы эпителиальных клеток. На

некоторых препаратах видно, как кровеносные капилляры оплетают фолликулы, образуя на их поверхности плотную сеточку.

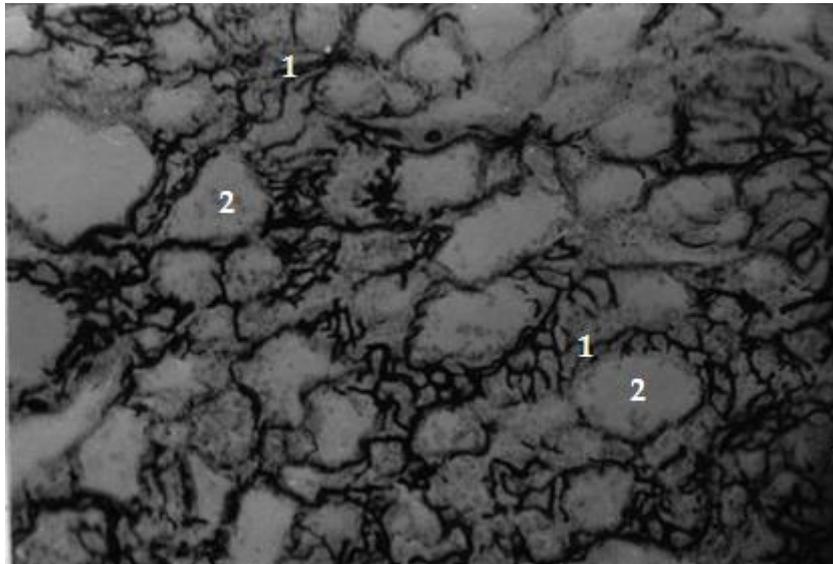


Рисунок 3.2. - Сеть кровеносных капилляров (1) вокруг фолликул (2) щитовидной железы в норме. Инъекция тушь-желатином. Гистологический срез. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

В артериолах ЩЖ имеются характерные утолщения внутреннего слоя, так называемые артериальные почки. Значение их не выяснено, по-видимому, это приспособительный механизм адаптационных перестроек в условиях функциональных особенностей органа.

Комплексное изучение анатомо-топографических, морфофункциональных характеристик фолликулярных образований ЩЖ человека, основанное на многочисленных макро-микроскопических, гистологических и морфометрических исследованиях достаточного и адекватно подобранного фактического материала, позволило установить и определить ряд закономерностей микротопографии тиреоидных фолликул ЩЖ в норме.

Согласно полученным данным, ЩЖ имеет типичное фолликулярное строение, причем более крупные тиреоидные фолликулы переменной формы располагаются по периферии (рисунок 3.3), а в промежуточных зонах железы разнообразные формы (рисунок 3.4), тогда как мелкие округлые фолликулы в центральной зоне (рисунок 3.5).

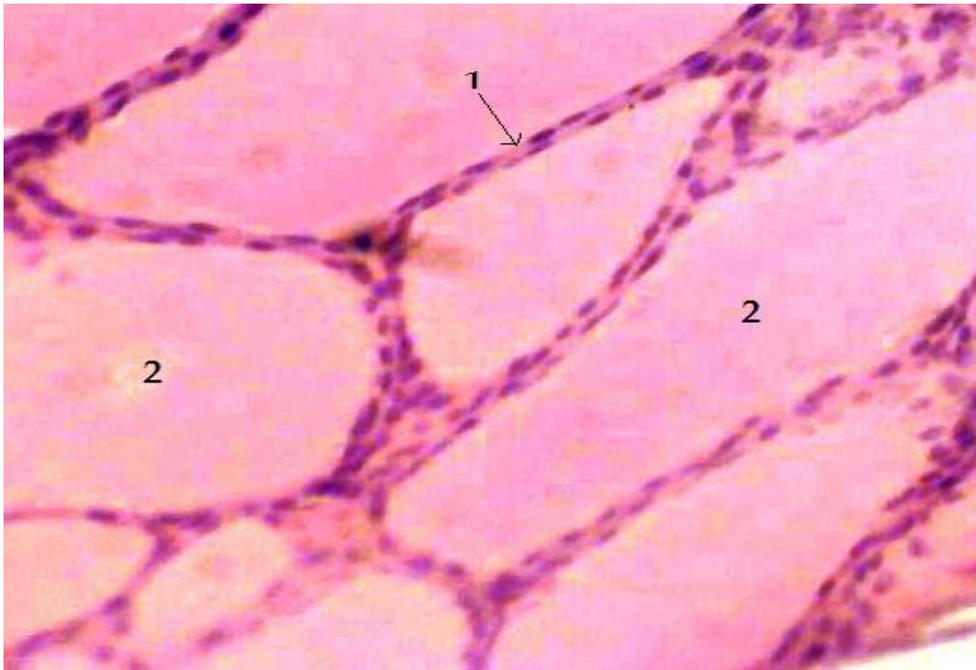


Рисунок 3.3. - Структура тиреоидной фолликулы ЩЖ человека в периферических зонах в норме. 1 - эпителий фолликулы; 2 - полость фолликул. Гистологический срез. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

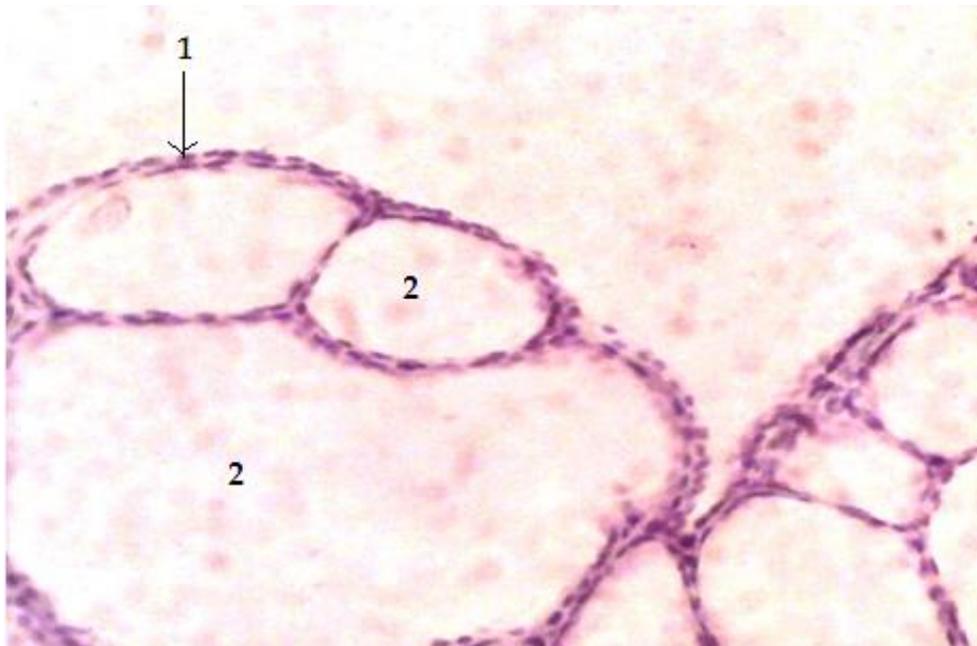


Рисунок 3.4. - Структура тиреоидной фолликулы ЩЖ человека в промежуточных зонах в норме. 1 - эпителий фолликулы; 2 - полость фолликулы. Гистологический срез. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.



Рисунок 3.5. - Мелкие округлые фолликулы ЩЖ центральной зоны человека в норме. Гистологический срез. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

Согласно данным литературы, фолликула является структурно-функциональной единицей ЩЖ, которая образована двумя видами клеток-тироциты и парафолликулярные С-клетки.

Фолликулы состоят из одного слоя эпителиальных клеток, выстланных кубическим или плоским эпителием (рисунок 3.6), прилежащими или отдельными тонкими прослойками соединительной ткани друг от друга.

Статистическими данными выявлено, что средний диаметр фолликул по периферии органа у мужчин равен $150,6 \pm 1,3$ мкм, а в центральной зоне – $143,4 \pm 1,2$ мкм, высота фолликулярного эпителия в периферической зоне – $6,6 \pm 0,1$ мкм, а в центральной зоне – $6,5 \pm 0,1$ мкм, в то время как индекс накопления коллоида (показатель Брауна) составляет соответственно $22,8 \pm 0,4$, и $22,1 \pm 0,4$.



Рисунок 3.6. - Структура фолликул ЩЖ человека в норме. 1 - тиреоцит, 2 - базальная мембрана; 3 - полость фолликулы. Гистологический срез. Окраска гематоксилин–эозином. Ув. 200

Морфометрический анализ компонентов фолликулярного образования ЩЖ у женщин показал, что диаметр фолликул по периферии органа составляет $143,9 \pm 1,0$ мкм, а в центральной зоне $135,6 \pm 0,8$ мкм, в то время как высота эпителия по периферии $7,1 \pm 0,2$ мкм, а в центральной зоне высота тиреоцитов $6,2 \pm 0,1$ мкм, индекс Брауна соответственно $20,3 \pm 0,4$ и $21,8 \pm 0,7$ (таблица 3.1).

Как видно из таблицы 3.1, высота фолликулярного эпителия периферической зоны женской ЩЖ превосходит на 7,5% данный параметр мужских желез на протяжении второго периода зрелого возраста, а в центральной зоне разница очень незначительная по сравнению с высотой тиреоцитов мужской ЩЖ. Разница диаметров фолликул между мужчинами и женщинами по зонам составляет в периферической зоне – 4,4%, а в центральной зоне 5,4% - превосходит у мужчин.

Средняя площадь фолликул у мужчин во втором периоде зрелого возраста больше таковой у женщин в среднем на 12,3%, максимальные значения площади фолликул отмечены у мужчин в периферической зоне ($28055,3 \pm 221,8$ мкм²), а центральной зоне ($24198,3 \pm 261,1$ мкм²). У женщин во втором периоде зрелого

возраста средняя площадь фолликул в периферической зоне ($24599,2 \pm 395,3 \text{ мкм}^2$), а в центральной зоне ($21807,2 \pm 356,5 \text{ мкм}^2$), что на 9,9% меньше, чем у мужчин.

Таблица 3.1. - Параметры компонентов фолликул щитовидной железы у мужчин и женщин в норме ($M \pm m$), $n=79$

Параметры	Мужчины		Женщины	
	Периферическая зона	Центральная зона	Периферическая зона	Центральная зона
Диаметр фолликул (мкм)	$150,6 \pm 1,3$	$143,4 \pm 1,2$	$143,9 \pm 1,0$	$135,6 \pm 0,8$
Высота фолликулярного эпителия (мкм)	$6,6 \pm 0,1$	$6,5 \pm 0,1$	$7,1 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,1$
Индекс накопления коллоида (Брауна)	$22,8 \pm 0,4$	$22,1 \pm 0,4$	$20,3 \pm 0,4$	$21,8 \pm 0,7$
Площадь фолликул (мкм^2)	$28055,3 \pm 221,8$	$24198,3 \pm 261,1$	$24599,2 \pm 395,3$	$21807,2 \pm 356,3$

Вследствие заполнения просвета фолликул коллоидной жидкостью продуцируются эпителиальные клетки фолликул ЩЖ, при этом внутрифолликулярный коллоид при окраске гематоксилином и эозином бледно-розовый с многочисленными резорбционными вакуолями. В ряде больших фолликул на периферии органа построен слой уплотнённых клеток однорядного кубического фолликулярного эпителия (рисунок 3.7).

В зависимости от функционального состояния ЩЖ тиреоциты могут быть плоскими, кубическими или цилиндрическими.

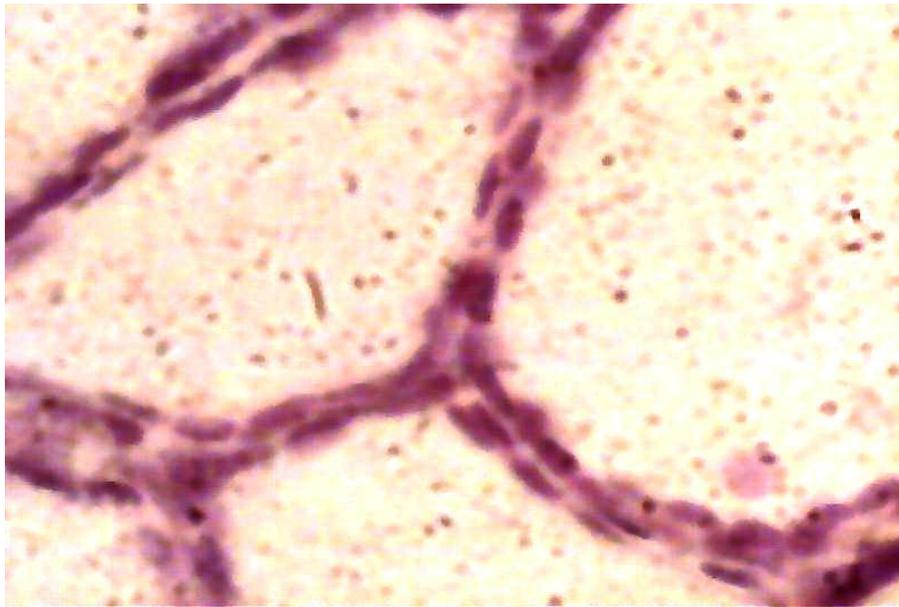


Рисунок 3.7. - Однорядный фолликулярный эпителий в ЩЖ. Гистологический препарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 400.

Имеются многочисленные места, где эпителий представлен не в виде одного слоя клеток, а собран в большие или маленькие кучки - интерфолликулярный островок. Интерфолликулярные островки представлены группами клеток (рисунок.3.8), расположенных между фолликулами с бледно-розовой цитоплазмой и крупными округлыми бледно окрашенными ядрами. Среди интерфолликулярных скоплений нередко обнаруживаются мелкие фолликулы. Каждая фолликула изолирована друг от друга соединительно-тканными перегородками, где проходят кровеносные капилляры диаметром $6,7 \pm 0,2$ мкм в виде сети, которые окружают фолликулы ЩЖ (рисунок 3.9), иногда встречаются тиреоидные фолликулы, которые непосредственно контактируют между собой.

Среди микроокружения фолликул ЩЖ выделяются ретикулярная ткань, интерфолликулярный эпителий, рыхлая волокнистая соединительная ткань с лимфоидной структурой (лимфоциты), лимфатические капилляры и микрососудистые сети, которые лежат вблизи от фолликулярного эпителия, чем лимфатические капилляры, т.е. обеспечивают транскапиллярный обмен.

Таким образом, по морфологическому строению ЩЖ у людей второго периода зрелого возраста построены по коллоидному и микрофолликулярному и



Рисунок 3.8. - Интерфолликулярные островки ЩЖ. Гистологический срез. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

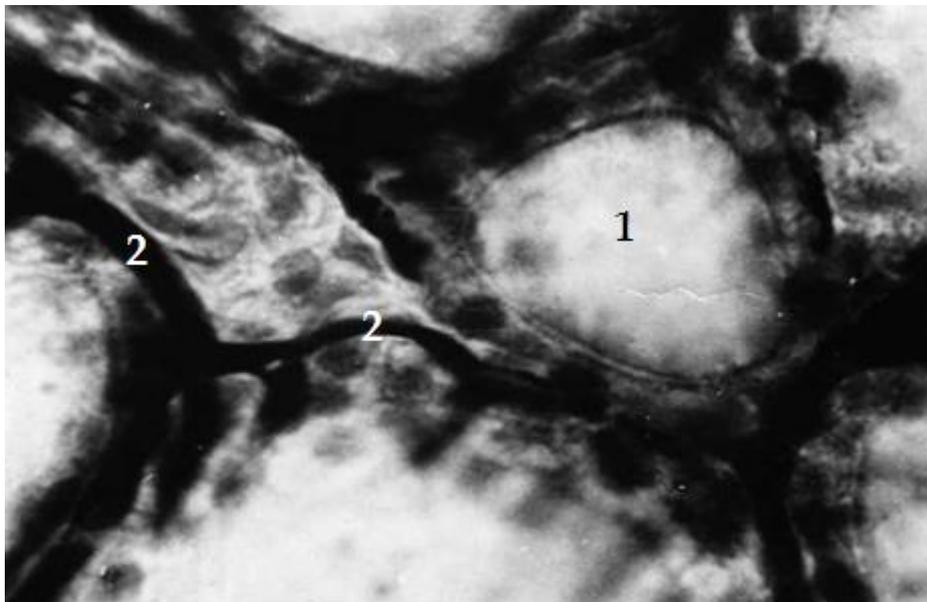


Рисунок 3.9. - Микро топографическое взаимоотношение фолликулярного эпителия с кровеносным капилляром, 1 - тиреоидная фолликула; 2 - кровеносный капилляр. Наливка тушь-желатин с докраской гематоксилин-эозином. Ув. 200.

макрофолликулярному типу в виду значительного развития стромы и дегенерации фолликулярной структуры.

Морфометрические особенности показателей тиреоидных фолликулов ЩЖ варьируют в зависимости от участков железы и ее функциональной активности. Выявлены также половые и регионарные особенности микроскопической структуры ЩЖ в отдельных её частях в условиях нормы, что позволяет использовать их как руководство по количественному исследованию и с целью сопоставления с данным патологии при различных заболеваниях, в частности, с ДТЗ.

3.2. Морфологическая характеристика сосудисто-тканевых структур щитовидной железы при диффузном токсическом зобе у мужчин.

Морфологическое исследование сосудисто-тканевых изменений ЩЖ при ДТЗ у человека представляет определённый интерес для понимания некоторых вопросов патогенеза, диагностики и оперативного лечения ДТЗ и перерождения его в онкологическое заболевание у лиц мужского и женского пола.

В многочисленных научных публикациях рассмотрены особенности строения, функции, а также различные аспекты клиники, диагностики, патогенеза и оперативного лечения заболеваний ЩЖ.

В то же время в научной литературе недостаточно информации по вопросам патоморфологических изменений сосудисто–тканевых перестроек ЩЖ при ДТЗ, в частности, отсутствуют данные о количественных оценках (морфометрических показателей) параметров компонентов ЩЖ при ДТЗ.

В связи с этим мы задались целью выявить основные закономерности морфологических изменений сосудисто–тканевых преобразований и морфометрических перестроек параметров компонентов ЩЖ при ДТЗ у лиц мужского и женского пола.

После удаления ЩЖ макроскопическая соединительно-тканная капсула ЩЖ была напряжена и легко снималась. Поверхность ЩЖ была гладкой, светло–красного цвета. На разрезе вещество ЩЖ полнокровное и отёчное.

Обзорное изучение микропрепаратов ЩЖ при ДТЗ показало (рисунок 3.10), что тиреоидная фолликула несколько уменьшался в размерах по сравнению с нормой, коллоид в большинстве из них окрашивался бледно, часто образуя тонкопетлистую сеть или вспененный вид, кровеносные сосуды были расширены, особенно венозных отделов, трабекулярные соединительнотканые перегородки межфолликулярные и междольковые разрыхлены (рисунок 3.10).

Исследование микропрепаратов показало, что в кровеносных сосудах ЩЖ и её соединительно-тканной капсуле развивались выраженные морфологические изменения, которые проявлялись расширениями и полнокровием крупных сосудов (рисунок 3.11) микроциркуляторного русла с выраженным отёком стромы ЩЖ и лимфоидно-клеточной инфильтрацией (рисунок 3.12).

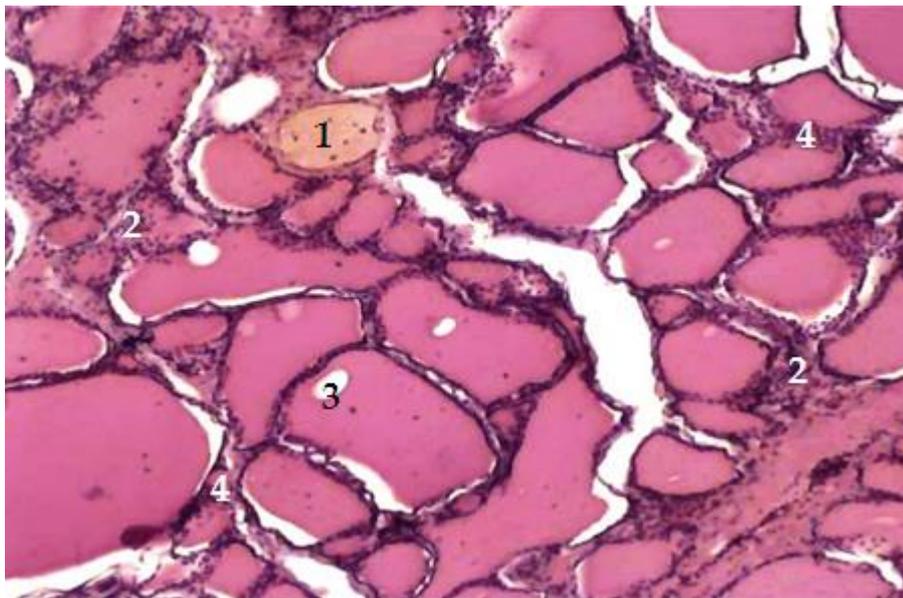


Рисунок 3.10. - Структура ЩЖ при ДТЗ. Мужчина, 45 лет. Микропрепарат. 1 - расширенная вена, 2 - лимфоидная инфильтрация, 3 - вакуолизация коллоида в фолликулах, 4 - разрыхленные междольковые и межфолликулярные соединительные перегородки. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

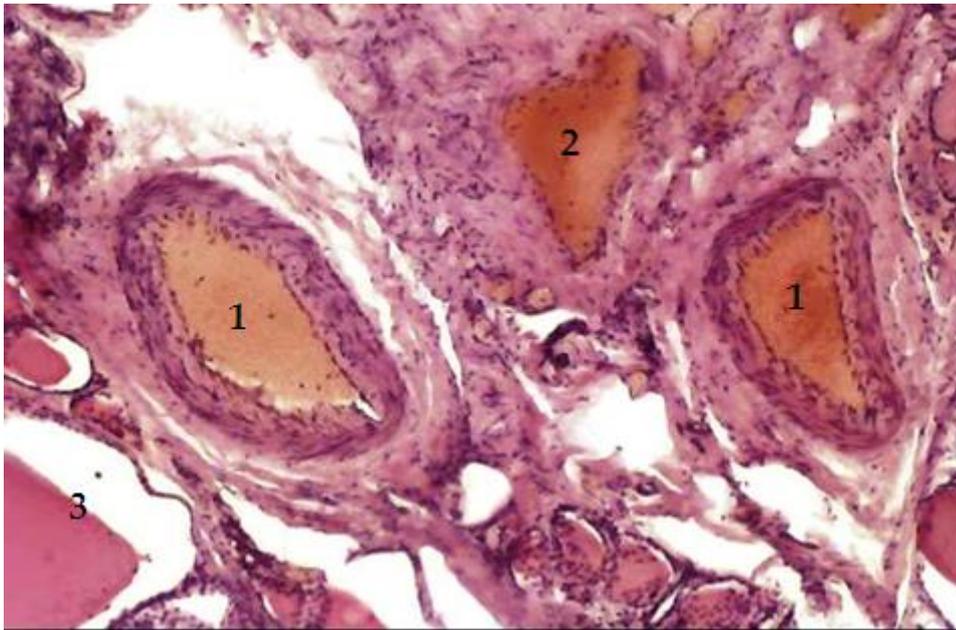


Рисунок 3.11. - Расширение и полнокровие артерий (1), вены (2) и вакуолизация коллоида в фолликулах (3) ЩЖ при ДТЗ. Мужчина, 48 лет. Микропрепарат. Окраска гематоксилин–эозином. Ув. 200.

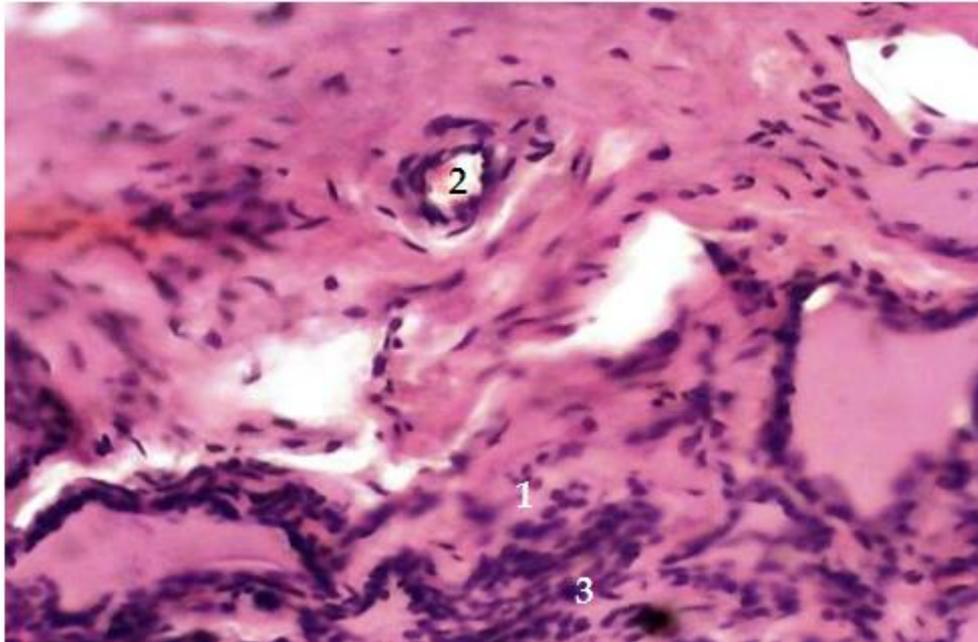


Рисунок 3.12. - Выраженный отёк стромы (1), отёчность артериолы (2), лимфоидно–клеточная инфильтрация (3) ЩЖ при ДТЗ. Мужчина, 51 год. Микропрепарат. Окраска по Ван–Гизону. Ув. 400.

На препаратах паренхимы ЩЖ отмечался отёк с инфильтрацией форменных элементов крови. В более крупных сосудах в большинстве случаев междольковые артерии и междольковые расширены (310-340 мкм) по сравнению с нормой (240-280 мкм). Набухание эндотелия сосудов сопровождалось отёком их мышечно-эластического слоя, а также на протяжении порядковых и междольковых артерий наблюдались заметные неравномерно расширенные просветы сосудов (рисунок 3.13).

По ходу ряда артерий отмечены периваскулярные скопления лимфоидных клеток, плазматическое пропитывание стенок мелких артерий и артериол.

Явления вазодилатации сосудов были наиболее заметны в центральной зоне паренхимы ЩЖ. Дилатация и полнокровие сосудов были обнаружены также в периферической зоне ЩЖ (рисунок 3.14).

На препаратах, окрашенных по Вейгерту, наблюдалась деформация и извилистость, по сравнению с нормой, внутренней эластической мембраны артериальных сосудов ЩЖ при ДТЗ. Тонус артериальных сосудов, т.е. показатель индекса Керногана достигает ($0,06 \pm 0,001$ мкм), в норме ($0,05 \pm 0,001$ мкм), что указывает на отёчность стенки артерии и гиперплазию.

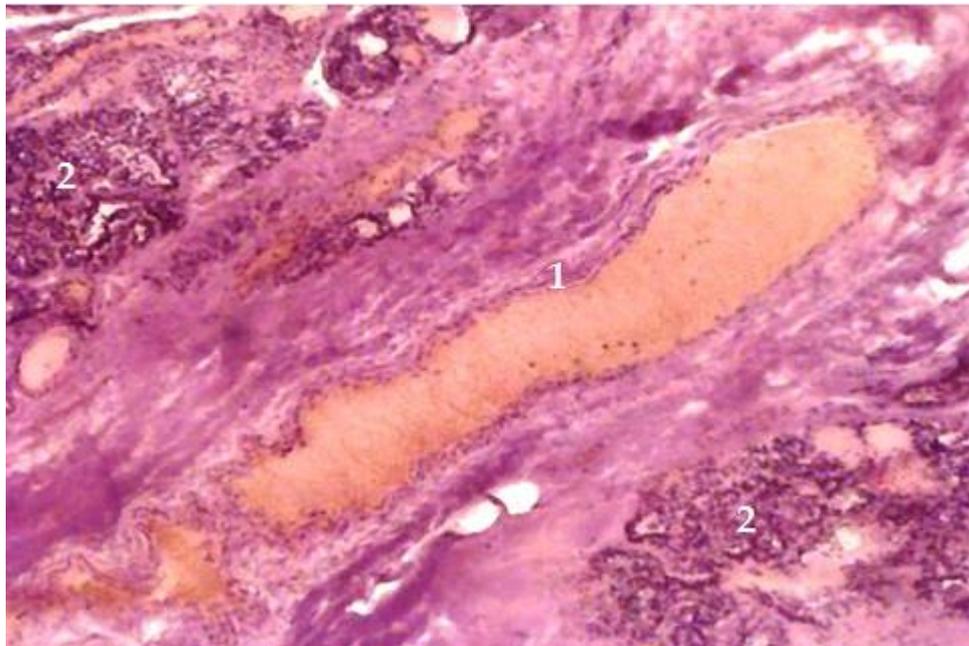


Рисунок 3.13. - Деструктивные изменения стенок артерии с неравномерным просветом (1), очаговые лимфоцитарные инфильтрации (2) в ЩЖ при ДТЗ. Мужчина. 40 лет. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

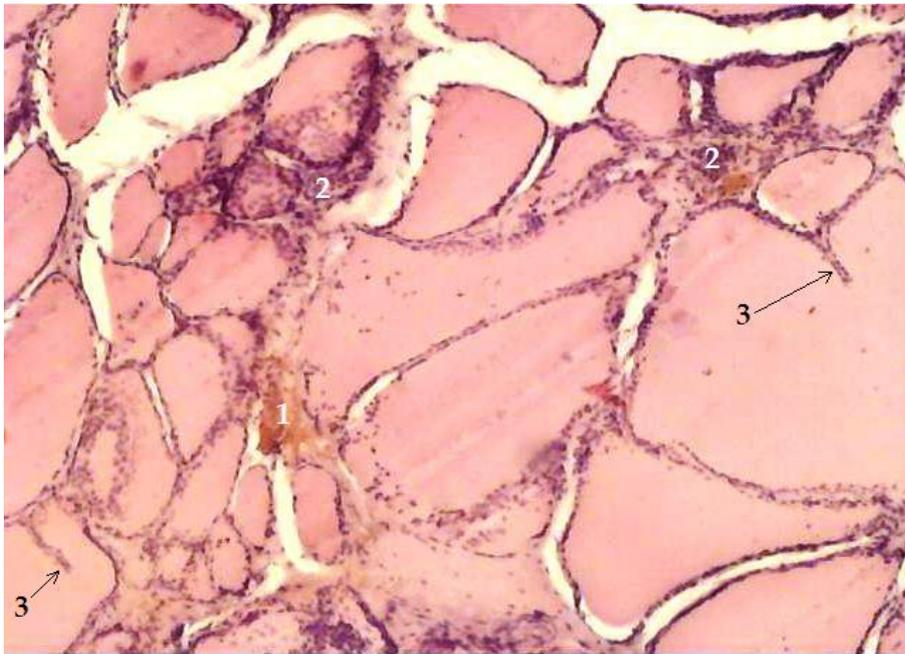


Рисунок 3.14. - Явления вазодилатации сосудов (1), очаговая лимфоидно-клеточная инфильтрация в межфолликулярное пространство (2), сосочковые выросты (3) ЩЖ при ДТЗ. Мужчина, 49 лет. Микропрепарат. Окраска по Ван–Гизону. Ув. 200.

Необходимо отметить, что при ДТЗ наиболее пораженным звеном сосудистой системы являются капилляры (рисунок 3.15).

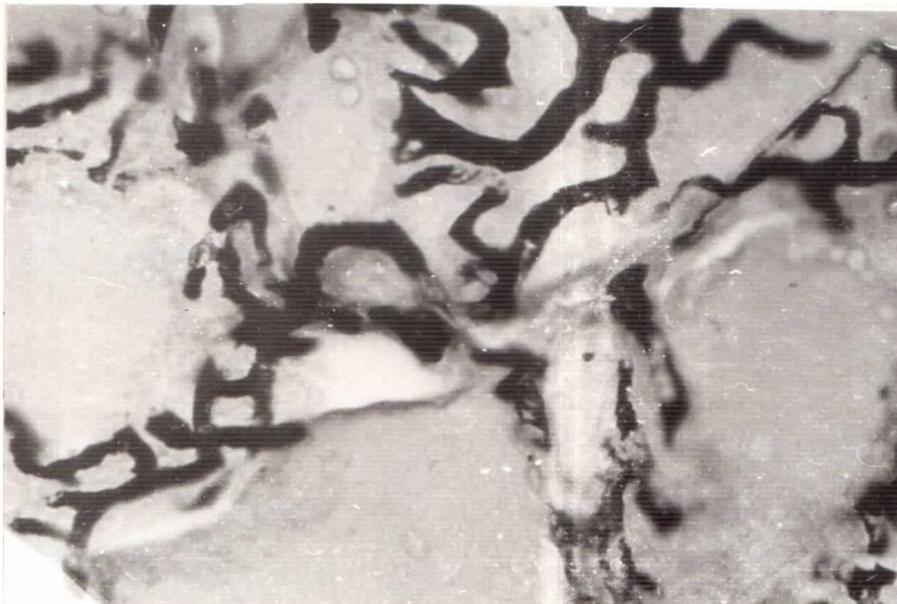


Рисунок 3.15. - Диффузное расширение сети межфолликулярных кровеносных капилляров ЩЖ при ДТЗ. Инъекция тушью. Мужчина, 41 год. Микропрепарат. Окраска гематоксилин–эозином. Ув. 200.

Во всех случаях имели место гемодинамические нарушения, выражающиеся в неравномерном кровенаполнении органа с преимущественным расширением капилляров и венозных сосудов, очагами кровоизлияний, отёком стромы (рисунок 3.16).

Патоморфологические изменения в мышечной оболочке сосудов характеризовались наличием бесструктурных очагов, а в их адвентиции обнаруживались немногочисленные гистиоцитарные и лимфоидные элементы (рисунок 3.17).

При морфометрическом исследовании внутриорганной сосудистой стенки щитовидных артерий больных с ДТЗ были выявлены выраженные дистрофические изменения эндотелиальных клеток, характеризующиеся деэндотелизацией, преимущественно в венозных сосудах желёз (рисунок 3.18).

Нарушения установлены и со стороны эластического каркаса внутриорганных сосудов ЩЖ. Они касались и внутренней эластической мембраны в связи со стойкой утратой присущей ей извилистости.

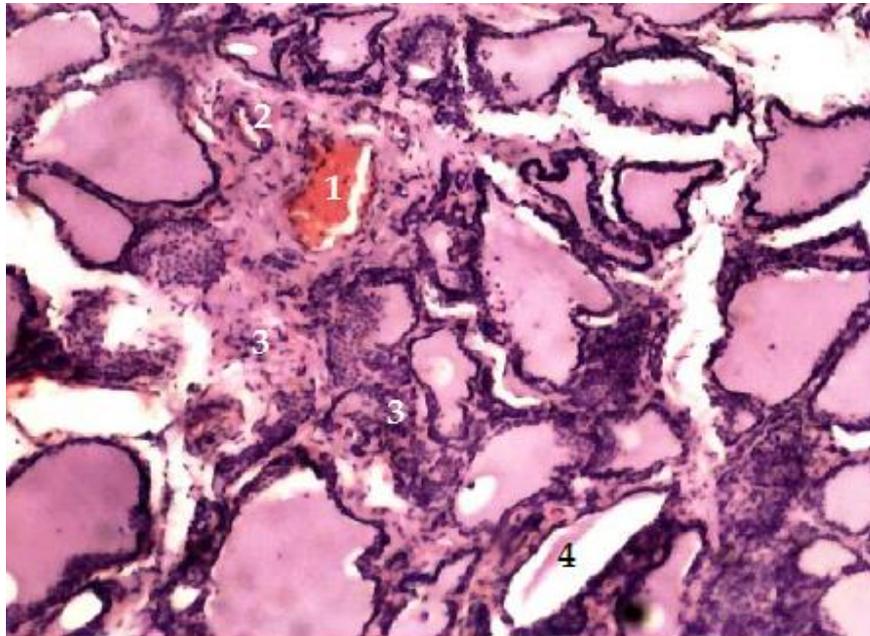


Рисунок 3.16. - Неравномерное кровенаполнение венозного русла (1), неравномерный просвет артериол (2), лимфоклеточная инфильтрация в строме (3), вакуолизация коллоида (4) в фолликулах ЩЖ при ДТЗ. Мужчина, 53 года. Микропрепарат. Окраска гематоксилин–эозином. Ув. 200.

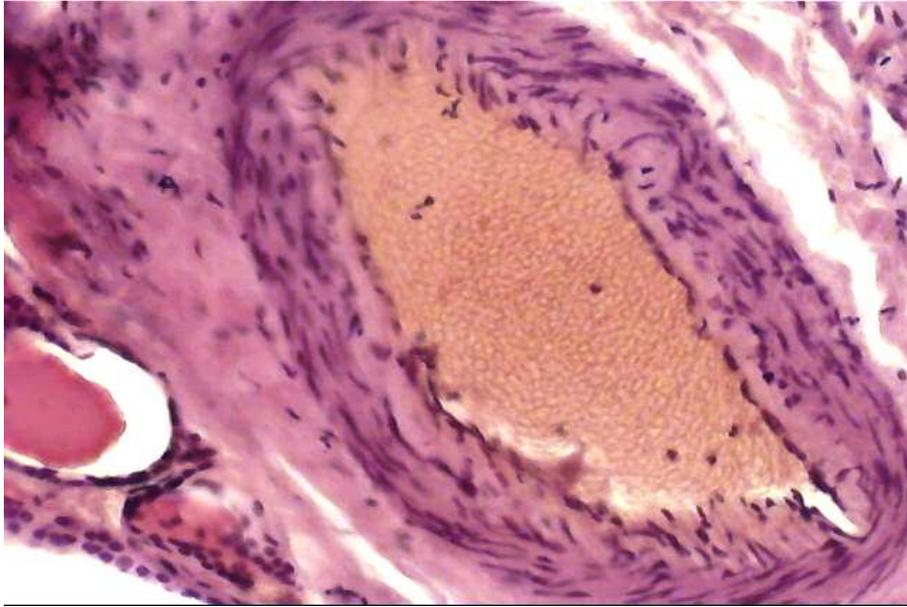


Рисунок 3.17. - Вакуолизация мышечных клеток средней оболочки междольевых артерий ЩЖ при ДТЗ. Мужчина, 48 лет. Микропрепарат. Окраска гематоксилин–эозином. Ув. 400.

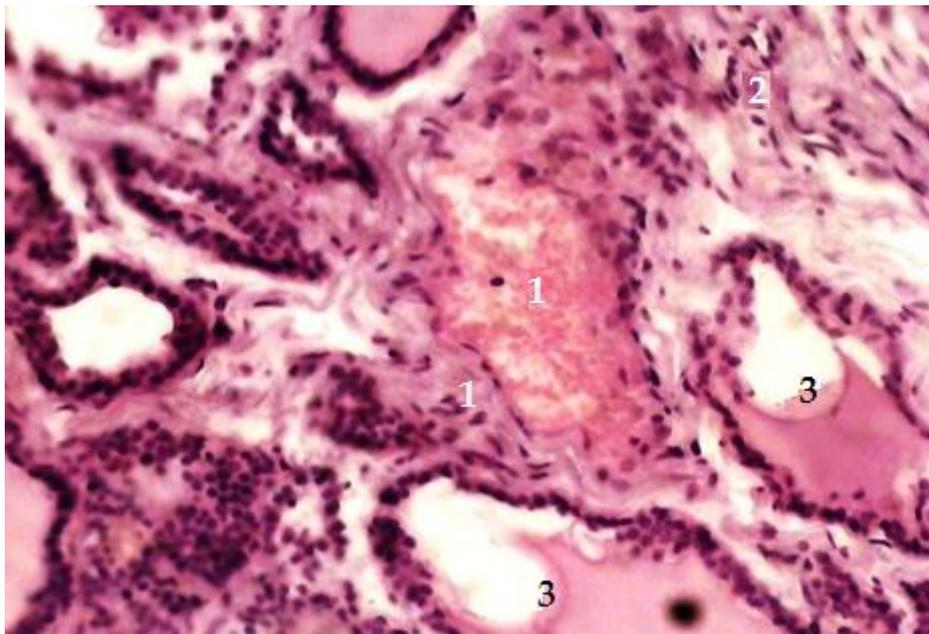


Рисунок 3.18. - Деэндотелизация и застойное полнокровие в междольевых венозных сосудах (1), дистрофические изменения стромы (2), вакуолизация коллоида в фолликулах (3) ЩЖ при ДТЗ. Мужчина, 55 лет. Микропрепарат. Окраска гематоксилин–эозином. Ув. 200.

Диаметр капилляров был крупным $24\pm 0,1$ мкм, а контур – неровным, венулы – многочисленны, широкие, короткие и извитые. В некоторых случаях их стенки были варикозно расширены.

Результаты морфологического и морфометрического исследования свидетельствуют о деструктурных изменениях стенок и увеличении диаметра микрососудов ЩЖ артериол и капилляров ($24,3\pm 0,6$ мкм, $12,2\pm 0,3$ мкм), по сравнению с нормой ($20,6\pm 0,3$ мкм и $6,5\pm 0,2$ мкм).

Соединительно-тканная капсула ЩЖ при ДТЗ была отечна, разрыхлена, местами инфильтрирована лимфо–гистиоцитарными элементами. Венозные сосуды, следующие вдоль порядковых артерий, а также венозные звенья микроциркуляторного русла были чрезмерно расширены и полнокровны, с явлениями стаза. Соединительно-тканные пучки, фасции ЩЖ, проникающие в толщу паренхимы органа, разрыхлены, особенно, вокруг сосудов, а сосуды, находящиеся в них, неравномерно расширены с явлениями стаза крови (рисунок 3.19).

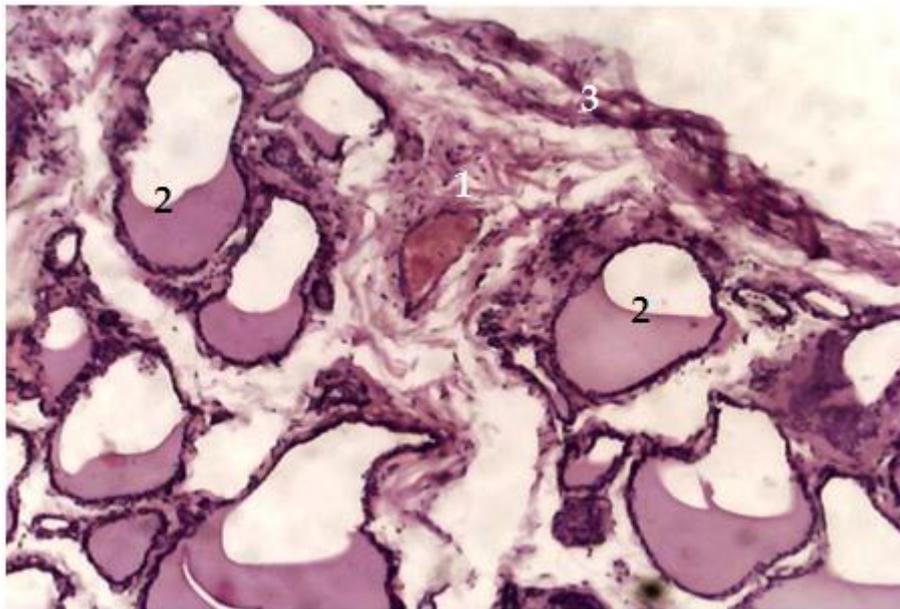


Рисунок 3.19. - Отёчность и разрыхление соединительно-тканной прослойки вокруг венозного междолевого сосуда (1), вакуолизация коллоида в фолликулах (2) и разрыхление капсулы (3) ЩЖ при ДТЗ. Мужчина, 52 года. Микропрепарат. Окраска гематоксилин–эозином. Ув. 200.

Диаметр дилатированных вен местами достигал 140-180 мкм вместо 40-60 мкм в норме. Расширение венозных сосудов было равномерным, с ровными контурами, но слегка извилистым ходом. Отдельные порядковые артерии и артериолы имели волнообразные контуры (рисунок 3.20).

В прекапиллярах существенных морфологических изменений не выявлялось. За исключением незначительного увеличения их диаметра до $15,0 \pm 1,1$ мкм.

В стенках артериол хорошо были видны ядра гладкомышечных и эндотелиальных клеток.

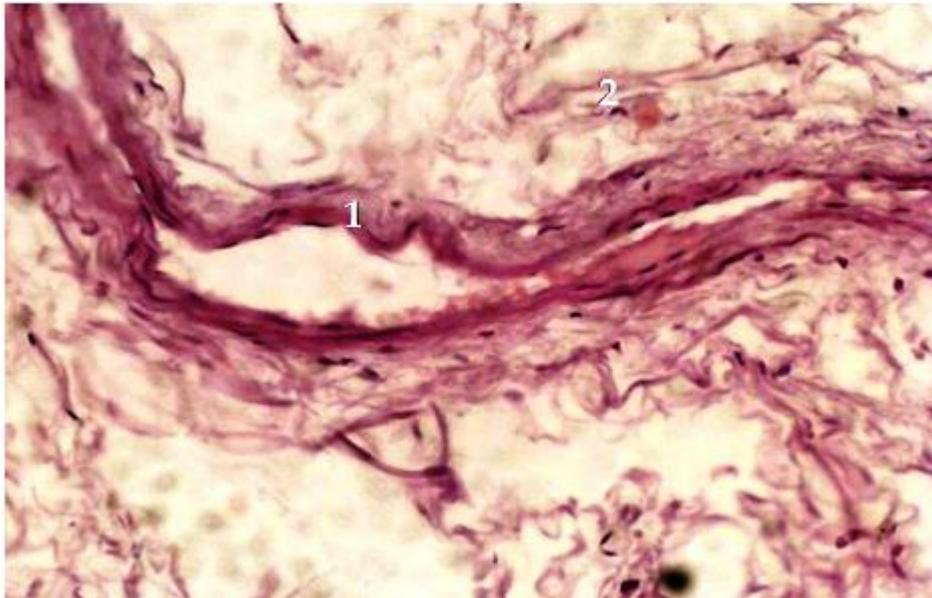


Рисунок 3.20. - Волнообразные контуры порядковых артерий (1) и разрыхлённая соединительно-тканная капсула (2) ЩЖ при ДТЗ. Мужчина, 48 лет. Микропрепарат. Окраска гематоксилин–эозином. Ув. 400.

Кровеносные капилляры, особенно их венозные звенья, подвергались расширению, приобретая слегка извилистый ход, контуры их были заметно деформированы. В периваскулярном пространстве расширенных порядковых венозных и артериальных сосудов соединительно-тканной капсулы железы отмечались явления лейкоцитарной круглоклеточной инфильтрации (рисунок 3.21). На инъецированных и гистологических препаратах ЩЖ при ДТЗ повсеместно встречались артерио–венулярные анастомозы различного типа.

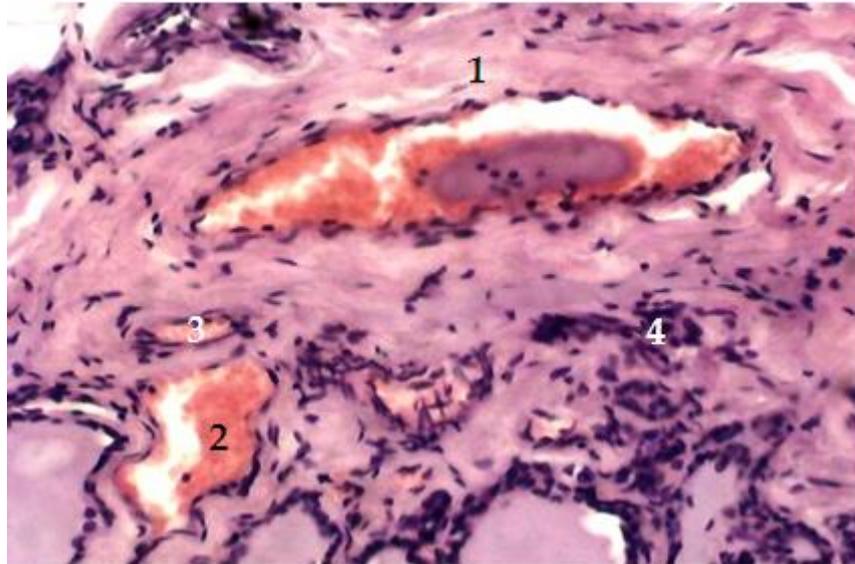


Рисунок 3.21. - Резко выраженный отек мышечно-эластического слоя артерии (1), неравномерный просвет вены (2), неравномерный просвет артериол с явлением стаза и крови (3) периваскулярной клеточной инфильтрацией (4) капсулы ЩЖ при ДТЗ. Мужчина, 48 лет. Микропрепарат. Окраска гематоксилин–эозином. Ув. 400.

Рассматривая результаты наших исследований при ДТЗ по изучению паренхиматозных перестроек, следует указать, что данные гистологического, и морфометрического изучения выявили довольно многотипные изменения во всех отделах ЩЖ, отличающихся преимущественно степенью распространенности повреждений и их появления.

Наиболее постоянными изменениями в ЩЖ при ДТЗ были гипертрофические состояния, очаговая дисконплексація долек щитовидной железы. Дольковое строение ЩЖ сохраняется на периферии органа, дольки фолликулы более крупные, выстланы кубическим эпителием, просветы фолликул заполнены коллоидом, между фолликулами в строме выражена различной степени лимфоидная инфильтрация (рисунок 3.22).

Для установления общей величины паренхиматозных повреждений нами была изучена частота встречаемости очагов дегенеративного поражения тиреоидного эпителия и интенсивность накопления коллоида.

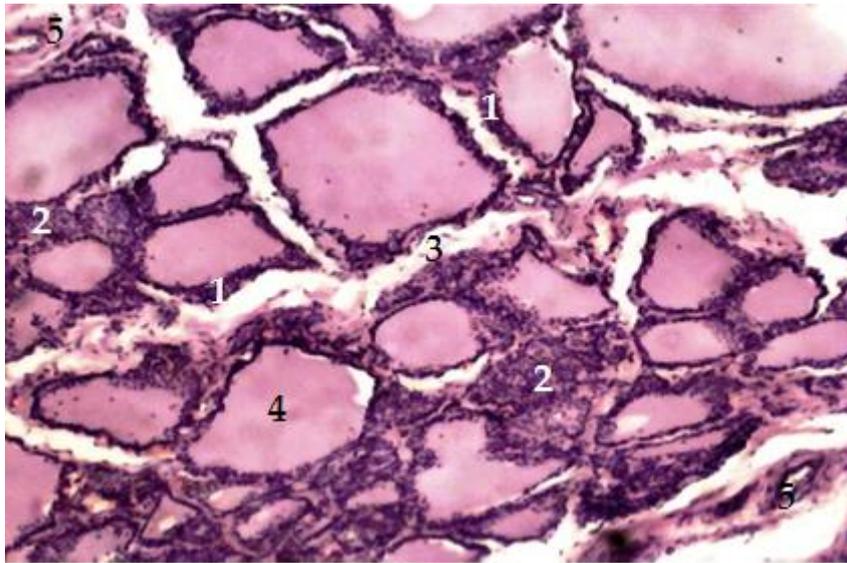


Рисунок 3.22. - Фрагменты гиперпластических процессов ЩЖ при ДТЗ. 1 - гиперплазия тиреоидного эпителия, 2 - лимфоидная инфильтрация, 3 - дисконфлексация междольковых перегородок, 4 - коллоид в полости фолликул, 5 - расширенная кровеносная артериола. Мужчина, 54 года. Микропрепарат. Окраска гематоксилин–эозином. Ув. 200.

При изучении морфологии ЩЖ при ДТЗ выявлялась, как правило, лимфоплазмоцитарная инфильтрация стромы железы, которая преобладает над лимфоидной (рисунок 3.23).

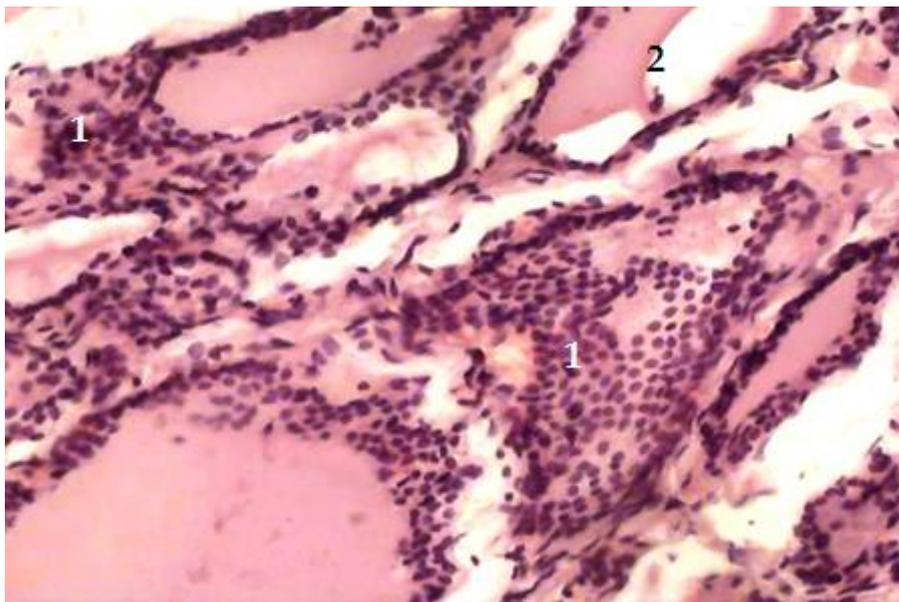


Рисунок 3.23. - Диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация (1), вакуолизация коллоида в фолликулах (2) ЩЖ при ДТЗ. Мужчина, 48 года. Микропрепарат. Окраска гематоксилин–эозином. Ув. 200.

Подобные изменения пролиферации тиреоидного эпителия наподобие папилломатозного типа наблюдаются и в крупных тиреоидных фолликулах в периферической зоне ЩЖ (рисунок 3.24).

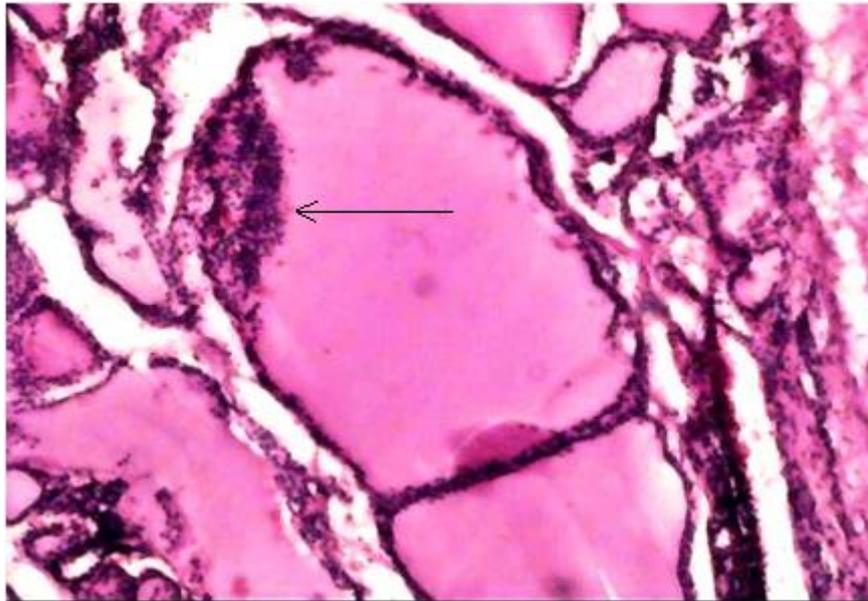


Рисунок 3.24. - Гиперпластические процессы в крупных фолликулах ЩЖ при ДТЗ. Стрелками указаны выросты эпителия папилломатозного типа, растущего в полость фолликулы Мужчина, 41 год. Микропрепарат. Окраска гематоксилин–эозином. Ув. 200.

Между крупными фолликулами можно обнаружить небольшие группы малых фолликул, железистый эпителий разрастается в многослойный цилиндрический (рисунок 3.25).

Гиперпластические процессы в тиреоидном эпителии при ДТЗ проявляются новообразованиями небольших фолликул овальной и округлой формы, которые располагаются в центральной зоне ЩЖ (рисунок 3.26).

Результаты наблюдений морфометрических и гистологических изменений, происходящих в органах, могут дать глубокое и лучшее представление о перестройке функции в норме и при патологии, так как они, несомненно, оказывают друг на друга и функциональное влияние.

Таким образом, в структуре ЩЖ и её капсулы при ДТЗ выявлены комплексные морфо-функциональные и сосудисто-тканевые изменения, выражающиеся гиперпластическими процессами, лимфоидной инфильтрацией в

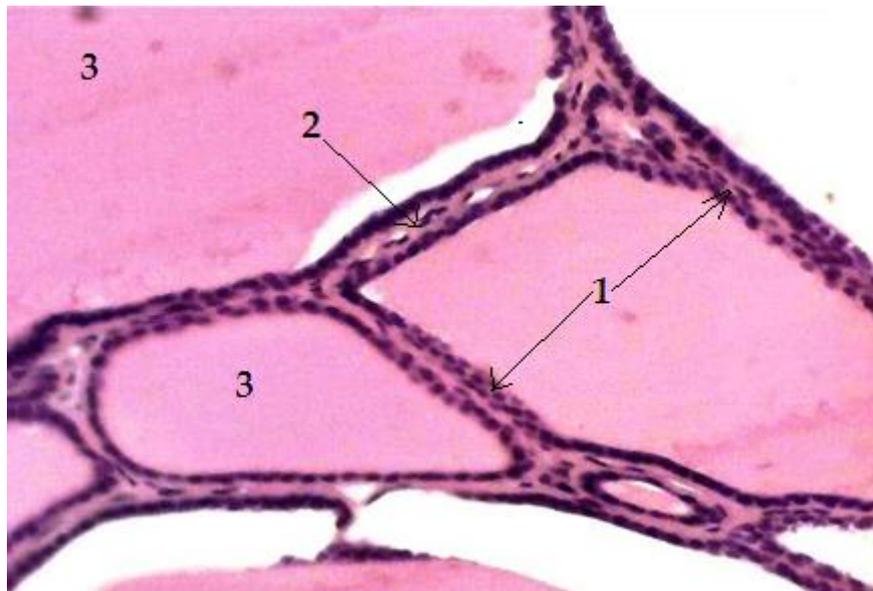


Рисунок 3.25. - Многослойный железистый эпителий (1), межфолликулярное пространство (2) и коллоид (3) ЩЖ при ДТЗ. Мужчина, 45 лет. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

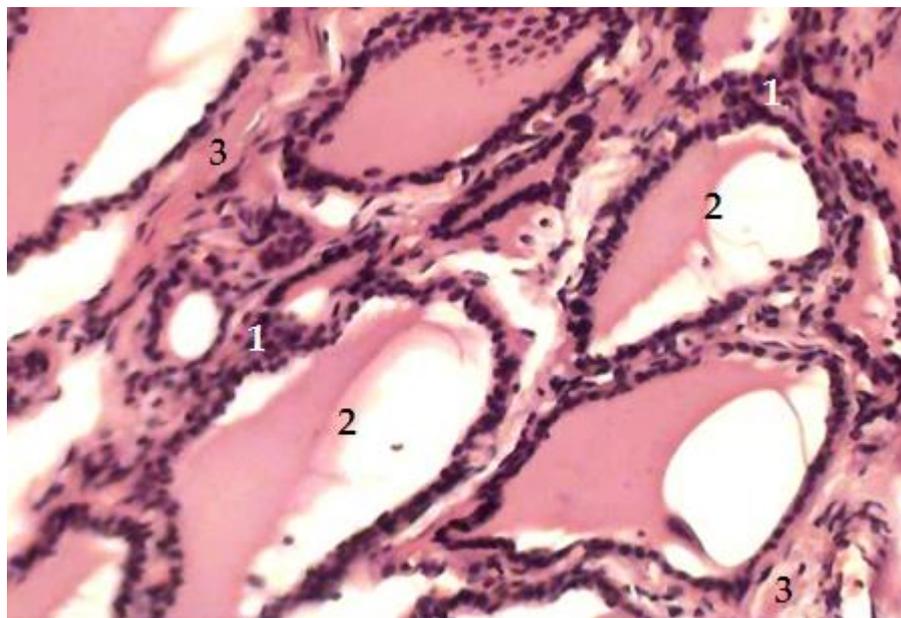


Рисунок 3.26. - Гиперплазия экстрафолликулярного эпителия (1), вакуолизация коллоида в фолликулах (2) и отёчность стромы (3) ЩЖ при ДТЗ. Мужчина, 48 лет. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

строме и в тиреоидной фолликуле, изменчивостью формы фолликул, преобладанием микрофолликулярного типа, частым явлением краевой резорбции вакуолей, усилением васкуляризации органа и деформацией сосудов с последующей дилатацией сосудов микроциркуляторного русла в самом органе и его капсуле.

3.3. Морфологическая характеристика сосудисто-тканевых структур щитовидной железы при диффузном токсическом зобе у женщин

Изучение структурно-функциональных изменений, происходящих в органном кровеносном русле, паренхиме и фолликулярных эпителиях ЩЖ при ДТЗ, особенно у женщин, представляет большое теоретическое и практическое значение в понимании некоторых вопросов патогенеза заболевания ЩЖ и приспособительных процессов, развивающихся при ДТЗ у женщин в связи с гормональной обусловленностью половых различий именно в репродуктивном возрасте.

Исходя из вышеизложенного, представляется важным провести данное исследование с целью выявления наиболее существенных структурных, функциональных изменений ЩЖ при ДТЗ у женщин.

Известно, что избыточная продукция тиреоидных гормонов ускоряет основной обмен, истощает запасы энергии в организме, необходимые для нормальной жизнедеятельности клеток и тканей различных органов, в частности, ЩЖ. Поэтому наиболее восприимчивые реакции ЩЖ при ДТЗ приводят к значительным перестройкам кровеносной системы и функциональным изменениям паренхимы и фолликулярных компонентов железы при ДТЗ.

Для достижения поставленной цели проведено изучение морфологических особенностей ЩЖ (у лиц женского пола) у 86 пациентов с ДТЗ, которым проведена операция на базе общей хирургии ГКБ №5 и ГЦЗ №1.

Отпрепарированные ЩЖ освобождали от соединительной и жировой ткани, отмечалось диффузное увеличение органа с мелкобугристой поверхностью из-за гипертрофированных долек. Наряду с увеличением веса отмечено также, что

параллельно происходит более или менее пропорциональное увеличение размеров органа, причем формы железы не изменяются.

Микроскопически обнаружена гиперемия тканей железы, кровеносные сосуды расширены, видны невооруженным глазом. Соединительно-тканная капсула блестящая. При инъекции кровеносного русла железы тушью-желатином равномерно заполняет органные сосуды.

При обзорном гистологическом исследовании видно, что ЩЖ отёчна, трабекулярные соединительно-тканые волокна разрыхлены. Структура железы представлена различными формами фолликулов и обширными участками лимфоцитарной инфильтрации (рисунок 3.27).

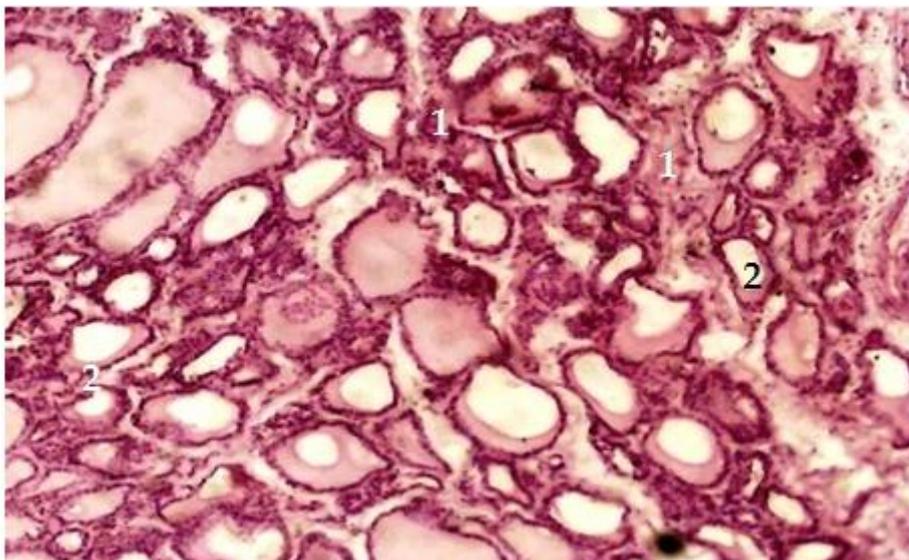


Рисунок 3.27. - Межфолликулярная соединительная ткань (1) и мелкие фолликулы с разжиженным коллоидом (2) ЩЖ при ДТЗ. Женщина, 49 лет. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

В щитовидной железе наблюдались нарушения гемодинамики внутри органа и его соединительно-тканной капсулы с выраженной дилатацией артериальных и венозных сосудов, полнокровными очагами кровоизлияний, отёком стромы и капсулы (рисунок 3.28).

При изучении инъецированных гистологических препаратов обнаружались участки паренхимы ЩЖ и ее капсулы с более или менее выраженным изменением органного кровеносного русла. В большинстве случаев заметные преобразования отмечались в органной кровеносной системе периферической

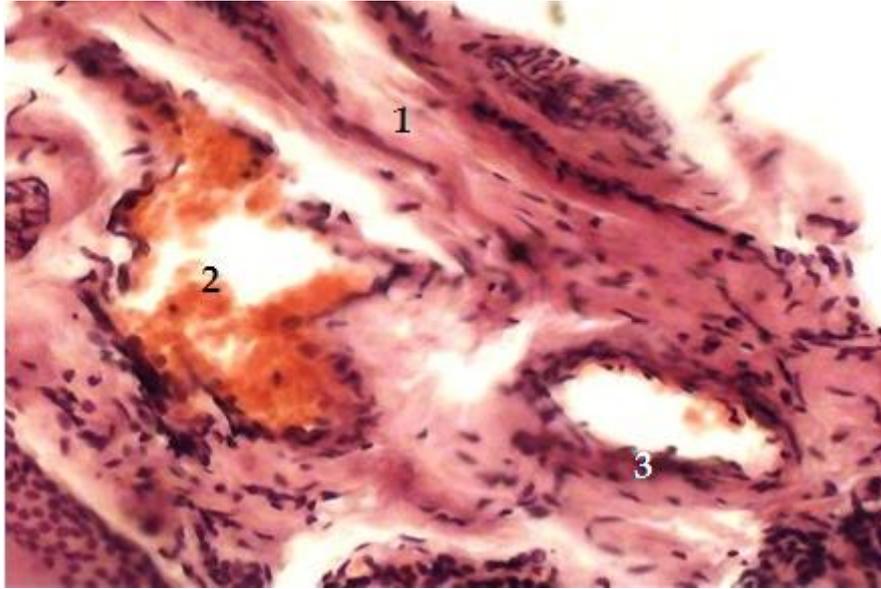


Рисунок 3.28. - Разрыхление соединительно-тканной прослойки капсулы (1) ЩЖ при ДТЗ. Деформированные расширенные вены (2) и отёчность артерий (3). Женщина, 45 лет. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

зоны ЩЖ. Отек паренхимы железы сопровождался расстройством гемодинамики диффузно-расширенных и полнокровных внутриорганных венозных сосудов (рисунок 3.29).

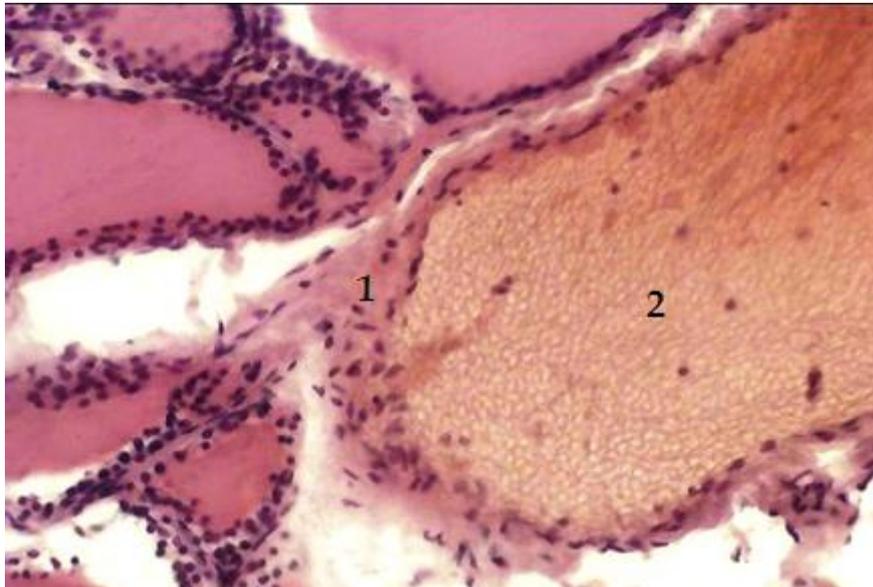


Рисунок 3.29. - Деструктивные изменения стенок артерий (1) и стаз крови (2) в ЩЖ при ДТЗ. Женщина, 40 лет. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 400.

Расширение и деформация артериального русла с утолщением стенок наблюдались повсеместно со стороны как крупных стволов, так и мелких, в отличие от мужчин, при данной патологии, однако, встречался и такой зигзагообразный просвет (рисунок 3.30).

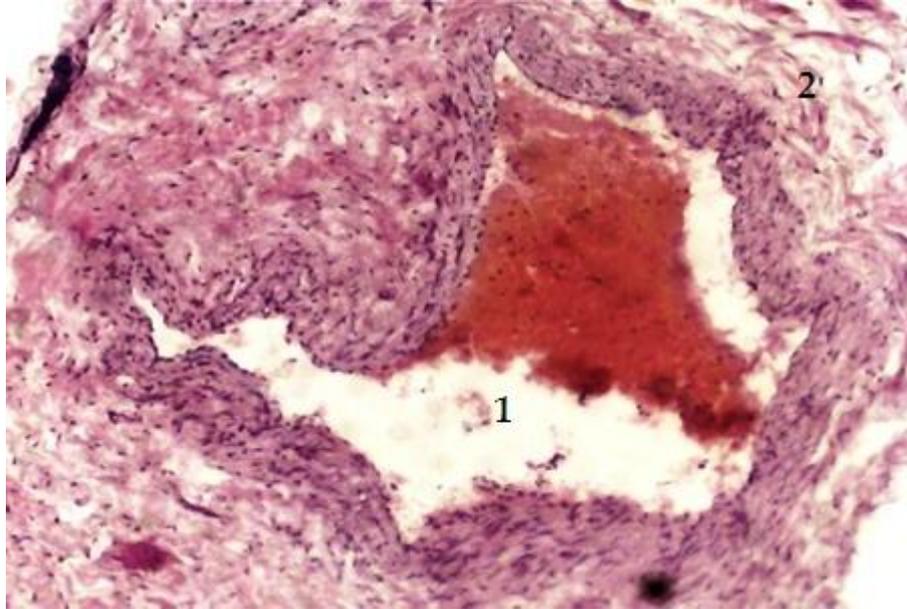


Рисунок 3.30. - Зигзагообразный просвет междольковых артерий (1) и разрыхленный её адвенциальный слой (2) в ЩЖ при ДТЗ. Женщина, 41 год. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 400.

На гистологических препаратах можно видеть, что просвет расположенных кровеносных сосудов забит эритроцитами. На некоторых препаратах повсеместно видны массивные кровоизлияния и периваскулярные инфильтраты.

Тонус артериальных сосудов, т.е. показатель индекса Керногана достигает $0,68 \pm 0,01$ мкм. Внутренняя эластическая мембрана была неравномерно извилиста, истончена, местами фрагментирована.

Так, диаметр артерий, образующихся от порядковых артерий ЩЖ, превышал 310 – 340 мкм (в норме 240 – 270 мкм). На протяжении порядковых и междольковых артерий наблюдался заметный неравномерно расширенный просвет сосудов. Местами просветы сосудов, вместо овальной или округлой формы в норме, приобретали многоугольную форму. Стенки сосудов, особенно их мышечно-эластические слои, были отёчными.

В средней оболочке артерий определялись бесструктурные очаги и стазис форменных элементов крови (рисунок 3.31). На гистологических препаратах можно видеть, что просвет расположенных кровеносных сосудов забит эритроцитами.

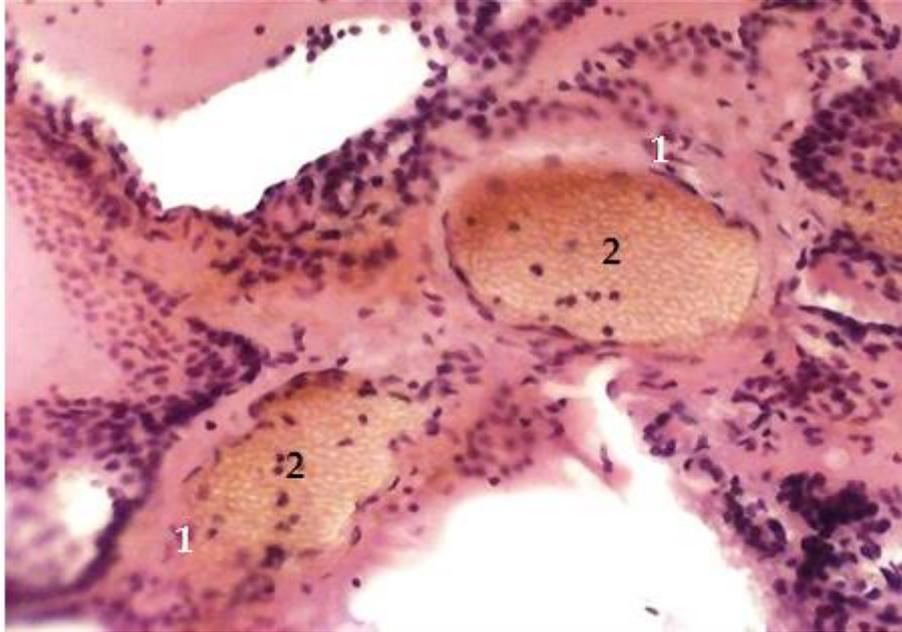


Рисунок 3.31. - Бесструктурные очаги (1) и явления стаза крови в артериальных сосудах (2) ШЖ при ДТЗ. Женщина, 38 лет. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

На некоторых препаратах повсеместно видны массивные кровоизлияния и периваскулярные инфильтраты. Для данных групп больных были характерны интерстициальные инфильтраты, а у больных мужского пола они носили очаговый характер. Местами инфильтраты расположены вокруг кровеносных сосудов, наподобие муфты.

Эндотелиальные клетки мелких артерий и артериол были набухшими и местами сужены. На протяжении междольковых артерий и артериол видны участки спазма и расширения просвета с ровными контурами. Повсеместно наблюдается полнокровие всех звеньев кровеносного русла, расширение сосудистых стволов, наличие небольших скоплений эритроцитов, лежащих чаще всего периваскулярно. В большинстве случаев по ходу междольковых межфолликулярных сосудов был отмечен выход краски в окружающую ткань, возникали экстравазаты. Структуры компонентов междольковых и междольковых

артерии ЩЖ теряли свою пластичность, упругость и претерпевали деструктивные изменения.

При изучении гистомикропрепаратов ЩЖ были установлены выраженные изменения не только в паренхиме и строме железы, но и в сосудах микроциркуляторного русла.

Отходящие от междольковых артерий артериолы были увеличены в диаметре от 35 до 45 мкм (в норме 20-30 мкм), в то время как средняя величина их равна $24,3 \pm 0,2$ мкм в норме $20,7 \pm 0,3$ мкм ($P < 0,001$). Стенки последних были несколько утолщены за счёт гипертрофии их мышечных клеток. Структура компонентов стенок артериол претерпевала деструктивные изменения (рисунок 3.32).

Изменению подверглись ядра эндотелиальных клеток артериол, они приобретали овальную и палочковидную форму (рисунок 3.33).

Последовательное деление артериол приводит к образованию капилляров, которые оплетают фолликулы со всех сторон. Они были более извиты, чем у мужчин с аналогичной патологией.

Последние, широко анастомозируя друг с другом, образуют петли различной величины и формы, ориентированы в различных направлениях. При анализе гистологических препаратов явления гемодинамических расстройств на уровне капилляров нарастали. В строме ЩЖ постоянно определялись различной величины кровоизлияния. Часто видны свежие скопления эритроцитов, окруженных капиллярной сетью, лимфоидными клетками и выраженный отек сопровождался изменением структуры капиллярных сосудов.

Количественный диаметр просвета капилляров показал существенное расширение капилляров, по сравнению с контрольными показателями ($12,2 \pm 0,3$ мкм, против $6,7 \pm 0,2$ мкм в контроле). Анализируя динамику просвета межфолликулярных капилляров ЩЖ (в % от контроля, принятому за 100%) при ДТЗ у женщин, почти на 182% увеличивается диаметр просвета капилляров. Эти свойства отражены в гистологической картине органа при ДТЗ.

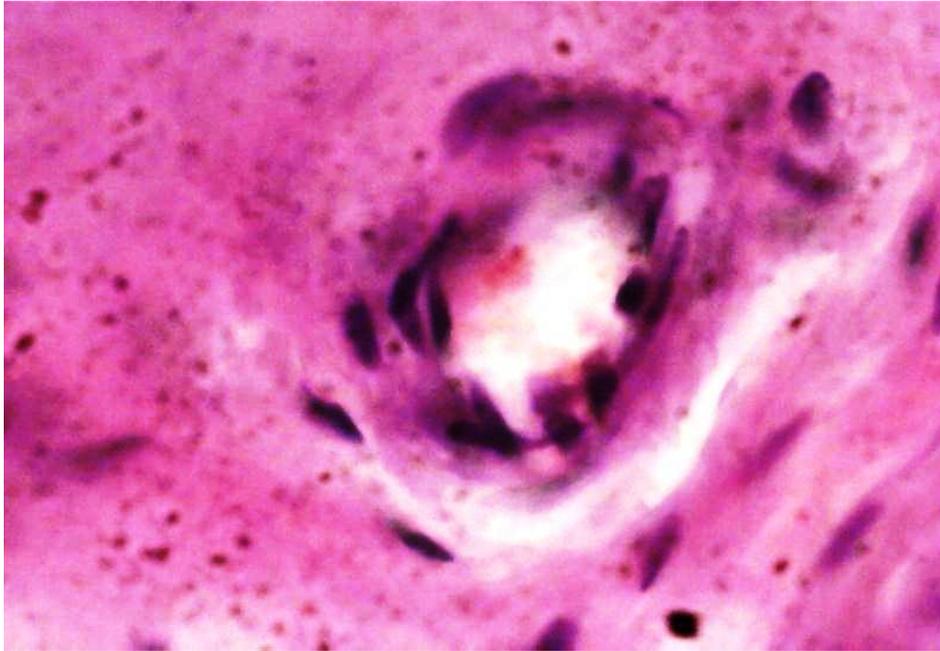


Рисунок 3.32. - Деструктивные изменения стенок артериол ЩЖ при ДТЗ. Женщина, 38 лет. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 400.

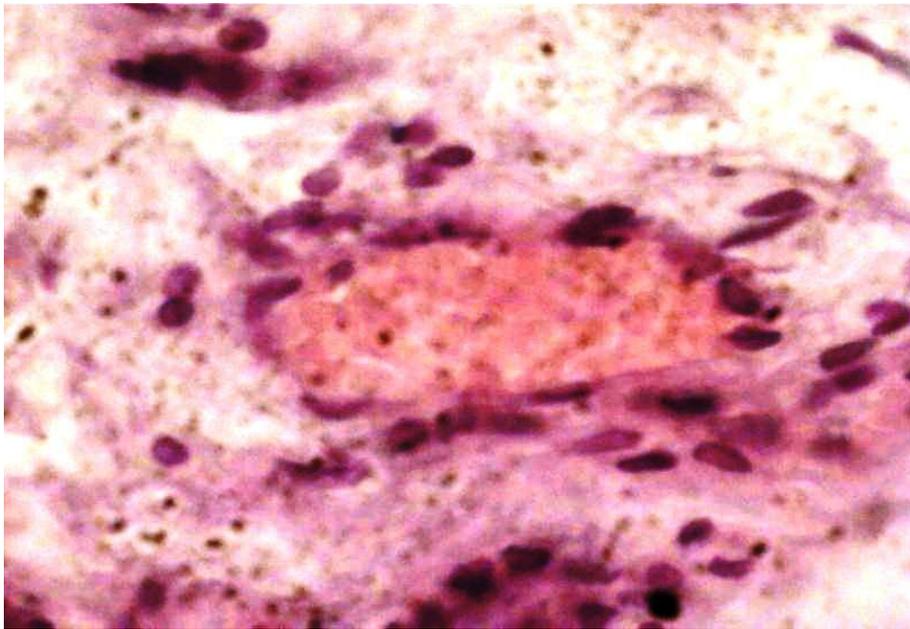


Рисунок 3.33. - Изменение формы эндотелиальных клеток артериол ЩЖ при ДТЗ. Женщина, 36 лет. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 400.

Стенки кровеносных капиллярных сосудов разрыхлены и отёчны, эндотелий сосудов набухший и выступал в просвет. Ядра эндотелиоцитов приобретают палочковидную форму, стенки капилляров плотно прилегают к мембране фолликул (рисунок 3.34). Можно отметить, что обильное кровоснабжение и локальные кровоизлияния чаще всего соответствуют местами новым фолликулам.



Рисунок 3.34. - Расширенные кровеносные капилляры плотно прилегают к мембране фолликул (1), и разные формы фолликул (2). Женщина, 39 лет. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

Капиллярные петли оплетают не только фолликулы, но и располагающиеся между фолликулами группы эпителиальных клеток (рисунок 3.35). На некоторых препаратах видно, как кровеносные капилляры оплетают фолликулы, образуя на их поверхности плотную сетку. Помимо этого, в участках, богатых клеточными элементами, отмечаются сосудистые скопления в виде клубочков. Последние состоят из более крупных капилляров, которые переплетаются между собой сложным образом.

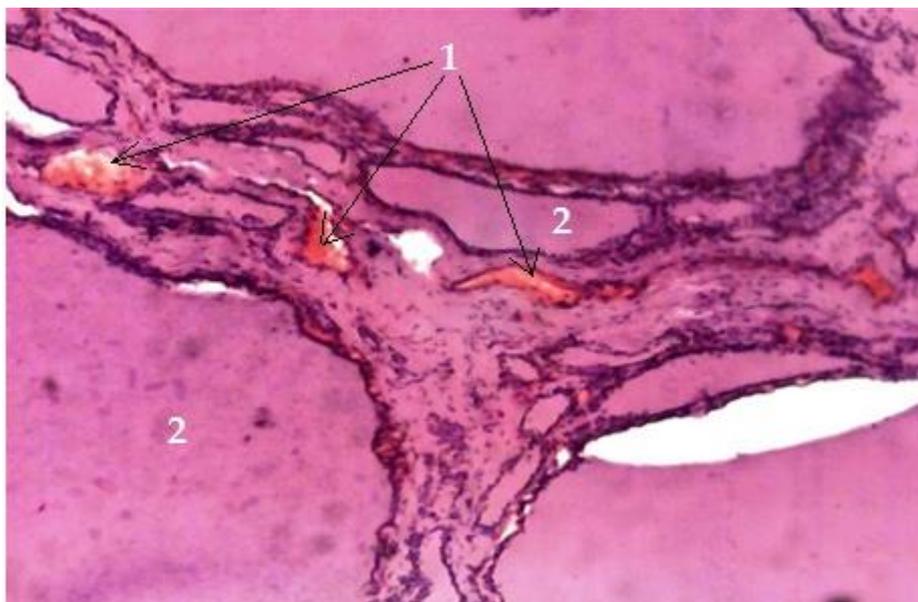


Рисунок 3.35. - Расширенный кровеносный капилляр, располагающийся между фолликулами и группой эпителиальных клеток (1), и разные формы фолликул (2). Женщина, 38 лет. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

По ходу капилляров в периваскулярном пространстве видна клеточная инфильтрация, что указывает на нарушение функции проницаемости стенок сосудов, это, очевидно, приводило к пропитыванию стенок сосудов плазмой крови, к выходу белка за пределы сосудистой стенки.

В отдельных случаях стенки порядковых и междольковых артерий, и сопровождающая их вена были резко извилисты и отслоены от окружающей ткани, вследствие чего между ними образовалось пространство, поперечник которого равнялся 80 – 95 мкм. Наряду с этим, соединительно-тканые прослойки, окружающие кровеносные сосуды ЩЖ при ДТЗ, были отечны и разрыхлены.

Анатомия венозной системы ЩЖ при ДТЗ у женщин по сравнению с мужчинами при данной патологии претерпевает более стойкие структурные изменения на уровне глубоких и поверхностных вен наружной и внутренней зоны щитовидной железы. Все звенья венозной системы органа были расширены, образующиеся от межфолликулярных капилляров междольковые вены дилатированы до 350 – 450 мкм. Чрезмерное расширение венозных отделов

придавало капиллярам и посткапиллярам пипеткообразную и ретортообразную формы.

На гистологических препаратах можно было видеть, что просвет расположенных кровеносных венозных сосудов забит эритроцитами (рисунок 3.36).

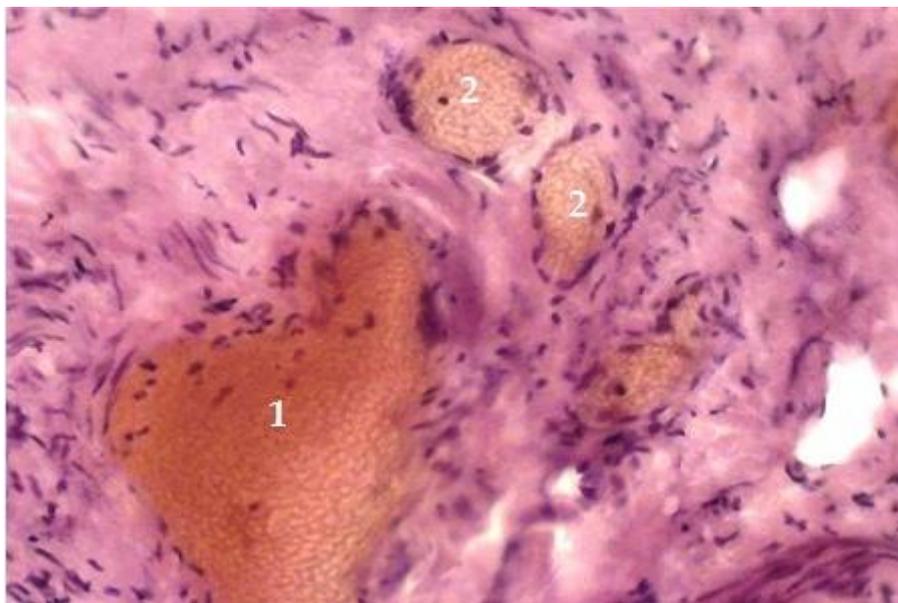


Рисунок 3.36. - Полнокровные междольковые артерии (1) и вены (2) ЩЖ при ДТЗ. Женщина, 41 год. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

Местами в отдельных случаях отмечено их варикозное расширение, они были сужены до 200-240 мкм, имели формы «гофрированных трубочек» или синусоидов диаметром 620-700 мкм (рисунок 3.37). Вокруг некоторых междольковых вен были заметны экстравазаты, стенки их были утолщены.

В наружной оболочке стенок сосудов была заметна пролиферация адвентициальных клеток (рисунок 3.38).

Стенки междольковых вен неравномерно утолщены. Эндотелий в подобных венах набухший, ядро его крупное, округлой формы.

Притоки щитовидных вен полнокровны, стенки их утолщены, особенно это заметно в области устьев.

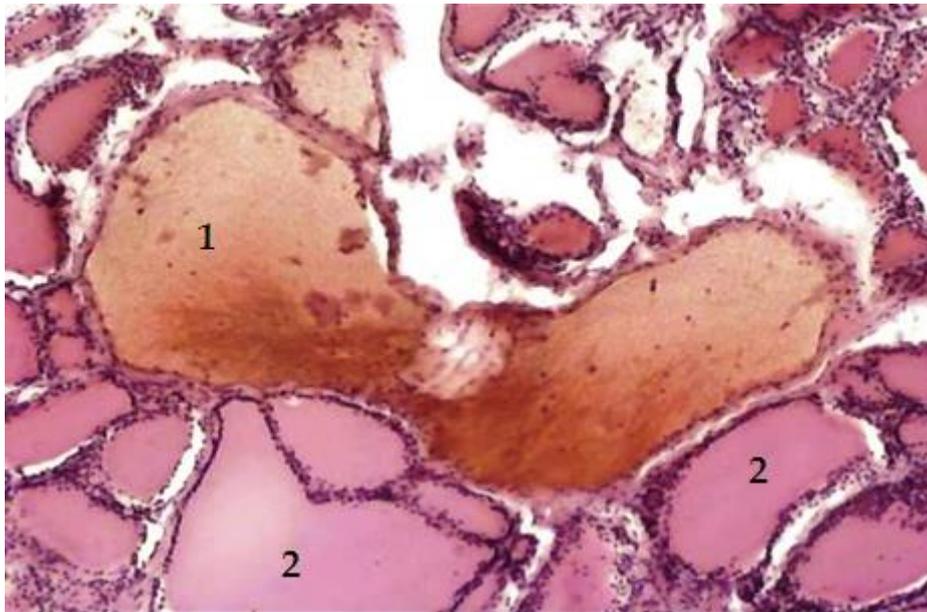


Рисунок 3.37. - Синусоиды в венах (1) и коллоид в фолликулах (2) ЩЖ при ДТЗ. Женщина, 42 года. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

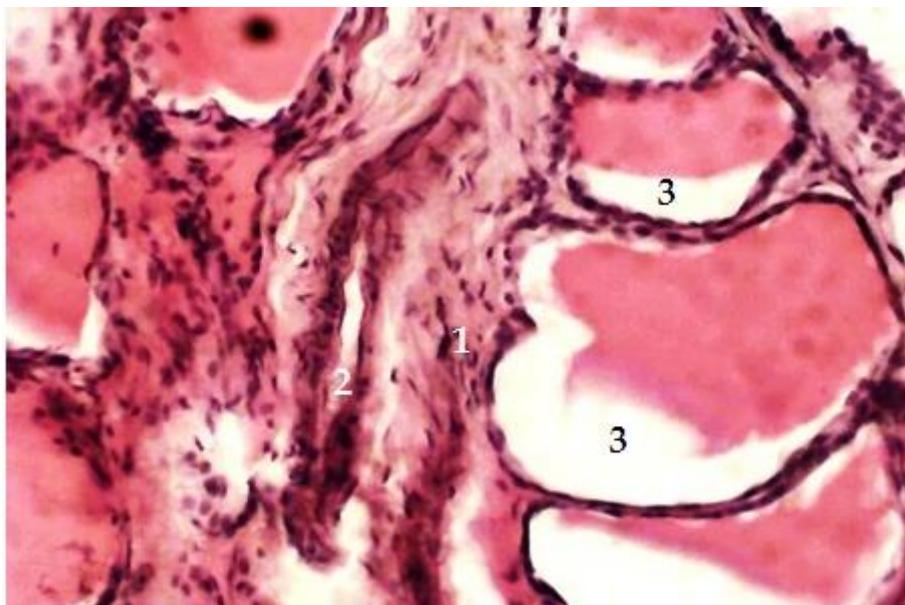


Рисунок 3.38. - Проплиферация адвентициальных клеток (1) вокруг междольковых вен (2), резорбция коллоида в фолликулах (3) в ЩЖ при ДТЗ. Женщина, 40 лет. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

Повсеместно наблюдается полнокровие всех венозных звеньев кровеносного русла, расширение сосудистых стволов, наличие небольших скоплений эритроцитов, лежащих чаще всего периваскулярно.

Венулы и вены мелкого калибра также увеличены, полнокровны, глубокие вены всех порядков обильны и извиты, они равномерны на протяжении, анастомозируя между собой, постепенно увеличиваются в диаметре и принимают участие в образовании густого венозного русла органа.

По ходу крупных сосудов, в особенности вен, характерно большое количество экстравазатов и изменение конфигурации артериальных и венозных сосудов (рисунок 3.39). Это может быть связано с высокой степенью васкуляризации железы.

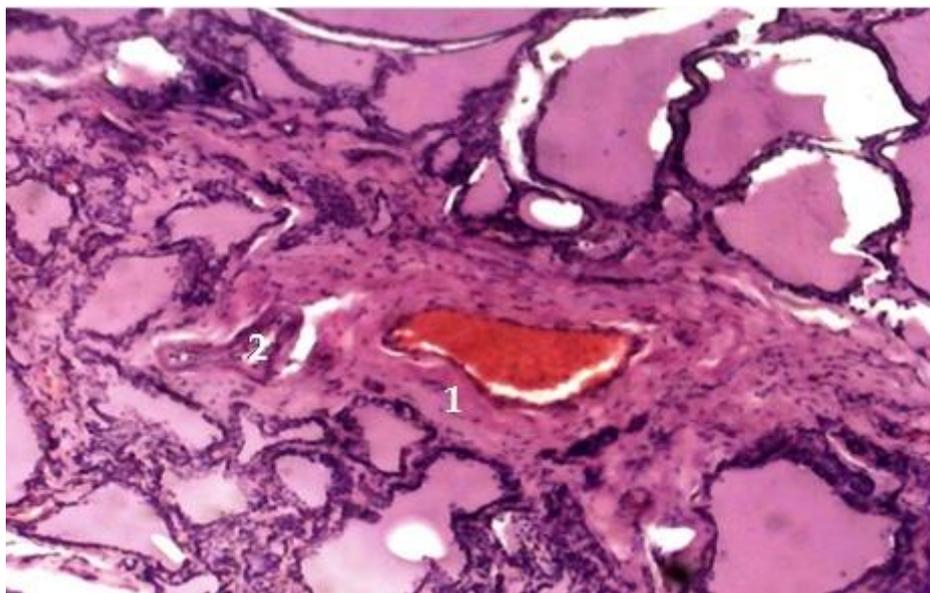


Рисунок 3.39. - Резко нарушенная конфигурация междолевых артерий (1) и вен (2) в ЩЖ при ДТЗ. Женщина, 42 года. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

Наличие отёка органа и разрыхления трабекулярных соединительно-тканых перегородок (рисунок 3.40) способствовало тому, что происходило слияние сосудов под различными углами по ходу крупных вен, не только под острым углом, как в нормальных условиях, но и под прямым и даже тупым.

В строме определялись кровоизлияния, как диапедезные, так и сопровождающиеся нарушением целостности стенки капилляров, мелких артерий

и вен. Констатированы выраженные явления огрубления интерстициальной ткани и появление молодых форм соединительно-тканых образований.

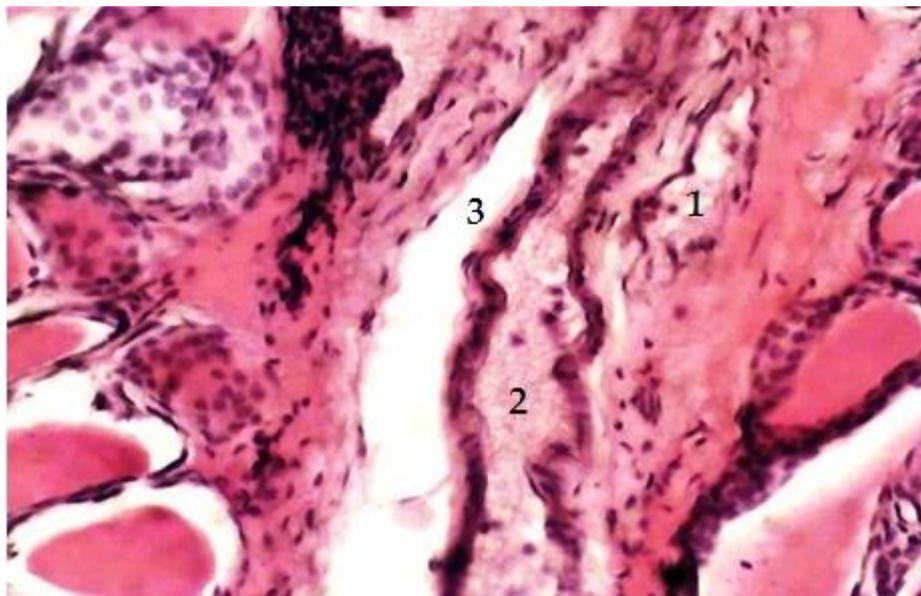


Рисунок 3.40 - Разрыхление соединительно-тканых перегородок (1), неравномерный просвет междолевых вен (2) и расширение периваскулярного пространства (3) ЩЖ при ДТЗ. Женщина, 42 года. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

На гистологических препаратах соединительно-тканная основа капсулы ЩЖ была отёчна, разрыхлена, и на стенках сосудов отмечалась периваскулярная клеточная инфильтрация (рисунок 3.41). Изучение препаратов показало, что по ходу отдельных мелких артерий и артериол были отмечены суженные и расширенные участки (рисунок 3.42). Местами отмечены деструктивные изменения стенок сосудов, вплоть до их эндотелиальных клеток. Это приводило к более заметному расстройству со стороны микроциркуляторного русла капсулы органа, то есть к сохранению застойных изменений со стороны венозной системы.

Диаметр порядковых артериальных и венозных сосудов оставался на уровне 60-110 мкм и 140-220 мкм, ход их был неровным, зигзагообразным (см. рисунок 3.42). Артериолы капсулы диаметром $24,4 \pm 0,3$ мкм, стенки их отёчны, в них не представлялось возможным отдифференцировать клеточные элементы, контуры их стирались, ход приобретал выраженную извитость. Диаметр прекапилляров до 14,0 - 22,5 мкм.

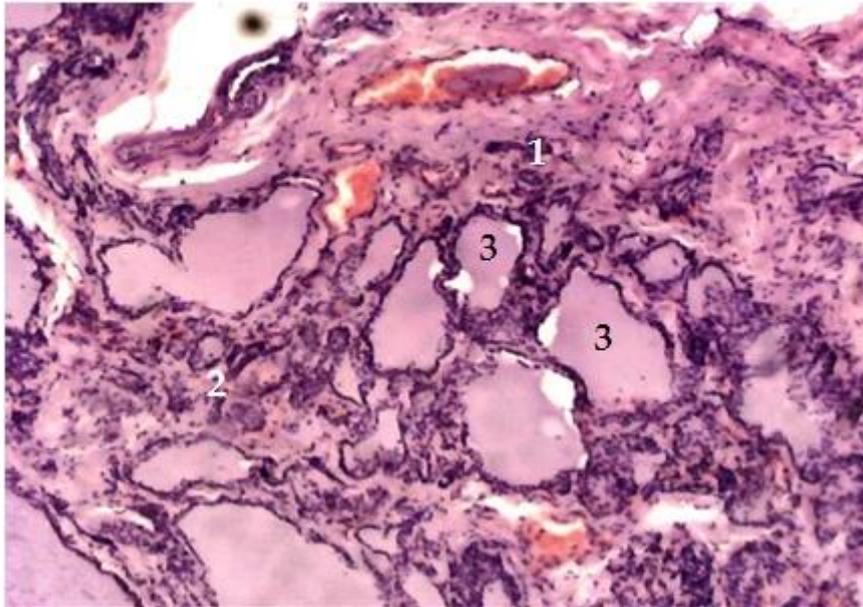


Рисунок 3.41. - Лимфоидно-клеточная инфильтрация вокруг сосудов капсулы (1), стромы органа (2) и различные формы фолликул (3) ЩЖ при ДТЗ. Женщина 43 года. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

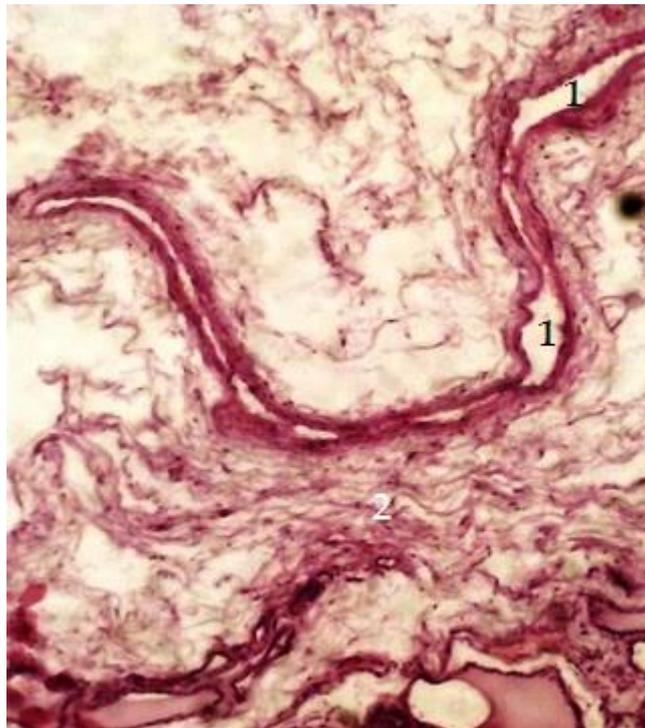


Рисунок 3.42. - Неравномерный просвет и зигзагообразный ход порядковых артерий (1) и разрыхление соединительной основы капсулы (2) ЩЖ при ДТЗ. Женщина, 42 года. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

Кровеносные капилляры увеличивались в диаметре до 12-28 мкм ($13,8 \pm 0,24$ мкм, $24,5 \pm 0,58$ мкм). Контуры их резко деформированы, формируемые ими петли теряли определённую ориентацию, происходило сгущение капиллярных сетей.

Чрезмерное расширение венозных отделов придавало капиллярам пипеткообразную и ретрообразную форму. Участки расширений чередуются с сужениями. Особенно суживаются места впадения посткапилляров в венулы. Несмотря на чрезмерное расширение кровеносных капилляров соединительно-тканной капсулы железы и растяжение их стенок, инъекционная масса местами выходила за пределы сосудистой стенки, образуя мелкоточечные экстравазаты, что свидетельствует об уменьшении прочности стенок капилляров, особенно она характерна для женщин при данной патологии. Калибр венул достигал 32-45 мкм ($40,4 \pm 0,88$ мкм). Порядковые вены в 2-3 раза были шире артерий, имели неровные края (рисунок 3.43).

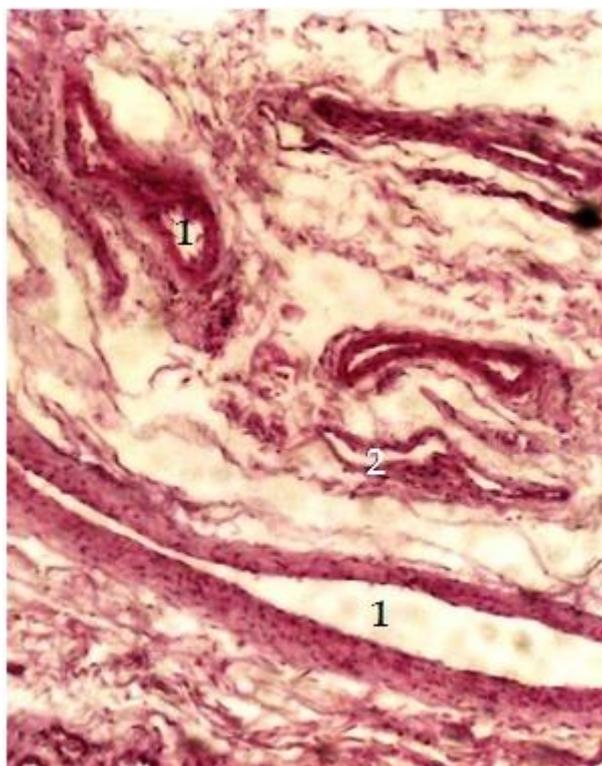


Рисунок 3.43. - Неравномерные просветы порядковых артерий (1), вен (2), капсулы ЩЖ при ДТЗ. Женщина, 41 года. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

По нашим наблюдениям, нарушение гемодинамики ЩЖ при ДТЗ приводит к изменениям ангиоархитектоники, более стойкие перестройки стенок сосудов, в первую очередь капилляров, посткапилляров, венул и мелких вен и артериальных стволов и ряд морфологических сторон стромы капсулы органа у женщин по сравнению с мужчинами при данной патологии, их количественной и качественной разнородности, что вызывает развитие застойных явлений и нарушение обменных процессов, при которых наступает деструкция микроциркуляторного русла при данной патологии.

При ДТЗ в первую очередь обращает на себя внимание сохранение застойных изменений со стороны венозного отрезка: расширение диаметра и увеличение извитости посткапилляров и венул, уплотнение эндотелия. Выявление наличия отдельных артериально-капиллярных анастомозов, сохранение транзитных шунтов, обеспечивающих сбор крови из прекапилляров в посткапилляры, то есть ведет к развитию приспособительных изменений в органном кровеносном русле ЩЖ.

Выявленная в наших исследованиях функциональная взаимосвязь изменений системы кровообращения ЩЖ при ДТЗ позволяет считать, что исследование органных кровеносных сосудов должно осуществляться с позиций структурно-функционального системного подхода, в отрыве друг от друга - является ошибкой.

Рассматривая результаты изученных микропрепаратов ЩЖ, следует указать, что данные гистологического и морфометрического изучения выявили наряду с гемодинамическими нарушениями сочетания явлений экссудативного и пролиферативного процесса, которые характеризовались однотипными изменениями у мужского и женского пола, отличающиеся, преимущественно, степенью распространённости морфофункциональных перестроек структуры органа. Для оценки распространённости паренхиматозных повреждений мы оценили степень очагов дегенеративного поражения и морфометрических характеристик параметров компонентов железы и стромных образований. Результаты наших исследований показали, что наиболее характерным

морфологическим признаком ДТЗ является диффузно-инфильтрированная соединительная ткань железы лимфоидными, плазматическими клетками, а также гистиоцитами, что свидетельствует о развивающихся воспалительных процессах, на фоне густой гиперплазии тиреоидного эпителия, где четко прослеживаются мелкие фолликулярные тяжи (рисунок 3.44).



Рисунок 3.44. - Усиленная пролиферация тиреоидного эпителия (1) и вакуолизация коллоида в фолликулах (2) ЩЖ при ДТЗ. Женщина, 55 лет. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

При условии расположения лимфоидных элементов в стенке фолликулы происходит сдавливание фолликулярных клеток, что приводит к изменению формы фолликул с разрушением их базальной мембраны. В общем плане развития тканевых перестроек железы при ДТЗ характер морфологических проявлений, связанных с нарушением функции внутриорганного кровообращения, вполне отвечает указанной схеме (рисунок 3.45).

Помимо описанных гистологических изменений, имеется значительный воспалительный отёк органа, разрастание соединительной ткани, что, в конечном итоге, приводит к развитию уплотнения щитовидной железы с последующим образованием фиброзных тяжей.

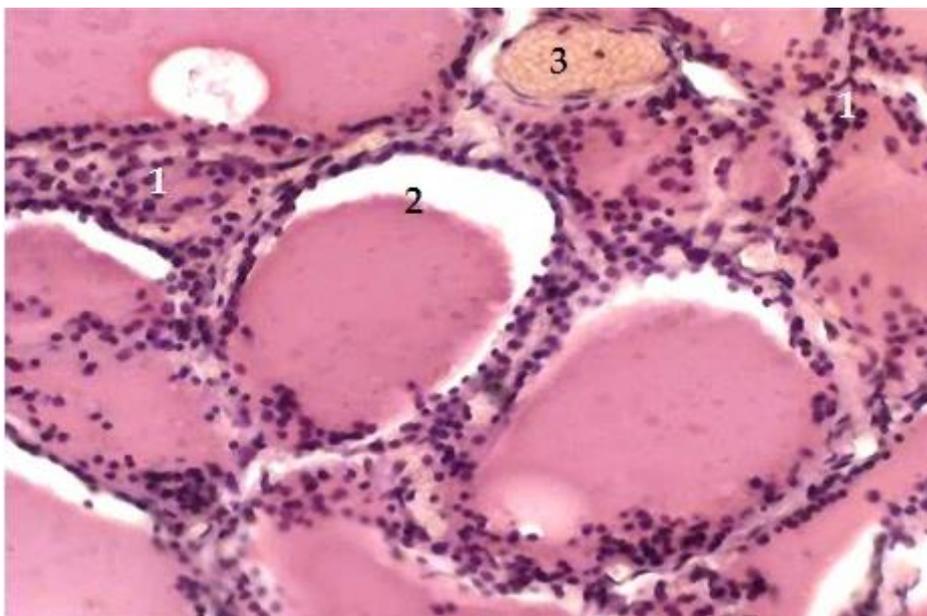


Рисунок 3.45. - Клеточная лимфоплазмоцитарная инфильтрация (1), вакуолизация коллоида в фолликулах (2) и полнокровие кровеносных сосудов (3) ЩЖ при ДТЗ. Женщина, 45 лет. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.200.

Пучки волокон соединительной ткани распределены неравномерно, в участках с крупными фолликулами хорошо выражены межфолликулярные прослойки и, наоборот, в гиперплазированных участках их совершенно не видно.

Гистоструктура железы отличалась большей неоднородностью строения, нежели в предыдущей группе наблюдения. Наряду с мелкими фолликулами встречаются промежуточные и центральные части железы с крупными фолликулами, единичные встречаются преимущественно у самого края доли, заполненными интенсивно окрашенным коллоидом, и частая краевая вакуолизация (рисунок 3.46) с выстланным утолщённым эпителием с вытянутыми гиперхромными ядрами.

Ядра расположены центрально. На срезе видны фолликулы разных размеров крупные, с диаметром $140,1 \pm 0,9$ мкм, и мелкие, с диаметром $105,9 \pm 0,7$ мкм, многие из них имеют неправильную форму. Качественные изменения железы по сравнению с контрольными проявлялись некоторым уменьшением, неправильными очертаниями и более выраженной вакуолизацией коллоида.



Рисунок 3.46. - Единичные крупные фолликулы в периферических зонах ЩЖ с резорбцией вакуолей (1) и многочисленные мелкие фолликулы с высоким эпителием (2) при ДТЗ. Женщина, 42 года. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

Фолликулы округлой и овальной формы, неравномерно заполнены коллоидом, в ряде фолликулов выявляется лишь полоска коллоида в виде полулунной примыкающей к апикальной поверхности эпителиальной выстилки. Жидкость коллоида в них окрашивалась бледнее, нарастало количество резорбционных вакуолей, появлялись многочисленные мелкие фолликулы с высоким эпителием (см.рисунок 3.46), содержащим овально-округлые гипохромные ядра. Встречалось большое количество фолликул, вытянутых в виде щелей, с папилломатозным разрастанием эпителия. В ткани железы определялись многочисленные скопления интерфолликулярных клеток (рисунок 3.47), иногда группы их с крупными овальными гипохромными ядрами, среди которых обнаруживались мелкие сформированные фолликулы, содержащие коллоид.

Изучение гистологической картины показало, что гипертрофия фолликулярного эпителия продолжала развиваться и захватила эпителий большого числа фолликул, чем у мужчин при данной патологии. Островки интерфолликулярного эпителия занимали большую площадь, чем у контрольных групп.

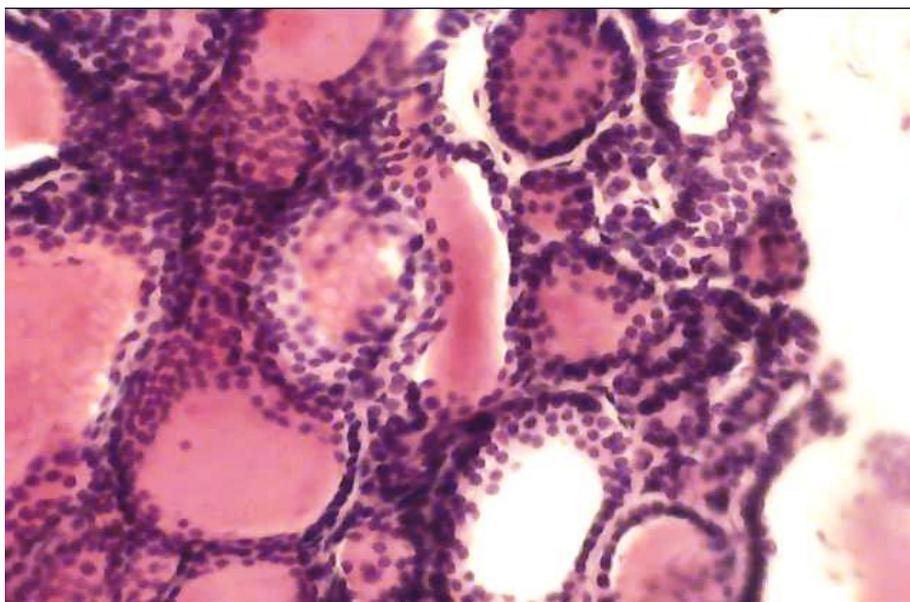


Рисунок 3.47. - Скопления интерфолликулярного эпителия и очаги гиперплазии эпителия из мелких фолликул ЩЖ при ДТЗ. Женщина, 51 год. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 400.

Наблюдающаяся гиперплазия ЩЖ при ДТЗ способствует развитию неопластических процессов в фолликулах, приобретающих овальную или округлую форму. Гиперпластические процессы завершаются в сосочковых пролиферациях эпителия, вдавленных в просвет фолликул (рисунок 3.48), которые представлены складками эпителия и тиреоцитами. На фоне гиперпластических процессов в строме наблюдаются очаговые лимфоцитарные инфильтраты, вплоть до образования лимфатических фолликул (рисунок 3.49). Образование узлов в гиперплазированной ЩЖ связано, по всей видимости, с неравномерностью пролиферативных процессов в тиреоидном эпителии.

Таким образом, у женщин строма железы при ДТЗ характеризовалась, пролиферацией соединительной ткани с формированием соединительно-тканых прослоек, сосуды имели выраженные признаки дисконкомплексации, усиление васкуляризации, как следствие увеличения гемодинамической нагрузки на органное русло и изменение морфометрических показателей сосудов сопротивления, уменьшение индекса Керногана, извилистость, эритростаз, деструктивные изменения сосудистой стенки.



Рисунок 3.48. - Выросты эпителия в просвет фолликул ЩЖ при ДТЗ. Женщина, 51 год. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200

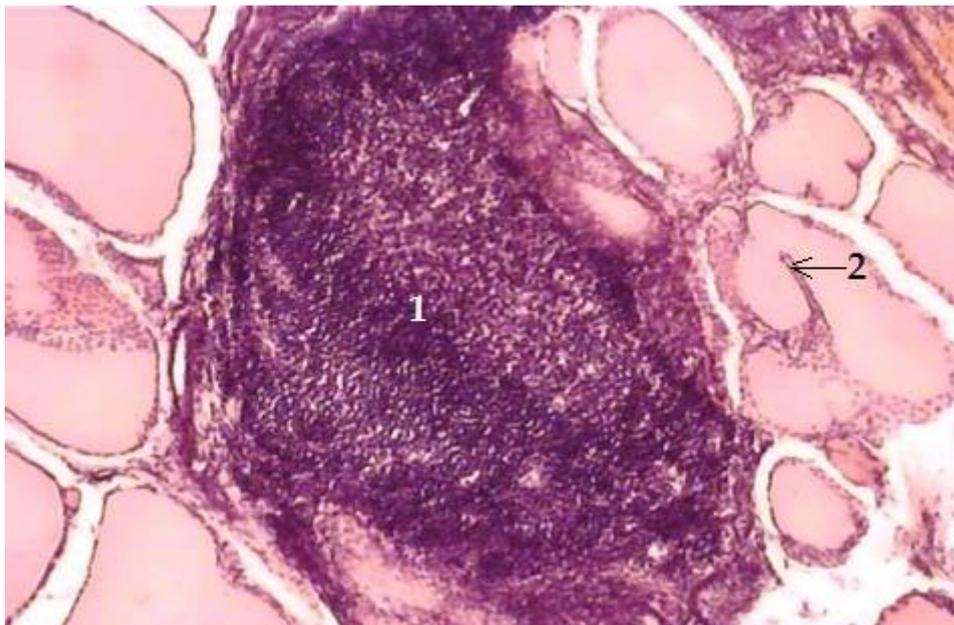


Рисунок 3.49. - Очаговые лимфоцитарные инфильтраты до образования лимфатических фолликулов (1) и сосочковые выросты в просвете фолликул (2) ЩЖ при ДТЗ. Женщина, 51 год. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

Разрастание соединительно-тканых элементов адвентиции происходит как в самой железе, так и в её капсуле. Было установлено, что морфологическим проявлением пролиферации интра- и экстрафолликулярного эпителия с наличием подушек Сандерсона сосочковые выросты в просвете фолликул с выраженной краевой резорбцией коллоида, что свидетельствует о повышенной функции тиреоцитов при ДТЗ.

3.4. Сравнительная характеристика полового диморфизма морфометрических показателей щитовидной железы при диффузном токсическом зобе

Наряду с изучением гистологических и просветленных препаратов, мы старались охарактеризовать и функциональную активность щитовидной железы при ДТЗ. Известно, что функциональная активность ЩЖ определяется по ряду морфометрических признаков, в частности, по компонентам тиреоидных фолликул.

При микроскопическом исследовании тотальных препаратов ЩЖ при ДТЗ у людей второго периода зрелого возраста мы изучали сравнительную морфометрическую характеристику показателей компонентов тиреоидных фолликул у мужчин и женщин, в частности: площадь фолликулов, диаметр фолликул, высоту тиреоидного эпителия и индекс накопления коллоида. Согласно полученным данным (таблица 3.1), при оценке морфометрических исследований важнейших функционально-морфологических показателей выявлено, что при ДТЗ у лиц женского пола чаще происходит сложная перестройка параметров компонентов фолликул ЩЖ, чем у мужчин.

Так, количественное исследование диаметра фолликул в периферической зоне органа у мужчин по сравнению с нормой ($150,6 \pm 1,3$ мкм) показало: у больных ДТЗ он стал $139,6 \pm 0,6$ мкм, что достоверно на 7,3% меньше ($p < 0001$), чем норма.

Мы выявили тенденцию к уменьшению аналогичного показателя у женщин на 6,3% ($p < 0001$).

Таблица 3.1 - Параметры компонентов фолликулов щитовидной железы у мужчин и женщин в норме и при диффузном токсическом зобе ($M \pm m$), $n=79$

Параметр фолликулы	Периферическая зона ЩЖ					
	Мужчины			Женщины		
	Норма	ДТЗ	P	Норма	ДТЗ	P
Диаметр фолликул (мкм)	150,6±1,3	139,6±0,6	<0,001	143,9±0,7	134,9±0,7	<0,001
Высота фолликулярного эпителия (мкм)	6,6±0,1	7,3±0,3	<0,05	7,1±0,2	8,5±0,2	<0,001
Накопление коллоида (Индекс Брауна)	22,8±0,4	19,1±0,7	<0,001	20,3±0,4	15,8±0,4	<0,001
	Центральная зона ЩЖ					
	Мужчины			Женщины		
	норма	ДТЗ	P	норма	ДТЗ	P
Диаметр фолликул (мкм)	143,4±1,2	133,0±0,8	<0,001	135,6±0,8	124,0±0,8	<0,001
Высота фолликулярного эпителия (мкм)	6,5±0,1	7,9±0,2	<0,001	6,2±0,1	7,8±0,2	<0,001
Накопление коллоида (Индекс Брауна)	22,1±0,4	16,8±0,6	<0,001	21,8±0,7	15,9±0,6	<0,001

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей в норме и при ДТЗ (по U-критерию Манна-Уитни)

В центральной зоне ЩЖ при ДТЗ по сравнению с контрольной группой установлена достоверная статистическая значимость диаметра фолликул ($p < 0,001$), но у женского пола она снижается на 8,6% по сравнению с мужским полом на 7,3%. Как известно, наиболее чувствительными показателями функциональной

активности ЩЖ являются средняя высота фолликулярного эпителия и индекс Брауна.

Мы выявили тенденцию к повышению показателей эпителиальных компонентов фолликул, т.е. нарастание высоты эпителия как у мужского, так и у женского пола. У людей 2-го периода зрелого возраста в результате макромикроскопических и морфометрических исследований была проанализирована ЩЖ при ДТЗ. Высота фолликулярных тиреоцитов превосходит значимый рост её в сопоставлении с контролем. Цифровые материалы выявили наличие различий в высоте расположения тиреоцитов в этих наблюдениях (рисунок 3.50 и рисунок 3.51).

У мужчин и женщин в периферических зонах ЩЖ при данной патологии высота фолликулярного эпителия по сравнению с контрольной на 10,6% больше ($p < 0,05$), а у женщин - на 19,7% ($p < 0,001$), чем при нормальной ЩЖ. Процентный показатель высоты фолликулярных тиреоцитов железы у мужчин и женщин 2-го периода зрелого возраста в центральной зоне больше, соответственно, у мужчин в 21,5% раза, ($p < 0,001$), а у женщин в 25,8% раза, ($p < 0,001$), чем показатели контрольной группы.

Такие же взаимоотношения между фолликулярным эпителием и коллоидом в изученных патологиях обнаруживаются (обратная картина) в отношении индекса Брауна, который равен в периферических и центральных зонах у мужчин 16,2% и 24%, а у женщин, соответственно, указанный показатель уменьшается - 22,2% ($P < 0,001$) и 27% ($P < 0,001$). Судя по этим данным, изменение количественных показателей эпителиальных компонентов фолликул, т.е. снижение диаметра фолликул при нарастании высоты эпителия, привело к достоверному уменьшению индекса накопления коллоида во всех зонах ЩЖ ($P < 0,001$) (рисунки 3.52 и 3.53).

Степень активности ЩЖ может быть уточнена по индексу, рассчитываемому по двум основным показателям (средний диаметр просвета фолликул и средняя высота эпителия) (А.А. Браун, 1966).

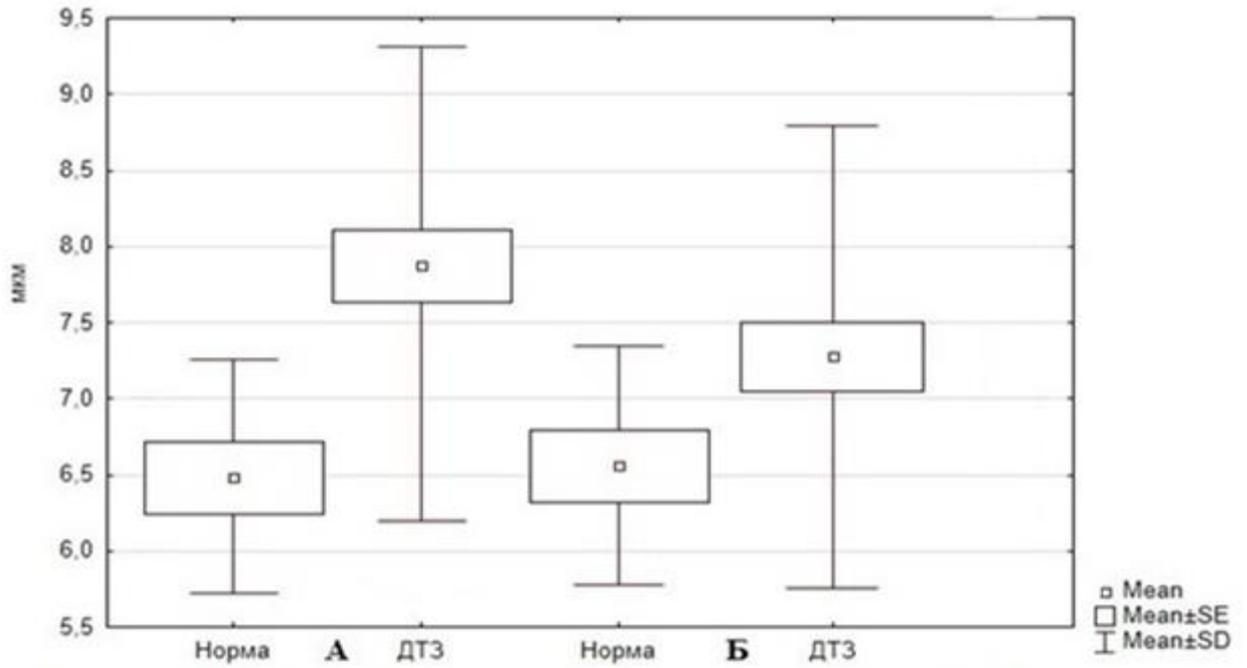


Рисунок. 3.50- Высота фолликулярного эпителия центральной зоны (А) и периферической зоны (Б) ЩЖ у мужчин в норме и при ДТЗ

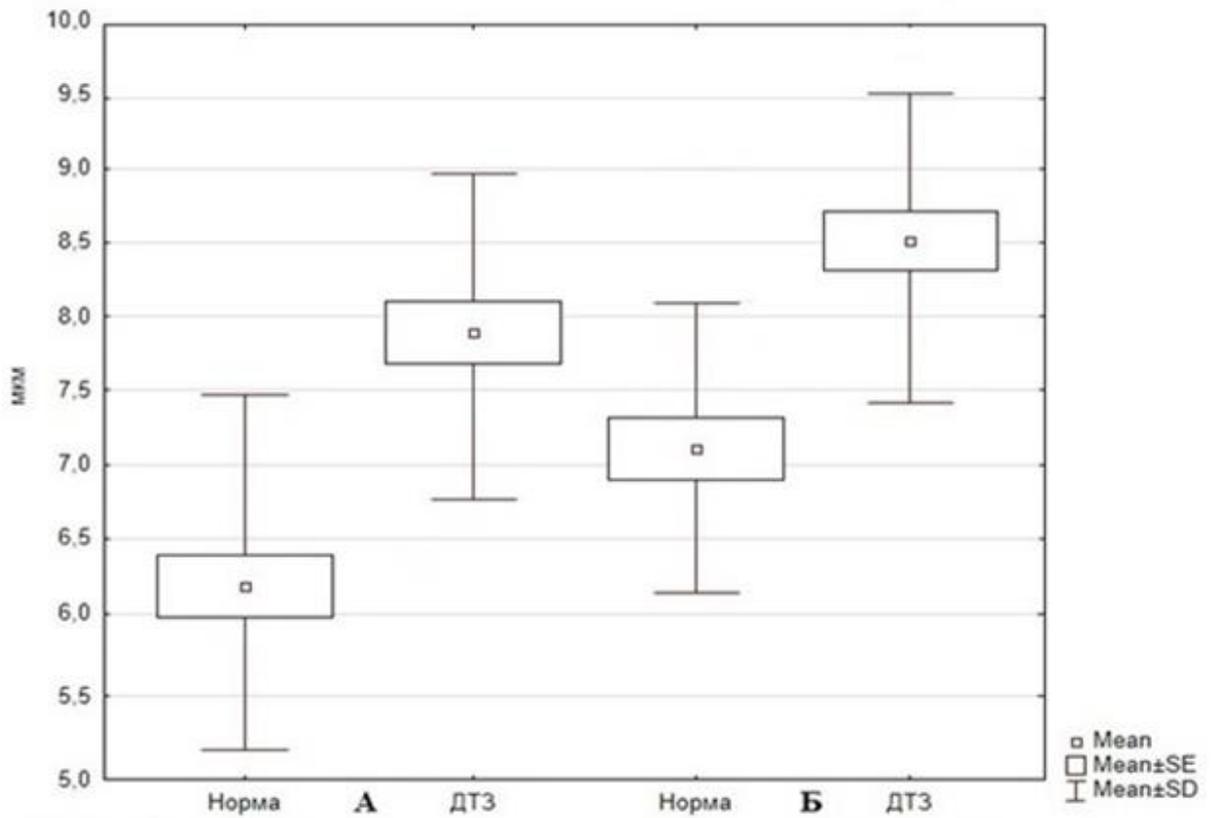


Рисунок. 3.51 - Высота фолликулярного эпителия центральной зоны (А) и периферической зоны (Б) ЩЖ у женщин в норме и при ДТЗ

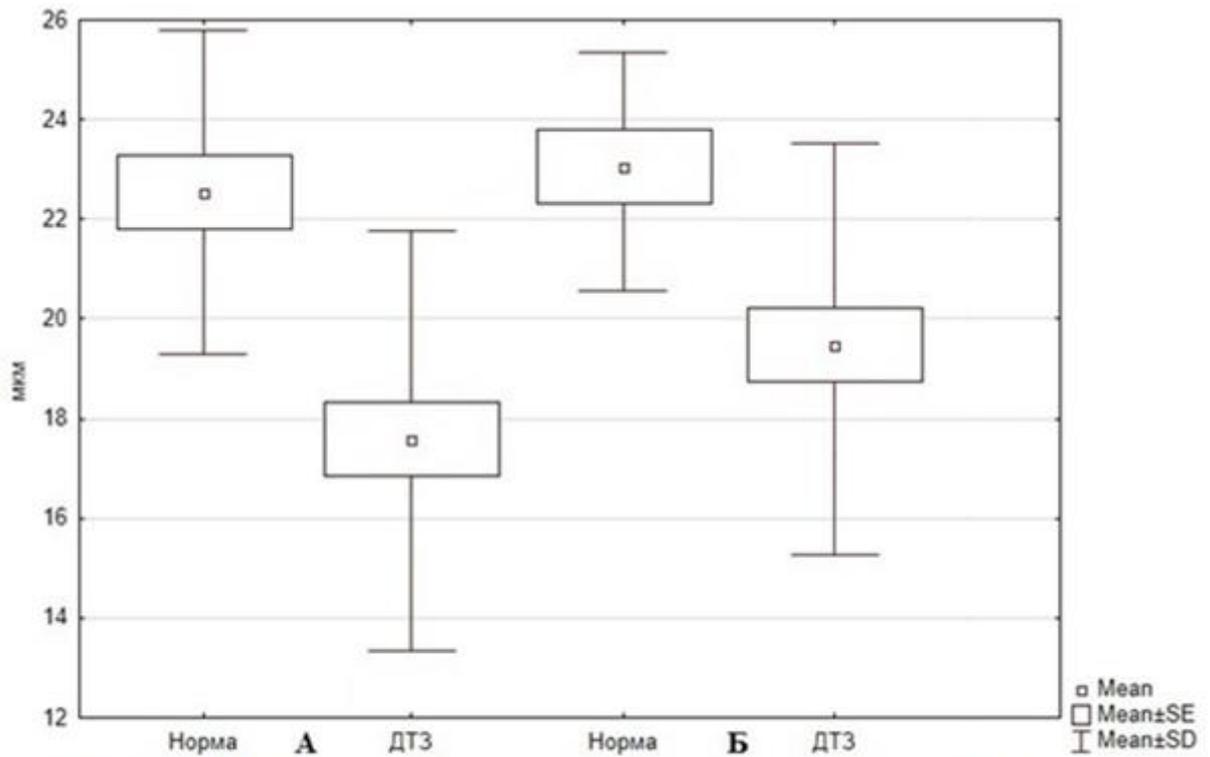


Рисунок. 3.52 - Показатель индекса Брауна у мужчин в центральной (А) и периферической зонах (Б) в норме и при ДТЗ

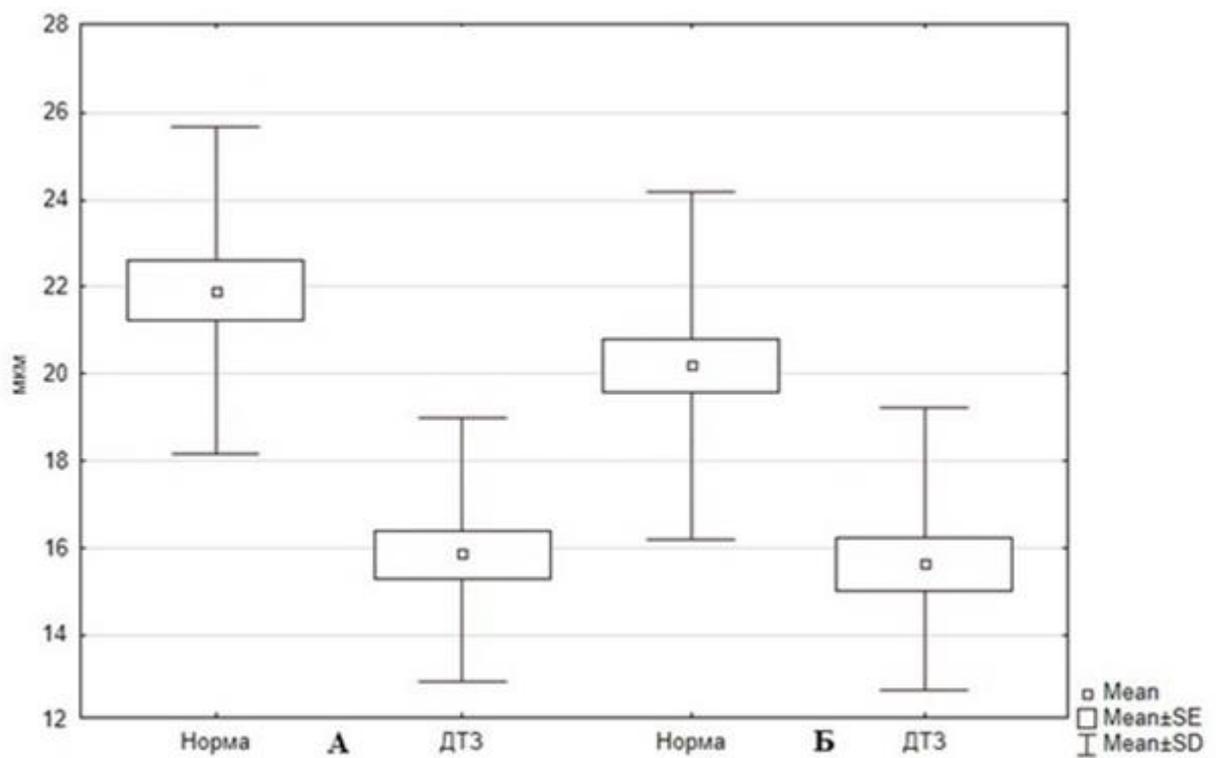


Рисунок. 3.53 - Показатель индекса Брауна у женщин в центральной (А) и периферической зонах (Б) в норме и при ДТЗ

Изменение этих компонентов имело однонаправленный и пропорциональный характер. В целом сходные по направленности и динамике морфометрические результаты говорят о повышении функции ЩЖ при ДТЗ.

Дисперсионный анализ выявил значительную регионарную изменчивость площади фолликул железы у женщин до $21071,6 \pm 316,8$ мкм² (против $24599,2 \pm 395,3$ мкм² в норме), что на 14,3% ниже ($P < 0,001$), а у мужчин уменьшение на 9,2% ($P < 0,001$), что было ниже контрольного показателя в периферических зонах ЩЖ.

В то же время в центральной зоне железы также отмечалось существенное уменьшение размеров до $18858,3 \pm 326,3$ мкм² (против $21807,2 \pm 365,5$ мкм² в контроле), а также произошло достоверное уменьшение площади фолликул на 13,5% ($P < 0,001$) у женщин, а у мужчин на 8,8% ($P < 0,001$) ниже контрольной величины (таблица 3.2).

Таблица 3.2- Показатель площади фолликул щитовидной железы у мужчин и женщин в норме и при диффузном токсическом зобе ($M \pm m$), $n=79$.

Мужчины	Периферическая зона ЩЖ	Центральная зона ЩЖ	p1
Без ДТЗ (мкм ²)	$28055,5 \pm 221,8$	$24198,3 \pm 261,1$	$<0,001$ ($Z=7,12$)
С ДТЗ (мкм ²)	$25482,5 \pm 229,8$	$22064,7 \pm 265,2$	$<0,001$ ($Z=7,55$)
p2	$<0,001$ ($Z=-6,91$)	$<0,001$ ($Z=-5,80$)	
Женщины	Периферическая зона ЩЖ	Центральная зона ЩЖ	p1
Без ДТЗ (мкм ²)	$24599,2 \pm 395,3$	$21807,2 \pm 356,5$	$<0,001$ ($Z=6,89$)
С ДТЗ (мкм ²)	$21071,6 \pm 316,8$	$18858,3 \pm 326,3$	$<0,001$ ($Z=7,02$)
p2	$<0,001$ ($Z=-5,89$)	$<0,001$ ($Z=-5,39$)	

Примечание: p1 - статистическая значимость различия площадей фолликул между периферической и центральной зонами ЩЖ (по Т-критерию Вилкоксона); p2 - статистическая значимость различия площадей фолликул между мужчинами и женщинами без ДТЗ и с ДТЗ (по U-критерию Манна-Уитни).

При этом наименьший уровень площади фолликул наблюдается в периферических зонах ЩЖ при ДТЗ у женщин ($P < 0,001$) (по U-критерию Манна-Уитни).

Морфометрические показатели ЩЖ при ДТЗ имеют некоторые регионарные и половые особенности. В частности, по сравнению с мужчинами имеет место уменьшение площади фолликул во всех зонах, особенно в периферических зонах, в связи с преобладанием микрофолликулярного строения железы при данной патологии, а также уменьшение индекса Брауна в центральной зоне, чем в периферических зонах, и повышение высоты тиреоцитов фолликулов, что свидетельствует о гормональной обусловленности половых различий в репродуктивном возрасте.

Таким образом, согласно полученным данным, уменьшение диаметра фолликул, большая высота тиреоидного эпителия и уменьшение индекса накопления коллоида свидетельствует об активном состоянии железы при ДТЗ. Дисперсионные параметры показали достоверное влияние ДТЗ на все микроскопические структуры площади фолликул ЩЖ с вероятностью более 99,9% ($P < 0.001$).

Обсуждение результатов

Комплексный, системный подход к изучению структурных характеристик сосудисто-тканевых образований щитовидной железы человека, который базируется на многих исследованиях, таких как: макро- и макро-микроскопическое, гистологическое и морфометрическое, а также на верно собранном по факту материале, способствовал установлению малоизвестных прежде истин, что позволило впервые выявить и описать ряд характерных структурных перестроек, компенсаторно-приспособительных преобразований и морфометрических показателей ЩЖ в норме и при ДТЗ.

В последние десятилетия из-за роста эндокринной патологии в РТ, а также в связи с расширением показаний к хирургическому вмешательству на этом органе, особенно при ДТЗ, возникла необходимость изучения данного заболевания и делает ее значимой медико-социальной проблемой (Анварова Ш.С. и соавт., 2011; Ибодова Г.Х. 2012; Кахаров А.Н., и др., 2016). В настоящее время вопросам патоморфологии ЩЖ уделяется довольно серьёзное внимание (Нуров З.М. 2012; Гулов М.К. и др., 2017; Курбонов С. и др., 2018).

За последние несколько лет наблюдается тенденция роста частоты злокачественных новообразований ЩЖ на фоне ДТЗ, преимущественно среди лиц старше 40 лет (Абросимов А.Ю., Кожушная С.М., 2012; Кахаров А.Н., Ибодова Г.Х., 2016; Шаталова Л.С и др., 2019; Demellawy D., et al., 2008; Verburg F., Reiners C., 2010) и любой узелок ЩЖ может стать причиной раковых поражений (Laszlo Hegediis, M.D, 2014; Teresa Rago, PaoloVitti, 2014).

Тем не менее в РТ не было проведено обстоятельного, количественного и качественного патоморфологического изучения сосудисто-паренхиматозной перестройки ЩЖ при ДТЗ, хотя в исследовании ДТЗ достигнуты значительные успехи, главным образом, базирующиеся на итоговых результатах, полученных при функциональном изучении. Как известно, варианты тиреоидной гормональной активности организма и рост заболеваемости ЩЖ, согласно популяционно-физиологическим исследованиям, зависят от этнических, климато-

географических факторов и от их распространенности в популяции (Халимова Ф.Т. с соавт., 2017).

Помимо уже названных причин, также необходимо существенно проанализировать характерную вариабельность макромикроскопических параметров ЩЖ среди относительно здорового населения одного региона, схожих по возрасту и полу, и характеру употребляемой пищи (Калмин О.В соавт., 2010; Ибодова Г.Х., 2012; Кахаров А.Н и соавт., 2016; Рустамова С.М и соавт., 2016).

К тому же, необходимо отметить, что научная литература не изобилует достаточным количеством информации в плане структурно-функциональных характеристик ЩЖ при ДТЗ. Имеющиеся краткие сведения в значительной степени лишены количественных оценок регионарных особенностей и пола, приводятся без учёта микроокружения.

Учитывая вышеперечисленное, возникает необходимость выполнить данное исследование, чтобы определить самые значительные изменения структуры сосу́дисто-тканевых образований, морфометрических параметров компонентов фолликул и их гистотопографических взаимоотношений с окружающими структурами, в качестве системы - комплекса при патологиях ЩЖ с учётом ДТЗ, что и предопределило цель и задачи изыскания. Дать патоморфологическую, морфометрическую и гистотопографическую оценку сосу́дисто-тканевых структур ЩЖ при ДТЗ среди пациентов зрелого возрастного периода (для мужчин – 36-60; для женщин – 36-55) согласно комплексному морфологическому и морфометрическому исследованию.

Для решения задач данной работы подбирался соответствующий фактический материал, были подвергнуты исследованию макро-микропрепараты различных участков ЩЖ у 104 пациентов в возрастной категории 36 - 60 лет при ДТЗ: мужчин - 22 (21,2%), женщин - 82 (78,8%), оперированных в ГЦЗ №1 и ГКБ №5 им. академика К.Т. Таджиева. Как видно из приведённых данных, основное количество пациентов составили женщины, что согласуется с данными других авторов (Нуров З.М., 2012; Кахаров А.Н. и соавт., 2016) о преимущественной предрасположенности к ДТЗ.

В 26 случаях ЩЖ умерших людей (12 мужчин и 14 женщин) определены как контрольная группа. Набранный материал не имел патологии ЩЖ, органов иммуногенеза и травм области шеи.

В результате проведенного исследования, выполненного макро-микроскопическим, микроанатомическим, морфометрическим и инъекционным методами были получены новые данные размерных показателей компонентов фолликул, расположенных в различных отделах ЩЖ, сосудисто-тканевых отношениях, микротопография микроокружений фолликул, капилляров железы, и половые отличия у лиц второго периода зрелого возраста в норме и ДТЗ. Ряд данных, полученных при исследовании, впервые опубликован, часть материалов исследования предоставляет возможность дать новую оценку сосудисто-тканевым взаимоотношениям, гистотопографии сосудов микроциркуляторного русла, микротопографическим взаимоотношениям фолликул с окружающими структурами, с критической точки зрения заново оценить информацию, содержащуюся в научной литературе по изучению строения и морфофункциональной структуры ЩЖ при ДТЗ.

Исследованиями подтверждено, что ЩЖ осуществляет жизненно важные функции, тесно связанные с особенностями строения кровеносных сосудов. Кровоснабжение щитовидной железы наиболее выражено, по сравнению с другими органами.

У человека кровоснабжение ЩЖ осуществляется интенсивнее, чем у других животных, что, по-видимому, связано с функциями и многочисленным внеорганным и органным источником кровоснабжения (парных верхних и нижних и непарной щитовидной артерий), что согласуется с данными авторов (Гусейнов Т.С. и соавт., 2016; Александрова В.Э. и соавт., 2017; Оджахвердизаде Э.А., 2018; Усмонов М.У., 2020).

Последние следуют по поверхности капсулы железы, под различными углами проникают в толщу паренхимы железы, распадаются на внутриорганные артериальные сосуды и располагаются в толще соединительно-тканых прослоек.

Артерии в ряде случаев сопровождаются одной или двумя венами, превышающими их по калибру в 1,5-2 раза.

На препаратах ЩЖ человека и были определены особенности строения стенок структурных элементов микроциркуляторного русла. Каждую дольку железы кровоснабжает, как правило, одна или две артериолы $20,7 \pm 0,3$ мкм диаметром, распадаясь на капилляры, диаметр которых колеблется $6,7 \pm 0,2$ мкм.

Встречаются участки, где кровеносные капилляры одновременно прилежат к стенкам двух соседних фолликулов, кроме того, они пронизывают располагающиеся между фолликулами группы этих клеток. Прилегание кровеносных капилляров к стенкам фолликулов, по-видимому, определяет избирательную реабсорбцию гормонов и некоторых растворённых в ней веществ, т.е. обеспечивает транспорт между кровью и тиреоцитами (Рустамова С.М., Саидова З.Р., 2016).

Выявлено, что характер строения микроциркуляторного русла железы определяет конструкцию её паренхимы и стромы. Нами установлены некоторые локальные характеристики строения капиллярного русла железы. Так, например, густота капиллярной сети неодинакова, как по периферии, так и в центре каждой дольки желёз, образуя трёхмерную пространственную мелкопетлистую сеть с неориентированными петлями полигональной формы. В центре органа по сравнению с периферией органа располагаются более крупные фолликулы. Капиллярная сеть периферии органа образована конечными отрезками междольковых артерий.

Капсула ЩЖ представляет собой соединительно-тканное образование (оболочка), которое играет немаловажную роль в фиксации органа и в патологических процессах. Соединительно-тканная оболочка ЩЖ имеет общие закономерности строения, тесно связана в своём развитии с органом и его фасциальным влагалищем сосудистых пучков. Капсула ЩЖ формируется преимущественно за счёт извитых коллагеновых волокон, концентрически охватывающих сосуды. Характерной особенностью капсулы ЩЖ является обилие связей их с окружающими образованиями. Это обеспечивает надёжную фиксацию

сосудов и ЩЖ, на что указывает Романчишен А.В. (2017), механическая функция и конструкция терминального сосудистого русла связаны с фиброструктурой. Изученный нами материал обнаружил множество сосудистых анастомозов между порядковыми артериями соединительно-тканых оболочек ЩЖ с кровеносными сосудами самого органа. В толще капсулы ЩЖ порядковые артерии и артериолы, сопровождающиеся парными и непарными венами – спутницами, анастомозируя между собой, формировали первичную мелкопетлистую сеть.

Артериолы и прекапилляры с ровными контурами имели слегка извитый ход, диаметр артериол варьировал от 15 до 22 мкм (в среднем $17,1 \pm 0,22$), а прекапилляров 10-13 мкм (в среднем $11,2 \pm 0,14$), капилляры ($6,2 \pm 0,14$ мкм). В тотальных препаратах соединительно-тканной оболочки ЩЖ встречается множество приспособительных механизмов микроциркуляторного русла (различных артериоло-венулярных анастомозов, прекапиллярные сфинктерные устройства, резервные капилляры, образование лакун или цистерны, клапанные структуры, извитость, клубочки слепых выростов и т.д.).

Венозная система ЩЖ человека, отводящая кровь из фолликулярной капиллярной сети, располагается в соединительно-тканых прослойках долек, и диаметр венозных капилляров варьирует в пределах $24,7 \pm 0,3$ мкм. Вены железы по сравнению с артериолами многочисленны, широки, коротки и извиты. По сравнению с артериальной системой в венозной системе имеются венозные сплетения и анастомозы между зонами. Функциональное значение связей между центральными и периферическими венами органа и вены капсулы велико. Этим сосудам отводится большая роль в регуляции оттока венозной крови от ЩЖ при различных стрессовых ситуациях. Через экстраорганные вены ЩЖ в основном кровь изливается во внутреннюю яремную вену и часть в левую плечеголовную вену. Возможно, в условиях нормы компенсаторно-приспособительные механизмы венозного отдела микроциркуляторного русла направлены на лучшее обеспечение местной и общей гемодинамики.

Таким образом, обилие кровеносных сосудов и капилляров капсулы ЩЖ предопределяет резервную функцию и позволяет объяснить депонирование крови,

а также служит путём добавочного кровоснабжения её паренхимы. Разнообразные формы приспособительных механизмов в микроциркуляторных руслах капсул ЩЖ, определенная локализация их в функциональных системах ответственны за поступление и распределение крови не только в оболочке, но и в ЩЖ в целом.

Архитектоника ЩЖ в эволюционном плане претерпевает выраженные изменения, коррелирующиеся с половыми, возрастными характеристиками, а также образом жизни человека. При этом обладают сложным комплексом элементов тиреоидной паренхимы. Как известно, дольки ЩЖ состоят из фолликулов, стенки которых выстланы однослойным кубическим эпителием.

Морфометрическое исследование выявило, что средний диаметр фолликулов у мужчин во 2-м периоде зрелого возраста был больше диаметра фолликулов в железах женщин в периферической зоне железы, равен $150,6 \pm 1,3$ мкм, в то время как в центральной – $143,4 \pm 1,2$ мкм, и соответственно, у женщин ($143,9 \pm 1,0$ мкм, $135,6 \pm 0,8$ мкм), т.е. больше на 4,4-5,4%.

Согласно данным нашего исследования, среднее значение площади фолликулов периферических и центральных зон железы в женской популяции меньше таковой в мужской среди лиц зрелой возрастной категории, в среднем на 12,3%-9,4%. Среди мужчин данной возрастной категории наблюдались самые высокие значения площади фолликулов как периферических ($28055,3 \pm 221,8$ мкм²) так и центральных зон – ($24198,3 \pm 261,1$ мкм²). У женщин соответственно ($24599,2 \pm 395,3$ мкм², $21807,2 \pm 356,5$ мкм²). Высота фолликулярного эпителия в женской ЩЖ больше – превосходила данный параметр в мужских железах в периферических зонах (7,0%) и в центральных зонах было несколько меньше в отличие от высоты тиреоцитов мужской железы (4,6%).

Как указывают В.А. Забродин и соавт. (2011), Р.М. Хайруллин и соавт.(2015), у человека преобладает разнообразие форм фолликулов, а также высота эпителия и накопление коллоида. В среднем индекс накопления коллоида у человека равен - 14,6, но при этом нет указаний на пол и возраст. Среди мужской популяции в возрастной категории II-го зрелого периода индекс накопления коллоида был выше, чем в женской популяции. Отмечены высокие значения в периферических

зонах ЩЖ: у мужчин – $22,8 \pm 0,4$, а у женщин – $20,3 \pm 0,4$, в то время как в центральной зоне $22,1 \pm 0,4$ - у мужчин, а у женщин – $21,8 \pm 0,5$.

Подводя итог вышеизложенному, можно констатировать, что нами впервые выявлены регионарный и половой диморфизм, количественные характеристики анатомических особенностей компонентов параметров ЩЖ в норме у мужчин и женщин в период второго зрелого возраста. Установленные анатомо-топографические и морфометрические особенности ЩЖ у человека при оценке состояния органа считаются основными, и могут служить руководством по количественному исследованию ЩЖ при различных факторах, патологических состояниях.

В РТ вопросам патоморфологии ЩЖ уделялось большое внимание со стороны отечественных учёных, в том числе З.М. Нурова (2012), М.К. Гулова и соавт. (2017), С. Курбонова и соавт. (2017,2018).

Между тем, учитывая важность данных исследований, в них не отражены в достаточной степени сосудисто-стромальные особенности гистологических вариантов ДТЗ, которые необходимо учитывать при оперативных вмешательствах на ЩЖ.

Как известно, каждый патологический процесс в организме сопровождается, с одной стороны, нарушениями нормальной структуры и функции, с другой, - компенсаторными изменениями, представляющими собой проявления деятельности нормальных регуляторных механизмов.

Исследования, проведенные нами, доказывают, что приспособительные устройства и механизмы со стороны внутриорганный кровеносного русла ЩЖ и его фиброзной капсулы при ДТЗ постепенно поражаются по мере длительности патологического процесса.

Кроме того, наблюдается набухание эндотелия, отёк мышечно-эластического слоя артерии железы, нередко сопровождающиеся истончением и разрывом их стенок, особенно у женщин, что согласуется с данными В.Б. Шадлинского и др. (2016). Нами отмечено изменение основного аргирофильного вещества стенки кровеносных сосудов, выражающееся в его огрублении и разрыхлении.

Как утверждает Э.А. Оджавердизаде (2018), стенки сосудистого русла органа будут перестраиваться в количественном отношении в зависимости от функциональной активности ЩЖ и гистотопографии железистой ткани. Подобные процессы были описаны Кулабуховой И.С. и соавт. (2013), что под влиянием тиреоидных гормонов при ДТЗ происходит дилатация сосудов в сочетании с усилением кровотока.

Полученные морфометрические данные о структурных характеристиках сосудов подтверждают наши рассуждения. В частности, отчетливо проявлялись изменения величины индекса Керногана. Более детальный анализ параметров, составляющих индекс Керногана, показал, что он уменьшается в более мелких звеньях 80-120 мкм: 160-200 мкм за счёт расширения диаметра просвета. В исследуемых группах в результате проведения расчета отношения диаметра мышечной оболочки сосудистой сети к диаметру просвета наблюдается тенденция к уменьшению данного показателя.

По мере прогрессирования заболевания (поздние сроки), особенно у женщин, сосудистая реакция сопровождается нередко тромбообразованием и нарушением функции проницаемости терминальных сосудов, нарастанием сосудисто-тканевой реакции, уменьшением площади фолликул. Как утверждает В.Б. Шадлинский и др. (2016), при ДТЗ усиливается проницаемость стенки капилляров и отложение фибрина, возникает своеобразность взаимоотношений паренхимы и стромы. По данным автора, при ДТЗ средняя площадь сечения капилляров увеличивается вдвое ($91,2 \pm 0,03$ мкм²), что вызвано воздействием ТТГ, обостряющего ангиогенез, в итоге увеличивается и количество капилляров, и диаметр их просвета. Как утверждает М.Э. Бронштейн (1999), при данной патологии в рыхлой соединительной ткани между фолликулами наблюдается большое количество капилляров.

В результате проведённого исследования при ДТЗ были обнаружены все основные признаки микроциркуляторных гемодинамических расстройств. Мелкие кровеносные сосуды расширены ($24,3 \pm 0,2$ мкм) и особенно расширены капилляры (до $12,2 \pm 0,3$ мкм) и венулы (до $30,0 \pm 0,3$ мкм), которые содержали большое

количество эритроцитов, нередко в капиллярах и венулах наблюдался стаз форменных элементов крови. Резко расширенные, переполненные эритроцитами кровеносные капилляры имели неровные контуры. По ходу артериол, капилляров и венул отмечены периваскулярные скопления лимфоидных клеток и плазматическое пропитывание их стенок, окружённых крупными лимфоидными клетками. В артериолах и прекапиллярах наблюдается утолщение базальной мембраны эндотелиальных клеток. Капиллярная сеть, т.е. каждый фолликул окружен собственной системой капилляров, контуры неровные, некоторые из капилляров локально расширены. В участках межфолликулярного строения расширенные капилляры переплетались между собой очень сложным образом, образуя клубочковые структуры.

Соответственно для ДТЗ, особенно у женщин, находящегося в состоянии резчайшего напряжения, более выгодно образование мельчайших, быстро функционирующих элементов (клубки, озера, варикозности) артериоло-венулярных анастомозов, а также преобразование структур венозного русла (мышечных, эластических и пучков коллагеновых волокон), что свидетельствует о временной компенсации ЦЖ при данной патологии.

ДТЗ характеризовался поражением микроциркуляторного русла на всем протяжении, но наиболее выраженные изменения отмечались в капиллярах и посткапиллярах усилением адгезионных свойств эндотелия. В.И. Козлов (2012) утверждает, что адгезионные свойства эндотелиальных клеток при экстремальных состояниях выражены в различных отделах микроциркуляторного русла неодинаково. Наиболее активно ведут эндотелиальные клетки посткапилляров и венул.

Результаты морфометрического исследования свидетельствуют о расширении просвета всех звеньев путей микроциркуляторного русла по сравнению с группой контроля ($P < 0,05$).

На препаратах ЦЖ сфинктерные устройства находились в фазе дилатации. При ДТЗ значительно чаще наблюдается феномен извилистости, т.е. происходит увеличение количества и глубины зигзагов капилляров и посткапилляров.

Извилистость капилляров и посткапилляров существенно интенсифицируется в процессе газообмена за счёт возникновения вторичных скоростей в поперечном сечении их. Как известно, интенсивность обмена в этих условиях может быть в сто раз больше, чем в случаях с прямым сосудом.

Рассматривая результаты нами изученных микропрепаратов ЩЖ, следует указать, что, по данным гистологического и морфометрического анализа выявлено, наряду с гемодинамическими нарушениями, сочетание явлений экссудативного и пролиферативного процессов, которые характеризовались однотипными изменениями у мужского и женского пола, отличающиеся преимущественно степенью распространенности морфофункциональных перестроек структуры органа. Для оценки распространенности паренхиматозных повреждений мы оценили степень очагов дегенеративного поражения и морфометрические характеристики параметров компонентов железы и стромных образований.

На основании результатов исследований можно утверждать, что постоянным признаком ДТЗ макроскопически является богато васкуляризованная железа, обычно диффузно увеличенная, и в ряде случаев достигающая очень больших размеров. Консистенция её варьирует от мягкой до умеренной плотности. Известно, что иммуноглобулины, взаимодействующие с рецепторами ТТГ, способствуют активации аденилатциклазы и увеличению не только синтеза тиреоидных гормонов, но и размера ЩЖ (А.А. Савченко и др., 2016).

Результаты анализа гистологических препаратов ЩЖ, оперированных по поводу ДТЗ, свидетельствовали о том, что соединительно-тканые волокна в строме железы были разрыхлены, а в межфолликулярной соединительной ткани обнаруживалась различной степени лимфоидная инфильтрация.

Согласно нашим данным, очаговая лимфоидная инфильтрация стромы железы располагается повсеместно довольно равномерно. На фоне выраженной лимфоидной инфильтрации чётко определялись мелкие фолликулы, тяжи и отдельные клетки крупного, светлого, оксифильного эпителия (клетки Ашкенази),

которые определяются при ДТЗ (Ганиева П.М. и соавт., 2013; Шадлинский В.Б. и соавт., 2014; 2016; Kahaly G.J., 2010).

В изученных нами ЩЖ человека, особенно у женщин репродуктивного периода, в условиях и на фоне выраженной диффузной пролиферации фолликулярного эпителия ткани железы, наблюдается образование лимфоидных фолликулов. Причиной образования лимфоидных фолликулов, возможно, является неравномерность пролиферативных процессов в строме, которая характеризуется её уплотнением за счёт инфильтрации. Вокруг лимфоидных фолликулов можно обнаружить присоединившуюся плазмочитарную инфильтрацию окружающей ткани.

Наши опыты показали, что при изучении гистологических препаратов при ДТЗ был выражен в большой степени гиперпластический тиреоидит, т.е. гиперплазия эпителия, что повреждается функциональным состоянием ЩЖ. Так, по данным З.М. Нурова (2012), в ЩЖ людей с нормальной её функцией трийодтирон составляет $5,46 \pm 0,16$ пмоль/л, при ДТЗ $5,98 \pm 0,16$ пмоль/л, тироксин соответственно $22,33 \pm 0,70$ пмоль/л- $20,94 \pm 0,67$ пмоль/л. Как известно, гиперпродукция тиреоидных гормонов является основным звеном патогенеза ДТЗ (Т.П. Маклакова и др. (2019); A. Di Cerbo et al. (2017)).

Изучение гистологической картины показало, что гипертрофия фолликулярного эпителия продолжала развиваться и захватила эпителий большого числа фолликулов у женщин, чем у мужчин, при данной патологии. Островки интерфолликулярного эпителия занимали большую площадь, чем у контрольной группы, в межфолликулярной соединительной ткани – излившийся коллоид.

На наших микропрепаратах выход клеток из стенок тиреоидных пузырьков в интерфолликулярную зону был наиболее интенсивным в ЩЖ женщин по сравнению с мужчинами. Этот процесс обычно начинался с выклинивания на каком-либо из полюсов фолликулы одной-двух клеток в межфолликулярное пространство, а иногда постепенно распространялся на весь эпителий фолликулы или на соседние фолликулы.

В большинстве наших гистологических препаратов наблюдали пролиферацию тиреоидного эпителия, что характеризуется образованием сосочковых выростов в просвет фолликул, и новообразование фолликул, что согласуется с данными авторов (О.А. Бутова и соавт., 2010; В.Б. Шадлинский и соавт., 2014; Р.М. Хайруллин и соавт., 2015).

Для оценки компонента стромы мы также наблюдали резкий периваскулярный отёк вокруг расширенных полнокровных сосудов, что сопровождалось слабо выраженным разрастанием соединительно-тканых элементов адвентиции. В отдалённых сроках в отдельных случаях в зоне крупных кровоизлияний появились фибробласты и гистиоциты, строма органа коллагенизирована.

Изучение микроокружения органов при патологии и в норме в разнообразных условиях жизни человека или животного даёт целостное представление о перестройке функции ЩЖ, учитывая, что близлежащие структурные элементы любого органа находятся в морфологическом и функциональном единстве.

При заболеваниях ЩЖ, в частности, при ДТЗ, возникает реорганизация микро топографических взаимодействий фолликул ЩЖ и соседних с ней структурных элементов, а именно: структуры компонентов микроциркуляторного русла, увеличение проницаемости сосудов, нарушение реологии крови, очаговая лимфоцитарная инфильтрация, дилатация лимфатических капилляров, формирование соединительной ткани, увеличение межфолликулярного пространства, разрастание островков тиреоидного эпителия, появление клеток лимфоидного ряда, которые, по нашим данным, определяются в рыхлой волокнистой соединительной ткани стромы железы. Наличие клеток лимфоидного ряда в окружении фолликул и между фолликулами свидетельствует об иммунном контроле за секреторным процессом фолликулярных эпителий (Сапин М.Р., Никитюк О.Б., 2000).

Описанные различия во взаимоотношениях фолликул и окружающих его структурных образованиях обусловлены функционально и зависят от меняющегося характера патологии, в частности ДТЗ.

Мы впервые описали сравнительные характеристики, половые различия патоморфологических и морфометрических перестроек ЩЖ при ДТЗ. В доступной нам литературе имеются единичные сведения об описании особенностей клинического течения патологии ЩЖ у мужчин (Волерт В.А. 2002; Пащенко А.В. и соавт., 2017), которое характеризуется тяжёлым и агрессивным течением с выраженной диффузной гиперплазией ЩЖ по сравнению с женщинами эти данные не совпадают с нашими.

Обнаруженные половые особенности морфологии железы при ДТЗ указывают на высокий потенциал приспособительных механизмов женщин к действию различных факторов, в сравнении с мужчинами.

По сравнению с показателями мужчин у женщин происходит значительный рост высоты фолликулярных тиреоцитов и соответствующее уменьшение процентного соотношения по сравнению с мужчинами. Этому соответствовало большое количество резорбционных вакуолей в коллоиде. У женщин часто встречалась картина десквамации фолликулярного эпителия, что свидетельствовало о перенапряжении органа (Смолей Н.А., 2015; Шадлинский В.Б и др., 2016).

Результаты наших исследований свидетельствуют о гормональной обусловленности происходящих процессов, что особенно часто проявляется в репродуктивном возрасте. Исследования, проведённые среди девочек и женщин детородного возраста (З.Х. Якубова, М.Ф. Умарова, 2011; Н.А. Смолей, 2015; А.И. Астафьева и др., 2019), указывают на влияние патологии ЩЖ в структуре механизмов, нарушение функции репродуктивной системы. Возможно, уровень женских половых гормонов повышает проницаемость сосудистых стенок в строме органа и выработку антител к рецептору ТТГ, влияющих на миграцию лимфоцитов, пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов.

Нейроэндокринная регуляция женского организма (беременность, лактация, менструальный период, климакс) делает его подверженным этому заболеванию.

Наряду с изучением гистологических и просветлённых препаратов мы старались охарактеризовать и функциональную активность органа при данной патологии. Основными морфометрическими признаками, характеризующими в частности, функции ЩЖ являются диаметр фолликул и высота эпителия.

Согласно полученным данным, при оценке морфометрических исследований важнейших функционально-морфологических показателей выявлено, что при диффузном токсическом зобе у лиц женского пола чаще происходит сложная перестройка параметров компонентов фолликул щитовидной железы, чем у мужчин. Так, количественное исследование диаметра фолликулы в периферической зоне органа у мужчин по сравнению с нормой ($150,6 \pm 1,3$ мкм) показало у больных диффузным токсическим зобом он стал $139,6 \pm 0,6$ мкм, что достоверно на 7,3% меньше ($p < 0001$), чем норма. Мы выявили тенденцию к уменьшению аналогичного показателя у женщин (в возрасте 35-55 лет) на 6,3% ($p < 0001$).

В центральной зоне щитовидной железы при патологии по сравнению с нормой установлена достоверная статистическая значимость диаметра фолликул ($p < 0001$), но у женского пола она снижается на 8,6% по сравнению с мужским полом на 7,3%.

Как известно, наиболее чувствительными показателями функциональной активности щитовидной железы являются средняя высота фолликулярного эпителия и индекс Брауна.

Мы выявили тенденцию к повышению показателей эпителиальных компонентов фолликул, т.е. нарастание высоты эпителия как у мужского, так и женского пола. Высота фолликулярных тиреоцитов превосходит значимый рост её в сопоставлении с контролем. У мужчин и женщин в периферических зонах щитовидная железа при данной патологии имеет высоту фолликулярного эпителия по сравнению с контрольной в 10,6% больше ($p < 0,05$), а у женщин - в 19,7% ($p < 0,001$), чем при нормальной щитовидной железе. Процентный

показатель высоты фолликулярных тиреоцитов железы в центральной зоне больше соответственно у мужчин в 21,5% раза, ($p < 0,001$), а у женщин в 25,8% раза ($p < 0,001$), чем показатели нормы.

Такие же взаимоотношения между фолликулярным эпителием и коллоидом в изученных патологиях обнаруживаются (обратная картина) в отношении индекса Брауна, который равен в периферических и центральных зонах у мужчин и женщин, соответственно указанный показатель уменьшается на 16,2% ($P < 0,001$) и 22,2% ($P < 0,001$).

Судя по этим данным, изменение количественных показателей эпителиальных компонентов фолликул, т.е. снижение диаметра фолликул при нарастании высоты эпителия, привело к достоверному уменьшению индекса накопления коллоида во всех зонах щитовидной железы ($P < 0,001$).

Дисперсионный анализ выявил значительную регионарную изменчивость площади фолликул железы у женщин до $21071,6 \pm 316,8$ мкм² (против $24599,2 \pm 395,3$ мкм² в норме), что на 14,3% ниже ($P < 0,001$), а у мужчин - уменьшение на 9,2% ($P < 0,001$), что было ниже контрольного показателя в периферических зонах щитовидной железы. В то же время в центральной зоне железы также отличалось существенное уменьшение до $18858,3 \pm 326,3$ мкм² (против $21807,2 \pm 365,5$ мкм² в контроле), т.е. произошло достоверное уменьшение площади фолликул на 13,5% ($P < 0,001$) у женщин, а у мужчин на 8,8% ($P < 0,001$) ниже контрольной. При этом наименьший уровень площади фолликул наблюдается в периферических зонах органа при данной патологии у женщин ($P < 0,001$) по U-критерию Манна-Уитни).

В целом сходные по направленности и динамике морфометрические результаты говорят о повышенной функциональной активности ЩЖ при ДТЗ. Выявлена корреляционная связь между процессами резорбции с повышенной секрецией тиреоидных гормонов, указывающих на высокую функциональную активность железы (Кулаева В.В. и соавт., 2016).

Резюмируя, отметим, что в результате произведённого комплексного анализа макромикроскопического и морфометрического исследований нами впервые

получены нормативные данные, количественные, и они имеют свои региональные особенности анатомических параметров фолликул ЩЖ во втором периоде зрелого возраста и пола у жителей Республики Таджикистан в норме и при ДТЗ. Итоговое совокупное количество патоморфологических данных при ДТЗ наглядно говорит о степени сосудисто-паренхиматозных преобразований в виде гиперпластических процессов тиреоидного эпителия, а также об оригинальных количественных морфометрических результатах исследования важнейших функционально-морфологических показателей, характеризующих о системно-пространственной реорганизации структуры ЩЖ при ДТЗ. Представленный анализ подтверждает повышенную функциональную активность ЩЖ и пролиферацию тиреоцитов, а также демонстрирует уменьшение индекса накопления коллоида (показатель Брауна), приводящего к серьёзным нарушениям функции ЩЖ при ДТЗ.

Мы надеемся, что полученные данные при патологии ЩЖ человека в РТ будут учитываться при оценке состояния органа и применяться как руководство по количественному патоморфологическому исследованию при проведении дифференциальной диагностики различных форм узловых и узелковых образований ЩЖ и будут востребованы морфологами и клиницистами.

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. В результате комплексного макро-микроскопического и морфометрического анализа щитовидной железы человека получены нормативные данные количественных, регионарных и половых особенностей анатомических параметров фолликул (диаметр фолликул, высота фолликулярного эпителия, индекс накопления коллоида (индекс Брауна) и площадь фолликул), железы во втором периоде зрелого возраста у жителей РТ, что позволяет использовать их как руководство по количественному и морфометрическому исследованию щитовидной железы человека [6-А; 7-А; 9-А; 11-А;].

2. Полученная совокупность комплекса морфофункциональных и тканевых изменений при диффузном токсическом зобе, характеризующих более стойкую перестройку системно-пространственной реорганизации структуры щитовидной железы у женщин по сравнению с мужчинами, выражается следующими патоморфологическими признаками:

- усиленной пролиферацией тиреоцитов, дисконкомплексацией эпителия с образованием разного количества сосочковых выростов, новообразованием фолликулярных тяжей, интрафолликулярных островков;
- изменением фолликулярного железистого эпителия (разрастается в многослойный цилиндрический);
- различной степенью лимфоидной инфильтрации стромы с образованием мелких лимфоидных фолликул;
- большим количеством резорбционных вакуолей в коллоиде [1-А; 5-А; 7-А; 8-А; 10-А; 12-А; 13-А].

3. Сосудистые перестройки железы при диффузном токсическом зобе обусловлены высокой пластичностью и резервной способностью внутриорганного кровеносного русла, которые отражают временное и последовательное развитие как динамических, так и более стойких органических перестроек у женщин. Они характеризуются:

- динамическими изменениями тонуса сосудов сопротивления, свидетельствующими об усилении васкуляризации органа, дилатации сосудов, переваскулярном отёке вокруг них, о резком уменьшении по сравнению с нормой индекса Керногана, извилистости, полнокровии, эритростазе, эритродиапедезе, набухании эндотелия, разволокнении внутренних эластических мембран;

- органическими перестройками-утолщением мышечной стенки артерий, увеличением индекса Керногана по сравнению с динамическим периодом, мышечно-интимальными подушечками, увеличением количества и глубины зигзагов, уплотнением эндотелия, выявлением артериоло-веноулярных анастомозов, фрагментарным расширением стенок сосудов микроциркуляторного русла, с большим количеством межфолликулярных капилляров, деструктивными изменениями сосудистой стенки, образованием цистерн, разрастанием соединительно-тканых элементов адвентиции [2-А; 5-А; 6-А; 10-А; 12-А].

4. Морфометрические показатели щитовидной железы при диффузном токсическом зобе обусловлены регионарными особенностями и половым диморфизмом. У женщин по сравнению с мужчинами имеет место уменьшение площади фолликул во всех зонах, особенно в периферических, в связи с преобладанием микрофолликулярного строения железы, уменьшением индекса Брауна в центральной зоне, чем в периферических зонах, и повышением высоты тиреоцитов фолликул, что свидетельствует о гормональной обусловленности половых различий в репродуктивном возрасте [3-А; 4-А; 12-А; 14-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Практическая значимость определяется получением новых и принципиально важных средних нормативных данных количественных, регионарных и половых особенностей анатомических параметров тиреоидных фолликул в условиях относительной нормы, которые рекомендуется включить в различные сводки по морфологии, в учебные пособия, использовать в лекциях по анатомии, гистологии,

патологической анатомии, эндокринологии для студентов медицинских вузов и слушателей факультета повышения квалификации.

Целесообразно использование установленных морфометрических параметров тиреоидных фолликул, патоморфологических сосудисто-тканевых преобразований щитовидной железы при диффузном токсическом зобе при проведении дифференциальной диагностики, патоморфологических исследованиях эндокринных заболеваний, в частности, при заболеваниях щитовидной железы.

Список литературы

Список использованных источников

- [1] Абрамова П.Н. Морфологическая характеристика щитовидной железы у норок / П.Н. Абрамова // Морфология. - 2016. -Т.149. -№3. -С .8.
- [2] Абросимов А.Ю. Морфологические особенности папиллярного рака щитовидной железы с очаговым высококлеточным компонентом / А.Ю. Абросимов, С.М. Кожушная // Архив патологии. -2012. -Т.74. -№4. -С. 38-42.
- [3] Александрова В.Э. Возрастные изменения сосудистой системы и варианты кровоснабжения щитовидной железы крыс и человека в сравнительно-анатомическом аспекте / В.Э. Александрова, А.С. Шинкова // Материалы XIX международной студенческой научно-практической конференции. -2017. -№5 (19). URL: [http://sibac.info/archive/nature/5\(19\)](http://sibac.info/archive/nature/5(19)).
- [4] Анварова Ш.С. Динамика минеральной плотности костной ткани у больных тиреотоксикозом в условиях йодного дефицита при достижении эутиреоидного состояния и лечения препаратами остеотропного ряда / Ш.С. Анварова, Н.Ф. Ниязова // «Здравоохранение РФ, страны СНГ и Европы». -2011. – С. 17-18.
- [5] Антипов А.А. Морфофункциональные изменения щитовидной железы у лабораторных животных под влиянием йодсодержащих препаратов / А.А. Антипов, А.А. Дельцов, Д.Н. Уразаев // Российский ветеринарный журнал. - 2014. №2. - С. 11-13.
- [6] Асфандияров Р.И. Информационный анализ системы щитовидной железы / Р.И. Асфандияров, Л.А. Удочкина // Морфология. -2008. -Т.133. -№2. - С. 12.
- [7] Бабенко А.Ю. Поражение сердца и сосудов при тиреотоксикозе различного генеза и тяжести. Оптимизация подходов к терапии / А.Ю. Бабенко // Автореф. дисс.... док. мед. наук. - Санкт-Петербург. -2013. -34с.
- [8] Баженов Д.В. Определение объёма и плотности железистых органов плода / Д.В. Баженов, С.А. Ульяновская // Морфология. - 2018. - Т. 153. - №3. - С.26.
- [9] Безденежных А.В. Тучные клетки щитовидной железы при двигательной активности / А.В. Безденежных // Морфология. – 2019.- Т. 155. - №2. - С. 38.

- [10] Бердова А.К. Морфометрический анализ щитовидной железы половозрелых белых крыс при введении препарата «Аверсект» - 2. / А.К. Бердова // Морфология, -2017. –Т. 151. -№3. - С. 58.
- [11] Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия / Н.Ю. Свириденко [и др.] М.: МАИ – ПРИНТ. -2012. - 145с.
- [12] Боташева В.С. Морфологические критерии диагностики диффузного токсического зоба / В.С. Боташева, А.Б. Эльканова, А.А. Лавриненко // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». - 2019. - Т. 21. - №10. - С. 6-11.
- [13] Браун А.А. О морфологическом индексе функциональной активности щитовидной железы / А.А. Браун // Тез. 2-науч.конф. Андижанского отделения Всес.об-ва АГЭ, Андижан. -1966. - С. 20-23.
- [14] Бронштейн М.Э. Морфологическая диагностика заболевания щитовидной железы / М.Э. Бронштейн // Пробл. Эндокринолог. - 1999. - №5. - С. 34-38.
- [15] Бутова О.А. Патогистологическая характеристика щитовидной железы при эндемическом зобе / О.А. Бутова, В.С. Боташева, Е.М. Головкин // Вестник Ставропольского государственного университета. -2010. -№69. - С. 182-186.
- [16] Василенко Е.И. Сравнительная оценка эффективности повторного хирургического лечения и радиойодтерапии низкими активностями у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы перед проведением радикальной радиойодтерапии / Е.И. Василенко // Автореф. дисс.... канд. мед. Москва. - 2017. - 24с.
- [17] Васильева О.А. Морфология щитовидной железы взрослых жителей города Смоленска / О.А. Васильева // Автореф. дисс.... канд.мед.наук.-С-П. -2011. -22с.
- [18] Вербовой А.Ф. Диффузный токсический зоб / А.Ф. Вербовой // Медицинский вестник. -2012. -№7. - С. 11.
- [19] Волерт В.А. Диффузный токсический зоб у мужчин / В.А. Волерт // Автореф. дисс....канд.мед.наук. -2002. -22с.
- [20] Волков В.П. Морфометрический подход к оценке кардиальной патологии / В.П. Волков // Современная медицина: актуальные вопросы: материалы XIX междунар. заочной науч.-практ. конф.- Новосибирск: СибАК. – 2013 - С. 13-19.

- [21] Волков В.П. Возрастная функциональная морфология щитовидной железы / В.П. Волков // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXXIII междунар. науч.-практ. конф.- Новосибирск: СибАК. -2014. - №7 (33). - С. 5-14.
- [22] Волков В.П. Функциональная морфология щитовидной железы при антипсихитической терапии в зависимости от возраста. / Universum: Медицина и фармакология: электрон.науч.журнал. -2015. №1(14).[электронный ресурс]- Режим доступа: URL: <http://7.universum.com/ru/med/archive/item/865>(дата обращения: 11.01.2015).
- [23] Воронцова З.А. Реакция щитовидной железы на общее длительное воздействие импульсов электромагнитных полей ультракороткой длительности / З.А. Воронцова // Морфология. - 2019. - Т. 155. -№2. - С. 66.
- [24] Ганиева Г.М. Параметры функциональных единиц щитовидной железы при диффузном токсическом и узловом эутиреоидном зобе у населения приграничных районов Азербайджана и Грузии / Г.М. Ганиева, А.Б. Исаев // Georgian Medical News. -2013. -№5. - С. 67-72.
- [25] Гома Т.В. Клинико-иммунологические аспекты поражения сердца при диффузном токсическом зобе / Т.В. Гома // Автореф.... канд.мед.наук. С-П., -2013 -21с.
- [26] Гусейнов Т.С. Вариантная анатомия артерии щитовидной железы у человека / Т.С. Гусейнов, С.Т. Гусейнова, Л.Д. Безверхняя // Известия высших учебных заведений. Медицинские науки. – 2016. - №4. - С. 5-12.
- [27] Грязнова М.А. Особенности цитокиновой регуляции при аутоиммунной патологии щитовидной железы / М.А. Грязнова, Л.Ю. Хамнцева // Журнал Здоровье и образование им. Миллены.- 2017. - Т.- 19. - №7. - С. 33-39.
- [28] Даниленко В.И. Новые гистологические особенности в трактовке характера узловой патологии щитовидной железы. / В.И. Даниленко, В.В. Онуфриева, А.А. Филин // Морфология. -2019. – Т. 155. №2. - С.95.

- [29] Дедов И.И. Руководство для врачей / И.И. Дедов, Н.С. Кузнецов, Т.А. Мельниченко // Эндокринная хирургия.- М.: ГЭОТАР- Медицина, -2014. -С. 125-128.
- [30] Достиев А.Р. Диагностика и хирургическое лечение тиреотоксического зоба / А.Р. Достиев, А.Р. Абдурахимов, Х.Я. Сангинов // Здоровоохранение Таджикистана. -2008. -№2. -С. 20-23.
- [31] Дроздова Л.И. Морфология щитовидной железы новорожденных телят в зонах экологического неблагополучия уральского региона / Л.И. Дроздова, М.А. Корч // Морфология. - 2018. - Т. 153. - №3. - С. 99.
- [32] Жирнова А.С. Сравнительная до- и послеоперационная морфологическая характеристика патологических процессов щитовидной железы / А.С. Жирнова, С.Н. Лященко, О.М. Абрамзон // Морфология. -2019. -Т. 155. -№2. -С. 113.
- [33] Жукенова А.К. Морфометрические показатели надпочечников и щитовидной железы крыс при острой интоксикации аверсектом-2 / А.К. Жукенова // Морфология. -2011. -Т.140. -№5. - С.87.
- [34] Заболевания щитовидной железы и факторы, влияющие на их распространенность в популяции / С.А. Штандель [и др.] // Экологическая генетика. -2010. -8(1).- С. 42-49.
- [35] Заболевания щитовидной железы и риск возникновения нетиреоидной патологии / Р.И. Глушаков, Е.В. Козырко [и др.] // Казанский медицинский журнал. -2017. -Т.98. -№1. -С. 77-84.
- [36] Забродин В.А. Сравнительно–морфологическое исследование щитовидной железы млекопитающих животных и человека / В.А. Забродин, Е.С. Толстенкова, О.А. Васильева // Морфология. - 2011. –Т.140. - №4. - С. 27-31.
- [37] Ибодова Г.Х. Особенности распространённости эндемического зоба среди детского населения Республики Таджикистан и пути повышения эффективности оказания медицинской помощи в новых экономических условиях / Г.Х. Ибодова // Дисс.... канд.мед.наук.- Душанбе. - 2012. -110с.
- [38] Иванова В. Заболевания щитовидной железы / И.Иванова. // М.: Газетный мир. -2013. - 128с.

- [39] Иванова К.Н. Влияние дефицита йода на репродуктивное здоровье девочек-подростков / К.Н. Иванова, А.Г. Ящук, Л.А. Даутова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. Т-13. -№6. – С. 103-106.
- [40] Изменение содержания ДНК в тироцитах крыс в ранние сроки беременности / А.А. Параскун, С.Ю. Виноградов, М.А. Штойко [и др.] // Морфология. -2018. -Т. 153. -№3. -С. 213-214.
- [41] Иммунологические и морфологические предикторы клинической гетерогенности пациентов с болезнью Грейвса / Т.В. Саприна, Н.В. Прохоренко, И.Н. Рязанцева [и др.] // Бюллетень Сибирской медицины. -2015. -Т. 14. -№1. -С. 81-91.
- [42] Иммунорегуляторные белки и цитокины в крови пациентов с болезнью Грейвса / Т.Т. Маклакова, В.Н. Зорина [и др.] // Проблемы эндокринологии. -2019. -Т.65. -№1. -С. 4-9.
- [43] Каган И.И. Топографоанатомические особенности щитовидной железы по данным компьютерной томографии / И.И. Каган, И.Н. Фатеев // Морфология. – 2007. – Т.132. – вып.4. – С. 56-60.
- [44] Калмин О.В. Изменчивость микроскопического строения щитовидной железы взрослых людей в зависимости от пола и возраста / О.В. Калмин, Д.В. Никишин // Морфология. -2010. -Т.137. -№4. -С. 87.
- [45] Калмин О.В. Сравнительная характеристика микроструктуры щитовидной железы при некоторых формах зубной трансформации / О.В. Калмин, И.Н. Чаиркин, О.О. Калмин // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. - 2016. - Т. 6. - №3. - С. 51-57.
- [46] Кандрор В.И. Механизмы развития болезни Грейвса и действия тиреоидных гормонов / В.И. Кандрор // Клиническая и экспериментальная тиреоидология.- 2008. -Т. -№1. -С. 26-34.
- [47] Кахаров А.Н. Диагностика и хирургическое лечение зоба / А.Н. Кахаров // Душанбе. -2008. – 186с.

- [48] Кахаров А.Н. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения доброкачественного узлового и многоузлового зоба / А.Н. Кахаров, Г.Х. Ибодова // Здравоохранение Таджикистана. -2016. -№1. – С. 77-82.
- [49] Кащенко Д.В. Структурные и органометрические изменения щитовидной железы крыс в условиях иммуносупрессии и иммуномодуляции на ранних сроках воздействия / Д.В. Кащенко, Д.В. Мосин // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2019. - №1. - С. 110-118.
- [50] Клинико-иммунологические показатели и их взаимосвязь с тиреоидным статусом у больных болезнью Грейвеса в зависимости от уровня аутоантител к тиреопероксидазе / А.А. Савченко, С.А. Догадин, М.А. Дудина [и др.] // Проблемы эндокринологии. -2016. -Т.62. -№1. -С. 3-9.
- [51] Клинико–морфологическая картина многоузлового эутиреоидного зоба / М.К. Гулов, А.Г. Расулов, З.М. Нуров [и др.] // Вестник Авиценны. -2017. -Т.19. - №1. -С. 46-49.
- [52] Козлов В.И. Микроциркуляция в клинической практике / В.И. Козлов // Москва. - 2012. - 108с.
- [53] Козлов В.И. Микроциркуляция крови: Оценка состояния и диагностика расстройств капиллярного кровотока / В.И. Козлов // Ангиология и сосудистая хирургия. -2012. -Т.18. – С. 6-7.
- [54] Коноплева Е.С. Особенности щитовидной железы млекопитающих Смоленской области / Е.С. Коноплева, В.А. Забродин, О.А. Васильева // Морфология. -2012. - Т.141. - №3. – С.82.
- [55] Концентрации тиреоидных гормонов, цитокинов и альфа-2-макроглобулина в сыворотке крови и супернатантах культур клеток крови при диффузном токсическом зобе / В.Н. Зорина, Т.П. Маклакова, Т.Т. Шепель [и др.] // Медицинская иммунология. - 2015. - Т. 17. - №1. - С. 58-63.
- [56] Кугиев М.Б. Конституциональные особенности щитовидной железы, выявленные при ультразвуковом исследовании / М.Б. Кугиева // Морфология. - 2012. -Т.141. -№3. - С.89.

- [57] Кулабухова И.С. Состояние периферического кровотока у больных диффузным токсическим зобом в зависимости от уровня компенсации тиреоидного статуса / И.С. Кулабухова, Л.Н. Елисеева // Казанский медицинский журнал. -2013. -Т.94. -№6. -С. 807-807.
- [58] Кулаева В.В. Морфометрическая и гистохимическая характеристика щитовидной железы при воздействии пептидного морфогена гидры / В.В. Кулаева, В.Л. Быков // Морфология. -2016. – Т. 149. -№1. – С.64-68.
- [59] Курбонов С. Комплексное изменение структуры щитовидной железы при диффузном токсическом зобе / С. Курбонов, М.К. Гулов, И.А. Давлятов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. М- 2018. -№9. - С. 46-49.
- [60] Ловкова Ю.С. Лечение диффузного токсического зоба во время беременности / Ю.С. Ловкова, В.В. Потин, Н.Н. Ткаченко [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней.- 2017. - Т. 66.- №3. - С. 89-96.
- [61] Логачева В.В. Особенности взаимодействия структурных компартов щитовидной железы в условиях воздействия факторов радиационной природы / В.В. Логачева, С.Н. Золотарева // Морфология. - 2019. - Т. 155. - №2. - С. 178.
- [62] Мазурина Н.В. Дифференциальная диагностика аутоиммунного тиреотоксикоза и синдрома резистентности к тиреоидным гормонам / Н.В. Мазурина, Е.А. Трошина, О.С. Чухачева // Проблемы эндокринологии. -2019.- Т.65. -№2. -С.95-100.
- [63] Мамедова Н.А. Особенности течения и диагностики аутоиммунного тиреоидита / Н.А. Мамедова // Научные исследования: «ключевые проблемы тысячелетия». Москва. -2018. - С. 90-91.
- [64] Манифестация диффузного токсического зоба у женщины с пангипопитуитаризмом, развившимся в результате радиохирургического лечения акромегалии / Л.И. Астафьева, П.А. Калинин, Т.А. Киеня [и др.] // Проблемы эндокринологии. -2019. -Т.65. -№2. -С. 101-106.

- [65] Никишин Д.В. Морфология щитовидной железы: возрастная изменчивость у жителей Пензенского района / Д.В. Никишин // Автореф. дис....канд.мед.наук. Саратов. -2010. - 20с.
- [66] Николина О.В. Структурно-функциональное состояние щитовидной железы потомства самок крыс с хроническим экспериментальным поражением печени / О.В. Николина, А.А. Федосов // Морфология. -2011. -Т. 140. -№5.- С.62.
- [67] Нуоров З.М. Профилактика ранних послеоперационных осложнений у больных диффузно-токсическим зобом / З.М. Нуоров // Дисс....канд.мед.наук.-2012. - 117с.
- [68] Огнерубов Н.А. Индивидуальные особенности хирургической анатомии щитовидной железы: обзор литературы / Н.А. Огнерубов, А.О. Жуков, Р.С. Сергеев // Вестник Тамбовского университета. - 2016. - Т. 21.-вып. 2. - С. 4-14.
- [69] Оджавердизаде Э.А. Особенности микроскопического строения стенок крупных артерий щитовидной железы на отдельных этапах постнатального онтогенеза / Э.А. Оджавердизаде // Морфология. -2018. Т. 153. -№3. - С. 207.
- [70] Особенности морфометрических показателей паренхимы щитовидной железы при синдроме тиреотоксикоза / М.М. Бакуев, Т.М. Дибиров, Р.К. Шахбанов [и др.] // Морфология. -2019. -Т. 155. -№2. -С. 30.
- [71] Особенности структурных изменений сосудисто-стромального комплекса щитовидной железы при эутиреоидной и токсической формах зоба / В.Б. Шадлинский, Г.М. Ганиева, К.Н. Джандиери [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. -2014. -Т.9. -№3. -С. 91-94.
- [72] Паршин В.С. Ультразвуковая диагностика заболевания щитовидной железы и эффективность ультразвуковой диагностики в раннем выявлении рака и других заболеваний / В.С. Паршин // СПб. - 2013. – 180с.
- [73] Патология щитовидной железы в условиях дефицита йода / А.Ф. Будник, А.Б. Пушкова, Е.М. Пушкова [и др.] // Морфология. -2018. Т.153. - №3. -С. 50.
- [74] Патоморфологические изменения в щитовидной железе при диффузном токсическом зобе / С. Курбонов, М.К. Гулов, И.А. Давлятов [и др.] // Вестник Авиценны. -2017. -Т.19. -№3. -С. 320-322.

- [75] Пашенцева А.В. Диффузный токсический зоб / А.В. Пашенцева, А.Ф. Вербовой // Клиническая медицина. -2017. -Т.95. -№9. -С. 780-788.
- [76] Пилов А.Х. Патоморфофункциональный анализ щитовидной железы домашних животных / А.Х. Пилов // Морфология. -2016.- Т. 149. -№3. - С.162.
- [77] Половой диморфизм форм долей тимуса и щитовидной железы человека / Н.И. Ермакова, В.М. Копьева, Р.В. Злобин [и др.] // Морфология. -2019. -Т. 155.- №2. -С. 108.
- [78] Полякова Л.В. Регенерация тиреоидной паренхимы при хронической эндогенной интоксикации / Л.В. Полякова, А.В. Фогель, С.А. Калашникова // Морфология. -2018.- Т. 153.- №3.- С. 222-223.
- [79] Полякова Л.В. Морфофункциональная характеристика тиреоцитов при экспериментальном гепатофиброзе / Л.В. Полякова, С.А. Калашникова // Морфология. - 2019. -Т. 155.- №2. - С. 231.
- [80] Попкова Д.А. Влияние полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтетазы 4а, 4в на состояние сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе болезни Грейвса / Д.А. Попкова, А.Ю. Бабенко // Артериальная гипертензия. -2010.- №2(16). - С. 42-45.
- [81] Профилактика специфических послеоперационных осложнений в период диспансеризации больных с токсическими формами зоба / Р.А. Зокиров, Ш.Ю. Юсупова, А.А. Абдурозиков [и др.] // Вестник Авиценны. -2011. - Т. 13.-№1. -С. 29-31.
- [82] Разработка модели диффузного токсического зоба в эксперименте у самцов крыс / А.Х. Коде, С.А. Занин, И.Ю. Вавринюк, [и др.] // Вестник Волг ГМУ.- 2019.- вып. - 3(71). С. 99-101.
- [83] Результаты исследования топографической анатомии щитовидной и околотитовидной железы крысы / А.Б. Аюшева О.А. Гольдберг, Е.А. Ильичева [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2014. - №1(95). – С. 64-70.
- [84] Результаты ультразвукового исследования состояния тиреоидной паренхимы / Ш.Ю. Юсупова, Р.А. Зокиров, А.А. Абдурозиков [и др.] // Вестник Авиценны.- 2012.- Т. 14. -№4. -С. 77-80.

- [85] Родинов Е.А. Зоб диффузный токсический (Базедова болезнь) – симптомы и лечение / Е.А. Родинов // Диагностический центр. Глобал Медик Групп-Иркутск.-2017. - 9с.
- [86] Роль клинико-морфологической диагностики рака щитовидной железы / Л.С. Шаталова, А.А. Макиенко, В.В. Веретенников [и др.] // Морфология. -2019. -Т. 155. -№2. -С. 324.
- [87] Романчишен А.Ф. Хирургическая анатомия капсулы и фасциального влагалища щитовидной железы / А.Ф. Романчишен, А.В. Гостимский, И.В. Карпатский // Медицина: теория и практика. - 2017. - Т. 2. - №4. - С. 10-18.
- [88] Росткова Е.Е. Сравнительная характеристика форм щитовидных и околощитовидных желез человека в постнатальном онтогенезе. / Е.Е. Росткова // Морфология. -2019. -Т. 155. -№2. -С. 243.
- [89] Рустамова С.М. Определение гемодинамических параметров щитовидной железы под воздействием стрессового фактора / С.М. Рустамова, З.Р. Саидова // Морфология. -2016. - Т. 149. -№3. – С. 174.
- [90] Рофиева З.Х. Физическое и половое развитие девушек при диффузном нетоксическом зобе / З.Х. Рофиева // Дисс....канд.мед.наук. -2002. -98с.
- [91] Рядинская Н.И. Анатомио-топографические особенности щитовидной железы и надпочечников байкальской нерпы / Н.И. Рядинская, А.А. Малькова // Морфология. -2018. -Т. 153. -№2. - С. 238.
- [92] Санджиев Э.А. Строение щитовидной железы по данным ультразвукового исследования на этапах инволюции человека / Э.А. Санджиев // Морфология.-2008. -Т. 133. -№2. - С. 118.
- [93] Санджиев Э.А. Состояние микроциркуляторного русла щитовидной железы в процессе старения / Э.А. Санджиев // Морфология. 2012. -Т.141. -№3. -С. 137-138.
- [94] Санджиев Э.А. Структурные преобразования щитовидной железы в постнатальном онтогенезе / Э.А. Санджиев, С.С. Санджиева, Е.Е. Росткова // Морфология. -2016. -Т.149. -№3. -С. 179-180.

- [95] Санджиев Э.А. Оценка состояния микроциркуляторного русла щитовидной железы по данным комплексного морфофункционального исследования / Э.А. Санджиев, Л.А. Удочкина // Морфология. -2018. -Т. 153. -№3. -С. 245-246.
- [96] Сапин М.Р. Иммунная система, стресс, иммунодефицит / М.Р. Сапин, Д.Б. Никитюк // М., Элиста, АПП Джангир. -2000. -188с.
- [97] Смелова И.В. Изучение морфофункциональных изменений фолликул щитовидной железы крыс в норме и при гипотиреозе после воздействия среднеинтенсивного лазерного излучения / И.В. Смелова, Е.С. Головнева // Вестник РГМУ. -2018. -№3. -С. 67-74.
- [98] Смелова И.В. Показатели микроциркуляции щитовидной железы в норме и при мерказолиловом гипотиреозе после воздействия инфракрасного лазерного излучения / И.В. Смелова, Е.С. Головнева // Лазерная медицина. -2018. -№ 22(3). - С. 5-9.
- [99] Сметанина М.В. Структурные особенности внутриорганной сосудистой системы щитовидной железы крыс в норме и эксперименте / М.В. Сметанина // Ангиология и сосудистая хирургия. М. -2012. -Т. 18. -С. 28.
- [100] Смолей Н.А. Ведение беременности, родов и послеродового периода у женщин с диффузным зобом и гестозом / Н.А. Смолей // Автореф.дисс....канд.мед.наук. -2015. -22с.
- [101] Солнцева А.В. Диффузный токсический зоб у детей / А.В. Солнцева // Минск. -2017. -16с.
- [102] Соляникова Д.Р. Морфологическая характеристика щитовидной железы половозрелого потомства самок крыс с хроническим экспериментальным поражением печени в условиях иммобилизационного стресса / Д.Р. Соляникова // Морфология. -2011. -Т. 140. -№5. -С. 62-63.
- [103] Состояние зобной эндемии в Республике Таджикистан / Д.Р. Сангинов, С.Р. Сайфиддинов, А.Н. Кахаров [и др.] // Здравоохранение Таджикистана. -2007. -№4. - С. 19-23.

- [104] Стадник Н.А. Морфология щитовидной железы при экспериментальном тиреотоксикозе / Н.А. Стадник, В.С. Боташева // Кубанский научный медицинский вестник. -2014. - №3. -С. 102-108.
- [105] Структурно-функциональные показатели щитовидной железы каланов в постнатальном онтогенезе / Е.А. Болтнев, А.И. Мозговая, Е.И. Павленко [и др.] // Морфология. -2019. -Т. 155. -№2. С. 47.
- [106] Сучек К.А. Диагностика и лечение эндокринного бесплодия, ассоциированного с синдромом поликистозных яичников / К.А. Сучек, А.С. Фролова, Ю.А. Петров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. -2020. - С. 42-46.
- [107] Удочкина Л.А. Морфофункциональные преобразования щитовидной железы в перенатальном периоде онтогенеза человека / Л.А. Удочкина, Э.А. Санджиев // Морфология. -2010. -Т.137. -№4. - С. 196-197.
- [108] Удочкина Л.А. Информационный анализ системы щитовидной железы в норме и при диффузном коллоидном зобе / Л.А. Удочкина // Морфология. -2012. - Т.141. - №3. -С. 160.
- [109] Усенко В.И. Морфофункциональная характеристика щитовидной железы пушных зверей в период гона / В.И. Усенко, И.С. Константинова, Э.Н. Булатова // Морфология. - 2018. - Т. 153. -№3. – С. 282-283.
- [110] Усмонов М.У. Асосноккунии анатомии морфологияи рағҳои ғадуди сипаршакл дар одам / М.У. Усмонов // Авҷи Зухал.- 2020.- №4.- С. 119-123.
- [111] Федеев В.В. Диагностика и лечение эутиреоидного зоба: место комбинированной терапии препаратами йода и левотироксина / В.В. Фадеев // Проблемы эндокринологии. - 2012. - Т.58. -№2. - С.42-51.
- [112] Федеев В.В. Диагностика и лечение болезни Грейвса / В.В. Фадеев // Медицинский Совет. -2014. - №4. - С. 67-77.
- [113] Фархутдинова Л.М. Диффузный токсический зоб в терапевтической практике: учебное пособие / Л.М. Фархутдинова // Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ.- 2015. - 92с.

- [114] Фархутдинова Л.М. Возрастные особенности диффузного токсического зоба / Л.М. Фархутдинова, А.Л. Бруй // Архив внутренней медицины. -2015. -Т. 10. - №3. -С. 40-44.
- [115] Фрунзе Е.М. Особенности микроструктуры щитовидной железы при разных формах её патологии / Е.М. Фрунзе // Вестник Пензенского государственного университета. -2017. -Т. 17. -№1. - С. 54-58.
- [116] Функциональная морфология щитовидной железы в динамике сублетальной дегидратации организма / З.Ш. Шехахмедова, М.А. Мавреева, С.Т. Гусейнова [и др.] // Известия высших учебных заведений. Медицинские науки. -2017. -№4 (44). - С. 49-59.
- [117] Хайруллин Р.М. Особенности структуры щитовидной железы при тиреоидной патологии / Р.М. Хайруллин, О.В. Калмин, О.О. Калмин // Саратовский научно-медицинский журнал. -2015. -Т. 11. -№2. - С. 113-117.
- [118] Халимова Ф.Т. Специфика секреции тиреоидных гормонов женщин фертильного возраста двух популяций / Ф.Д. Халимова, М.А. Абдусатторова, Н.Я. Шукурова // Сборник научных статей 65-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино. -2017. -Т. 2. -С. 495-497.
- [119] Хамнцева Л.Ю. Синдром тиреотоксикоза: этиология, патогенез, диагностика, лечение: учебное пособие / Л.Ю. Хамнцева, А.С. Андреева, Е.А. Хантакова // Иркутск. -2018. -52с.
- [120] Шабан С.Р. Особенности течения диффузного токсического зоба у жителей северного региона Саудовской Аравии (Аль-Джауф) / С.Р. Шабан, Н.В. Иванов, Н.В. Ворохобина // ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». Россия. -2012. - С. 27-29.
- [121] Шадлинский В.Б. Структурные особенности сосудистых элементов щитовидной железы при различных вариантах зоба / В.Б. Шадлинский, А.Б. Исаев, Г.М. Ганиева // Морфология. -2016. -Т. 149. - №3. -С. 231-232.
- [122] Шурпьяк С.А. Репродуктивное здоровье и дисфункция щитовидной железы / С.А. Шурпьяк, В.И. Пирогова, М.И. Малачинская [и др.] // Здоровье женщины. - 2018. -Т. 131. -№5. - С. 15-19

- [123] Эндемический зоб среди населения, проживающего в экологически неблагоприятном регионе / Ф.Г. Солиев, Н.Ю. Кахарова, Г.Х. Ибодова [и др.] // *Здравоохранение Таджикистана*. -2009. -№2. - С. 26-29.
- [124] Эндокринология. Национальное руководство. / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко [и др.] // М.: ГЕОТАР- Медиа. -2013. - 752с.
- [125] Эндокринология: учебник / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Федеев [и др.] // Москва. -2015. - С. 75-168.
- [126] Якубова З.Х. Репродуктивное здоровье девочек с диффузным нетоксическим зобом / З.Х. Якубова, М.Ф. Умарова // *Вестник Авиценны*. -2011. - Т. 48. -№3. –С. 118-120.
- [127] Якубовский С.В. Заболевания щитовидной железы и околощитовидной железы / С.В. Якубовский // Минск. -2018. - 40с.
- [128] Янко Р.В. Морфологические особенности щитовидной железы у спонтанно-гипертензивных крыс / Р.В. Янко, М.И. Левашов // *Морфология*. -2019. -Т. 155. - №3. - С. 39-41.
- [129] Ястребова Н.Ю. Диффузный токсический зоб: прогнозирование развития, течения и оптимизация лечения кардиальных осложнений / Н.Ю. Ястребова // Автореф.дисс....канд.мед.наук. -2012 -23с.
- [130] Ali Rajab N.M. Histological and ultrastructural alterations of rat thyroid gland after shortterm treatment with doses of thyroid hormones / N.M. Ali Rajab, M. Ukropina, M. Cakic-Milosevic // *Saud J. Biol. Sci.* - 2017.- Vol. 24. -№6 - P. 1117-1125.
- [131] Andersen S.L. Antithyroid drug side effectis in the population and in pregnancy / S.L. Andersen [et al.] // *J. Endocrinol Metab.* 2016; 101: 1606-14. doi: 10-1210 / 2015-4274.
- [132] Analysis of Fas, FasL and Caspase -8 expression in thyroid gland in young patients with immune and nonimmune thyroid diseases /A.Bossowski[et al.]// *Endocrinol. Pol.* -2007. -Vol. -58. -№4. - P. 303-313.

- [133] A CXC motif ligand 10 polymorphism as a marker to predict severity of Graves disease / P. Bruck, W. Bartch, D. Sadet[et al.]//Thyroid. -2010.-Vol. 20. -№3. -P. 343-345.
- [134] American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis / D.S Ross, H.B. Burch, D.S. Cooper. [et al.] // Thyroid. -2016: 26(10): 1343-1421. doi: <https://doi.org/thy.2016-0229>.
- [135] Association between age at diagnosis of Graves disease and variants in genes involved in immune response / B. Jurecka - Lubieniecka, J. Kolosza, A. Tukiendorf [at al.] // PloS One.- 2013. - №8 (3). - P. 59349.
- [136] Association of Interleukin 10 Gene Polymorphisms with Autoimmune Thyroid Disease: Meta-Analysis / J.H. Jung, G.G. Song, J.H. Kim [et al.] // Scand J. Immunol.-2016. - №84(5). - P. 272-277.
- [137] Banek T. Morphology of healthy human parathyroid glands in cytologic smears / T. Banek., L. Banek., R. Pezerovic-Panijan // Acta Cytol. -2005. -Vol. 49. -№6. -P. 627-633.
- [138] Barbesino G. Thyroid function changes in the elderly and their relationship to cardiovascular health / G. Borbesino // Gerontology. -2019. -65. -P. 1-8.
- [139] Berlin T. Graves disease presenting as right heart failure / T. Berlin, A. Luina, Y. Levy // Isr. Med. Assoc. J. -2006. -Vol. 8. - P. 217-218.
- [140] Biondi B. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism/ B. Biondi, G.J.Kahaly// Nat. Rev.Endocrinol. -2010. -Vol. 6. -№8.-P. 431-443.
- [141] Belliver F. Biology and genetics of circadian rhythm / F. Belliver // Encephale.-2009. – Vol.35. - №2. - P.53-57.
- [142] Bhasin T.S. Reproducibility of The Bethesda System for reporting thyroid Cytopathology: A Multicenter Study with Review of the Literature / T.S. Bhasin, R. Mannan, M. Manjori [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. -2013. -Vol.-7. - №6. - P. 1051-1054.

- [143] Calvar C.E. High frequency of thyroid abnormalities in polycystic syndrome / C.E. Calvar, S.V. Bengolea, S.I. Deutsch [et al.] // *Medicina*. - 2015. -75(4). - P. 213-217.
- [144] Cerbo Di A. Growth hormone and insulin-like growth factor I affect the severity of Graves disease / A. Di Cerbo, F. Pezzuto // *Endocrinae Diabetes Metab Case Red*. - 2017; 2017 doi: <https://doi.org/10-1530/EDM-17-0061>.
- [145] Ciric J. Differentiated thyroid carcinoma in previously manifested autoimmune thyroid disease/J. Ciric,B. Beleslin- Nedeljkovic//*Srp Arh Celok Lec*. -2005. -Vol. 133. -№1. -P. 74-76.
- [146] Confirmation of association of chromosome 5g 31-33 with United Kingdom Caucasian Graves disease / M.J. Simmonds, K. Yesmin, P.R. Newby [et al.] // *Thyroid*. -2010. -Vol. 20. -№4. -P.431-417.
- [147] Dave J.A. Complete heart block in a patient with Graves disease/ J.A.Dave, I.L.Ross//*Thyroid*. -2008. -Vol. 18. -№12. -P. 1329-1331.
- [148] Detection of Papillary Thyroid Carcinoma by Analysis of BRAF and RET/ PTC1 Mutations in Fine-needle Aspiration Biopsies of Thyroid Nodules / T.J. Musholt [et al.] // *World J. Surg*. -2010. -Vol. 34. -P. 2595-2603.
- [149] Demellawy D. Application of CD56,p63 and CK 19 immunohistochemistry in the diagnosis of papillary carcinoma of the thyroid/ D. Demellawy, A. Nasr, S. Alowami // *Diag. Pathol*. -2008. -№3. -P. 5-11.
- [150] Disturbed Th1 and Th2 balance in patients with graves disease / Y. Eshaghkhani, M.H. Sanati [et al.] *Minerva Endocrinal*. -2016. -Vol. 41. №1. -P. 28-36.
- [151] Endogenous TSH Levels at the time of (¹³¹I) ablation do not influence ablation success, recurrence – free survival or differentiated thyroid cancer-related mortality / A. Vrachimis, B. Riemann, U. Mader [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. -2015. - Vol. 43. -P. 224.
- [152] Experimental study on the effects of c chronic iodine excess on thyroid function, structure, and autoimmunity in autoimmune-prone NOD. H-2h4 mice / X. Teng [et al.] // *Clin Exp Med*. -2009. Vol. 9(1). - P. 51-59.

- [153] Expression of IFN α -inducible: genes and modulation of HLA-DR and thyroid stimulating hormone receptors in Graves disease/ M.Kuang, S. Wang, M.Wu[et al.]// *Moll. Cell Endocrinol.* -2010. -Vol. 319. -№1-2. -P.23-29.
- [154] Fleury Y. Sex-dependent variations and timing of thyroid growth during puberty./ Y.Flenzy[et al.]// *J.Clin.Endocrinol.Metab.* -2001.-Vol. 86. -№2. -P. 750-754.
- [155] Garaulet M. Chronology, genetics and metabolic syndrome / M. Garaulet, J.A. Madrid // *Cuit. Opin. Lipidol.* -2009. -Vol. 20. -№2. - P. 127-134.
- [156] Gemez P.A. Development and outcomes of the surgical management of multinodular goiter/P.A.Gemez, M.T.Gutierrez, J.Gomez//*Cir Esp.* -2013. -Vol. 80. - №2. -P. 83-89.
- [157] Hammerstag S.S. Epidemiology and genetic factors in Graves disease and Graves ophthalmopathy / S.S. Hammerstag, Y. Tomer // *Graves Disease.- Springer. New York,* - 2015. - P. 21-37.
- [158] Harun S. The Correlation between free thyroxine levels, and left ventricular mass in Graves disease / S. Harun // *Acta Med. Indones* -2006. - Vol. 38. - №4. - P. 193-195.
- [159] Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimotos thyroiditis and the role of the PI3K Akt pathway/ S.D.Larzen[et al.] // *J.Am.coll Surg.* -2007. -Vol. 204. -№5. -P. 764-773.
- [160] Indications for surgery and significance of un recognized cancer endemic multinodular goiter/ S.Lasithotaki [et al.] // *World J.Surg.* -2012. -Vol. 36. №6. -P.1286-1296.
- [161] Junik R. Function, structure, and volume of thyroid gland following allogenic kidney transplantation / R. Junik [et al.] // *Transplant.* -2003. Vol. 35. -№6. -P. 2224-2226.
- [162] Kahaly G.J. The thyrocyte- fibrocyte link: closing the loop in the pathogenesis of Graves disease / G.J. Kahaly// *J. Clin.Endocrinol.Metab.* -2010. -Vol. 95. -№1. -P.62-65.
- [163] Laszlo Hegediis. Improving diagnostic and therapeutic aspects of nodular goiter / Laszlo Hegediis // *Best practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism,* -2014. -Vol. 28. -P. 463-464.

- [164] Ma C. Radioidine therapy versus antithyroid medications for Graves disease / C Ma , J. Xie, H. Wang [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews, Isuse. - 2016. -Vol. 2. -P. 189-197.
- [165] Magri F. Thyroid function in physiologicae aging and in centenarians: possille relationships with some nutritional markers / F. Magri [et al.] // Metadolism -2002. - Vol. -51. -№1. -P. 105-109.
- [166] Menconi Z. Diagnosis and classifycation of Graves disease / Z. Menconi, E.S. Marcci // Autoimmun Reveys. -2014. - 13 (4w5). - P. 135-139.
- [167] Mete O. Pitfales in the diagnosis of follicular epithelial proliferations of the thyroid / O. Mete, SL. Asa // Adv Anat Pathol. - 2012. - Vol 19. - №6. - P. 403-417.
- [168] Morshed S.A. Delineatig the autoimmune mechanisms in Graves disease / S.A. Morshed, R. Latif, T.F. Davies // Immunal. Res. -2012. -№54 (1-3). - P. 191-203.
- [169] Oxidative strees:a reguired; condition for thyroid cell proliferation / S. Poncin, S. Van Eeckoudt, K. Humblet [et al.] // Am. J. Pathol. -2010. -Vol. 176. -№3. -P. 1355-1363.
- [170] Reddy S.V. Dennopathy of, Graves discease: Clinico-pathological correlation / S.V. Reddy, S.K. Gupta, M. Jain // Indian. J. Endocrinal. Metab. -2012. -№16 (3). -P. 460-462.
- [171] Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity / B.B. Ganesh [et al.] // J. Interferon Cytokine Res -2011: 31(10): 721-731. doi; [https://doi.org/10:1089/jir.2011.0049](https://doi.org/10.1089/jir.2011.0049).
- [172] Serum concentration of HGF and IL-8 in patients with active Graves orbitopathy betore and after methylpredisolon therapy / M. Nowak, L. Sieminiska, J. Karpe [et al.] // J.Endocrinal. Invest. -2016. -№39 (1). -P. 63-72.
- [173] Siperstein A.E. The use of the harmonic scalpel us conventional Knot tying for vessel ligation in thyroid surgery /. A.E. Siperstein, E. Berber, E. Morkoyun // Arch Surg. -2002. -Vol. 137. -№2- P. 137-142.
- [174] Soria V. Circadian rhythmus and depression / V. Soria, M. Urretaviscaya // Actas Esp. Psiguiatr. -2009. -Vol. 37. -№4. -P. 222-232.

- [175] Sperling M.A. Pediatric Endocrinology / M.A. Sperling // New York: Alan R. Liss. -2014. -P. 444-568.
- [176] Stefanec T. Endothelial apoptosis: could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease / T. Stefanec // Chest. -2000.-Vol. 117. -P. 841-854.
- [177] Teresa Rago. The diagnostic role of ultrasound and elastosonography in nodular goiter. / Rago Teresa // Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism, -2014. -Vol. -P. 519-529.
- [178] Timig of post (131)I ablation diagnostic Whole body scan in differentiated thyroid cancer patients. Less than four months post ablation may be too larly / M. Winter, J. Winter, A. Heinzl [et al.] // Nuklearmedizin. -2015. - Vol. 54(4). -P. 151-157.
- [179] Thyroid dustunction:an autoimmune aspect / F.A. Kham, N. Al-Jameil, M.F. Kham [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. -2015. -№8 (5). -P. 6677-6681.
- [180] Thyroid status during skeletae development determines adult bone structure end mineralifation / J.H. Bassett [et al.] // Mol. Endocrinal. -2007. -Vol. -21. -№8.-P. 1893-1904.
- [181] Thyroid disorders in elderly patients / S. U. Rehman, D. W. Cope, A.D. Seneney [et al.] // South Med. J. -2005. -Vol. 98. -P. 543-549.
- [182] Tsuji H. Clinical Pathology and treatment of undifferentialed thyroid cancer / H. Tsuji // Nihon Jibiinkoka Gakka Kaiho. -2013. -116 (6). -P. 732-733.
- [183] Use of the electrothermal vessel sealing system versus standart vessel ligation in thyroidectomy. / W.T. Shen [et al.] // Asian J. Surg.- 2005. Vol.28- №2. -P. 86-89.
- [184] Van Hoek I. Interacions between thyroid and kidney in pathological conditions of these organ sustems: a review/ I.Van Hoek.S. Daminet// Gen Comp Endocrinol. -2009. - Vol. 160. -№3. -P. 205-215.
- [185] Verburg F. The associations between multinodular goiter and thyroid cancer / F.Verburg, C. Reineres // Mineral Endocrinol. -2010. -Vol. 35. №3. -P. 187-192.
- [186] Weetman A.P. Thyroid disease / A.P. Weetman // The Autoimmune Diseases (Fefth Edition). -2014. -P. 557-574.

Список публикаций соискателя учёной степени работ по диссертации**Статьи в рецензируемых журналах**

[1-А] Давлятов И.А. Патоморфологические изменения в щитовидной железе при диффузном токсическом зобе / С. Курбонов, М.К. Гулов, И.А. Давлятов, Э.Х. Тагойкулов // Ж.«Вестник Авиценны». -2017. - Т.19.- №3.- С. 320-322.

[2-А] Давлятов И.А. Патоморфологическая характеристика сосудистой системы щитовидной железы при диффузном токсическом зобе / С. Курбонов, И.А. Давлятов // Ж. «Здравоохранение Таджикистана». -2018.- №2.- С. 29-33.

[3-А] Давлятов И.А. Морфометрическая характеристика параметров компонентов щитовидной железы при диффузном токсическом зобе / И.А. Давлятов, М.К. Гулов, С. Курбонов // Ж. «Вестник академии медицинских наук Таджикистана». - 2019.- Т.VIII.-№1.- С. 12-17.

[4-А] Давлятов И.А. Хусусиятҳои муқоисавии диморфизми чинсии нишондиҳандаҳои морфометрии гадуи сипаршакл ҳангоми ҷоғари паҳнфӯтаи токсикӣ / М.Қ. Гулзода, И.А. Давлятов, С. Қурбонов // М. «Авҷи Зӯҳал». -2020.-№1.-С. 185-191.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[5-А] Давлятов И.А. Сосудисто-тканевые изменения щитовидной железы при диффузном зобе / С. Курбонов, И.А. Давлятов, Э.Х. Тагойкулов // Сборник материалов 65 годичной международной научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». -2017.- Т.1.- С. 31-32.

[6-А] Давлятов И.А. Экстраорганный кровеносный русло щитовидной железы человека в норме / С.Р. Хайдарова, И.А. Давлятов, К.Э. Ашуров // Сборник материалов научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». -2017.- С. 482.

[7-А] Давлятов И.А. Макро-микроскопическая анатомия фолликул щитовидной железы в норме у людей зрелого возраста / И.А. Давлятов // Труды региональной конференции «Инновация и актуальные вопросы неврологии» и 1-го съезда неврологов Республики Таджикистан. -2018.- С. 377-379.

[8-А] Давлятов И.А. Особенности структурной организации щитовидной железы при диффузном токсическом зобе / С.Курбонов, И.А. Давлятов // Сборник научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы судебной медицины», посвященной 200-летию со дня рождения Дмитрия Егоровича Мина.- Москва. -2108.- С. 121-124.

[9-А] Давлятов И.А. Микрососудистое русло соединительно-тканной капсулы щитовидной железы в норме / И.А. Давлятов // Сборник материалов 66-й годичной научно-практической конференции с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». -2018. -Т-II- С.104.

[10-А] Давлятов И.А. Комплексное изменение структуры щитовидной железы при диффузном токсическом зобе / С.Курбонов, М.К. Гулов, И.А. Давлятов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.-Москва. -2018.- № 9.- С. 46-49.

[11-А] Davlyatov. I.A. Micro-vascular connective-tissue capsule of the thyroid gland in norm / Sh. Abdulghani, I.A. Davlyatov // Сборник материалов XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». - 2019.- С.448.

[12-А] Давлятов И.А. Структурная организация щитовидной железы при диффузном токсическом зобе / И.А. Давлятов, С. Курбонов, К.Э. Ашуров // Сборник материалов 67-ой годичной международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». -2019 -Т. -3.- С. 124-125.

[13-А] Давлятов И.А. Микротопографические взаимоотношения тиреоидных фолликул с окружающими тканевыми структурами при диффузном токсическом зобе / И.А. Давлятов, Ш.А. Бадалов, Ш.К. Азизова // Сборник материалов 68-го годичной научно-практической конференции с международным участием ГОУ «ТГМУ им Абуали ибни Сино». -2020.-С.376.

[14-А] Давлятов И.А. Морфометрическая характеристика показателей щитовидной железы при диффузном токсическом зобе / И.А. Давлятов, С. Курбонов, К.Э. Ашуров // Сборник материалов 68-го годичной международной

научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». - 2020. -
Т.3. - С. 123-124.