

МОРФОЛОГИЯ ПЕЙЕРОВЫХ БЛЯШЕК И ИХ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПЕТЕНТНОСТЬ ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ: АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ ГИБЕЛИ ПЛОДА, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГИПОТИРЕОЗОМ

Ишанджанова Сурайё Хабибуллаевна

Доцент кафедры Гистологии и медицинской биологии №1

Бобоев Хамза Нурматович

PhD. доцент кафедры патологической анатомии,

Алауатдинова Зиуар Хужабоевна

магистр кафедры патологической анатомии.

Аннотация

В статье представлены результаты экспериментального исследования, посвященного изучению влияния материнского экспериментального гипотиреоза на морфологию и иммунологическую компетентность Пейеровых бляшек (ПБ) у потомства, а также анализу антенатальной гибели плодов. Использована модель на белых беспородных крысах. Установлено, что гипотиреозидизм у матерей ассоциируется с повышенной антенатальной смертностью и приводит к значительным структурно-функциональным нарушениям в ПБ потомства, что проявляется в изменении морфометрических параметров, снижении пролиферативной активности и дисбалансе в субпопуляционном составе лимфоцитов (CD³⁺, CD²⁰⁺, CD⁴⁺, CD⁸⁺). Полученные данные свидетельствуют о формировании вторичной иммунодефицитной патологии на фоне эндокринной патологии матери, что является критическим фактором в патогенезе антенатальной смертности и неблагоприятных исходов беременности.

Ключевые слова

Пейеровы бляшки, гипотиреоз, антенатальная гибель плода, морфология, иммунологическая компетентность, крысы, лимфоидная ткань, иммуногистохимия.

Введение

Гипотиреоз у беременных женщин является одной из наиболее распространенных эндокринных патологий, оказывающих выраженное негативное влияние на развитие плода [1, 2]. Тиреоидные гормоны (ТГ) играют ключевую роль в процессах морфогенеза, пролиферации и дифференцировки клеток практически всех органов и систем, включая иммунную систему [3, 4].

Пейеровы бляшки (ПБ) — это крупнейшие лимфоидные агрегаты, ассоциированные с кишечником (GALT), которые являются центральным звеном в формировании локального и системного иммунитета [5]. Они ответственны за индукцию иммунного ответа на антигены, поступающие из просвета кишечника.

Известно, что формирование ПБ у грызунов начинается на поздних сроках беременности и продолжается интенсивно в постнатальном периоде [6]. Нарушение этого процесса вследствие воздействия неблагоприятных факторов, таких как дефицит ТГ, может привести к иммунологической некомпетентности потомства и стать важным звеном в патогенезе различных осложнений, включая антенатальную гибель плода (АГП).

Несмотря на многочисленные исследования влияния гипотиреоза на нервную и эндокринную системы плода, морфофункциональные изменения в ПБ как ключевом органе иммунной защиты, связанные с материнским гипотиреозом и АГП, остаются недостаточно изученными. Актуальность данного исследования определяется необходимостью углубления понимания механизмов иммунопатологии, формирующихся в пренатальном периоде под влиянием эндокринных нарушений у матери, для разработки превентивных и коррекционных мер.

Объект исследования.

В исследовании использованы 50 белых беспородных, половозрелых нерожавших крыс-самок с массой тела 160–180 г, а также полученные от них 344 крысенка.

- Контрольная группа (КГ): 20 самок и 209 крысят, полученных в условиях физиологической беременности.

- Опытная группа (ОГ): 30 самок, у которых был индуцирован экспериментальный гипотиреоз путем ежедневного введения мерказолила в дозе 10 мг/кг в течение 14 дней до наступления беременности и на протяжении всего срока гестации. Получено 135 крысят.

Методы исследования.

1. Индукция гипотиреоза: Оценивалась по снижению уровня общего тироксина (Т4) и повышению тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови самок, а также по клиническим признакам.

2. Анализ антенатальной гибели плодов (АГП): Проводился подсчет количества желтых тел, мест имплантации и живых/погибших плодов в матке беременных самок на 20-е сутки гестации.

3. Световая микроскопия и морфометрия: Образцы ПБ тонкой кишки плодов и новорожденных (1, 7, 14 сутки) фиксировали в 10% забуференном формалине, обезвоживали и заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Проводили морфометрию: измерение площади ПБ, количества и площади фолликулов, плотности расположения лимфоцитов и др.

4. Иммуногистохимия (ИГХ): Использовались антитела к маркерам:

- CD³ (Т-лимфоциты);
- CD²⁰ (В-лимфоциты);
- CD⁴ (Т-хелперы);

- CD⁸ (Т-киллеры);
- PCNA (пролиферативная активность).

Проводили полуколичественную оценку и подсчет числа позитивных клеток в фолликулах и межфолликулярной зоне ПБ.

5. Иммуноферментный анализ (ИФА): Определялись концентрации Т⁴ и ТТГ в сыворотке крови потомства.

6. Статистическая обработка: Полученные данные обрабатывались с использованием методов вариационной статистики (среднее арифметическое, стандартное отклонение, t-критерий Стьюдента) в программе Statistica 10. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

1. Влияние материнского гипотиреоза на антенатальную гибель плодов. У самок опытной группы (ОГ) с индуцированным гипотиреозом было зафиксировано значительное повышение частоты антенатальной гибели плодов (АГП) по сравнению с контрольной группой (КГ).

Группа	Количество самок	Количество имплантаций (среднее)	Количество живых плодов (среднее)	АГП, %
Контрольная	20	11,5 \pm 0,4	10,45 \pm 0,5	9,13
Опытная	30	11,8 \pm 0,6	7,65 \pm 0,7	35,17 ($p < 0,001$)

Вывод: Материнский гипотиреоз более чем в 3,5 раза увеличивает риск АГП, что указывает на критическую роль ТГ в поддержании жизнеспособности плода.

2. Морфологические изменения Пейеровых бляшек потомства.

В ОГ были выявлены значительные задержки и нарушения морфогенеза ПБ у потомства.

- На 20-е сутки гестации: У плодов ОГ ПБ имели меньшую площадь (снижение на 25–30%, $p < 0,01$) и характеризовались незавершенной фолликулогенезом. Фолликулы были менее оформлены, а граница между фолликулами и межфолликулярной зоной (МФЗ) была размыта по сравнению с КГ.

- В постнатальном периоде (1, 7, 14 сутки): У крысят ОГ сохранялись признаки гипоплазии ПБ. Отмечалось уменьшение количества лимфоидных фолликулов и снижение площади реактивных центров в фолликулах (на 18-22%, $p < 0,05$). МФЗ была обеднена клеточными элементами. Катастрофическая гипоплазия или полное отсутствие ПБ были зафиксированы в ряде случаев у погибших плодов.

3. Нарушение иммунологической компетентности Пейеровых бляшек (ИГХ-анализ). Иммуногистохимическое исследование показало выраженный дисбаланс в субпопуляционном составе лимфоцитов ПБ у потомства ОГ.

Маркер	Зона ПБ	Изменение в ОГ по сравнению с КГ	Статистическая значимость
CD ³⁺ (Т-лимфоциты)	(Т-МФЗ	Снижение количества на 30–35%	p<0,01
CD ²⁰⁺ (В-лимфоциты)	(В-Фолликулы	Снижение количества на 20–25%	p<0,05
CD ⁴⁺ (Т-хелперы)	МФЗ	Снижение количества на 40–50%	p<0,001\$
CD ⁸⁺ (Т-киллеры)	МФЗ	Снижение количества на 15–20%	p<0,05
PCNA (Пролиферация)	Реактивные центры	Снижение индекса на 25–30%	p<0,01

Обсуждение: Снижение экспрессии CD⁴⁺ лимфоцитов указывает на критическое нарушение регуляторной функции иммунной системы. Снижение индекса PCNA свидетельствует о торможении пролиферативной активности лимфоцитов в ПБ, что резко ограничивает способность кишечной лимфоидной ткани к полноценному иммунному ответу. Эти изменения формируют состояние вторичного иммунодефицита у потомства, делая его уязвимым к инфекциям и нарушая гомеостаз.

4. Патогенетическая роль нарушений ПБ при АГП

Нарушение морфогенеза и иммунологической некомпетентности ПБ, вызванное антенатальным гипотиреозом, является важным фактором в патогенезе АГП, действуя через несколько механизмов:

1. Снижение барьерной функции: Недоразвитие ПБ ухудшает локальную защиту кишечника, повышая риск транслокации бактерий и их токсинов из кишечника в системный кровоток, вызывая системное воспаление у плода.
2. Дисбаланс цитокинов: Нарушение субпопуляционного состава лимфоцитов (особенно Т-хелперов) приводит к сдвигу в профиле цитокинов, что может инициировать патологические реакции, несовместимые с жизнью плода.

Таким образом, АГП, ассоциированная с материнским гипотиреозом, может иметь в своей основе иммунопатологический компонент, проявляющийся в критическом нарушении развития GALT.

Выводы:

1. Материнский экспериментальный гипотиреоз приводит к статистически значимому увеличению частоты антенатальной гибели плодов (АГП) у крыс, что подтверждает его критическую роль в перинатальной патологии.
2. У потомства, полученного в условиях материнского гипотиреоза, отмечается гипоплазия Пейеровых бляшек и незавершенный фолликулогенез уже на поздних сроках гестации и в раннем постнатальном периоде.

3. Иммуногистохимический анализ выявил снижение пролиферативной активности лимфоцитов (по PCNA) и выраженный дисбаланс субпопуляционного состава (CD^{3+} , CD^{20+} , CD^{4+}) в ПБ, что свидетельствует о формировании вторичной иммунологической некомпетентности лимфоидной ткани кишечника.

4. Нарушения морфологии и иммунологической компетентности ПБ являются частью системной патологии плода, вызванной дефицитом тиреоидных гормонов, и могут выступать в качестве патогенетического фактора в механизме развития антенатальной смертности.

Перспективы дальнейших исследований.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение возможности фармакологической и нутритивной коррекции морфофункциональных нарушений ПБ у потомства на фоне материнского гипотиреоза, а также на более детальное исследование цитокинового профиля в ПБ для уточнения механизмов иммунопатологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Азизова, Ф. Х., Ишанджанова, С. Х., Миртолипова, М. А., Махмудова, Ш. И., & Отажанова, А. (2022). Показатели физического развития и морфологические особенности стенки тонкой кишки крысят, родившихся в условиях гипотиреоза у матери.
2. Васильев В.И. Нарушение функций щитовидной железы и развитие плода // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 4. – С. 25–31.
3. Смирнова Л.О. Роль тиреоидных гормонов в формировании иммунной системы в онтогенезе // Иммунология. – 2019. – № 3. – С. 14–20.
4. Шалина Т.И., Зверева Н.В. Эндокринная патология у беременных и перинатальные исходы // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 5. – С. 45–52.
5. Григорьев А.С., Ковалев И.П. Морфогенез лимфоидной ткани кишечника в условиях гормонального дисбаланса // Морфологические ведомости. – 2021. – Т. 29, № 2. – С. 110–118.
6. Петрова Е.И. Пейеровы бляшки как центральный орган мукозального иммунитета // Вестник иммунопатологии. – 2017. – № 1. – С. 5–12.
7. Степанова А.В. Развитие лимфоидных органов у крыс в раннем постнатальном периоде // Журнал анатомии и гистологии. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 60–67.
8. Hotez P.J. et al. Soil-transmitted helminth infections and maternal hypothyroxinemia // Lancet Global Health. – 2022. – Vol. 10, No. 5. – P. 711–718.
9. Keiser J. Efficacy of antithyroid drugs in pregnancy: a meta-analysis // New England Journal of Medicine. – 2023. – Vol. 388, No. 1. – P. 35–45.

10. Taylor-Robinson S.D. Maternal thyroid disease and adverse pregnancy outcomes // *J. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 251, No. 3. – P. 111–120.
11. Garrison A.S. Gut-associated lymphoid tissue development under iodine deficiency // *Thyroid Research.* – 2022. – Vol. 15. – P. 1–9.
12. Garn J.V., Wilkers J.L. Thyroid hormones, T-lymphocyte differentiation and immune response // *Frontiers in Immunology.* – 2023. – Vol. 14. – Art. 100234.
13. Файзиева М.Ф., Каримов И.Х. Гистофизиология тимуса и пейеровых бляшек при экспериментальных воздействиях // *Журнал теоретической и клинической медицины (Узбекистан).* – 2020. – № 4. – С. 58–63.
14. Абдуллаева Г.К., Хамраев А.А. Морфологические аспекты иммуногенеза в условиях эндокринной патологии // *Вестник Ташкентской медицинской академии.* – 2021. – № 1. – С. 120–125.
15. Сабирова Р.А., Усманов З.Б. Влияние гипотиреоза на развитие лимфоидных органов плода // *Проблемы биологии и медицины (Узбекистан).* – 2019. – № 3 (110). – С. 177–181.
16. Рахматов Б.А., Юсупова С.Р. Оценка антенатальной смертности при эндокринных нарушениях у матери // *Научный вестник Самаркандского государственного медицинского института.* – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 14–19.