

66. Rouse R. V., Ledbetter J. A., Weissman I. L. Mouse Lymph node germinal centers contain a selected subset of T cells — the helper phenotype // *J. Immunol.* — 1982. — 128, N 5. — P. 2243—2246.
67. Sanders V. M., Uhr J. W., Vitetta E. S. Antigen-specific memory and virgin B cells differ in their requirements for conjugation to T cells // *Cell. Immunol.* — 1987. — 104, N 2. — P. 419—425.
68. Shiobara S., Lum L. G., Witherspoon R. P., Storb R. Antigen-specific antibody responses of lymphocytes to tetanus toxoid after human marrow transplantation // *Transplantation.* — 1986. — 41, N 5. — P. 587—592.
69. Strober S. Maturation of B lymphocytes in rats // *J. Immunol.* — 1976. — 117, N 4. — P. 1288—1294.
70. Strober S. Maturation of B lymphocytes: changes in cell surface markers // *Progress in Immunology.* — Sydney, 1977. — P. 183—194.
71. Szakal A. K., Gieringer R. L., Kosco M. H., Tew J. C. Isolated follicular dendritic cells: cytochemical antigen localization // *J. Immunol.* — 1985. — 134, N 3. — P. 1349—1359.
72. Tew J. G., Mandel T. E., Phpps R. P., Szakal A. K. Tissue localization and retention of antigen in relation to the immune response // *Amer. J. Anat.* — 1984. — 170, N 3. — P. 407—420.
73. Thorbecke G. J., Lerman S. P. Germinal centers and their role in the immune responses // *Reticuloendothel. Syst. Health and Disease.* — New York, London, 1976. — P. 83—100.
74. Tittle T. V., Rittenberg M. B. IgG B memory cell subpopulations: differences in susceptibility to stimulation by TI-1 and TI-2 antigens // *J. Immunol.* — 1980. — 124, N 1. — P. 202—206.
75. Yejenof E., Sanders V. M., Snow E. C. et al. Preparation and analysis of antigen-specific memory B cells // *Ibid.* — 1985. — 135, № 6. — P. 3777—3784.
76. Zan-Bar I., Strober S., Vitetta E. S. The relationship between surface immunoglobulin isotype and immune function of murine B-lymphocytes // *J. Exp. Med.* — 1977. — 145, N 5. — P. 1188—1205.

Ин-т биохимии им. А. В. Палладина
АН УССР, Киев

Материал поступил
в редакцию 11.06.89

УДК 616.44+591.147.1

Б. В. Алешин

Физиологические основы зубной трансформации щитовидной железы и патогенез эутиреоидного зоба

Хотя эутиреоидный зоб, а точнее эутиреоидная гиперплазия тиреоидной паренхимы (или эндемическая зубная болезнь), известен со времен античной медицины, в клинической практике бытует наименование «простой зоб», поскольку эта тиреопатия протекает при сохранении эутиреоидного или даже гипотиреоидного состояния организма. В действительности же патогенез эндемической зубной болезни гораздо более сложен и установлен менее чем, например, патогенез тиреотоксикоза (болезни Грейвса — Базеда).

Так как основным специфическим активатором щитовидной железы считается аденогипофизарный тиреотропный гормон, гипофизэктомия или отделение гипофиза от гипоталамуса должны были бы иметь следствием ослабление продукции йодированных тиреоидных гормонов и атрофию тиреоидной паренхимы. Но *in vitro*, следовательно, в отсутствие тиреотропина, эксплантированные фрагменты тиреоидной паренхимы продолжают пролиферировать, размножаясь митозами и образуя в культурах эпителиальные монослои. Однако в условиях целостного организма (*in situ*) реакция щитовидной железы на гипофизэктомию ограничивается ослаблением поглощения йода и уменьшением биосинтеза йодированных тиреоидных гормонов. Если же гипофизэктомию сочетать, например, с аппликацией серебряных пластинок на поверхность коры полушарий, то в щитовидных железах атрофируются лишь активно функционирующие фолликулы, тогда как экстрафолликуляр-

© Б. В. АЛЕШИН, 1990.

ный эпителий (малоактивный в функциональном отношении) продолжает пролиферировать, хотя митозы в нем не обнаруживаются, а многочисленные перетяжки и перешнуровки ядер его клеток напоминают амитозы. Вот почему мнение о размножении тиреоцитов амитозами ранее было широко распространено [1, 2, 4, 14, 17].

Из приведенных данных видно, что гормонообразовательная деятельность щитовидной железы и пролиферация клеток ее паренхимы регулируются раздельно, особыми для каждого из обоих процессов факторами. В частности, главная функция щитовидной железы (биосинтез и секреция йодированных гормонов), судя по концентрации йодтиронинов в крови, основному обмену, интенсивности поглощения и органификации йода, не изменяется или даже несколько ослабляется во время усиленной пролиферации клеток тиреоидной паренхимы (об этом усилении свидетельствует заметное увеличение инкорпорации экзогенного тимидина пролифератом [21—23, 26, 27]).

Как было показано в нашем предыдущем сообщении [3], способ размножения тиреоцитов в интенсивно пролиферирующей *in vitro* тиреоидной паренхиме может быть прослежен по изменению содержания ДНК в делящихся ядрах. Полная репликация ядерной ДНК указывала бы на деление митозами, но выше уже отмечалось, что размножение тиреоцитов в пролиферирующей тиреоидной паренхиме внешне напоминает амитозы, однако, кариометрические определения демонстрировали в этих ядрах достоверную репликацию ДНК, соответствующую стадии S митотического цикла. Поэтому данную форму размножения тиреоцитов следует рассматривать как своеобразный эндомитоз [9], который мы определили как пролиферационный. Его физиологическое значение заключается, по-видимому, в том, что он обеспечивает более быстрое течение пролиферации тиреоидной паренхимы и тем самым роста эпителиального зоба.

К изложенному следует добавить возможное участие в формировании пролиферации тиреоидной паренхимы также тканевых ростовых факторов, особенно эпидермального фактора роста (ЭФР). Сперва было обнаружено, что инкорпорация экзогенного тимидина тиреоидными клетками, эксплантированными *in vitro*, значительно усиливается при добавлении ЭФР к инкубационной среде. Дальнейшие исследования позволили понять, что действия этого ростового фактора реализуются через сложную цепь взаимосвязанных генетических перестроек [19, 24, 25], в результате которых эпидермальный фактор тканевого роста приобретает способность увеличивать интенсивность пролиферации тиреоидной паренхимы. Усиление последней при эутиреоидном зобе побуждает искать средства возможного противодействия этой гиперплазии. Учитывая, что простагландины E и F могут способствовать стимулированию образования внутриклеточного цАМФ и через его посредство влиять на гормоногенез в щитовидной железе [20]. Балаболкин и соав. [8] пытались применить индометацин в качестве ингибитора простагландинов, чтобы достичь антиструмогенного эффекта у больных эутиреоидным зобом. Однако клинические результаты оказались недостаточно выраженными.

Значительно более перспективными в этом отношении являются результаты экспериментальных исследований, проводившихся в нашей лаборатории Матвеевой [6, 12]. Она констатировала, что 5- α -восстановленные производные тестостерона блокируют в щитовидной железе биосинтез белка, а потому ослабляют пролиферацию тиреоидной паренхимы и одновременно угнетают органификацию йода в щитовидной железе, т. е. дают тиреостатический эффект. Результаты этих экспериментов вполне обосновывают перспективность клинической проверки указанного производного, тем более, что, как будет показано, среди больных эндемической зобной болезнью преобладают женщины, и гиперплазия зоба у них стимулируется влияниями, исходящими от органов женской половой системы. Поэтому лечение женщин препаратами андрогенного свойства вполне оправдано.

Понимание условий гиперплазии тиреоидной паренхимы позволяет дифференцировать особенности патогенеза зобной болезни. В первую очередь следует обратить внимание на группу тиреопатий, объединяемых общим наименованием «спорадический зоб». По существу, это понятие относится не к конкретной нозологической единице, а к синдрому, проявляющемуся в разных тиреопатиях. Среди разновидностей спорадического зоба встречаются такие, в которых гиперплазия тиреоидной паренхимы сопровождается не ослаблением тиреоидной функции, а небольшим, но достоверным возрастанием функциональной активности тироцитов. Примером может служить история зобной эндемии в Крыму.

Уже в начале текущего столетия в литературе стали появляться одиночные сообщения о тиреопатии такого рода в некоторых районах Крымского полуострова [11]. Особую наглядность и массовость это заболевание приобрело после освобождения Крыма от фашистской оккупации, когда прежнее его население было перемещено в другие области, а на смену прибыли новые поселенцы из районов, вполне благополучных в отношении зобной эндемии. Несмотря на такого рода благополучие, уже через небольшое число лет после прибытия вопреки контакту с побережью моря и потреблением в пищу морских продуктов, у населения некоторых районов Крыма (особенно Бахчисарайского и Алуштинского вплоть до Судака, а также Гурзуфа) стали учащаться случаи небольшой, но вполне явственной гиперплазии тиреоидной паренхимы. При установлении причин оказалось, что концентрация йода в воде источников и в почве понижена, и это было связано с геологическими особенностями Южного Берега Крыма, наличием карстовых образований и избытков кальциевых соединений, в частности мела, в почве. По клиническому течению этой разновидности у половины больных отмечали легкий гипертиреоз и переход от эутиреоидного состояния организма к гипертиреоидному [10].

Хотя спорадический зоб не принадлежит к аутоиммунным заболеваниям, возникло предположение, что в его патогенезе, как и при тиреотоксикозе, известное значение имеет иммуноглобулин G (Ig G), рецептор которого является антигеном для ряда аутоантител, в том числе и для аутоантитела ТВ-II, избирательно стимулирующего пролиферацию тиреоидной паренхимы. Но у больных спорадическим зобом вообще не удалось обнаружить тиреостимулирующих аутоантител и антител ТВ-II в их числе, характерных для тиреотоксикоза. С одной стороны, допустимо предположить, что в усилении пролиферации тиреоидной паренхимы при спорадическом зобе проявляется эффект ЭФР. С другой стороны, уже из того, что ликвидация крымской эндемии была достигнута применением йодосодержащих препаратов, следует учитывать возможность участия в патогенезе этого заболевания некоторого усиления тиреотропной функции гипофиза, поскольку избыток йода угнетает последнюю.

В отличие от спорадического зоба эндемическая зобная болезнь (эутиреоидная или гипотиреоидная гиперплазия тиреоидной паренхимы) представляет наиболее распространенную и массовую тиреопатию. Максимальная заболеваемость ею констатируется в горных областях (преимущественно в высокогорных), но иногда она развивается и в низинных местностях. После того как в середине прошлого столетия многочисленные сопоставления локализации очагов зобной эндемии с результатами систематических планомерных почвоведческих исследований показали преобладающее распространение зобной эндемии в районах, в которых содержание йода в воде источников и в почве было понижено, значение дефицита йода в этиологии эндемической зобной болезни стало очевидным. Это совпадение объяснило, почему уже в античные времена было замечено, что местности, прилежащие к морскому побережью, свободны от зобной эндемии и почему издавна рекомендовалось применение морских водорослей и других морских продуктов (например, золы губок) для предохранения от зобной болезни. Когда же эти-

ологическое значение дефицита йода приобрело общее понимание, эта первоначально эмпирическая рекомендация превратилась в современную систему строгой и непрерывной профилактики эндемической зобной болезни йодосодержащими препаратами, например, поваренной (пищевой) йодированной солью или йодированным драже. Обязательность данной профилактики наглядно подтверждается тем, что непрерывным следствием ее прекращения оказывается рецидив зобной болезни. Вместе с тем, применение йодированных препаратов для лечения уже развившегося зоба неизменно оставались безрезультатными.

В клиническом проявлении эндемической зобной болезни также характерна связь с полом. Это демонстрируется индексом Ленца — Бауэра, который в подавляющем большинстве случаев удерживается в пределах 1 : 12 — 1 : 10, что означает значительно меньшую заболеваемость мужчин по сравнению с женщинами. Кроме того, мужчины, даже имеющие крупный зоб, сохраняют трудоспособность и жалуются лишь на косметические неудобства. У женщин же, обитающих в очаге зобной эндемии, гипотиреоз весьма отчетлив и сопровождается или запаздыванием полового созревания, или недонашиваемостью беременности, или рождением детей, у которых в разной мере (от неспособности к обучению, глухонемоты до кретинизма) недоразвиты высшие отделы центральной нервной системы, щитовидная железа, а иногда сопровождается появлением на свет детей с микседемой. Во многих случаях констатируются субклинические и явные симптомы гипотиреоза и возрастает частота аутоиммунного тиреоидита. Своевременное и систематическое применение йодной профилактики предотвращает указанные дефекты развития ребенка.

Переселение больных эндемическим зобом (эутиреоидным или гипотиреоидным) из очага зобной эндемии в местность, благополучную по содержанию йода в воде и почве, не приводит ни к прекращению, ни к ослаблению данного заболевания. Вместе с тем, сохранение эутиреоидного состояния организма или восстановление этого состояния после начального гипотиреоза демонстрирует, что у таких больных эндемической болезнью прекратилось влияние этиологической причины — дефицита йода в среде. Тем не менее, патологический процесс не останавливается, а продолжает прогрессировать, свидетельствуя о том, что хотя прекращается эффект недостаточности йода, вмешиваются некоторые дополнительные факторы или обстоятельства, способствующие закреплению и дальнейшему прогрессированию зобной болезни.

Таким фактором могла бы быть, например, стабилизация сдвигов и нарушений в метаболизме тиреоцитов (особенно в биосинтезе ими белков), которые неизбежно возникают как следствие длительной недостаточности поступлений йода в организм или ослабления утилизации этого микроэлемента. Что же касается возможного механизма стабилизации измененного метаболизма тиреоцитов, то существенное значение в этой трансформации может иметь состояние их рецепторов. Хорошо известно, что в условиях недостаточного питания циторекцепторы редуцируются и даже могут претерпевать деструкцию [15]. По-видимому, длительный дефицит йода постепенно приводит циторекцепторы тиреоцитов к деградации, и они теряют способность воспринимать йодиды. Так возникает критический (переломный) момент, означающий потерю реактивности тиреоцитов, т. е. данное состояние щитовидной железы стабилизируется. По существу, установление такой стабилизации оказывается своеобразным проявлением импринтинга [18]. Стабилизация щитовидной железы делает ее неспособной реагировать ни на воздействие избытков йода, ни на переселение больного эндемическим зобом в местность, свободную от зобной эндемии.

Вместе с тем, необходимо учитывать зависимость развития зобной болезни от пола больного, как то уже отмечалось выше. Соответствующие эксперименты подтверждают и иллюстрируют эту закономерность. Так, при интактных гонадах реакция культивированной щитовидной железы, подвергшейся парциальной резекции, протекает у подопытных самок и

самцов с одинаковой интенсивностью. Но если в гонадах вызвать воспаление (хотя бы асептическое, прошивая их стерильной ниткой), то у самцов результаты данного вмешательства ограничиваются образованием в семеннике соединительно-тканной капсулы вокруг инородного тела, а в культе щитовидной железы сколько-нибудь выраженной реакции не проявляется. У самок наступают глубокая перестройка паренхимы яичника с массовой атрофией фолликулов (как примордиальных, так и растущих вплоть до Граафовых пузырьков) и сильная гиперплазия интерстициальной ткани, почему продукция овариальных гормонов прекращается. В культе же щитовидной железы у самок констатируются крупные фолликулы, заполненные густым гомогенным коллоидом, а тиреоциты, выстилающие эти фолликулы, уплощаются, что указывает на значительное ослабление функциональной активности щитовидной железы. В то же время возрастает интенсивность пролиферации экстрафолликулярной тиреоидной паренхимы, вновь демонстрируя раздельную регуляцию процессов гормонообразования и пролиферации в ней, напоминая в этом отношении особенности зобной трансформации [5, 13].

Реактивность щитовидной железы в еще большей мере должна зависеть в женском организме от влияний, исходящих от матки, которая претерпевает глубокие изменения в ходе менструального цикла, а особенно во время беременности и родов. В экспериментах на животных механическое раздражение матки введением в ее полость парафина вызывает поток афферентных сигналов от эндометрия, что проявляется в ослаблении функциональной активности щитовидной железы. Во время же беременности сильно изменяется реакция щитовидной железы на воздействие 6-метилтиоурацилом. По мере приближения к сроку родов щитовидная железа перестает реагировать на указанный тиреостатик, и эффект последнего возвращается лишь после родов. Зато у развивающихся плодов тироурацил, проникающий через плаценту, ускоряет дифференцировку зачатка щитовидной железы, который не только увеличивается в размере, но и начинает типически реагировать на этот тиреостатик. Наоборот, гистерэктомию ослабляет тиреотропную функцию гипофиза, следствием чего оказывается гипофункция щитовидной железы. Механическое же раздражение эндометрия, равно как и беременность, усиливает гиперплазию тиреоидной паренхимы и отягощает зобную трансформацию щитовидной железы у женщин, проживающих в очагах зобной эндемии [7, 16].

B. V. Aleshin

PHYSIOLOGICAL BASES OF THYROID STRUMOUS TRANSFORMATION AND EUTHYROID GOITER PATHOGENESIS

Endemic goiter disease develops as a result of iodine insufficiency in the environment, that induces advancing reproduction of thyrocytes realized by endomitosis. Eventually goiter-transformed gland ceases responding to the lack of iodine in the environment, that is due to the destruction of thyrocyte thioreceptors. It should be taken into account that goiter disease depends upon the female sexual hormones.

Institute of Endocrinology and Chemistry of Hormones,
Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kharkov

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аleshин Б. В. Зобная болезнь и тиротоксикоз. — Киев : Здоров'я, 1965. — 59 с.
2. Аleshин Б. В. Источники и регуляция роста щитовидной железы // Арх. анатомии, гистологии, эмбриологии. — 1973. — 65, № 10. — С. 5—18.
3. Аleshин Б. В., Бриндак О. И., Мамина В. В., Кривобок Ю. В. Особенности размножения тироцитов в пролиферирующем тиреоидном эпителии // Пробл. эндокринологии. — 1983. — 34, № 4. — С. 60—64.
4. Аleshин Б. В., Губский В. И. Гипоталамус и щитовидная железа. — М. : Медицина, 1983. — 184 с.

5. Алешин Б. В., Лисогор О. П., Мирошниченко Е. В. Влияние воспаления гонад на реактивность щитовидной железы к тиреотропному гормону // Пробл. эндокринологии.— 1970.— 16, № 4.— С. 80—88.
6. Алешин Б. В., Натаров В. В., Матвеева С. Л. Влияние мужского полового гормона и его 5 α -восстановленных метаболитов на функциональное состояние щитовидной железы in vivo и in vitro // Там же.— 1983.— 29, № 1.— С. 54—59.
7. Алешин Б. В., Цариковская Н. Г. Влияние половых гормонов на состояние щитовидной железы и обмен тиреоидных гормонов // Усп. совр. биологии.— 1965.— 59, № 2.— С. 284—300.
8. Балаболкин М. И., Недосугова Л. В., Мартумян А. М. и др. Применение индометацина в лечении эутиреоидного зоба // Пробл. эндокринологии.— 1988.— 34, № 6.— С. 42—45.
9. Бродский В. Я., Урываева И. В. Клеточная полиплоидия. Пролиферация и дифференцировка.— М.: Наука, 1981.— 259 с.
10. Колесникова Р. Г. Материалы к изучению эндемической зобной болезни в Крымской области: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Симферополь, 1974.— 17 с.
11. Лежнев Н. Ф. Зоб в России: Дис. д-ра мед. наук.— М., 1904.— 257 с.
12. Матвеева С. Л. Влияние тестостерона и его 5 α -восстановленных метаболитов на функциональное состояние щитовидной железы и синтез белка // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1982.— 94, № 7.— С. 91—93.
13. Мирошниченко Е. В. Влияние интероцептивных сигналов с яичников на рост щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Харьков, 1970.— 16 с.
14. Романов Ю. А. Закономерности клеточного деления в фолликулярном и интерфолликулярном эпителии щитовидной железы и их значение в процессах роста и физиологической регенерации органа: Автореф. дис. канд. биол. наук.— М., 1962.— 20 с.
15. Чаба Д. Филогенез и онтогенез рецепторов // Пробл. эндокринологии.— 1986.— 32, № 2.— С. 86—90.
16. Цариковская Н. Г. Значение матки в патогенезе заболеваний щитовидной железы: Автореф. дис. д-ра мед. наук.— Харьков, 1967.— 30 с.
17. Шлыков И. П. Влияние тиреостимулирующего гормона на регенерацию щитовидной железы у гипопизэктомированных крыс // Арх. патологии.— 1969.— 31, № 5.— С. 38—43.
18. Csaba G. Phylogeny and ontogeny of hormone receptors: the selection theory of receptor formation and hormonal imprinting // Biol. Res. (Cambridge).— 1980.— 55.— P. 47—63.
19. Heldin N. E., Westermark B. Epidermal growth factor, but no thyrotropin, stimulates the expression of C-fos and C-mys messenger ribonucleic acid in porcine thyroid follicle cells on primary culture // Endocrinology.— 1988.— 122.— P. 1042—1046.
20. Sato S., Szabo M., Kowalski K., Burke G. Role of prostaglandins in thyrotropin action on thyroid // Ibid.— 1978.— 90.— P. 343—356.
21. Stringer B. M. J., Wynford-Thomas D., Harash H. K., Williams E. D. Reparative growth in the rat thyroid // Cell and Tissue Kinet.— 1983.— 16.— P. 571—578.
22. Valente W. A., Vitti P., Kohn L. D. et al. The relationship of growth and adenylate cyclic activity in cultured thyroid cells: separate bioeffects of thyrotropin // Endocrinology.— 1983.— 112.— P. 71—79.
23. Wadeux P. A., Etienne-Decerf Jc., Winand Kohn L. D. Effect of thyrotropin on iodine metabolism of dog thyroid cells in tissue culture // Ibid.— 1978.— 102.— P. 889—902.
24. Westermark B., Karlsson F. A., Walinder O. Thyrotropin is not of growth factor for thyroid cells in culture // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.— 1979.— 76.— P. 2123.
25. Westermark K., Karlsson F. A., Westermark B. Epidermal growth factor modulates thyroid growth and function in culture // Endocrinology.— 1983.— 112.— P. 1680—1686.
26. Wynford-Thomas D., Stringer B. M. Jc., Williams E. D. Dissociation of growth and function in the rat thyroid during prolonged goitrogen administration // Acta. endocrinol. (Kbh).— 1982.— 101.— P. 210—218.
27. Wynford-Thomas D., Stringer B. M. Jc., Williams E. D. Desentization of rat thyroid in the growth—stimulation action of TSH during prolonged goitrogen administration—persistence of refractoriness following withdrawal of stimulation // Ibid.— P. 562—568.

Харьков. науч.-исслед. ин-т эндокринологии
и химии гормонов М-ва здравоохранения УССР

Материал поступил
в редакцию 27.02.89