

MEDICAL SCIENCES

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА И ЕЕ СТАДИИ РАЗВИТИЯ В АСПЕКТЕ ФИЗИОЛОГИИ

Аскарьянц Вера Петровна доцент
кафедры фармакологии, физиологии
Исомадинова Гузаль Захриддин кизи
студентка

Эргашов Камронбек Улугбек угли студент Ташкентский
Педиатрический Медицинский Институт г. Ташкент

Щитовидная железа человека представляет собой непарный орган, состоящий из двух долей, соединенных между собой перешейком. В норме ЩЖ расположена на передней поверхности шеи, фиксирована к передней и боковой поверхностям трахеи и гортани соединительной тканью. Клетки ЩЖ имеют двойственное происхождение.

Зачаток щитовидной железы возникает на 3-4-й неделе беременности как выпячивание вентральной стенки глотки между I и II парами жаберных карманов у основания языка. Из этого выпячивания формируется щитовидно-язычный проток, который затем превращается в эпителиальный тяж, растущий вниз вдоль передней кишки. К 8-й неделе дистальный конец тяжа раздваивается (на уровне III-IV пар жаберных карманов); из него впоследствии формируются правая и левая доли щитовидной железы, располагающиеся спереди и по бокам трахеи, поверх щитовидного и перстневидного хрящей гортани. Проксимальный конец эпителиального тяжа в норме атрофируется, и от него остается только перешеек, связывающий обе доли железы. Щитовидная железа начинает функционировать на 8-й неделе беременности, о чем свидетельствует появление в сыворотке плода. На 10-й неделе щитовидная железа приобретает способность захватывать йод. К 12-й неделе начинается секреция тиреоидных гормонов и запасание коллоида в фолликулах. Начиная с 12-й недели концентрации ТТГ, тироксинсвязывающего глобулина, общего и свободного Т4, общего и свободного Т3 в сыворотке плода постепенно

увеличиваются и к 36-й неделе достигают уровней, характерных для взрослых.

Медиальный зачаток железы формируется из энтодермы передней кишки между I и II парами глоточных карманов, и впоследствии дает начало фолликулярным клеткам, два латеральных зачатка имеют нейроэктодермальное происхождение, образуются из четвертой пары глоточных карманов и нервного гребня и являются источником парафолликулярных клеток. Первым этапом формирования ЩЖ является инвагинация клеток энтодермы, с последующим паттернированием и спецификацией клеточных клонов. Данный процесс контролируется клеточно-автономными факторами, такими как регуляторы транскрипции, и индуктивными сигналами от окружающих тканей. На 22 день эмбрионального развития прогениторные фолликулярные клетки ЩЖ человека приобретают органоспецифическую молекулярную сигнатуру с коэкспрессией факторов транскрипции PAX8 и NKX2-1, на 33 день гестации дополнительно начинает экспрессироваться FOXE1. В дальнейшем происходит пролиферация клеток-предшественников и их вращание в подлежащую мезенхиму вдоль глоточной кишки каудально по отношению к первой паре жаберных карманов. Впоследствии зачаток щитовидной железы приобретает форму вытянутой полости (эпителиального тяжа), соединяясь с глоткой узким каналом (щитовидно-язычным протоком). Далее зачаток ЩЖ начинает мигрировать в поперечном направлении в область конечной локализации и тянет щитовидно-язычный проток, в это время происходит слияние с латеральными зачатками на уровне 4-ых пар жаберных карманов. Процесс транслокации зачатка щитовидной железы контролируется работой 14 транскрипционного фактора FOXE1, что показано на мышинных моделях. После завершения данного процесса происходит раздвоение и расширение зачатка железы, начинается формирование правой и левой доли, соединенные перешейком, к 8-й неделе гестации щитовидно-язычный проток атрофируется. Происходит быстрый рост органа за счет разрастания эпителия и мезенхимы. Структурная дифференцировка органа является завершающим этапом развития, и сочетает в себе структурные и функциональные изменения. Процесс запускается на 7 неделе эмбриогенеза и занимает в среднем около четырех недель. Структурные изменения включают в себя поляризацию и адгезию фолликулярных клеток с образованием фолликулов, представляющих собой функциональную единицу щитовидной железы. На

функциональном уровне, поляризованные тироциты приобретают способность синтезировать гормоны щитовидной железы . Гистологически можно выделить несколько этапов дифференцировки ЩЖ: преколлоид, начальный коллоид и стадия фолликулярного роста . Преколлоидная стадия развития наблюдается на 7-9 неделях гестации, в этот период ЩЖ представлена нитями компактных неполяризованных предшественников тироцитов. Начальная коллоидная стадия характеризуется появлением мелких фолликулов, образованных поляризующимися тироцитами на 10-11 неделях. И, наконец, с 12 недели гестации начинается прогрессирующий фолликулярный рост. Щитовидная железа плода приобретает способность накапливать йодид и синтезировать тиреоидные гормоны на этапе начальной коллоидной стадии.

От фиброзной капсулы, покрывающей щитовидную железу, в глубь органа отходят соединительнотканые перегородки, которые образуют строму органа, содержат сосуды и нервы. Разделение паренхимы на дольки неполное и железа поэтому является псевдодольчатой. Структурной единицей щитовидной железы является фолликул - замкнутый пузырёк, стенка которого выстлана однослойным (фолликулярным) эпителием. Клетки паренхимы. Различают три типа клеток: А, В и С. Основную массу клеток паренхимы составляют тироциты (фолликулярные или А-клетки). Они выстилают стенку фолликулов, в полостях которых располагается коллоид. Каждый фолликул окружен густой сетью капилляров, в просвет которых секретятся гормоны щитовидной железы - тироксин и трийодтиронин. В клетках различают апикальную, боковую и базальную поверхности. Базальная поверхность клеток находится в тесном контакте с кровеносными капиллярами, здесь в плазмолемме имеются рецепторы к тиротропину; на боковых поверхностях тироцитов имеются опоясывающие замыкательные контакты, на апикальной поверхности клеток располагается много микроворсинок, в апикальной части клеток лежит аппарат Гольджи, разные типы везикул (секреторные, окаймлённые, эндоцитозные с незрелым и зрелым тиреоглобулином), в мембране имеются рецепторы для связывания незрелого тиреоглобулина, тиреопероксидаза.

Дальнейший анализ литературных данных показал ,что в структуре патологии выделяют аплазию ЩЖ (20-30 %), обусловленную нарушением процессов детерминации или ускорением апоптоза предшественников фолликулярных клеток

ЩЖ, эктопию (50-60 %), вызванную преждевременным прекращением миграционного процесса, а также гипоплазию органа (5 %). Фенотипически для полной аплазии органа характерен тяжелый врожденный гипотиреоз. Помимо полной аплазии железы у ряда пациентов наблюдается гемиагенезия ЩЖ, то есть отсутствие одной из долей, в большинстве случаев данное состояние не сопряжено с развитием гипотиреоза. Дополнительно выделяют «кажущуюся аплазию», данный термин применяется в случаях отсутствия функциональной активности ткани ЩЖ по 16 результатам сцинтиграфии, и обнаружении гипоплазированного органа при ультразвуковом исследовании, а также выявления определяемых уровней тироксина и тиреоглобулина в крови. В зависимости от степени дифференцировки клеток ЩЖ и их функциональной состоятельности, среди пациентов с гипоплазией органа выделяют группу с гипотиреозом и эутиреозом. Эктопия ЩЖ является наиболее распространенной формой заболевания. Эктопированные ткани железы в большинстве случаев локализуется по срединной линии, между слепым отверстием языка и нормальным предтрахеальным положением, кроме того описаны случаи эктопии органа в средостение, двенадцатиперстную кишку, желчный пузырь, желудок, поджелудочную железу и другие органы.

Примерно в 10 % случаев выявляется двойная эктопия органа. Эктопированная щитовидная железа имеет округлую форму, с различной функциональной активностью ткани. Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза дисгенезии щитовидной железы, позволило выделить изолированные формы заболевания и ВГ в составе наследственных синдромов. Так мутации в генах PAX8 и TSHR приводят к изолированным нарушениям процессов эмбриогенеза ЩЖ, мутации в NKX2-1 и FOXE1, к синдрому «мозг - легкие-щитовидная железа» и синдрому Бамфорт-Лазарус соответственно. Обособленное положение занимает ген NKX2-5, экспрессия данного гена помимо щитовидной железы обнаружена еще и в сердце. Согласно этим данным, мутации в NKX2-5 должны приводить к синдромальной форме заболевания, однако, на сегодняшний день нет достоверных данных ни о роли данного гена в самих процессах эмбриогенеза ЩЖ, ни о случаях мутаций, с доказанной патогенностью, приводящих к развитию дисгенезии ЩЖ. Следующим этапом, после изучения молекулярных причин гипотиреоза с дисгенезией ЩЖ, было определение частоты встречаемости моногенных

форм в структуре данной патологии. С этой целью проведены молекулярно-генетические исследования всех генов-кандидатов (NKX2-1, FOXE1, PAX8, TSHR, NKX2-5) на 17 больших когортах пациентов. По результатам данных исследований выявлен низкий процент встречаемости моногенных форм заболевания 0,59-5,88 %. Помимо молекулярногенетических исследований были проведены анализы родословных пациентов с дисгенезией ЩЖ и врожденным гипотиреозом, при этом семейные случаи заболевания были выявлены в 2 % случаев, другие врожденные аномалии ЩЖ, такие как срединные кисты шеи и добавочная пирамидальная доля, у родственников первой линии родства встречались значительно чаще (7,9-21,0 % случаев), по сравнению с контролем (0,9 % случаев). Эти данные указывали на наличие неизученных генетических механизмов наследования данного заболевания. Учитывая клиническую гетерогенность форм дисгенезии ЩЖ в рамках одной семьи, и высокий процент (92 %) дискордантности между монозиготными близнецами, было предположено, что причина в «неменделевском» механизме наследования заболевания.

А также исследователями было подтверждено, что другим возможным механизмом развития дисгенезии ЩЖ являются дигенные или полигенные мутации, причем не только в генах-кандидатах для данной патологии, но и в генах, участвующих в биосинтезе тиреоидных гормонов, что было выявлено у ряда пациентов. Другие исследования были направлены на изучение эпигенетических механизмов наследования, в результате при проведении бисульфидного секвенирования (BS-seq) группа ученых во главе с Abu-Khudir обнаружили тканеспецифическое дифференциальное метилирование региона (DMR) промотора гена FOXE1 в щитовидной железе в отличие от лейкоцитов. Более того, метилирование 2 последовательных CpG динуклеотидов в DMR приводило к уменьшению транскрипции FOXE1. На сегодняшний день остается открытым вопрос патофизиологии дисгенезии щитовидной железы и требуется проведение дальнейших исследований. Кроме того, PAX8 связывается с промоторами генов TPO, TG и SLC5A5 и, таким образом, контролирует их экспрессию. В настоящий момент остается неизученной роль PAX8 в развитии и формировании почек и головного мозга. Как было сказано ранее, экспрессия мРНК PAX8 обнаружена в тканях данных органов у

мышей, тем не менее, у нокаутных особей не выявлено нарушений функционирования или развития этих органов. К настоящему моменту описано более 20 инактивирующих мутаций в данном гене, большинство из них локализованы в Paired box домене. Механизм наследования заболевания аутосомнодоминантный. Фенотипические проявления мутаций в PAX8 включают развитие гипотиреоза и гипоплазии щитовидной железы. Возраст манифестации недостаточности тиреоидных гормонов достаточно variabelен, однако в большинстве случаев гипотиреоз диагностируется в неонатальном периоде. В большинстве случаев при визуализации ЩЖ выявлена гипоплазия органа, описаны также случаи 20 полной аплазии или, наоборот, нормальных размеров железы. Кроме того, зафиксировано два случая эктопии ЩЖ, ассоциированные с мутациями в гене PAX8. Фенотипическая variabelность данного заболевания, объясняется гипотиреозом и доминантнонегативным эффектом мутаций. Первое описание пациента с мутацией в гене NKX2-1 опубликовано в 1998 году Devriendt и соавт. Классическими проявлениями синдрома являются доброкачественная наследственная хорея, гипотиреоз и респираторный-дистресс синдром. Однако сочетание всех 3 признаков встречается примерно в 50 % случаев, а степень тяжести проявления каждого отдельного составляющего синдрома variabelна. Отличительным признаком заболевания являются неврологические нарушения (частота встречаемости около 90 %), к которым относятся доброкачественная наследственная хорея, тремор, дизартрия, мышечная гипотония и атаксия. Возраст манифестации нарушений варьирует от периода новорожденности до подросткового возраста, с нарастанием клинических проявлений до второго десятилетия жизни. Вторым по частоте встречаемости симптомом является нарушение функций легких. В неонатальном периоде возможно развитие респираторного дистресс-синдрома, а в более старшем возрасте - рецидивирующий интерстициальных легочных инфекций, что ведет к формированию фиброза легких у пожилых пациентов. Степень недостаточности гормонов щитовидной железы варьирует от манифестного гипотиреоза до субклинического (повышение уровня ТТГ, при нормальном значении уровня Т4 свободного). Манифестация гипотиреоза, также, как и других проявлений данного заболевания, может наблюдаться от младенческого возраста до подросткового. Морфологические нарушения процесса эмбриогенеза щитовидной

железы проявляются гипоплазией или агенезией. Описаны также случаи нормального размера железы. К настоящему моменту известно более 70 мутаций в гене NKX2-1. Было замечено, что тяжесть клинических проявлений зависит от типа мутаций. К примеру, миссенс- вариации характеризуются более мягким течением, отсутствием одного или нескольких составляющих синдрома, а для обширных делеций характерно развитие респираторного дистресс-синдрома, врожденного 22 гипотиреоза и более тяжелых моторных нарушений.

Таким образом, в конце литературного обзора можно сказать о ценности дальнейшего изучения изменения в щитовидной железе на основе клинических и теоретических данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Островерхое Г. Е., Лубоцкий Д. Н., Бомаш Ю. М. Курс оперативной хирургии и топографической анатомии. М.: Медицина, 1964. С. 387.
2. Дорохович Г. П. Анатомия эндокринных желез: учеб.-метод. пособие. Мн.: БГМУ, 2002. 25 с.
3. Alberti, L. Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism / L. Alberti, et al. // J Clin Endocrinol Metab. - 2002. - № 87 (6). - P. 2549-2555.
4. Sunthomthepvarakul, T. Resistance to Thyrotropin Caused by Mutations in the Thyrotropin-Receptor Gene / T. Sunthomthepvarakul, et al. // N Engl J Med. 1995.-№ 332.- P. 155-160.
5. Joshi S.D., Joshi S.S., Daimi S.R., Athavale S.A. The thyroid gland and its variations: a cadaveric study // Folia Morphologica. 2010. V. 69. P. 47-50.
6. Mikosch P., Gallowitsch H.J., Kresnik E., Molnar M., Gomez I., Lind P. Thyroid hemi agenesis in an endemic goiter area diagnosed by ultrasonography: report of sixteen patients / Department of Nuclear Medicine and Special Endocrinology, Klagenfurt, Austria. Thyroid (impact factor: 4.79). 1999. V. 12. № 9 (11). P. 1075-1084. DOI: 10.1089/thy.1999.9.1075.
7. Chang J., Gerscovich E. O., Dublin A. B., McGahan J. P., Hemiagenesis T. A Rare Finding // JUM. September 1. 2011. V. 30. № 9. P. 1309-1310.

8. Calaciura F., Motta R. M., Miscio G. et al. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. - Vol. 87. -P.3209-3214.
9. Caruso G., Attard M., Caronia A., Lagalla R. Color Doppler measurement of blood flow in the inferior thyroid artery in patients with autoimmune thyroid diseases // *Eur. J. Radiol.* 2000. - V.36. - № 1. - P.5-10.
10. Chanoine J. P., Toppet V., Bourdoux P., Delange F. Smoking during pregnancy: a significant cause of neonatal thyroid enlargement // *Br. Obstet Gynaecol.* - 1991; 98: 65-68.
11. Wang Z, Zang J, Shi Z, et al. Iodine status of 8 to 10 years old children within 20 years following compulsory salt iodization policy in Shanghai, China. *Nutr J.* 2019;18(1):63. doi:10.1186/s12937-019-0491-x
12. Weichenberger CX, Rivera MT, Vanderpas J. Familial Aggregation of Endemic Congenital Hypothyroidism Syndrome in Congo (DR): Historical Data. // *Nutrients.* 2020; 12(10):3021. Published 2020 Oct 2. doi:10.3390/nul2103021
13. Шукуров, Ф. И., and Ю. К. Джаббарова. "Оценка овариального резерва у женщин с бесплодием, обусловленным структурными патологиями яичников, перенесших эндохирургические операции." (2016).
14. Махмадалиев, Х. Ж., Калдыбаева, А. О., Абдусаматов, А. А., & Набиев, А. Н. (2010). Гепатозащитное действие стимулола при экспериментальном хроническом гепатите. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*, 99(8), 144-146.
15. Аскарьянц, Вера Петровна. "Влияние иммобилизационного стресса на активность и топографию энтеральных ферментов на фоне введения феназепама." *Медицина и здравоохранение.* 2016.
16. Аскарьянц, В. П., Х. Х. Ахроров, and Ф. А. Мустакимова. "Влияние тиреоидных гормонов на нервную систему." *Medicus 1* (2018): 11-13.