



STRUCTURAL MECHANISMS OF DISTURBANCES IN POSTNATAL MORPHOGENESIS OF THE IMMUNE SYSTEM ORGANS OF THE OFFSPRING BORN UNDER CONDITIONS OF THYROID HYPOFUNCTION IN THE MOTHER

Azizova F.Kh., Mirtolipova M.A., Makhmudova Sh.I., Ishandzhanova S.Kh., Sabirova D.R.
Tashkent Medical Academy

ABOUT ARTICLE

Key words: maternal hypothyroidism, offspring, postnatal ontogenesis, thymus, lymph nodes, spleen.

Received:05.02.22

Accepted:12.02.22

Published:24.02.22

Abstract: The purpose of this study was to identify the structural and functional features of the postnatal development of the organs of the immune system of the offspring obtained under conditions of experimental hypothyroidism of pregnant women in the mother.

The experiments were carried out on rat pups obtained from healthy females and obtained from females with experimental hypothyroidism.

Studies have shown that maternal hypothyroidism leads to a disruption in the process of postnatal growth and formation of the immune system organs in offspring, the morphological manifestation of which is a decrease in the areas of the thymus cortex and T-dependent zones of the lymph nodes and spleen compared to the control, a decrease in proliferative activity and an increase in apoptosis T-lymphocytes both in the thymus and in T-dependent zones of peripheral immune organs.

The mechanism of disturbances in the postnatal development of immune organs is based on an imbalance between the processes of apoptosis and proliferation of lymphoid cells, caused by a deficiency of thyroid hormones in the mother.

**СТРУКТУРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ ПОСТНАТАЛЬНОГО
МОРФОГЕНЕЗА ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПОТОМСТВА,
РОЖДЕННОГО В УСЛОВИЯХ ТИРОИДНОЙ ГИПОФУНКЦИИ У МАТЕРИ**

Ф.Х. Азизова, М.А. Миртолипова, Ш.И. Махмудова, С.Х. Ишанджанова, Д.Р. Сабирова
Ташкентская Медицинская Академия

О СТАТЬЕ

Ключевые слова: материнский гипотиреоз, потомство, постнатальный онтогенез, тимус, лимфатические узлы, селезенка

Аннотация: Целью данного исследования явилось выявление структурно-функциональных особенностей постнатального развития органов иммунной системы потомства, полученного в условиях экспериментального гипотиреоза беременных у матери.

Опыты проведены на крысах, полученных от здоровых самок и полученных от самок с экспериментальным гипотиреозом.

Исследования показали, что материнский гипотиреоз приводит к нарушению процесса постнатального роста и становления органов иммунной системы у потомства, морфологическим проявлением которого являются уменьшение по сравнению с контролем площадей корковой зоны тимуса и Т-зависимых зон лимфатических узлов и селезенки, снижением пролиферативной активности и усилением апоптоза Т-лимфоцитов как в тимусе, так и в Т-зависимых зонах периферических иммунных органов.

В основе механизма нарушений постнатального развития иммунных органов лежит дисбаланс между процессами апоптоза и пролиферации лимфоидных клеток, обусловленный дефицитом тироидных гормонов у матери.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ.

Среди дисфункций щитовидной железы особое место занимает так называемый «материнский гипотиреоз» (гипотиреоз беременных или гестационный гипотиреоз), который за последние годы привлекает все большее внимание исследователей. Актуальность проблемы гипотиреоза беременных в практике врачей различных специальностей несомненна, поскольку при дефиците тироидных гормонов, необходимых для нормального развития и функционирования практически каждой клетки организма человека, развиваются тяжелые изменения всех без исключения органов и систем [3,4].

Анализ литературы показал, что основное внимание исследователей уделено изучению нервной системы потомства, которые родились от матерей с гипотиреозом беременных [6,7]. Вместе с тем, влияние материнского гипотиреоза на процессы пре- и постнатального развития и функционирования иммунной системы потомства изучено, крайне недостаточно. Имеются лишь единичные работы, указывающие на неблагоприятный эффект экспериментального гипотиреоза у беременных крыс-самок, на некоторые иммунологические и гематологические показатели потомства [5]. Тем не менее, структурно-функциональные механизмы постнатального роста и развития органов иммунной системы, остаются практически не выясненными. Чрезвычайная злободневность проблемы гипотиреоза беременных, неопределенность и недостаточная изученность его отрицательных последствий на иммунную систему потомства обуславливают высокую степень актуальности проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Цель исследования - выявление структурно-функциональных особенностей постнатального развития органов иммунной системы потомства, полученного в условиях экспериментального гипотиреоза беременных у матери.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гипотиреоз у самок крыс вызывали путем введения перосантитиреоидного препарата мерказолил из расчета 0,5 мг на 100г массы тела в течение 21 суток (опытная группа). После установления устойчивого снижения концентрации свободных тиреоидных гормонов (Т4 и Т3), самки оплодотворялись здоровыми самцами. В периоды беременности и кормления грудью самкам продолжали вводить поддерживающую дозу препарата из расчета 0,25 мг на 100г массы тела. Контрольная группа самок получала равный объем стерильного физиологического раствора.

Материалом исследования служили тимус, мезентериальные лимфатические узлы и селезенка потомства от контрольных и опытных самок на 1, 3, 7, 14, 21 и 30 сутки после рождения.

В работе использованы морфологические, морфометрические, иммуногистохимические и электронно-микроскопические методы исследования.

Для световой микроскопии кусочки тимуса, мезентериальных лимфатических узлов и селезенки фиксировали в 10% нейтральном формалине. После гистологической проводки в спиртах возрастающей концентрации материал просветляли в ксилоле и заливали в парафин. Гистологические срезы органов толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Для электронно-микроскопических исследований кусочки органов фиксировали в 1,25% растворе глутарового альдегида с последующей дофиксацией в 1% растворе OsO₄ на фосфатном буфере. После обезвоживания в спиртах и абсолютном ацетоне кусочки заливали в смесь эпона и аралдита. Ультратонкие срезы, полученные на ультратоме LKB-V (Швеция), после контрастирования раствором уранилацетата и цитратом свинца, изучали в электронном микроскопе JEM-100SX (Япония).

Контроль за развитием и степенью гипотиреоза у крыс самок и их потомства проводили определением концентрации свободных тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3), тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что материнский гипотиреоз отрицательно влияет на становление функции щитовидной железы потомства. У всех крысят опытных групп отмечено снижение уровня свободных тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), при умеренном повышении концентрации тиреотропного гормона (ТТГ). Наиболее выраженная тироидная дисфункция наблюдалась на 7-14 сутки после рождения и начиная с 21 суток, отмечено постепенное повышение уровня тироидных гормонов.

У крысят, рожденных от самок с гипотиреозом на 1-3 сутки после рождения гистоархитектоника тимуса существенно не отличалась от контроля, дольчатое строение органа сохранялось. В паренхиме органа четко разграничивались друг от друга корковая и мозговая зоны. Корковая зона в целом выглядела темной за счет плотного расположения тимоцитов.

На 7-14 сутки после рождения дольчатое строение тимуса, а также четкая дифференцировка корковых и мозговых зон долек сохранялись. Однако, отмечалось умеренное истончение корковой зоны. В большинстве долек корковая зона имела вид узкой полоски, где участки плотно расположенных тимоцитов чередовались светлыми зонами. В большинстве случаев наблюдалось стирание границы между отдельными зонами дольки.

На 14-21 сутки после рождения у опытной группы крысят, наряду с уменьшением размеров долек, в целом, существенно изменялась структура корковой зоны. Довольно часто в ней отмечались светлые участки лизиса, содержащие отдельные тимоциты. В некоторых дольках типичная плотная структура коркового вещества сохранялась лишь фрагментами.

Морфометрические исследования показали отставание темпов прироста средней площади дольки тимуса на 11-15% от контрольных показателей. Уменьшение средней площади долек было обусловлено в основном за счет снижения удельного веса корковой

зоны тимуса. Площадь, занимаемая корковой зоной тимуса, уменьшилась на 15-23% по сравнению с контролем. В большинстве долек корковая зона приобретала характер узкой полоски. Также, у крысят, рожденных от самок с гипотиреозом были выявлены определенные нарушения постнатального развития клеток микроокружения тимуса. У опытных крысят, начиная с момента рождения, наблюдалась тенденция к уменьшению числа эпителио-ретикулярных клеток на единицу площади дольки, особенно в корковой зоне органа.

Материнский гипотиреоз во все сроки исследования приводил к ингибированию пролиферативной активности тимоцитов у потомства, особенно, в корковой зоне органа. На 14 сутки после рождения пролиферативный индекс клеток в корковой зоне тимуса на 30-35% был ниже аналогичных показателей контроля. Одновременно с этим, материнский гипотиреоз способствовал значительному усилению апоптоза тимоцитов. Высокая степень апоптоза тимоцитов наблюдается и при физиологических условиях, но при гипотиреозе матери апоптоз тимоцитов достоверно превышал контрольные показатели. Клетки, подвергнутые апоптозу, наиболее часто встречались в корковой зоне тимуса, индекс апоптоза тимоцитов в этой зоне в среднем на 35-40% превышал показатели контрольной группы.

Экспериментальный гипотиреоз, вызванный до беременности у самок нарушил процесс морфогенеза также и периферических органов иммунной системы их потомства. Как показывают наши предыдущие исследования, критическим периодом дифференцировки структурно-функциональных тимусзависимых (Т) и тимуснезависимых (В) зон для периферических иммунных органов являются 7-14 сутки постнатальной жизни [1,2]. Именно в этот период происходит наибольшая пролиферативная и миграционная активность иммунокомпетентных клеток, заселяющие соответствующие компартменты лимфатических узлов и селезенки.

Морфометрические исследования показали существенное снижение темпов роста и становления лимфоидной ткани периферических иммунных органов у потомства, полученного от самок с гипофункцией щитовидной железы.

На 7-14 сутки после рождения у опытной группы крысят отмечалось уменьшение общей площади мезентериального лимфатического узла на 14,3% по сравнению с контролем, в основном за счет снижения доли коркового вещества. В структуре коркового вещества лимфатического узла уменьшались площади, занимаемые лимфоидными узелками с герминативным центром и без него в 1,5-1,7 раза, паракортексом в 1,7-2,2 раза.

Иммуногистохимические исследования показали, что материнский гипотиреоз способствовал ингибированию пролиферативной активности лимфоидных клеток лимфатических узлов, особенно, в Т-зависимых зонах органа. Пролиферативный индекс клеток в этих зонах на 10-15% был ниже показателей контроля. В то же время гипотиреозидизм самок привел к значительному увеличению степени апоптоза клеток. Апоптотные клетки наиболее часто встречались в паракортексе (Т-зависимые зоны), по сравнению с лимфатическими фолликулами (В-зависимые зоны). Наибольшее повышение индекса апоптоза наблюдалось на 14-21 сутки после рождения, когда показатели опытных животных в 3,2-4,3 раза превышали контрольные цифры.

Морфологические и морфометрические изменения в лимфоидной ткани селезенки, наблюдаемые у потомства опытной группы, в целом носили однотипный с изменениями в лимфатических узлах характер. В селезенке, также наблюдалось отставание темпов формирования иммунокомпетентных структурно-функциональных зон, в значительной степени нарушилось формирование Т-зависимой периартериолярной зоны органа, скорее всего, связанное с дисбалансом между процессами клеточной пролиферации и дифференцировки.

Электронно-микроскопические исследования выявили высокую функциональную активность макрофагов и деструктивные изменения субклеточных органелл лимфоидных клеток. Эти изменения преимущественно наблюдались в Т-зависимых зонах лимфатических узлов и селезенки.

Все это свидетельствует о том, что гипотиреоз у матери в периоды беременности и грудного кормления существенно нарушает процесс постнатального роста и развития как центральных, так и периферических органов иммуногенеза. Материнский гипотиреоз приводит к вторичному гипотиреозу у потомства.

Известно, что тироидные гормоны играют ведущую роль в эмбриональном и постэмбриональном развитии всех органов и тканей, в том числе и иммунной системы. Дефицит тироидных гормонов обуславливает нарушение постнатального развития как тимуса, так и периферических органов иммунной системы потомства. Все это диктует необходимость своевременного распознавания и лечения дисфункций щитовидной железы в детском возрасте, что является основой профилактики вторичных иммунных дефицитов у детей.

ВЫВОДЫ

Материнский гипотиреоз приводит к нарушению процесса постнатального роста и становления органов иммунной системы у потомства. В основе механизма нарушений постнатального развития иммунных органов лежит дисбаланс между процессами апоптоза

и пролиферации лимфоидных клеток, обусловленный дефицитом тироидных гормонов у матери и вторичным гипотиреозом у потомства.

Ранняя диагностика и лечение гипотиреозов у беременных женщин и их детей будет способствовать успешной профилактике вторичных иммунных дефицитов в детском возрасте.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Азизова Ф.Х., Ишанджанова С.Х., Тухтаев С.Н. Постнатальный онтогенез периферических органов иммунной системы у потомства, полученного от матери с гипотиреозом во время беременности//Морфология.-2020.-157, №2-3.-стр.12.

2. Азизова Ф.Х., Тухтаев Н.К., Ишанджанова С.Х. и др. Постнатальный морфогенез иммунных органов у потомства, полученного в условиях экспериментального гипотиреоза у матери//Морфология.-2016.-149, № 3.-стр.10.

3. Grace Mengqin Ge, Miriam T.Y. Leung, Kenneth K.C.Manet all. Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and the risk of adverse outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis//J.Clin.Endocrinol.Metab. - 2020 Dec. 1;105(12):555.

4. John Lazarus. Thyroid Regulation and Dysfunction in the Pregnant Patient//Endotext [Internet].

5. María Cecilia Opazo, Henny Haensgen, Karen Bohmwald, Luis F. Venegas et.all Imprinting of maternal thyroid hormones in the offspring//International Reviews Of Immunology.-2017.- 36(1):1-16.

6. Moog N.K., Entringer S. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development// Neuroscience. - 2017 Feb.7. - 342:68–100.

7. Sawyer Huget-Penner, Denice S. FeigMaternal thyroid disease and its effects on the fetus and perinatal outcomes//Prenatal Diagnosis.- First published: 17 March 2020.- <https://doi.org/10.1002/pd.5684>.