

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ АНТИТЕЛ ПРОТИВ ТИРЕОПЕРОКСИДАЗЫ В УСЛОВИЯХ ВЛИЯНИЯ ЭКОПАТОГЕНОВ

Москаленко Р.А., Романюк А.Н.

Кафедра патоморфологии СумГУ, Украина, г. Сумы

Ухудшение экологической обстановки и воздействие выбросов промышленных предприятий сегодня являются одной из основных причин развития заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) (Адамова Я.Г., 2002). Среди загрязнителей окружающей среды приоритетное место занимают ионы тяжелых металлов (ТМ), которые даже в микродозах могут вызывать опасные поражения органов и развитие патологических состояний (Нейко Е.М и соавт, 2003).

Значительную часть тиреоидной патологии составляют аутоиммунные заболевания ЩЖ (АИЗЩЖ), среди которых можно указать диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса), аутоиммунный тиреоидит Хашимото, послеродовой тиреоидит, бессимптомный или «немой» тиреоидит, а также неиммунные заболевания ЩЖ со вторичными иммунными реакциями – подострый тиреоидит де Кервена, папиллярный рак ЩЖ, узловой зоб (Браверман Л.И., 2000). Для диагностики аутоиммунных поражений ЩЖ используют исследование уровня органоспецифических аутоантител (ААТ) в крови, наибольшее клиническое значение среди которых имеют антитела к тиреопероксидазе (Ат-ТПО), которая локализуется на апикальной мембране тиреоцитов (Макар Р.Д., 2000). Повышенные титры Ат-ТПО в гораздо большей степени коррелируют с нарушениями функции и гистологии ЩЖ, чем другие антитиреоидные аутоантитела (Volpe R., 1990). Они наблюдаются у 95% больных с тиреоидитом Хашимото, 90% больных с «идиопатической микседемой», 80% больных с болезнью Грейвса. Та или иная степень тиреоидной дисфункции присутствует у 72% пациентов с наличием Ат-ТПО (Браверман Л.И., 2000). В то же время, слегка повышенные титры Ат-ТПО определяются у 20% больных с неиммуногенными заболеваниями ЩЖ (узловой и смешанный зоб, тиреоидная автономия). Кроме того, Ат-ТПО встречаются и у здоровых людей, особенно у женщин в возрасте свыше 60 лет (5%) (Макар Р.Д., 2000). Но для инициации аутоиммунного процесса и образования Ат-ТПО необходимо, чтобы тиреопероксидаза покинула апикальную поверхность тиреоцита и стала доступной для иммунной системы, то есть гемотиреоидный барьер должен быть разрушен.

Целью работы является исследование возможного механизма нарушения гемотиреоидного барьера и образования Ат-ТПО в условиях влияния экопатогенов.

Материалы и методы. Исследование было проведено на 24 белых крысах-самцах репродуктивного возраста (6 месяцев от рождения, с выходной массой 220-250 г). Для выведения морфофункциональной системы ЩЖ из состояния равновесия крысы получали комбинацию солей ТМ, которая моделировала состояние гиподисфункции. Для исследования динамики морфологических изменений животных выводили из эксперимента на 30 и 60 сутки путем декапитации под эфирным наркозом. Гистологические срезы окрашивались гематоксилин-эозином, шиф-йодной кислотой. Микрофотографии получали с помощью цифровой системы вывода изображения «SEO Scan ICX 285 AK-F IEE-1394» (Украина). Посредством компьютерной морфометрической программы «SEO Image Lab 2,0» проводился анализ изображения микропрепарата, определялись средние значения морфометрических показателей: высота тироцитов (толщина стенки фолликула), больший диаметр фолликулов. Основываясь на теории тонкостенных оболочек и результатах морфометрического исследования фолликулов ткани ЩЖ (Хмельницкий О.К., 1998), которая находилась в условиях влияния солей ТМ, был построен математический алгоритм для определения значения напряжения в стенке фолликула. В расчетах использовали коэффициент Пуассона, характерный для сосудов. С помощью программы «Cosmos Works» было проведено моделирование возникновения напряжения в стенке фолликула.

Результаты исследования показали, что при воздействии солей ТМ в ткани ЩЖ выявляются морфологические признаки состояния гипофункции - увеличиваются размеры фолликулов, уменьшается высота фолликулярного эпителия, коллоид становится более эозинфильным, сгущается. Ярко выражены явления десквамации фолликулярного эпителия, которые являются морфологическим эквивалентом напряженности оксидативного стресса в тиреоцитах и ткани ЩЖ (Москаленко Р.А., 2009).

Было установлено, что при увеличении размеров фолликула за счет уменьшения функциональной активности тиреоцитов, происходит увеличение напряжения в его стенке, о чем косвенно свидетельствует уплощение фолликулярного эндокриноцитов и их ядер. Путем компьютерного моделирования напряженно-деформированного состояния тонкостенной оболочки фолликула ЩЖ с помощью программы "Cosmos Works" было установлено, что в фолликуле эллипсоидной формы напряжение в стенке фолликула распределяется следующим образом: большие напряжения возникают на продольном сечении эллипса, а в поперечном сечении – меньшие.

В условиях влияния неблагоприятных экологических факторов, в частности таких распространенных экотопогенов, как солей ТМ, в тиреоцитах возникает оксидативный стресс, приводящий к снижению их функциональной активности, уменьшению резорбции коллоида и повышению интралюминального давления коллоида а в дальнейшем – к ослаблению межклеточных связей. В следствии повреждающего действия оксидативного стресса межклеточные связи между тиреоцитами ослабевают настолько, что отдельные клетки и их комплексы выталкиваются из стенки фолликула в его просвет (десквамируются). Подобный гистологический феномен разрушения фолликулов ЩЖ при интенсивной десквамации тиреоцитов и поступление коллоида в межфолликулярные пространства ранее был описан Алешиным Б.В. (1983).

Вышеперечисленные причины приводят к частичной или полной дезинтеграции фолликула, вследствие чего происходит нарушение гемотиреоидного барьера и «демаскировка» тиреоидных антигенов. Тиреопероксидаза, тиреоглобулин, второй коллоидный антиген становятся доступными для иммунной системы, что и приводит к возникновению высоких титров антитиреоидных антител, аутоиммунных реакций.

Выводы. Основываясь на результатах нашего исследования, можно говорить о значительной роли неблагоприятных экологических влияний в развитии аутоиммунных процессов ЩЖ. Таким образом, промежуточным звеном в патогенезе аутоиммунных процессов является состояние гипофункции фолликулярного эпителия и оксидативный стресс, приводящие к повышению интралюминального давления коллоида, напряжения в стенке фолликула и ослаблению межклеточных связей. Эти изменения ведут к нарушению целостности фолликула и гемотиреоидного барьера, что может обуславливать аутоиммунные реакции. Также описанный механизм частично объясняет наличие Ат-ТПО у пациентов с различными неиммунными заболеваниями ЩЖ, которые сопровождаются гипофункцией и повреждением паренхимы железы. У здоровых пожилых лиц наличие Ат-ТПО объясняется низкой морфофункциональной активностью фолликулярного эпителия, что повышает риск нарушения целостности фолликулов и гемотиреоидного барьера, особенно в условиях неблагоприятных экологических воздействий.

Москаленко Р.А. Механизм нарушения гемотиреоидного барьера в условиях влияния экотопогенов / Р.А. Москаленко, А.Н. Романюк // Актуальные вопросы патологической анатомии: сб. научн. тр. четвертых научных чтений Всероссийской конференции с международным участием, посвященной памяти член-корр. РАМН, з.д.н. РФ, профессора Олега Константиновича Хмельницкого (14-15 октября 2011, г. Санкт-Петербург). - СПб.: Медпресса, 2011. - С.152-154.