

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
I МОСКОВСКИЙ ОРДЕНА ЛЕНИНА И ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО
ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ им. И. М. СЕЧЕНОВА

На правах рукописи

ПРОКОПЧУК Вячеслав Саввич

МОРФОГЕНЕЗ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА

14.00.15 — Патологическая анатомия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва — 1980

Работа выполнена на кафедре патологической анатомии Черновицкого государственного медицинского института.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук В. Б. ЗОЛОТАРЕВСКИЙ,
доктор медицинских наук, профессор В. А. ОДИНОКОВА,
доктор медицинских наук, профессор Н. Т. РАЙХЛИН.

Ведущая организация: Научно-исследовательский институт морфологии человека АМН СССР.

Защита состоится «...» 1980 г. в... часов на заседании специализированного совета № 5 (Д 074.05.05.) I Московского ордена Ленина и ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. И. М. Сеченова (119435, г. Москва, Б. Пироговская ул., дом 2—6).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке I ММИ им. И. М. Сеченова.

Автореферат разослан «...» 1980 г.

Ученый секретарь специализированного совета № 5
доктор медицинских наук **В. В. КОРОЛЕВ.**

Актуальность проблемы. Успехи, достигнутые в профилактике эндемического зоба благодаря узаконенному в большинстве стран применению йодистых препаратов, привели к уменьшению тяжести зобных эндемий, исчезновению кретинизма, тяжелых форм гипотиреозов и т. д. Однако, как показывают клинико-статистические работы последнего времени, вопрос ликвидации зоба еще слишком далек от окончательного решения, а преждевременное снижение внимания к научной разработке этой проблемы не замедлило сказаться в отсутствии на сегодняшний день даже теоретического обоснования патогенетического лечения струмы.

Согласно данным ВОЗ, на планете поражено зобом не менее 200 000 000 людей. Эндемический зоб — удел не только колониальных, но и высокоразвитых стран. Например, по данным Dhon (1977), в ФРГ зоб поражает 21—32% мужчин призывного возраста, а средняя масса щитовидной железы у взрослых на валовом секционном материале превышает 30 г, причем, в 59,8% случаев она содержит зобные узлы. Специально проводимая на протяжении 15 лет йодная профилактика (Stanbury, 1973) дала снижение заболеваемости зобом лишь на 1,5%; зоб поражает 20—30% детей в Колумбии и 5—12% — в США. По данным В. К. Бумейстера (1974), зоб встретился у 55,6—80% девочек и у 16,3—68,4% мальчиков среди учащихся старших классов г. Риги — местности, где, по мнению автора, не может быть и речи о дефиците поступления йода в организм.

Особую актуальность приобрел узловой зоб, являющийся основной формой патологии щитовидной железы (Touge e. al., 1976 и др.), а также участвующий рак этого органа, возникающий на фоне нодозной струмы (В. П. Демидов, 1977; Д. Г. Заридзе, 1978; Goldschmidt, 1977 и др.).

Объяснить продолжающуюся эндемию зоба в наше время невозможно ни дефицитом йода (Stanbury, 1973; Taylor, 1973 и др.), ни генетическими факторами (В. К. Бумейстер, 1974; Murdoch e. al., 1977 и др.).

Основными нерешенными вопросами в проблеме эндемического зоба в настоящее время являются:

1) Почему сохраняется и продолжается гиперплазия щитовидной железы после компенсации вредящего действия начального этиологического фактора — дефицита йода, о чем свидетельствует эутиреоидное состояние?

2) Каковы причины возникновения, сущность и морфогенез узлового зоба, а также его место в патологии щитовидной железы?

Поиск недостающих патогенетических звеньев показывает, что наименее исследован, ввиду методических и методологических трудностей, морфогенез эндемического зоба.

В настоящей работе предпринята попытка решения проблемы морфогенеза и некоторых сторон патогенеза зоба путем исследования морфологического субстрата синтетически на разных уровнях организации (макро-микроскопическом, оптическом и ультраструктурном).

Цель исследования. Изучить морфогенез эндемического зоба и на этой основе решить проблему его патогенеза; раскрыть сущность и место узловых форм струмы в патологии щитовидной железы, особенно в качестве предракового процесса.

Задачи исследования.

1) Уточнить структурно-функциональную организацию щитовидной железы на разных уровнях — субмикроскопическом, клеточном и тканевом.

2) Выяснить основные морфогенетические процессы в щитовидной железе при зобе и определяющие их факторы.

3) Изучить роль поражений стромального компонента железы в патогенезе зоба.

4) Установить причины возникновения, основные этапы развития, сущность и дифференциально-диагностические признаки зобных узлов.

5) Определить морфогенетическую роль иммунных факторов при зобе, особенно узловом, как основной формы предрака.

6) Разработать теоретические, в том числе математические, основы пато- и морфогенеза эндемического зоба и, в частности, узловатых поражений щитовидной железы.

Научная новизна.

1. В области учения о структурно-функциональной организации щитовидной железы установлено следующее. На ультраструктурном уровне: а) доказан апокриновый характер секреции тиреоцитов с образованием коллоида за счет содержимого везикул различного генеза; б) высказано предположение об идентичности «плотных тел» тиреоцитов пероксисомам; в) впервые проведены наблюдения резорбционных вакуолей на ультраструк-

турном уровне, установлена их связь с клетками, богатыми митохондриями и фаголизосомами (Ашкинази); г) впервые описаны одноклеточные фолликулы; д) проведены морфо-функциональные параллели, свидетельствующие о соответствии различных типов тиреоцитов, известных в качестве самостоятельных форм, определенным фазам секреторного цикла главных клеток.

На оптическом уровне: а) описаны ультимобранхиальные фолликулы в щитовидной железе человека с характерной многослойной эпителиальной выстилкой и голокриновой секрецией; б) изучено явление прижизненной десквамации тиреоцитов — своеобразное приспособление, поддерживающее внутрифолликулярный гомеостаз; в) прослежена цитогенетическая связь между клетками, обладающими высокой активностью окислительно-восстановительных ферментов и кислой фосфатазы (Ашкинази), и десквамирующимися тиреоцитами (клетки Кулеша); г) описано эндомитотическое деление тиреоцитов.

На тканевом уровне организации железы: а) описана сосудисто-функциональная единица щитовидной железы (тиреон); б) уточнена морфология запирающих механизмов внутриорганных кровеносных сосудов; в) установлены гистохимические признаки функциональной активности тиреонов и пролиферирующих тиреоцитов.

II. В области патологической анатомии эндемического зоба: а) изучен морфогенез и патоаутокинез эндемического зоба и определены стадии его развития; б) предложена новая концепция патогенеза эндемического зоба, в том числе его узловых стадий, учитывающая современные математические модели отношений в системе гипофиз-щитовидная железа; в) описаны и классифицированы основные морфогенетические типы пролиферативных реакций тиреоидной ткани при зобе; г) впервые на ультраструктурном уровне описан выход из материнского эпителиального пласта отдельных пролиферирующих тиреоцитов, формирующих вначале одноклеточные, а затем, путем самосборки — многоклеточные фолликулы; д) выделена регрессивная фаза в течении эндемической струмы, исследован ее пато- и морфогенез; е) показана ведущая роль нарушений стромально-паренхиматозного синергизма в непрерывно прогрессирующем и стадийном развитии зоба и значение в этом процессе возрастных изменений; ж) установлены основные патоаутокинетические механизмы в патогенезе струмы: дефицит стромообразования, повышение внутриоргannого тканевого давления, поражение гисто-гематического барьера, нарушение прямой и, особенно, обратной связи в системе гипофиз-щитовидная железа с увеличением амплитуды незатухающих гомеостатических колебаний; з) уточнен пато- и морфогенез основных вариантов вторичных изменений в зобах: онкоцитарной трансформации и дистрофии

тиреоцитов, кровоизлияний, обызвествления, окостенения, склероза и гиалиноза.

III. В области учения о морфогенезе опухолей, в частности, фетальных аденом щитовидной железы: а) изучен морфогенез фетальных аденом; разработаны гистогенетические, ангиографические, гистотопографические и гистохимические дифференциально-диагностические признаки зобных узлов и аденом; б) создана математическая модель морфогенеза гиперпластических и опухолевых узлов; в) получено новое математическое описание пролиферативных процессов в опухолевых узлах *in vivo*.

IV. В области учения о морфогенетической роли иммунных факторов: описано неизвестное ранее явление локальной иммунологической толерантности гиперпластических и опухолевых узлов, окруженных капсулой, раскрывающее сущность предрака.

Практическая ценность работы и рекомендации.

1. Принимая во внимание ведущую роль в патогенезе струмы патоаутокинетических факторов, а не экзогенной йодной недостаточности, необходимо пересмотреть существующие методы профилактики и лечения эндемического зоба, направляя усилия на уменьшение амплитуды незатухающих колебательных процессов в системе гипофиз — щитовидная железа и восстановление физиологических биоритмов тиреоидной ткани. Для этой цели можно использовать, например, введение препаратов тиреоидных гормонов по схеме, учитывающей индивидуальные ритмы функционирования щитовидной железы.

2. С целью предупреждения послеоперационных рецидивов зоба рекомендовать максимально щадящие операции типа экономной резекции щитовидной железы или энуклеации узлов.

3. Поскольку зобные узлы и аденомы щитовидной железы являются местами, где отсутствует иммунологический надзор, для профилактики рака железы целесообразно раннее удаление таких узлов.

4. При дифференциальной диагностике различного вида узловатых образований щитовидной железы (зобных узлов, аденом, рака, ангиом и т. д.) следует использовать диагностическую ангиографию щитовидной железы, рентгенанатомическое обоснование которой приведено в работе.

5. Гистологическую дифференциальную диагностику зобных узлов и аденом щитовидной железы необходимо проводить только на гистотопографических срезах биоптатов.

6. Для морфологической диагностики пролиферативных (в том числе раковых) процессов в щитовидной железе, учитывая амитотический характер деления тиреоцитов у человека, следует при-

менять гистохимическую реакцию выявления неспецифических арилэстераз.

7. В целях повышения достоверности морфологической диагностики аутоагрессивных процессов в щитовидной железе (аутоиммунный тиреоидит Хашимото и др.) необходимо использовать, кроме обычного иммуноморфологического исследования, выявление в гистологических срезах кислой фосфатазы, аутоантител и антигенных детерминант с помощью непрямой иммунофлюоресцентной реакции Кунса.

8. Для объективной характеристики степени злокачественности (интенсивности роста) опухолей и эффективности противоопухолевых препаратов, когда биопсия невозможна, рекомендовать способ определения интенсивности деления клеток в опухолевых узлах, вытекающий из разработанной автором математической модели морфогенеза опухолевых узлов.

9. При проведении тонких гистохимических исследований рекомендовать предложенный нами способ и устройство для ускоренного замораживания образцов животных и растительных тканей в жидком азоте (изобретение № 395439) и устройство для лиофильной сушки упомянутых образцов (изобретение № 609037).

10. Описанное явление локальной иммунологической толерантности раскрывает сущность предопухолевых процессов и дает теоретическое обоснование общепринятому в настоящее время и наиболее эффективному способу профилактики злокачественных опухолей — ликвидации тем или другим способом предраковых образований.

11. Учитывая характер распределения упругих сил в узловатых образованиях, вытекающий из созданной математической модели морфогенеза гиперпластических и опухолевых узлов, возможно создание методов рентгенологической или радиоизотопной диагностики и химиотерапии, основанных на избирательной задержке и концентрации в таких узлах веществ, резорбция которых осуществлялась бы преимущественно через лимфатические сосуды. Кроме того, возможна разработка принципиально новых физических (понижение барометрического давления и др.) или химических (изменение парциального давления кислорода в опухолевых узлах и т. д.) методов лечения опухолей, ускоряющих естественную спонтанную инволюцию узловатых пролифератов.

12. Проведенная работа позволяет считать перспективным дальнейшее изучение клеточного состава и гистофизиологии щитовидной железы, создание интегральных математических моделей функционирования органа в норме и патологии с разработкой на этой основе рациональных методов коррекции гормонального гомеостаза.

13. Результаты исследования могут быть использованы при издании руководства, учебников и атласов в разделах, посвященных строению, гистофизиологии и патологии щитовидной железы.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены: на итоговых научных конференциях Черновицкого мединститута (1967, 1968, 1971, 1973, 1975, 1978), конференциях рационализаторов и изобретателей Черновицкого мединститута (1975, 1976, 1977), на совместных заседаниях Черновицких областных научных обществ патологоанатомов, эндокринологов и хирургов (1966, 1972, 1974, 1976), на межвузовской конференции молодых ученых Буковины (1970), на Украинских республиканских конференциях (гг. Черновцы, 1967; Львов, 1974; Полтава, 1978), на Всесоюзных конференциях (гг. Ленинград, 1973; Черновцы, 1974), на 2-м съезде патологоанатомов Украины (1977), на заседании Киевского научного общества эпидемиологов и микробиологов (секция иммунологов, 1977), на пленумах правления Украинского республиканского общества патологоанатомов (1974, 1978, 1979).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 34 работы. Получено два авторских свидетельства на изобретения и 10 удостоверений на рационализаторские предложения. Госкомизобретений рассматривает заявку на предполагаемое открытие (№ 32 — ОТ — 9655).

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, 3-х глав обзора литературы, общей характеристики материала и методов исследования, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и указателя литературы.

Текст работы изложен на 289 страницах машинописи, иллюстрирован 86 рисунками, 9 таблицами и графиком. Список литературы включает 203 работы отечественных и 427 — иностранных авторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучена 721 зобноизмененная щитовидная железа человека, удаленная оперативно или взятая от трупов. Контролем служили 50 нормальных органов.

Экспериментальная часть работы выполнена на 150 белых крысах-самцах, разбитых на 7 групп, подвергавшихся, соответственно, воздействию 6-метилтиоурацила, тиреоидина, перхлората калия, тиреотропного гормона гипофиза, холодового стресса и гипофизэктомии.

Основой методологического подхода к изучению морфогенеза зоба служил комплексно-синтетический принцип: применение методов, раскрывающих различные уровни структурно-функциональной

организации живой материи, к одному и тому же объекту. Осуществление указанного принципа наталкивалось на известные затруднения в силу того, что некоторые методы являются несовместимыми друг с другом. Тем не менее, общий подход удалось сохранить благодаря частичному перекрытию отдельных групп материала, исследованных разными способами.

Макро-микроскопическое и ангиологическое исследование в комплексе с гистологическим проведено, главным образом, на трупном материале. Инъекцию внутриорганных сосудов производили одновременно через все щитовидные артерии под контролируемым давлением с помощью сконструированного нами аппарата оригинальными моно- или полихромными горячими рентгенконтрастными массами на желатине. Препараты исследовали комплексно: препарирование, рентгенангиография, стереорентгенография, микрорентгенангиография, стереоморфология просветленных препаратов целого органа или патологически измененных участков в макро-микроскопическом поле зрения и гистотопографическое исследование (параллельное или последовательное).

Гистологические, гистохимические и иммунолюминесцентное исследования проведены с использованием гистотопографических парафиновых, целлоидиновых и криостатных (изготовленных на аппарате собственной конструкции с увеличенной рабочей камерой) срезов, а также полученных из желез, фиксированных глубоким замораживанием (изобретение № 395439), подвергнутых лиофильной сушке на оригинальном аппарате (изобретение № 609037) и залитых в парафин под вакуумом.

Гистологические препараты окрашивали гематоксилин-эозином, по ван Гизону, Маллори—Гайденгайну; эластические структуры выявляли методами Вейгерта, Унна, Френкеля; аргирофильные — по Гомори, Папу и Джонсу—Моури.

Гистохимически определяли: кальций — ализариновым красным S, железо — по образованию берлинской лазури и турнбулевой сини, триптофан выявляли по Адамсу, сульфгидрильные и дисульфидные группы — по Барнетту и Зелигману, амилоид — по Бенхольду и Майеру, фибрин — по Вейгерту и Шуенинову, ДНК — по Фельгену и Россенбеку, ДНК и РНК — по Браше, Эйнарсону и с помощью акридинового оранжевого в ультрафиолетовом свете. Жиры, липоиды, липопигменты и ненасыщенные жирные кислоты определяли по Джексону и методом аутофлюоресценции в ультрафиолетовом свете, биогенные амины — по Фальку.

Мукополисахариды, содержащие 1,2-гликольные группы, определяли по Мак Манусу и Хочкису; полианионные структуры (гликозаминогликаны, мукопротеиды и т. д.), обладающие свойством метахромазии, — с помощью толуидинового синего по Крамеру и Виндруму со стабилизацией эффекта феррицианидом по

Ромханьи, альцианового голубого по Лев и Спицеру при разных значениях pH и дифференциальной окраски соевыми растворами этого же красителя по Скотту и Дорлингу; использовали также методы Гале и Риттера — Олесона. Дифференциальное определение гепарина, сиаловых, гиалуроновой и хондроитинсерных кислот проводили по схеме В. В. Виноградова.

Гистоэнзимологически определяли кислую (К.Ф.3.1.3.2), щелочную (К.Ф.3.1.3.1) фосфатазы и неспецифические арилэстеразы (К.Ф.3.1.1.2), сукцинат: (тетразолий) — оксидоредуктазу (К.Ф.1.3.99.1), моноамин: O_2 — оксидоредуктазу (К.Ф.1.4.3.4), НАДФ · H_2 : (тетразолий) — оксидоредуктазу (К.Ф.1.6.99.1), D-глюкозо-6-фосфат: НАДФ — оксидоредуктазу (К.Ф.1.1.1.49), диметил-п-фенилендиамин: H_2O_2 — оксидоредуктазу (К.Ф.1.11.1.7), L-глицерол-3-фосфат: цитохром-с — оксидоредуктазу (К.Ф.1.1.2.1), L-лактат: НАД — оксидоредуктазу (1.1.1.27), АТФ — фосфогидролазу (К.Ф.3.6.1.3) и цитохром-с: O_2 — оксидоредуктазу (К.Ф.1.9.3.1).

Использовали также фазовоконтрастную, поляризационно-оптическую и ультрафиолетовую микроскопию.

Электронномикроскопическое исследование щитовидных желез выполнено нами на кафедре патологической анатомии Львовского мединститута (зав. — профессор Д. Д. Зербино) с помощью микроскопов УЭМВ-100Б и УЭМ-100Л и ультрамикротомом ЛКВ-III тип 8802А. Для проведения коррекции с гистологическими препаратами использовали метод полутонких срезов, окрашенных толуидиновым синим.

Комплексное клинико-иммунологическое исследование проведено у больных различными формами зоба, оперированных в клинике факультетской хирургии (зав. — доцент А. Д. Юхимец). Функцию щитовидной железы оценивали по клиническим признакам болезни, показателю поглощения I^{131} и уровню основного обмена.

Используя аутологичную сыворотку больных и криостатные срезы, проводили иммуофлюоресцентное выявление циркулирующих противотиреоидных аутоантител и выясняли природу тиреоидных антигенов с помощью непрямого метода Кунса. Циркулирующие противотиреоидные аутоантитела и их титры определяли также методом двойной радиальной иммунодиффузии по Ухтерлони. Параллельно в пораженном органе изучали состав лимфоцитарно-макрофагальных инфильтратов, используя для этого гистохимические методы определения активности кислой и щелочной фосфатаз, неспецифических арилэстераз, содержания РНК и 1,2-гликольных групп в различных клетках.

С целью изучения реакции гиперчувствительности замедленного типа у больных различными формами зоба ставили внутрикожную пробу с тиреоидным антигеном.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Имеющиеся сведения об ультраструктуре щитовидной железы требуют переосмысливания и критической оценки с точки зрения общих законов функционирования биологических систем (Э. Бауэр, 1935; О. К. Хмельницкий и др., 1972; Д. С. Саркисов, 1973, 1977; Г. Н. Крыжановский, 1974, 1978; Ashby, 1969 и др.), ибо дальнейшее выделение все новых и новых самостоятельных классов тиреоцитов (Н. П. Дмитриева, 1977; В. М. Гордиенко и др., 1978; В. Л. Быков, 1979; Wollman, Néve, 1971 и др.) вступает в противоречие с имеющимися данными о физиологии щитовидной железы.

Согласно нашим наблюдениям, гетероморфность щитовидной железы нарастает по мере увеличения амплитуды физиологических ритмов и достигает максимального развития в условиях патологии. В зависимости от фазы функциональной деятельности, тиреоциты можно типировать следующим образом:

1. Клетки с хорошо развитой гранулярной цитоплазматической сетью, крупными неправильной формы цистернами, близко контактирующими с гипертрофированными митохондриями, четко структурированным комплексом Гольджи, развитым базальным лабиринтом, небольшим количеством плотных тел, длинными и тонкими микроворсинками соответствуют, с нашей точки зрения, интенсивному синтезу компонентов тиреоидных гормонов. Гистохимически в них отмечается увеличение количества РНК, активация дегидрогеназ процесса гликолиза, ферментов пентозного шунта и электронотранспортной системы. Повышается при этом и активность щелочной фосфатазы эндотелиоцитов.

2. Ультраструктура секретирующего тиреоцита характеризуется появлением гетерогенности в апикальном направлении: если базальные отделы сохраняют сходство с предыдущим вариантом клеток, то уже в средних отделах теряется компарментализация цитоплазмы и четко прослеживается фрагментация цистерн гранулярного ретикулума на округлые вакуоли, размеры которых уменьшаются по мере приближения к апикальной плазмолемме. Наконец, происходит лизис α -цитомембран с выходом содержимого в апикальный матрикс цитоплазмы. Там же накапливаются и лизируются вакуоли пластинчатого комплекса. В значительном количестве скапливаются в области верхушек клеток крупные плотные тела, мембрана которых также разрушается. Нам удалось зафиксировать изменения апикальной части тиреоцитов, не вызывающие сомнений в апокриновом характере секреции: под апикальной плазмолеммой скапливается гомогенная масса, возникающая в результате распада, по крайней мере, трех видов перечисленных

вакуолей и идентичная по свойствам коллоиду. Апикальная плазмолемма при этом расправляется, теряет микроворсинчатую складчатость и образует глубокие колбовидные выпячивания, отшнуровывающиеся в коллоид. Наши наблюдения апокриновой секреции полностью подтверждены исследованием фолликулярной поверхности тиреоцитов с помощью сканирующего электронного микроскопа (Kobayashi, 1975).

Экспериментальные данные позволяют высказать следующее мнение на природу и функцию одной из специфичных для тиреоцитов и самой дискуссионной частицы — так называемых плотных телах: они представляют собой микротельца или пероксисомы и являются, очевидно, специфическими носителями пероксидазной активности в щитовидной железе, т. е. местами, где происходит накопление, окисление йода и доставка его к апикальной части тиреоцитов. Возможно, таким способом достигается изоляция йода и блокируется процесс спонтанного йодирования других белков клетки, кроме тиреоглобулина.

При непрерывной стимуляции секреторного процесса наблюдается значительное повреждение апикальной части тиреоцитов — классическая атрофия от перенапряжения или истощение, заканчивающееся парциальной или полной гибелью клеток с диффузией кислой фосфатазы в коллоид.

В настоящее время нет убедительных доказательств существования внутриклеточных коллоидных капель. Опубликованные электронограммы следует трактовать как тангенциально срезанные углубления апикальной плазмолеммы, появляющиеся между ее выпячиваниями при усилении секреции коллоида.

3. Тиреоциты, характеризующиеся дезинтеграцией большинства известных цитоплазматических структур, просветлением цитоплазматического матрикса и ядра, часто описываются в литературе под названием «светлых» клеток. По нашим наблюдениям, это клетки, находящиеся в состоянии восстановления ультраструктур по завершению секреторного цикла (фаза покоя). Такая интерпретация в наибольшей мере согласуется с электронномикроскопическим исследованием биологических ритмов разных тканей (Д. С. Саркисов, 1977 и др.).

4. Несмотря на описанное в литературе многообразие тиреоцитов и возможность более или менее точной морфо-функциональной интерпретации, кажется весьма странным отсутствие морфологического эквивалента фазы резорбции коллоида. Даже наоборот, твердо установленные на оптическом и биохимическом уровнях факты — наличие протеолитической активности коллоида и резорбционных вакуолей — до сих пор не нашли ультраструктурного эквивалента. Полученные данные позволяют в известной мере восполнить этот пробел.

На электронограммах, при наличии в фолликулах сгущенного коллоида, нам удалось наблюдать типичные резорбционные вакуоли. Они тесно прилежали к апикальной поверхности клеток, сплошь нафаршированных митохондриями и большим количеством гранул лизосом и фагосом, а также отличающихся высокой активностью сукциндегидрогеназы и кислой фосфатазы (клетки Ашкинази). Можно с большой уверенностью предположить, что последние являются тиреоцитами, осуществляющими резорбцию коллоида. Обилие митохондрий обеспечивает этот энергоемкий механико-химический процесс за счет цикла Кребса.

Наряду с микропиноцитозом гидролизованного вблизи апикальной плазмолеммы коллоида, тиреоциты человека, по нашим наблюдениям, бесспорно способны к фагоцитозу крупных частиц коллоида, обломков эритроцитов и клеточного детрита, что согласуется с экспериментальными данными (Seljelid, 1966, 1967 и др.). Прямое отношение к выведению депонированного секрета при зобе имеет и дистанционный протеолиз сгущенного коллоида с помощью активно десквамирующихся тиреоцитов, осуществляющих, главным образом, фагоцитарную функцию.

Идентификация клеточного состава щитовидной железы, по-видимому, ни в одном органе не наталкивалась на столь большие трудности. Методы электронной микроскопии не только не внесли ясность в гистогенез органа, но, как видно из данных литературы, еще больше усложнили задачу. Каков же выход из такой парадоксальной ситуации? Мы полагаем, что все известные в настоящее время морфологические данные о тиреоцитах должны «оттачиваться на камне» физиологии.

Достоверно показано, что щитовидная железа может продуцировать два типа гормонов: тиреоидные и тиреокальцитонин. Что же касается биогенных аминов, то их секреция не является органоспецифичной. Поэтому одни авторы приписывают ее С- или К-клеткам (Sterling, 1972 и др.), другие — клеткам Ашкинази (Н. Т. Райхлин и др., 1970, 1975).

Таким образом, исходя из достигнутого уровня знаний, можно прийти к выводу, что в щитовидной железе существуют только два типа специфически функционально детерминированных клеток: тиреоциты, производные глоточного кармана, и С-клетки — производные ультимобранхиальных телец. Оба типа клеток продуцируют характерные для железы гормоны. Что касается остального многообразия клеток, то оно отражает либо фазы функционального цикла, либо патологические изменения, либо локализацию (парафолликулярные клетки и т. д.), либо пороки развития с гетеротопией в железу эпителия трахеи, гортани, глотки, тимуса, паращитовидной железы, параганглиев и т. д.

Литературные данные о функциональной полноценности железы, не имеющей фолликулярного строения, до сих пор не нашли морфологического эквивалента. Исключительный интерес представляют, с этой точки зрения, наши наблюдения одноклеточных фолликулов. Лишаясь связи с пластом эпителиальных клеток при погружении в строму, новообразованные тиреоциты захватывают каплю коллоида и замыкаются сами на себя путем образования аутоконтатов боковой поверхности, благодаря чему сохраняется апикальная поверхность и формируется полость, содержащая коллоид, пронцирующаяся на цитоплазму, хотя она является внеклеточной.

Нами установлено, что сосудисто-функциональной единицей органа или тиреоном, обеспечивающим ритмичность (квантованность) функциональных отправления на тканевом уровне организации и обуславливающим особенности структурного развертывания патологических реакций, является территория щитовидной железы, питающаяся концевой артерией, снабженной регулируемыми кровотоком механизмами.

Сосудисто-функциональные единицы, как показали наши гистоэнзимологические исследования, функционируют ритмично, что согласуется с данными гистоауторадиографии (Taylor, 1960). В условиях развития компенсаторно-приспособительных реакций (эндемический зоб) тканевые единицы выступают особенно четко.

МОРФОГЕНЕЗ И ПАТОГЕНЕЗ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА

Мы не нашли специальных камбиальных элементов в тиреоидной ткани. Источником пролиферации при зобе может служить любой тиреоцит, поскольку, согласно Leblond (1964), тиреоидная ткань относится к обновляющимся (лабильным) клеточным популяциям, т. е. способность тиреоцитов включать H^3 -тимидин в фазе S сохраняется на протяжении всей жизни.

Если у экспериментальных животных деление тиреоцитов происходит митотическим путем и легко поддается учету, то у человека достоверные признаки митоза мы наблюдали лишь в клетках злокачественных опухолей. Однако часто встречали тиреоциты, в ядрах которых в фазовом контрасте четко видны структуры, идентичные расходящимся сестринским хромосомам. Такие ядра нередко подвергаются перешнуровке, а сами клетки, как правило, располагаются по соседству друг с другом. Отмечаются все переходы между тиреоцитами, обладающими ядрами с обычной и вышеуказанной структурой хроматина. Речь, с нашей точки зрения, может идти о явлении эндомитоза с гиперспирализацией хромосом и расхождением сестринских хроматид при отсутствии митотического аппарата, что напоминает иногда фигуру спонтан-

ного А-, или К-митоза. В некоторых ядрах картина сходна с ранним разъединением сестринских хроматид в профазе. В последующем такие клетки делятся амитотически, в результате чего создаются оптимальные условия для возникновения генетических дефектов соматических клеток.

Пролиферирующие тиреоциты на ультраструктурном уровне отличаются редукцией гранулярной цитоплазматической сети, пластинчатого комплекса, отсутствием плотных тел, недоразвитием микроворсинок, изменением ядерно-цитоплазматического отношения в сторону преобладания ядерной массы, богатством цитоплазмы полисомными комплексами, а гистохимически — усилением пиронинофилии и интенсивности окраски по Фельгену. Повышение ферментативной активности, в частности, неспецифических арилэстераз может служить четким и, пожалуй, единственным объективным критерием пролиферативных процессов в железе, что очень важно для диагностики опухолей этого органа и на что ранее не было обращено внимания.

Характерным электронномикроскопическим признаком пролиферации тиреоцитов является расхождение межклеточных соединений; дольше всего сохраняются терминальные перемычки. Утрачиваются и цитоплазматические мостики между смежными клетками. При усиленной пролиферации эпителия, значительно опережающей стромообразование, отмечается разветвление базального лабиринта с образованием длинных выростов, что представляет, очевидно, попытку установить контакт с отсутствующим еще стромальным каркасом. Кроме того, наличие подобных выростов, как и явлений потоцитоза, весьма характерно для клеток, находящихся в периоде G_2 (Портер и др, 1977).

Решающее значение в определении морфогенетических потенций тиреоидной ткани, по нашим данным, принадлежит характеру стромально-паренхиматозных отношений. Последние определяются, главным образом, возрастным фактором.

В зависимости от характера стромально-паренхиматозных отношений, нами выделено четыре варианта морфогенетических процессов при зобе.

1. «Отпочковывание» готовых фолликулов, содержащих капли коллоида, от материнского пузырька. Значительная роль в формообразовательном процессе при этом принадлежит сосудистой реакции с формированием ангиобластов, смыкание которых и обеспечивает отшнуровку дочерних фолликулов от материнского. Итогом пролиферации по указанному типу является построение оптимальной нормопластической структуры тиреоидной ткани. Однако в зобных узлах (но не в аденомах!), в силу повышения внутриорганажного напряжения и падения реактивности стромы, новообразованные фолликулы всегда остаются на территории материнского

пузырька (внутрифолликулярная пролиферация), а не выталкиваются в стromу, как это бывает в норме или при диффузной стrome.

2. Выход из пролиферирующего эпителиального пласта отдельных тиреоцитов, захватывающих микрокаплю коллоида из материнского фолликула. Благодаря развитию аутоконтатов между выпячиваниями боковой поверхности, при этом формируются одно-клеточные фолликулы. Последние, размыкая аутоконтаты, образуют путем самосборки типичные многоклеточные пузырьки.

Данный тип морфогенеза наблюдается при особо выраженной пролиферации эпителия, значительно опережающей пролиферативные потенции стromы. Стромальный каркас появляется в тиреоидной ткани лишь на фазе полностью сформировавшихся многоклеточных пузырьков. Такая выраженная диссоциация стромально-паренхиматозных отношений встречается, согласно нашим наблюдениям, в двух случаях: на ранних стадиях эмбриогенеза и при узловом зобе, протекающим с дедифференцировкой. В результате такого типа пролиферации может произойти полная трансформация узлового коллоидного зоба в микрофолликулярный или даже напоминающий ткань эмбриональной аденомы.

Единственным отличительным признаком подобной аденоматозной эволюции узлового зоба от истинных аденом является сохранность щелевидных просветов материнских фолликулов, лишенных коллоида. В этом плане макро-микроскопическая структура указанных зобных узлов напоминает таковую филлодных фиброаденом молочной железы.

3. Расположение новообразованных тиреоцитов рядом друг с другом в материнском эпителиальном слое. Наблюдается такой тип пролиферации при диффузном зобе в возрасте, когда щитовидная железа закончила свой органогенез, и очень часто при узловом зобе. Такой тип морфогенеза возможен, когда размножение эпителия практически не вызывает пролиферативной реакции стromы. При этом, как правило, возникают нарушения оптимальных параметров фолликулов, что является основой так называемой гиперинволюции тиреоидной ткани, сопровождающейся ретенцией коллоида и увеличением размеров пузырьков за счет других процессов, кроме пролиферации эпителия, установление грани с которыми практически невозможно.

4. Сосочковая пролиферация обычно возникает на фоне крупнофолликулярного зоба, развивающегося в результате предыдущего типа морфогенетических процессов. Основными признаками сосочковой пролиферации является ее очаговость и развертывание на фоне выраженных склеротических изменений перифолликулярной стromы. Локализация точек пролиферации четко приурочена

кровеносным капиллярам стенок фолликулов. Сосочковая пролиферация отличается построением ткани двумерной пластинчатой структуры и редко — трехмерной фолликулярной, что обусловлено, как это видно на просветленных стереопрепаратах инъецированных сосудов, замыканием капиллярных петель самих на себя.

Принципиально противоположный пролиферации морфогенетический процесс — ретенция коллоида и атрофия тиреоцитов — также лежит в основе прогрессирующего увеличения щитовидной железы при зобе. В генезе данного процесса, который большинством авторов (А. М. Вихерт, 1971; Grollman, 1969 и др.) рассматривается как «гиперинволюция» и как основной морфогенетический принцип формирования зобных узлов, согласно нашим наблюдениям, лежит нарушение закона «оптимальной, адекватной конструкции» (Cohn, 1955; Rashevsky, 1968) биологических систем.

Гормональная атрофия щитовидной железы, как показали экспериментальные данные, сопровождается диссоциацией фаз секреторного процесса: отмечается явная редукция выведения коллоида при сохранении его секреции. Однако патогенез коллоидного зоба у человека и экспериментальная гормональная атрофия — принципиально различные процессы, несмотря на внешнее морфологическое сходство. В эксперименте процесс развивается на фоне значительного элективного снижения секреции ТТГ (гипофизэктомия) или в сочетании с гипертиреозом (введение тиреоидина), тогда как клинически коллоидный зоб возникает на совершенно противоположном фоне.

Теоретический анализ тканевых компонентов в адаптивных и патологических реакциях, с точки зрения общей теории систем (Bertalanffy, 1969), показывает, что частью, лимитирующей адаптивные реакции тиреоидной ткани, является ее стромальный компонент.

Выполненное исследование свидетельствует о том, что изменения стромы являются закономерными, начинаются при диффузном зобе и резко нарастают по мере трансформации его в узловую. Установлена четкая зависимость изменений сосудисто-мезенхимного компонента от возраста носителя зоба, степени увеличения щитовидной железы и интенсивности пролиферативных процессов.

Ведущим патологическим процессом в строме железы при зобе является отек, длительное существование которого сказывается, прежде всего, на структуре гисто-гематического барьера и волокнистых компонентов стромы.

При диффузном зобе максимальным изменениям подвергается строма, окружающая дольки и сосудисто-функциональные единицы, в результате чего последние становятся морфологически четко обособленными, что в значительной мере отличает тиреоид-

ную ткань при диффузном зобе от нормальной железы. По ходу фолликулярных базальных мембран появляется пояс вещества, обладающего способностью вращать плоскость поляризованного луча света, содержащего 1,2-гликольные группы и дающего метакромазию, но не являющегося иммуноглобулином.

Указанные изменения стромы, приводящие к значительному поражению гисто-гематического барьера щитовидной железы, хорошо документируются и электронномикроскопически: отмечается значительное расширение перикапиллярных пространств, отек и дезинтеграция пучков коллагеновых волокон, дегенеративные изменения эндотелиоцитов с потерей активности щелочной фосфатазы, расщепление базальных мембран сосудов и т. д.

Особенно ярко выступают изменения стромы при зобе в очагах выраженной пролиферации. Важной особенностью новообразующейся стромы является гиперфибрилярность базального слоя капилляров, при полном отсутствии участия в этом процессе как фибробластов, так и перицитов. Поэтому вряд ли можно говорить в такой ситуации о «дистанционном» склерозе (К. С. Митин, 1969). Единственной справедливой альтернативой будет допущение примата за эндотелиоцитами (К. А. Шошенко, 1975; Я. Л. Караганов, 1975; Kefalides, 1969).

Нарушение проницаемости сосудов и отсутствие фибробластов, осуществляющих перманентную «реорганизацию» (А. Б. Шехтер и др., 1978) и подгонку фибриллярного остова к функциональным нагрузкам сосудов разного типа, способствуют раннему развитию гналиноза последних.

Следовательно, компенсаторная пролиферативная реакция при зобе практически сразу становится неполноценной, что проявляется в грубом поражении гисто-гематического барьера в очагах пролиферации.

Рассматривая патогенез столь выраженных изменений сосудисто-мезенхимной ткани щитовидной железы при зобе, на первое место следует поставить нарушение паренхиматозно-стромального синергизма, начинающееся с момента завершения органогенеза и нарастающее по мере старения организма. Вторым фактором, с нашей точки зрения, является функциональное истощение стромы, поскольку, будучи важным «каналом связи» (Shannon, 1963), ее перегрузки в условиях компенсаторно-приспособительных и патологических реакций значительно превышают таковые для паренхимы. Наконец, третьим фактором, замыкающим порочный круг, будет значительное повышение тканевого давления в связи с выраженной диспропорцией между приростом массы паренхимы и полным отсутствием реакции со стороны грубоволокнистой внутриорганный стромы, создающей неподатливую арматуру для пролиферирующей паренхимы. В результате резко сдавливаются вено-

зные сосуды и лимфатические коллекторы, развиваются и усугубляются отек стромы, ее дезорганизация и гиалиноз. Еще больше поражается гисто-гематический барьер.

Поражение гисто-гематического барьера щитовидной железы, являющегося важным каналом связи, создает значительные помехи как для прямой (снижение чувствительности к ТТГ — Gernsenjäger e. al., 1977; Morgans e. al., 1978 и др.), так и обратной — 10—12-кратная задержка выведения гормонов из железы при эутиреоидном зобе по сравнению с нормой (Stanbury, 1963; Medeiros-Neto e. al., 1978) — связи, что, по нашему мнению, срывает достигнутый уровень гормонального гомеостаза в системе гипофиз — щитовидной железы и резко увеличивает амплитуду уравнивающих колебаний. Этот фактор поддерживает постоянную пролиферацию тиреоидной ткани в одних местах и гибель ее, в силу поражения гисто-гематического барьера, в других. Таким образом постоянно стимулируется непрерывный рост щитовидной железы при сохранении эутиреоидного состояния.

Все изложенное показывает, что механизм постоянного срыва тиреоидного гомеостаза заложен в самой струме, в неполноценности компенсаторно-приспособительной реакции, в связи с чем нет необходимости обязательно связывать прогрессирующий рост железы при зобе с дефицитом йода. Следовательно, ведущим патологическим фактором при зобе, по нашим данным, является прогрессирующее поражение основного канала связи (гисто-гематического барьера) в органе, исчерпавшем приспособительные возможности «оптимальной конструкции», постоянно отклоняющее систему от равновесия.

Другой нерешенной стороной проблемы эндемического зоба является сущность и генез узлового зоба. Следует подчеркнуть, что он является не случайным, побочным явлением, как думают многие исследователи, а закономерным этапом развития эндемической струмы. Об этом свидетельствуют не только прекрасно видимые на гистологических препаратах все переходные стадии между этими формами зоба, но и то, что узловой зоб развивается, во-первых, всегда только на фоне диффузного, а не в нормальной железе (в отличие от аденом); во-вторых, по мере существования диффузная струма закономерно трансформируется в узловатую — т. е. обе формы струмы являются стадиями эндемического зоба, и, в-третьих, такая трансформация четко коррелирует с возрастным фактором. Если у юношей на многоузловой зоб, по нашим данным, приходится 18% случаев, то в первом периоде зрелого возраста — уже 40%, а во II периоде и пожилом возрасте — 65—78%. Следовательно, в генезе узлового зоба решающее значение имеет дальнейшее нарушение стромально-паренхиматозного синергизма, обусловленное, прежде всего, возрастным фактором.

В морфогенезе узлового зоба четко прослеживаются две фазы: стадия прогрессивного развития струмы и стадия регрессивных изменений, заканчивающаяся полной гибелью узла с выпадением его функции.

Прогрессивная стадия выражается либо в пролиферации, приводящей к разветвлению одного из четырех типов морфогенетических процессов (или их комбинации), либо в ретенции коллоида.

Регрессивная стадия узловой струмы, в отличие от многочисленных вариантов вторичных изменений в узлах, является обязательным этапом развития зоба. Она характеризуется ярко выраженным поражением струмы, сущность которого обусловлена нарастающим отеком и неполноценным десмогенезом «сосудистого» характера с развитием склероза. Гистогенез последнего удается расшифровать лишь с помощью поляризованного света, благодаря чему в однородной гиалиновой массе узлов четко выявляется коллабированный сосудистый каркас.

Другим вариантом регрессивных изменений узлов является их кистозная трансформация. Следует еще раз подчеркнуть, что кистозная дегенерация, являясь регрессивным процессом, также ведет к увеличению массы органа, т. е. прогрессированию зоба. В этом — ее отличие от других типов регрессивных изменений.

Стереоморфологическое изучение просветленных инъецированных тотальных препаратов позволило установить новый важный факт: зубные узлы развиваются в результате пролиферации, разветвляющейся на территории отдельных сосудисто-функциональных единиц. Как и последние, они кровоснабжаются за счет концевой межфолликулярной артерии, трансформирующейся в нодулярную. Указанное имеет принципиальное значение не только для выяснения морфогенеза зубных узлов, но и для доказательства существования самих тиреоидов.

Удалось установить, что формирование капсулы постоянно идет и за счет периферических отделов самого зубного узла. Изменение морфогенетического типа пролиферации в сочетании с включением струмы погибающих материнских фолликулов в состав капсулы может привести к полной замене гистологической структуры (дедифференцировке) зубного узла. Указанный способ морфогенеза капсулы таит в себе глубокий биологический смысл, поскольку позволяет сохранять жизнеспособность ткани зубных узлов, даже окруженных абсолютно неподатливой капсулой, за счет снижения внутриузлового давления при гибели прилежащих к капсуле фолликулов.

Большинство авторов, рассматривая зубные узлы как нечто случайное, необязательное, и происхождение их объясняют случайными факторами: неравномерностью притока зобогенных факторов (Б. В. Алешин, 1954; О. К. Хмельницкий, 1977), нарушением

иннервации (Т. М. Дроздовская, 1971; Б. В. Алешин и др., 1977) и т. д.

Проведенное исследование показало, что закономерное возникновение узловатой фазы зоба обусловлено самой сутью способа функционирования тиреоидной ткани, а не случайными факторами.

С помощью гистоэнзимологических методов, позволяющих дать интегральную оценку функционирования тиреоидной ткани на гистотопографических срезах, нами показано, что уже в норме ритмичность (мозаичность) функциональных отправлений имеет место не только на субмикроскопическом и клеточном уровнях, но и на тканевом. Эти сведения согласуются с гистоауторадиографическим изучением поглощения йода (Taylor, 1960), математической теорией транскапиллярного транспорта (С. А. Гусев, 1972) и свидетельствуют о том, что ритмичность тканевых отправлений закреплена за территориями или осуществляется с помощью выделяемых нами сосудисто-функциональных единиц.

Согласно теоретическим представлениям (Danziger, Elmergreen, 1957; Rashevsky, 1966), исходящим из математического описания скоростей протекания биохимических реакций, равновесие в системе гипофиз — щитовидная железа носит характер не прямой зависимости, которая устанавливается путем периодических затухающих колебаний, а даже в норме имеет вид незатухающих колебаний определенной амплитуды и частоты. Несмотря на имеющиеся клинические доводы справедливости сказанного (Gjessing, 1953; Wopacko e. al., 1955), выяснение конкретных механизмов, поддерживающих систему в неравновесном состоянии, до сих пор не осуществлено.

В условиях патологии возможны два варианта процессов. Выраженный дефицит йода, энзимопатии, избыточное повышение концентрации экзогенного или эндогенного ТТГ или тироксина резко отклоняют систему от равновесия и прекращают колебательные движения в ней, что нарушает биологические ритмы, а в случае стимуляции щитовидной железы, приводит к быстрому функциональному истощению тироцитов и гибели их. Следовательно, в этих условиях развитие значительной гиперплазии невозможно: возникает зоб кретинизма или струма Базедова с переходом в тиреоидит Хашимото.

Для развертывания выраженной пролиферативной реакции тиреоидной ткани, которая наблюдается при эндемическом зобе, необходимы, с нашей точки зрения, устойчивые незатухающие колебания в системе гипофиз — щитовидная железа, однако гораздо большей, чем в норме, амплитуды и частоты.

Поиск недостающих патогенетических факторов, расшатывающих систему при отсутствии дефицита йода и повышенного расхо-

да гормона, показывает, что эти факторы заключены в самой железе и появляются благодаря особенностям морфогенетических процессов в условиях патологии.

Завершение органогенеза создает диспропорцию в реактивности стромы и паренхимы железы и включает новые патогенетические звенья локального характера (поражение гисто-гематического барьера в очагах пролиферации и ретенция коллоида), которые постоянно выводят систему гипофиз — щитовидная железа из равновесия (увеличивают амплитуду незатухающих колебаний) благодаря задержке и инактивации тиреоидных гормонов в самой железе.

Результатом указанных процессов является, во-первых, тот факт, что дальнейшее прогрессирование зоба теряет зависимость от внешних факторов, возмущающих систему гипофиз — щитовидная железа (дефицит йода — Б. В. Алешин и др., 1973; повышенный расход гормонов — Aschoff, 1928), и обусловлено постоянным срывом структурного гомеостаза в самой щитовидной железе, т. е. факторы патогенетические сменяются патоаутокинетическими, а зоб становится непрерывно прогрессирующим процессом. Во-вторых, по мере убыли паренхимы (нарастание локальной декомпенсации) амплитуда уравнивающих колебаний в системе гипофиз — щитовидная железа резко увеличивается, что приводит к значительному усилению стимулирования процессов пролиферации в способных к функционированию тиреоидных с появлением пролиферации, характерной для узловой стадии эндемического зоба. В-третьих, продолжающаяся ретенция коллоида в одних местах и пролиферация в других — резко повышают внутритканевое давление, вызывают атрофию соседних тканей, что еще больше усугубляет ситуацию (поражение гисто-гематического барьера) и замыкают порочный круг.

Итогом перечисленных процессов является, с одной стороны, возрастание интенсивности пиков стимуляции функционирующих тиреоидов ТТГ, а с другой — уменьшение плацдарма тиреоидной ткани, способной к восприятию таких стимулов. В результате часть сосудисто-функциональных единиц превращается в хорошо видимые крупнофолликулярные и кистозные узелки, а в другой части функционирующих тиреоидов, под воздействием особо интенсивной стимуляции, пролиферация эпителия приобретает характерные для узловой струмы признаки: возникает узловой коллоидный пролиферирующий зоб с внутрифолликулярным почкованием.

И тот и другой процесс, сопровождаясь увеличением внутриорганным давлением и дальнейшим поражением гисто-гематического барьера, приводит к гибели многих возникших зачатков зобных узлов, а следовательно, и новой волне усиленной стимуляции ТТГ оставшейся тиреоидной ткани. Свидетельством этому, как

показывают морфологические наблюдения, может служить тот факт, что в отдельных тиреоидных, даже кистозноизмененных, вблизи капилляров начинается интенсивная (сосочковая) пролиферация тиреоцитов.

В результате часть сосудисто-функциональных единиц трансформируется в типичные зобные узлы, выравнивающие на определенное время тиреоидный гомеостаз. Рост узлов вызывает атрофию окружающей ткани, что окончательно подавляет ее пролиферативные способности, тем самым происходит дальнейшее уменьшение территории «зон рецепции» ТТГ, а следовательно, и стимуляция собственного роста.

В начальной стадии развития узлового зоба, он всегда, по понятным причинам, носит характер многоузловой. Однако, в дальнейшем, в силу быстрого включения регрессивных процессов, часть узлов погибает. Сохраняются единичные растущие узлы, нередко сливающиеся друг с другом и превращающиеся в крупный конгломератный узел.

Таким образом, в развитии узлового зоба наблюдается явная тенденция к трансформации многоузловой зоба в конгломератный и одноузловой.

Вторичные изменения при эндемическом зобе носят случайный характер и отличаются разнообразием.

ЛОКАЛЬНАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ УЗЛОВАТЫХ ПРОЛИФЕРАТОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Особого внимания заслуживают впервые установленные нами следующие положения:

1. Деструкция ткани гиперпластических (узловой зоб) и опухолевых (аденомы) узлов, окруженных капсулой, в таком «забарьерном» органе, как щитовидная железа, не приводит к разрыванию аутоиммунной реакции, тогда как разрушение тиреоцитов при диффузном токсическом зобе, как правило, вызывает аутоиммунный процесс.

2. Гиперпластические и опухолевые узлы, окруженные капсулой, находясь в щитовидной железе, явно пораженной аутоагрессивным процессом, например, при сочетании с тиреоидитом Хашимото, остаются не пораженными даже при полном разрушении окружающей их тиреоидной ткани.

Такое особое отношение гиперпластических и опухолевых узлов к иммунологическим реакциям обозначено нами как явление «локальной иммунологической толерантности».

Это явление, обнаруженное при исследовании щитовидной железы, носит общебиологический характер и позволяет коренным

образом пересмотреть проблему предрака, а также в значительной мере ответить на вопрос о причинах трансформации предраковых структур в истинные опухоли.

Особое отношение гиперпластических и опухолевых узлов, окруженных капсулой, к реакциям клеточного и гуморального иммунитета, т. е. «локальную иммунологическую толерантность» вполне удовлетворительно можно объяснить, исходя из существующих в настоящее время представлений о механизмах развития иммунологических реакций:

1. Твердо установлено, что противоопухолевый, как и трансплантационный иммунитет, обусловлен клеточными иммунными факторами (Р. В. Петров, 1976; и др.).

2. Для осуществления эффективного иммунологического контроля антигенной однородности ткани необходима свободная и постоянная рециркуляция в ней иммунокомпетентных клеток, в том числе по лимфатическим путям.

3. Реакция гиперчувствительности замедленного типа, как и трансплантационный иммунитет, развивается только при условии сохранившейся или существующей связи данного участка ткани с помощью лимфатических сосудов. Frey и Wenk (1957) показали, что пересечение лимфатических сосудов или удаление регионарных лимфоузлов предупреждает развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа.

4. Анализ литературы показывает, что узлы как зрелых, так и незрелых опухолей не содержат лимфатических сосудов (М. Ф. Глазунов, 1947; Д. А. Жданов и др., 1973).

Зобные узлы, возникающие в результате гиперплазии отдельных сосудисто-функциональных единиц щитовидной железы, окруженных лимфатическими капиллярами, в связи с формированием капсулы также оказываются полностью изолированными от лимфатической системы экстранодулярной ткани органа.

Перечисленные данные показывают, что в основе обнаруженно нами явления локальной иммунологической толерантности лежат особенности микроциркуляции в гиперпластических и опухолевых узлах, окруженных капсулой, состоящие в полной изоляции от лимфатической системы ткани или органа в которых они располагаются, что делает невозможным рециркуляцию на их территории иммунокомпетентных клеток.

Следовательно, гиперпластический или опухолевый узел, окруженный капсулой, является «иммунологически преимущественным» местом, таким, как защечная сумка хомяка, передняя камера глаза или головной мозг, благодаря чему пролиферирующие клетки гиперпластических и опухолевых узлов так же, как и гетерогенные клетки, пересаженные в так называемые иммунологически преимущественные места, избегают иммунологического надзора.

Наиболее веским аргументом в пользу «ускользания» от иммунологического надзора клеток гиперпластических и опухолевых узлов является, очевидно, давно известная закономерность эволюции в цепи: очаговая гиперплазия — зрелая опухоль — незрелая опухоль.

Если отсутствие лимфатических сосудов в опухолевых и гиперпластических узлах делает невозможным рециркуляцию в них антигенраспознающих клеток, благодаря чему локально выключается иммунологический надзор, что вполне удовлетворительно объясняется всем вышесказанным, то то л е р а н т н о с т ь узлов к сенсibilизированным клеткам-киллерам, например, при зобе Хашимото, не совсем ясна, поскольку последние теоретически могут и должны через стенки венул проникать в ткань узлов. В этом отношении можно указать лишь на важную роль парциального давления кислорода в тканях для направления дифференцировки сенсibilизированных лимфоцитов (Burnet, 1971), деления клеток (Waters e. al., 1959) и выраженное увеличение поглощения кислорода фагоцитирующими клетками (Movat, 1975).

Анализ предложенной нами математической модели морфогенеза узлов показывает, что давление в центральной отечной зоне последних будет гораздо ниже, чем в периферической и даже меньше внутритканевого экстранодулярного давления, что и объясняет патогенез наблюдаемых там нарушений циркуляции тканевой жидкости с развитием резкого отека и т. д. Следовательно, поражение сосудов в опухолевых узлах носит вторичный характер, не является первопричиной дистрофических изменений в опухолях и связано с общими закономерностями распределения упругих сил в узлах.

Эти сведения позволяют правильно интерпретировать имеющиеся данные о снижении концентрации кислорода по направлению к центру опухоли ниже уровня, достаточного для деления клеток (Waters e. al., 1959). Наши данные подтверждаются экспериментами Schatten и Bursion (1965), показавшими, что гипотония, как и снижение барометрического давления, увеличивают зону некроза в центре узлов экспериментальных опухолей.

Таким образом, физико-химические условия (тканевое давление, концентрация кислорода и т. д.) в опухолевых узлах резко отличаются от окружающей ткани и являются, очевидно, несовместимыми с жизнедеятельностью, в первую очередь, сенсibilизированных Т-лимфоцитов. По этой причине опухолевые узлы сохраняются в тиреоидной ткани, пораженной аутоиммунным процессом, а искусственно полученный противоопухолевый иммунитет не является эффективным при наличии в организме сформировавшихся опухолевых узлов.

Математическая модель морфогенеза опухолевых узлов свидетельствует о том, что, наряду с лимфатическим «блоком», существуют значительные затруднения для выхода антигенных детерминант из узлов и по венозной системе в связи с относительным понижением давления в зоне дистрофических изменений. Клеточный детрит, обладающий антигенными свойствами, задерживается в самом узле и, соединяясь с фибриногеном и другими белками, поступающими из плазмы крови, превращается в гиалин. Однако, если допустить, что антигенные детерминанты попадают в венозную кровь, то при таком способе введения антигена воспроизвести реакцию гиперчувствительности замедленного типа все равно не удастся (Leskowitz *et al.*, 1960).

Таким образом, в узлах существует два типа «блокировки» выхода антигенной информации: 1) полное нарушение, в связи с отсутствием лимфатических сосудов, клеточного иммунологического контроля и 2) невозможность поступления клеточного детрита в вены в связи с резким понижением внутриузлового давления. Только таким образом удастся объяснить, почему столь выраженное разрушение ткани зобных узлов и аденом не вызывает аутоиммунной реакции, в отличие от гораздо менее явной деструкции при диффузном тиреотоксическом зобе, вызывающей такую реакцию. Метод Кунса, как указано, циркулирующие противотиреоидные аутоантитела при узловом зобе и аденомах, не выявил ни разу, тогда как при диффузном токсическом зобе положительная реакция выпала в 44% наблюдений. При возникновении же аутоиммунного процесса в щитовидной железе, что можно сравнить с экспериментально вызванным противоопухолевым иммунитетом или реакцией отторжения трансплантата, гиперпластические и опухолевые узлы, окруженные капсулой, также оказываются «экранированными» от разрушающего действия лимфоцитарно-макрофагальных элементов. Об этом говорит их полная сохранность и отсутствие на их территории лимфоидных клеток. Сказанное удастся объяснить лишь с учетом локальных особенностей физико-химических условий, возникающих в узлах и несовместимых с проявлением жизнедеятельности иммунокомпетентных клеток. Аналогичным образом можно объяснить сущность любого «ракового поля», включая пороки развития, рубцы, очаговые гиперплазии и т. д.

ВЫВОДЫ

1. Эндемический зоб представляет собой многостадийный процесс, начинающийся с более или менее диффузной гиперплазии щитовидной железы, сменяющейся очаговой (узловой) и заканчивающейся регрессивными изменениями в узлах с полной гибелью их паренхимы. Процесс протекает асинхронно по всей территории органа.

Основными этапами эволюции эндемического зоба, имеющими свой достаточно четкий морфологический эквивалент, являются: диффузный паренхиматозный зоб детей и подростков, диффузный коллоидный стационарный зоб и коллоидный пролиферирующий («аденоматозный») зоб взрослых, многоузловой мелкоузловой зоб, крупноузловой конгломератный зоб, моноузловой зоб с тенденцией к аденоматозной эволюции.

2. Из 721 случая зоба, изученного в буковинском эндемическом очаге, диффузный зоб составил 15,3%, многоузловой — 58,2%, одноузловой — 26,5%. Соотношение мужчин и женщин в указанных группах, соответственно, 1:5, 1:8, 1:7. В юношеском возрасте (16—20 лет) на диффузный зоб приходится 52%, многоузловой — 18% и одноузловой — 30%. В первом периоде зрелого возраста (21—35 лет) — 23,4%, 39,6% и 37%; во втором периоде (36—60 лет) — 9,6%, 65% и 25,4%; в пожилом возрасте (61—75 лет) — 11,4%, 78,4% и 10,2%. Поражение зобом новорожденных, детей и подростков не наблюдали.

При диффузной струме паренхиматозные формы составляют 7,3%, коллоидные — 92,7%. Одиночные узлы (одноузловой зоб) имели паренхиматозное строение в 68,3%, коллоидное — в 31,7%; при многоузловом зобе, соответственно, 15,2% и 84,8%. Локализация узлов: в 1,9% — перешеек, 15,4% — левая доля щитовидной железы, 23,6% — правая и в 59,1% узловой зоб носил конгломератный характер.

3. Элементарной анатомо-физиологической структурой щитовидной железы человека на тканевом уровне организации является так называемая сосудисто-функциональная единица (тиреон), состоящая из группы фолликулов, объединенных общностью микроциркуляторного русла, обеспеченного на уровне концевых межфолликулярных артерий регулируемыми кровотоком запирательными приспособлениями двух типов. Дискретная и асинхронная работа сосудисто-функциональных единиц обеспечивает биологические ритмы тиреоидной ткани и непрерывность отправлений щитовидной железы как органа.

В щитовидной железе человека, кроме обычных, содержатся ультимобранхиальные фолликулы. Последние отличаются многослойной эпителиальной выстилкой, наличием в просвете десквамированных клеток, густой аргирофильной сети, детрита и вакуолей.

4. Гетероморфность тиреоидной ткани при зобе возрастает на всех уровнях ее организации и обусловлена крайней степенью выраженности различных фаз секреторного процесса.

Формирование коллоида в апикальной цитоплазме тиреоцитов обусловлено слиянием трех различных типов пузырьков: производных цитоплазматической сети, пластинчатого комплекса и «плотных тел» — пероксисом, а его выделение в фолликул, в условиях

повышенной функции тиреоцитов, носит характер апокриновой секреции.

Выведение фолликулярного коллоида осуществляется путем пиноцитоза или фагоцитоза, нередко с предшествующим контактным (резорбционные вакуоли) или дистанционным (с помощью клеток Кулеша) экстрацеллюлярным протеолизом и соответствующей структурно-функциональной перестройкой тиреоцитов: обилие митохондрий и фаголизосом, редукция цитоплазматической сети, высокая активность ферментов цикла Кребса и кислой фосфатазы, что характерно для клеток Ашкинази.

5. Десквамация тиреоидного эпителия обычных (не ультимобранхиальных) фолликулов бывает двух типов: прижизненная, сопровождающаяся резкой активацией фагоцитарных свойств слущенных клеток, осуществляющих перманентную очистку пузырьков от эритроцитов и сгущенного коллоида, и посмертная, обусловленная аутолизом ткани, куда относится и десквамация у мертворожденных. Фагоцитарными свойствами обладают как слущенные, так и обычно расположенные тиреоциты.

6. Гиперплазия тиреоидной ткани при эндемическом зобе у человека обусловлена эндомитотическим и амитотическим делением тиреоцитов (у крыс преобладает митоз).

Пролиферирующие тиреоциты отличаются редукцией органоидов цитоплазмы, увеличением ядерно-цитоплазматического отношения, разъединением межклеточных соединений и утратой цитоплазматических мостиков, разворачиванием базального лабиринта в виде длинных выростов плазмолеммы, явлениями потоцитоза, редукцией микроворсинок и резким повышением активности неспецифических арилэстераз.

Тиреоциты способны формировать истинные одноклеточные фолликулы, содержащие экстрацеллюлярный коллоид (пронцирующий на цитоплазму), благодаря образованию аутоконтатов боковых поверхностей. Такие клетки либо погружаются в строму, приводя к дедифференцировке тиреоидной ткани в процессе пролиферации, либо занимают обычное положение в стенке фолликулов. И в том и в другом случае на оптическом уровне процесс трактуется как онкоцитарная трансформация.

7. Морфогенетические потенции тиреоидной ткани при зобе определяются, главным образом, стромально-паренхиматозными отношениями и разворачиваются по следующим типам: с расположением новообразованных клеток в стенке материнского фолликула, увеличивающегося в размерах, но не меняющего своей шаровидной формы; с образованием новых фолликулов благодаря их отпочковыванию от материнских в виде готовых структур; с выталкиванием в строму отдельных тиреоцитов, сохраняющих при этом свою полярность и образующих вначале одноклеточные фол-

ликулы, а затем агрегирующих друг с другом путем самосборки в обычные многоклеточные пузырьки; и, наконец, с формированием сосочков.

8. Гиперплазия щитовидной железы, особенно развивающаяся во взрослом организме, сопровождается выраженной диспропорцией между интенсивностью пролиферации фолликулярного эпителия и способностью стромы обеспечить этот процесс, что приводит к повышению внутриорганный напряжения и сопровождается расположением новообразованной ткани внутри материнских пузырьков, венозным застоем, лимфостазом, отеком, неполноценным десмогенезом и склерозом стромы, приводящим к закономерному прогрессирующему поражению гисто-гематического барьера в очагах пролиферации тиреоидной ткани и гибели паренхимы.

Следовательно, компенсаторная пролиферативная реакция при зобе, особенно узлом, с начала своего развития является неполноценной.

9. Прогрессирующее увеличение щитовидной железы при эндемическом зобе возможно лишь при наличии достаточно большой амплитуды незатухающих гомеостатических колебаний в системе гипофиз — щитовидная железа. При отсутствии таковых (в случае выраженного дефицита йода, энзимопатий и т. д.) гипертрофия и гиперплазия сменяются атрофией от истощения или трансформацией в аутоиммунный тиреоидит с развитием гипотиреоза.

Начиная с определенной фазы течения эндемического зоба, гиперплазия тиреоидной ткани теряет зависимость от «внешних» факторов (дефицит йода, повышенная потребность организма в гормонах и т. д.), возмущающих систему гипофиз — щитовидная железа, и обусловлена постоянным срывом структурного гомеостаза в самом органе, в результате чего зоб становится непрерывно прогрессирующим процессом.

Ведущим патоаутокинетическим фактором, поддерживающим периодические незатухающие колебания в системе гипофиз — щитовидная железа при зобе после достижения эутиреоидного состояния, является поражение гисто-гематического барьера органа в местах пролиферации, что приводит к затруднению (в 10—12 раз по сравнению с нормой) выведения тиреоидных гормонов из железы. Тем самым прерывается канал обратной связи, нивелируется компенсаторное значение пролиферации и поддерживается ее стимуляция в других участках органа.

10. Трансформация диффузного зоба в узловой является закономерным процессом, четко коррелирует с возрастом больных и обусловлена, с одной стороны, явлениями структурной декомпенсации значительных территорий гиперплазированной тиреоидной ткани, а с другой — резким возрастанием амплитуды незатухающих колебаний в системе гипофиз — щитовидная железа. Увели-

чение интенсивности стимуляции железы ТТГ в сочетании с уменьшением плацдарма ткани, способной к пролиферации, приводит к превращению отдельных сосудисто-функциональных единиц (тиреоидов) в зобные узлы.

Последние, в отличие от аденом, кровоснабжаются, как правило, из одного сосуда, что подтверждает приуроченность очаговой гиперплазии сосудисто-функциональным единицам щитовидной железы.

11. В развитии узлового зоба можно выделить прогрессивную и регрессивную стадии; последняя, в отличие от вторичных изменений, носит закономерный характер и обусловлена возникновением своеобразного склероза узлов «сосудистого» генеза.

В основе прогрессивной фазы развития узловой струмы лежит как гиперпластический, пролиферативный, так и инволютивный процесс, сопровождающийся ретенцией коллоида и кистозной трансформацией фолликулов.

12. Большая часть единичных узлов паренхиматозной структуры, трактуемых как узловой зоб, представляет собой истинные аденомы щитовидной железы. Их возникновение не приурочено каким-то определенным структурным единицам органа; они кровоснабжаются из многих источников, обладают резко атипичной васкуляризацией и характерной зональностью структуры.

Источником развития аденом может служить нормальная ткань щитовидной железы, диффузно гиперплазированная и ткань зобных узлов. Опухолевый рост в аденомах, в отличие от гиперплазии при зобе, сопровождается достаточной пролиферацией стромы и экстрафолликулярным расположением новообразованной ткани, как это наблюдается в постнатальном онтогенезе или при гиперплазии железы у детей. Рентгеноангиография последней позволяет достаточно четко дифференцировать аденомы, зобные и другие узлы, что может быть использовано в клинике.

13. Созданная математическая модель морфогенеза узловатых пролифератов показывает важную роль в развитии характерной структуры и поведения узлов внутренних упругих сил. В центре опухолевых узлов внутритканевое давление намного ниже, чем в периферических их отделах или в экстранодулярной ткани. Такой перепад давлений является ведущим фактором в развитии отека, диссоциации паренхимы, разрывов волокнистых структур, формировании псевдокист, кровоизлияний, варикозного расширения сосудов, фибриноидного некроза их стенок, определяет морфогенез обызвествления и других вторичных изменений, закономерно наблюдаемых в центре узлов. Зная темп роста последних, модель позволяет определить скорость деления клеток, а также показывает, что процесс пролиферации в опухолевых узлах подчиняется закономерностям рядов чисел Фибоначчи.

14. При диффузном гипертиреозном зобе лимфоцитарно-макрофагальные инфильтраты в ткани железы найдены у 61% больных; лимфоидноклеточные фолликулы, плазматические клетки и высокая активность кислой фосфатазы макрофагов, сочетающиеся с наличием противотиреозных аутоантител, обнаруживаемых с помощью непрямого иммунофлюоресцентного метода Кунса, были у 44% обследованных. С помощью реакции Ухтерлони аутоантитела найдены у 35,7% больных; у 78,5% — была положительной кожная реакция на введение тиреозидных антигенов.

При узловом зобе и аденомах щитовидной железы реакция Кунса постоянно выпадала отрицательной, кожная проба была положительной у 18,4%, и циркулирующие антитела с помощью реакции Ухтерлони найдены у 11,7% больных. На территории зобных узлов и аденом лимфоцитарно-макрофагальные инфильтраты не обнаружены, тогда как экстраодулярно они встретились в 22,2% случаев, причем, в ткани, окружающей зобные узлы, — в пять раз чаще, чем вокруг аденом.

Белки, откладывающиеся в базальных мембранах фолликулов (вращающие поляризованный луч) и в стенках внутриузловых капилляров, не являются иммуноглобулинами, что исключает участие в поражении гисто-гематического барьера щитовидной железы при зобе иммунологических реакций немедленного типа.

15. Описано неизвестное ранее явление «локальной иммунологической толерантности» гиперпластических и опухолевых узлов щитовидной железы, окруженных капсулой, заключающееся в том, что, с одной стороны, содержащиеся в таких узлах аутоантигены не вызывают иммунной реакции организма, в противоположность аутоантигенам идентичной ткани, расположенной за пределами узлов, а, с другой стороны, при наличии в организме сенсибилизированных к данным аутоантигенам иммунокомпетентных клеток (например, при зобе Хашимото), последние не способны реагировать с той частью аутоантигенов, которая находится в пределах гиперпластических и опухолевых узлов.

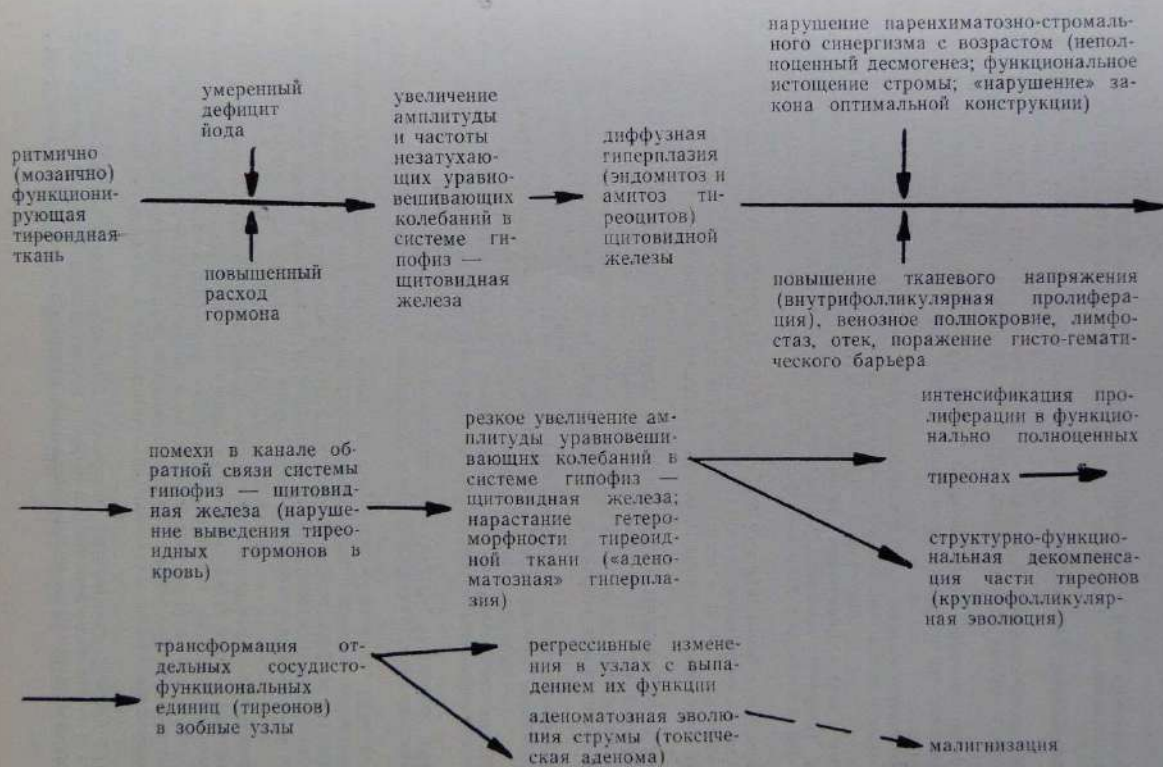
Указанное явление носит общебиологический характер, коренным образом меняет существующее представление о предраке («раковом поле») и позволяет объяснить так называемый «иммуноонкологический парадокс» — т. е. опухолевую прогрессию при нормально функционирующей иммунной системе.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кровоснабжение диффузного зоба различной функциональной активности. — В кн.: «42-ая научная конф. Черновицкого медицинского института», Черновцы, 1966, с. 97—99.
2. Ангиоархитектоника нормальной и зобноизмененной щитовидной железы человека. — «Арх. анат.», 1966, т. 51, № 7, с. 80—86.
3. К трактовке данных определения содержания нуклеиновых кислот при помощи гистохимических методов. — В кн.: «Актуальные вопросы гистохимии и биохимии щитовидной железы», Киев, «Здоров'я», 1968, с. 39—41.
4. Сосудистый фактор в генезе вторичных изменений в узловых зобах. — «Арх. пат.», 1968, т. 30, № 4, с. 66—72.
5. Ангиоархитектоника зобноизмененных щитовидных желез. — В кн.: «Развитие медицинской науки и здравоохранения на Северной Буковине за годы Советской власти», Киев, «Здоров'я», 1969, с. 117—119, (соавт. Э. Н. Александрова).
6. К трактовке данных определения содержания нуклеиновых кислот в щитовидной железе при помощи гистохимических методов. — «Пробл. эндокрин.», 1969, т. 15, в. 4, с. 67—71.
7. Некоторые аспекты гистофизиологии щитовидной железы в гистохимическом освещении. — В кн.: «Материалы Юбилейной конференции молодых ученых Буковины по проблемам естественных наук», Черновцы, 1970, с. 264—266.
8. Гистохимия некоторых ферментов кровеносных сосудов щитовидной железы крыс при экспериментальном гипер- и гипотиреозе. — В кн.: «Проблемы ангиологии и микроциркуляции в патологии», Львов, 1970, с. 24—26.
9. Некоторые гистохимические аспекты изучения функции щитовидной железы в эксперименте. — В кн.: «Физиология, биохимия и патология эндокринной системы», Киев, «Здоров'я», 1971, с. 150—151, (соавт. Т. Д. Канарейцева, Л. А. Лусте).
10. Особенности васкуляризации аденом щитовидной железы человека. — В кн.: «Актуальные проблемы физиологии, биохимии и патологии эндокринной системы (тез. докл. Всесоюзного съезда эндокрин.)», М., «Медицина», 1972, с. 265.
11. Гистохимические и гистoenзимологические изменения надпочечников и гипофиза при экспериментальном гипер- и гипотиреозе. — В кн.: «Физиология, биохимия и патология эндокринной системы», Киев, «Здоров'я», 1972, в. 2, с. 43—44.
12. Морфологические и биохимические изменения в щитовидной железе при ее патологии и различных функциональных состояниях. Б. 253988. — «Сб. реф. НИР и ОКР. Медич., фармакол. и мед. пром.», 1973, № 10, с. 72.
13. Стромально-паренхиматозные взаимоотношения в пролиферативных реакциях тиреоидной ткани при различных формах зоба. — В кн.: «Морфология эндокринной системы при некоторых патологических состояниях (сб. научн. тр. Ленинградского ГИДУВа им. С. М. Кирова)», Л., 1973, № 126, с. 15.
14. Роль сосудов и соединительной ткани щитовидной железы в морфогенезе узлового зоба. — «Арх. пат.», 1973, т. 35, № 6, с. 30—35.
15. Устройство для замораживания биологических образцов. Изобретение № 395439. — «Открытия, изобрет., пром. образцы, товарн. знаки», 1973, № 35, с. 81.
16. Использование бытового холодильника в качестве криостата. — «Мед. техника», 1974, № 3, с. 54—55, (соавт. И. И. Гречко, И. Ф. Курченко, И. К. Чернобай).
17. Математическое моделирование некоторых сторон патогенеза отека ткани опухолевых узлов на примере «фетальной» аденомы щитовидной железы. — В кн.: «IV Всесоюзная конференция по водно-солевому обмену и функции почек», Черновцы, 1974, с. 70—71.

18. Ультраструктурные особенности микроциркуляторного русла щитовидной железы при экспериментально вызванной атрофии и гипертрофии органа. — В кн.: «Ультраструктура микроциркуляторных путей в патологии», Львов, 1974, с. 65—66.
19. Субмикроскопические и гистохимические изменения гисто-гематического барьера щитовидной железы при различных формах зоба. — В кн.: «Ультраструктура микроциркуляторных путей в патологии», Львов, 1974, с. 94—95.
20. Патологическая морфология микроциркуляторного русла в аденомах щитовидной железы. — «Морфология», Киев, «Здоров'я», 1974, в. I, с. 138—145.
21. Морфологическое обоснование диагностической ангиографии щитовидной железы. — «Здравоохран. Белоруссии», 1975, № 1, с. 43—46.
22. Диагностические возможности ангиографии щитовидной железы. — В кн.: «Объединенный пленум правлений Всесоюзного, Всероссийского и Белорусского обществ хирургов, 8—10 октября 1975 г. (тез. докл.)», Минск, 1975, с. 111—112.
23. Роль поражений внутриорганной сосудистой системы щитовидной железы в патогенезе эндемического зоба. — «Морфология», Киев, «Здоров'я», 1976, в. 3, с. 68—73.
24. Методологический анализ некоторых направлений развития патологии человека. — В кн.: «Второй съезд патологоанатомов УССР», Черновцы, 1976, с. 18—21, (соавт. Н. А. Ожеван).
25. Феномен локальной иммунологической толерантности гиперпластических и опухолевых узлов, определяемый особенностями микроциркуляции. — В кн.: «Второй съезд патологоанатомов УССР», Черновцы, 1976, с. 99—100.
26. Математическое моделирование некоторых сторон патогенеза сосудистых поражений в опухолевых узлах. — В кн.: «Второй съезд патологоанатомов УССР», Черновцы, 1976, с. 100—102.
27. Иммунологические реакции, функциональное состояние щитовидной железы и биохимические показатели крови у больных различными формами зоба в ранние и отдаленные сроки после операции и изменение их под влиянием некоторых лекарственных веществ. Б. 590929. «Сб. реф. НИР и ОКР. Медиц. и мед. пром.», № 28, 1977, с. 23.
28. Поражение канала обратной связи в системе гипофиз — щитовидная железа — важный фактор в патогенезе эндемического зоба. — В кн.: «Механизм действия гормонов, патогенез, лечение, профилактика и эпидемиология эндокринных заболеваний (тез. докл. II съезд эндокрин. УССР)», Киев, «Здоров'я», 1977, с. 265—266.
29. Морфогенетические закономерности пролиферативных процессов в щитовидной железе при зобе. — В кн.: «Механизм действия гормонов, патогенез, лечение, профилактика и эпидемиология эндокринных заболеваний (тез. докл. II съезд эндокрин. УССР)», Киев, 1977, «Здоров'я», с. 264—265.
30. Локальная иммунологическая толерантность опухолевых узлов и «иммуноонкологический парадокс». — В кн.: «VI Всесоюзный съезд патологоанатомов», М., 1977, с. 168—169.
31. Устройство для лиофильной сушки образцов животных и растительных тканей. Изобретение № 609037. — «Открытия, изобрет., пром. образцы, товарн. знаки», 1978, № 20, с. 118.
32. Воздействие математизации на эволюцию теоретического знания в патоморфологии. — В кн.: «Методы количественного анализа в патологической морфологии», Полтава, 1978, с. 50—51, (соавт. Н. А. Ожеван).
33. Предрак — иммунологически особенное место. — «Здравоохран. Белоруссии», 1978, № 10, с. 22—25.
34. Локальная иммунологическая толерантность опухолевых и гиперпластических пролифератов, окруженных капсулой. — «Морфология», Киев, «Здоров'я», 1978, в. 5, с. 76—79.

СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

признак	зобный узел	фетальная аденома
возраст фон	старше 20—25 лет диффузная гиперплазия	любой нормальная железа, диффузная гиперплазия, зобный узел
гистогенез	гиперплазия тиреоидных (главные клетки)	главные, С-клетки, нейроэндокринные? и др. клетки
рост макро-микроскопическое строение	мультицентрический однородное, филлоидное	уницентрический зональное
гистологическая структура	полиморфная	мономорфная
пролиферация	очаговая	диффузная
локализация новообразованной ткани	на территории материнских фолликулов	за их пределами
стромально-паренхиматозные отношения	неполноценный десмогенез	адекватная пролиферация стромы
ангиоархитектоника	одна питающая артерия, полиморфизм	множество питающих сосудов; «инверсионный» тип рисунка
лимфатические сосуды	изолированы	отсутствуют
отношение к иммунитету	иммунологически преимущественные места; локальная иммунологическая толерантность	
вторичные изменения функция биологическая сущность	в местах пролиферации регулируемая очаговая гиперплазия	в центре узла автономная зрелая опухоль

Сдано в набор 21.01.80. Подписано к печати 25.01.80. Бумага 60×84¹/₁₆. Физ. печ. лист. 2,0. Усл. печ. лист. 1,86. БД 01110. Тираж 100. Бесплатно.

Зак. № 199. Оластная типография управления Черновицкого облполиграфиздата, 274005. Черновцы, Ленина, 200.