

Научная статья

УДК 616.441–008.64
doi:10.18499/2225-7357-2026-15-1-20-29
3.3.2 – патологическая анатомия
1.5.22 – клеточная биология



Ультраструктурные особенности щитовидной железы при диффузном токсическом зобе

Э. Р. Асанова, Е. Ю. Зяблицкая✉

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучить ультраструктурные особенности щитовидной железы (ЩЖ) при диффузном токсическом зобе (ДТЗ) на материале пациентов контрольной группы и с тиреотоксикозом средней и тяжелой степени. **Материал и методы.** Исследован операционный материал ЩЖ 12 пациентов с ДТЗ. Контрольными образцами служили фрагменты неопухолевой ткани (n=12), взятые из удаленной доли ЩЖ у пациентов с фолликулярными опухолями (Bethesda IV). Материал получали иссечением фрагмента ткани объемом 2–3 мм³ и фиксировали в глутаровом альдегиде и тетраоксиде осмия. Методом просвечивающей электронной микроскопии изучили ультраструктуру тиреоидного эпителия в составе фолликулов и в участках пролиферации, а также сосудистое русло. На светооптическом уровне изучили парафиновые срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, полугонкие срезы, окрашенные толудиновым синим. **Результаты.** При ДТЗ обнаружены изменения в фолликулярном эпителии и строме ЩЖ. Отмечена гетерогенность тироцитов: от призматических клеток с ровными ядрами и минимальными изменениями хроматина до тироцитов с многочисленными выпячиваниями ядерной мембраны, гиперконденсацией хроматина и дистрофическими изменениями цитоплазмы. Морфология гранулярной эндоплазматической сети варьировала от фрагментации, расширения цистерн до ее деструкции. В тироцитах отмечена деградация крист митохондрий, просветление матрикса, особенно в клетках с гиперхромными ядрами и признаками дистрофии. Тироциты вытянуты в базально-апикальном направлении, характерно удлинение микроворсинок и формирование длинных цитоплазматических выростов апикальной мембраны. Скопления фагосом и везикул с коллоидом у апикального полюса и по всей цитоплазме отражают высокую интенсивность поглощения коллоида. Проллиферирующий эпителий представлен скоплениями тироцитов с признаками высокой синтетической активности. В фолликулярном эпителии отмечено разобщение плотных замыкающих контактов у апикальных мембран, нарушение герметичности фолликулов. Базальная мембрана утолщена, формирует складки. Сосуды группируются у основания тироцитов и между фолликулами, представлены фенестрированными капиллярами со стазом и сладжем эритроцитов. Эндотелий истончен, содержит лизосомы, микровезикулы, секреторные гранулы. **Заключение.** Морфологическая гетерогенность фолликулярного эпителия при ДТЗ обусловлена разным функциональным состоянием тироцитов. Ключевые изменения затрагивают синтетический и энергетический аппарат клеток, что обусловлено гиперфункцией. Дистрофические изменения в цитоплазме тироцитов свидетельствуют о дисбалансе процессов поглощения коллоида и гидролиза растворенных в нем гормонов. Усиление обменных процессов между тироцитами и капиллярами, реализующее токсический эффект гормонов при ДТЗ, обеспечивается повышением проницаемости базальной мембраны, эндотелия, формированием новых капилляров. Сосудистое звено может быть перспективной мишенью для коррекции токсических эффектов гормонов ЩЖ, наряду с антигипертиреозной терапией.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб; тиреотоксикоз; фолликулярный эпителий; просвечивающая электронная микроскопия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проведено при финансовой поддержке государственного задания FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии»

Для цитирования: Асанова Э.Р., Зяблицкая Е.Ю. Ультраструктурные особенности щитовидной железы при диффузном токсическом зобе // Журнал анатомии и гистопатологии. 2026. Т. 15, №1. С. 20–29. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2026-15-1-20-29>

Original article

Ultrastructural Characteristics of the Thyroid Gland in Diffuse Toxic Goiter

E. R. Asanova, E. Yu. Zyablitskaya ✉

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Abstract. The aim of the study was to study the ultrastructural characteristics of the thyroid gland (TG) in diffuse toxic goiter (DTG) in patients from a control group and in those with moderate and severe thyrotoxicosis. **Material and methods.** Surgical specimens of the thyroid gland (TG) from 12 patients with diffuse toxic goiter (DTG) were examined. Control samples consisted of fragments of non-neoplastic tissue (n=12) taken from the resected thyroid lobe of patients with follicular neoplasms (Bethesda IV). The material was obtained by excising a tissue fragment of 2–3 mm³, which was then fixed in glutaraldehyde and osmium tetroxide. The ultrastructure of the thyroid epithelium within the follicles and in areas of proliferation, as well as the vascular bed, was studied using transmission electron microscopy. At the light-optical level, paraffin sections stained with hematoxylin and eosin, and semi-thin sections stained with toluidine blue, were examined. **Results.** In DTG, changes were detected in the follicular epithelium and stroma of the thyroid gland. Heterogeneity of thyrocytes was noted: from columnar cells with smooth nuclear contours and minimal chromatin changes to thyrocytes with numerous protrusions of the nuclear membrane, chromatin hypercondensation, and dystrophic changes in the cytoplasm. The morphology of the granular endoplasmic reticulum varied from fragmentation and cisternal dilation to its destruction. In thyrocytes, degradation of mitochondrial cristae and clearing of the matrix were observed, especially in cells with hyperchromatic nuclei and signs of dystrophy. Thyrocytes were elongated in the basal-apical direction, characterized by lengthening of microvilli and the formation of long cytoplasmic processes of the apical membrane. Accumulations of phagosomes and colloid vesicles at the apical pole and throughout the cytoplasm reflect the high intensity of colloid uptake. The proliferating epithelium was represented by clusters of thyrocytes with signs of high synthetic activity. In the follicular epithelium, dissociation of tight junctions at the apical membranes was noted, leading to impaired follicle integrity. The basement membrane was thickened and folded. Vessels were grouped at the base of thyrocytes and between follicles, represented by fenestrated capillaries with stasis and sludging of erythrocytes. The endothelium was thinned, containing lysosomes, microvesicles, and secretory granules. **Conclusion.** The morphological heterogeneity of the follicular epithelium in DTG is due to the different functional states of thyrocytes. The key changes affect the synthetic and energy-generating apparatus of the cells, which is caused by hyperfunction. Dystrophic changes in the cytoplasm of thyrocytes indicate an imbalance between the processes of colloid uptake and the hydrolysis of hormones dissolved within it. The enhancement of metabolic exchange between thyrocytes and capillaries, which mediates the toxic effect of hormones in DTG, is ensured by increased permeability of the basement membrane and endothelium, as well as the formation of new capillaries. The vascular component may represent a promising target for mitigating the toxic effects of thyroid hormones, alongside antithyroid therapy.

Keywords: diffuse toxic goiter; thyrotoxicosis; follicular epithelium; transmission electron microscopy

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

Funding: this study was supported by the state task, project No. FZEG-2023-0009 ("Study of the heterogeneity of the tumor microenvironment as a factor of its aggressiveness and resistance to therapy").

For citation: Asanova E.R., Zyablitskaya E.Yu. Ultrastructural characteristics of the thyroid gland in diffuse toxic goiter. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2026. V. 15, №1. P. 20–29. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2026-15-1-20-29>

Введение

Диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса, представляет собой заболевание аутоиммунной природы, вызванное продукцией специфических антител к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ) и характеризующееся развитием гиперфункции щитовидной железы (ЩЖ), которое может сочетаться с экстратиреоидной патологией [7]. Это системное аутоиммунное заболевание, однако, основным клинически значимым аспектом является диффузное поражение ЩЖ с развитием тиреотоксикоза. Консервативная терапия ДТЗ, которая, согласно клиническим рекомендациям, проводится при впервые выявленной патологии, не всегда оказывается эффективной и зачастую требует применения радикальных методов лечения – радиойодтерапии или тиреоидэктомии.

ДТЗ имеет мультифакториальную природу и развивается путем сложных молекулярных, биохимических и иммунологических взаимодействий, изучение которых продолжается в настоящее время [11]. Исследования ультраструктуры неопухолевой патологии ЩЖ крайне фрагментарны и отличаются своей давностью в несколько десятилетий. В условиях возросшего интереса научного сообщества к молекулярно-генетическим методам, фундаментальные морфологические исследования проводятся все реже. Однако, актуализация морфологических методов на фоне бурного развития других видов исследований лежит в основе понимания большинства патологических процессов на молекулярном и клеточном уровнях организации.

Анализ ультраструктурных особенностей ЩЖ при ДТЗ представляет интерес, поскольку выявление механизмов альтерации и

развития интоксикации имеет перспективу для реализации целенаправленных терапевтических вмешательств. Исследование имеет прикладное значение в эндокринологии и патологической анатомии, позволяет глубже понять механизмы функционирования железы в условиях патологии, в том числе объясняет процессы аутоиммунизации и развития сосудистых изменений при ДТЗ, обосновывает новые подходы и точки приложения терапии.

Цель исследования – изучить ультраструктурные особенности щитовидной железы (ЩЖ) при диффузном токсическом зобе (ДТЗ) на материале пациентов контрольной группы и с тиреотоксикозом средней и тяжелой степени.

Материал и методы исследования

Место и время проведения исследования. Этапы получения, фиксации, пробоподготовки и анализа образцов проводили в Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» в период с сентября 2022 года по июнь 2025 года. Ультраструктурные исследования выполняли на базе междисциплинарного центра «Аналитическая микроскопия» Казанского федерального университета в апреле – августе 2024 года.

Характеристика объекта исследования. Все пациенты исследуемой выборки были женского пола и проживали на территории Республики Крым по 12 пациентов с ДТЗ и контрольной группы, средний возраст составлял $39,6 \pm 8,1$ года. В группе с ДТЗ среднее значение уровня антител к рТТГ равнялось $20,6 \pm 10,1$ мЕ/л. Критерии включения: тиреотоксикоз средней или тяжелой степени на фоне низкого уровня ТТГ, оперативное лечение. Критерии не включения: отсутствие показаний к оперативному лечению. Критерии исключения: отсутствие информированного добровольного согласия пациента.

Способ формирования выборки – сплошной.

Дизайн исследования: «случай – контроль». Исследование проведено на операционном материале ЩЖ. До оперативного вмешательства всем пациентам в течение полугода проводилась консервативная терапия тиреостатиками, которая оказалась неэффективной, в связи с чем, выполнено хирургическое лечение. В качестве образцов сравнения взяты фрагменты из визуально неповрежденного участка удаленной доли ЩЖ у пациентов, которым выполнялась гемитереоидэктомия по поводу фолликулярной опухоли.

Методы. Образцы для исследования получали во время оперативного вмешательства. Сразу после извлечения ЩЖ иссекали

фрагмент ткани объемом 2–3 мм³, помещали в 1,0% забуференный глутаровый альдегид (ГА) и передавали для пробоподготовки в лабораторию. Фиксация образцов включала два этапа. Сначала кусочки ткани фиксировали в 1,0% ГА (в который были помещены изначально) в течение 12 часов, затем перемещали в 2,5 % ГА на ночь. Далее выполняли дополнительную фиксацию тетраоксидом осмия для усиления контрастности. Фиксированные образцы обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, после чего заключали в эпоксидную смолу Epon 812 (Electron Microscopy Science). Полутонкие и ультратонкие срезы для обзорной и электронной микроскопии изготавливали на микротоме Leica UC7 (Германия). Полутонкие срезы окрашивали толлуидиновым синим. Ультратонкие срезы, размещенные на медных сеточках, подвергали двойному контрастированию: окрашивали 20 минут насыщенным водным раствором 1% уранилацетата и 5 минут – цитратом свинца. Окрашенные срезы исследовали методами световой и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) с получением серии микрофотографий и электронограмм. Исследование проводилось с использованием светового микроскопа Leica DM2000 (Германия) при увеличении в 400 – 1000 раз и электронного микроскопа Hitachi HT 7700 Exalens (Япония) при ускоряющем напряжении 100 кэВ (увеличение от 2000).

Обзорный гистологический анализ проводили на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, при патогистологическом исследовании материала пациентов.

Анализ ультраструктуры выполняли на серии электронограмм. Оценивали ультраструктуру тиреоидного эпителия в составе фолликулов и в участках пролиферации, а также сосудистого русла ЩЖ.

Статистический анализ. Статистический анализ не применяли, выполнили описательное исследование качественных изменений.

Этическая экспертиза. Исследования выполнены с согласованием комитета по этике ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского» (протокол № 4 от 12.04.2022 г), давшего положительное заключение, пациенты предоставили информированное согласие.

Результаты и их обсуждение

При гистологическом исследовании выявлены различия в структуре железы в норме и при ДТЗ (рис. 1а,б). ЩЖ из визуально неизмененных участков отличалась преимущественно макро- и нормофолликулярным строением с немногочисленными микрофолликулами. Фолликулярный эпителий представлен кубическими и уплощенными тироцитами. Коллоид обильный, светлый с очаговой

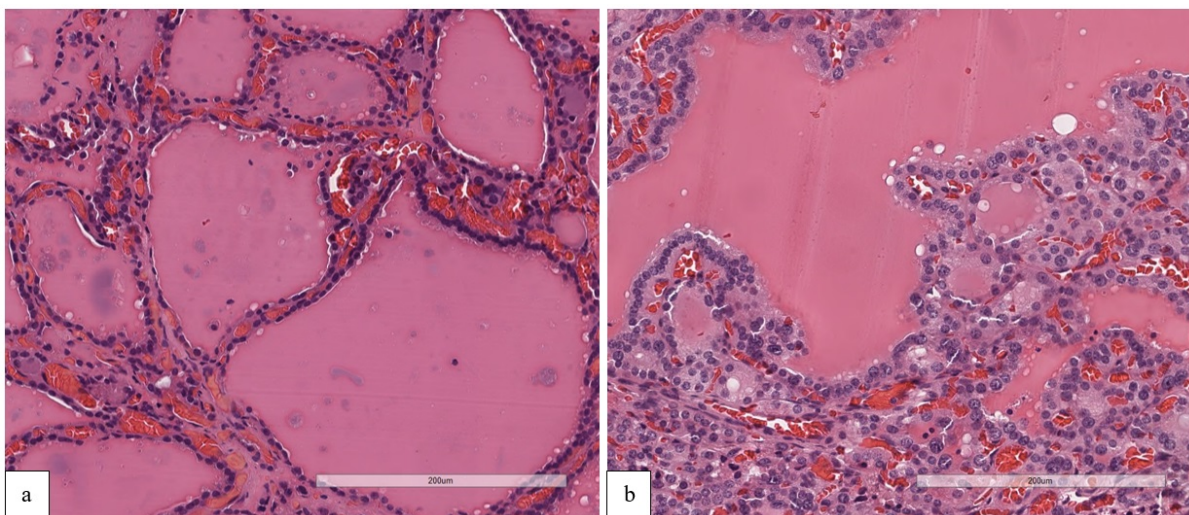


Рис. 1. Щитовидная железа человека. а – фрагмент из контрольных участков; б – фрагмент железы с ДТЗ. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 1. Human thyroid gland. a – fragment from control areas; b – fragment of a gland with DTG. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 400$.

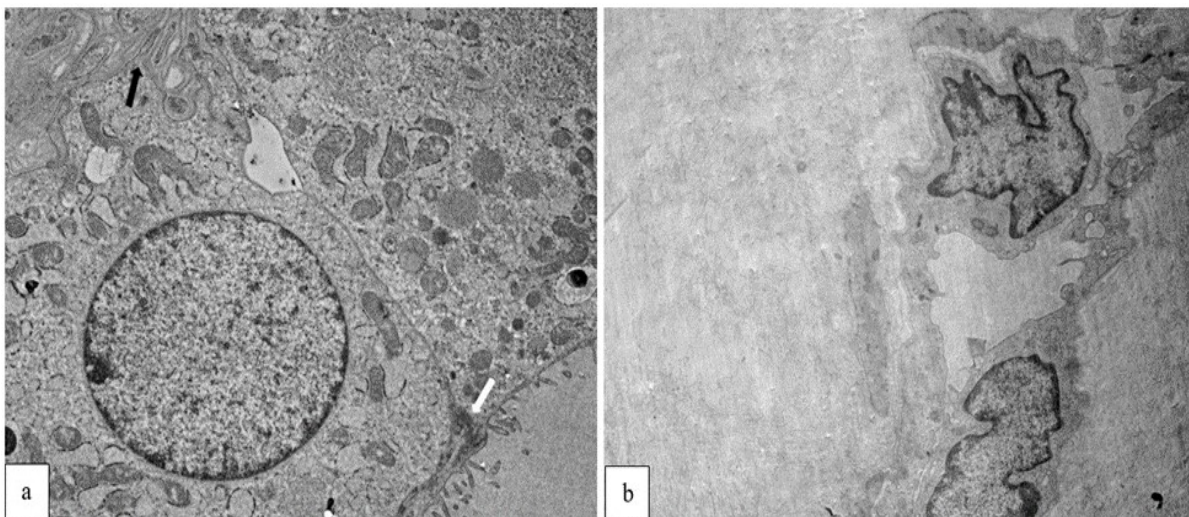


Рис. 2. Неизменный фрагмент щитовидной железы человека. а – фолликулярный эпителий, черной стрелкой отмечена базальная мембрана, белой стрелкой – замыкающий соединительнотканый контакт; б – капилляр в строме железы, эндотелиоциты с ядерными инвагинациями. Окрашивание уранилацетатом и цитратом свинца, $\times 5000$ (а), $\times 4000$ (б).

Fig. 2. An intact fragment of the thyroid gland of a human with diffuse toxic goiter. a – follicular epithelium, the black arrow indicates the basement membrane, the white arrow indicates the closing connective tissue; b – capillary in the stroma of the gland, endothelial cells with nuclear invaginations. Staining with uranyl acetate and lead citrate, $\times 5000$ (a), $\times 4000$ (b).

краевой резорбцией. Отмечался очаговый фиброз ткани.

При ДТЗ паренхима железы была преимущественно нормо- и макрофолликулярно строения, в некоторых образцах отмечалась кистозная трансформация фолликулов. Между крупными фолликулами диффузно обнаруживались микрофолликулярные структуры. Коллоид жидкий, с краевой вакуолизацией, местами субтотально или тотально резорбирован. Фолликулярный эпителий кубический и призматический, в ряде образцов с обильной цитоплазмой, увеличенными ядрами и просветленным хроматином. В ряде образцов отмечались фестончатость и пролифераты фолликулярных структур. Встречались папиллярные гиперпластические пролифераты

без признаков ядерных изменений и очаги пролиферации фолликулярного эпителия с формированием подушек Сандерсона. Характерными особенностями стромы при ДТЗ были разрастание соединительной ткани, расстройства кровообращения и очаговая лимфоидная инфильтрация с формированием немногочисленных лимфоидных агрегатов.

На ультраструктурном уровне тироциты в контрольных образцах характеризовались центрально или базально расположенными округлыми и округло-овальными ядрами с умеренным количеством пор и равномерно распределенным хроматином, ядрышки располагались центрально или парацентрально (рис. 2а). На апикальном полюсе тироцитов образовывались короткие микроворсинки для

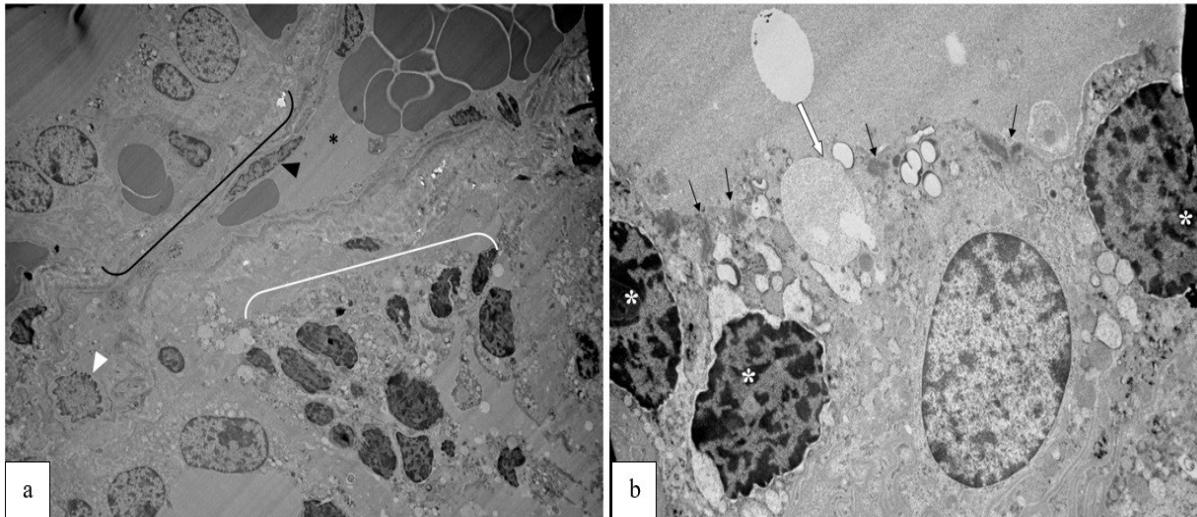


Рис. 3. Фрагменты щитовидной железы при ДТЗ, гетерогенный фолликулярный эпителий. а – слева (черная скобка) тироциты призматической формы с минимальными изменениями, справа (белая скобка) тироциты с электронноплотными ядрами и дистрофическими изменениями в цитоплазме; б – тироциты с выраженными изменениями отмечены звездочкой, плотные замыкающие контакты у апикальных полюсов эпителия расширены (черные стрелки), белой стрелкой отмечен процесс эндоцитоза коллоида, $\times 3000(a)$, $\times 5000(b)$.

Fig. 3. Thyroid gland fragments in DTG, heterogeneous follicular epithelium. a – on the left (black bracket) prismatic thyrocytes with minimal changes, on the right (white bracket) thyrocytes with electron-dense nuclei and dystrophic changes in the cytoplasm; b – thyrocytes with pronounced changes are marked with an asterisk, tight junctions at the apical poles of the epithelium are dilated (black arrows), the process of colloid endocytosis is marked with a white arrow, $\times 3000(a)$, $\times 5000(b)$.

захвата коллоида из полости фолликула. Количество органелл в цитоплазме тироцитов умеренное. Митохондрии имели сохранные кристы с очаговым просветлением матрикса. Гранулярная эндоплазматическая сеть (грЭПС) хорошо развита, цистерны с мелкозернистым содержимым, несколько расширены. Комплекс Гольджи (КГ) типичного строения, обычно обнаруживался вблизи ядра.

Замыкающие (плотные) латеральные межклеточные контакты были сохранены, у базального полюса отмечались локальные расширения типа «карманов». Базальная мембрана фолликулярного эпителия обладала выраженной складчатостью, что способствовало поддержанию обменных процессов между тиреоидным эпителием и кровеносными сосудами. Капилляры типичного строения (рис. 2b).

При ДТЗ обнаружены значительные ультраструктурные изменения в фолликулярном эпителии и строме ЩЖ. При этом, патологические изменения тироцитов были выражены в разной степени, как между изученными образцами, так и в пределах одного и того же образца (рис. 3a,b).

На ультраструктурном уровне обнаруживались два основных типа клеток. Тироциты первого типа были вытянуты в базально-апикальном направлении и обладали призматической формой, их округло-овальные ядра были гипертрофированы, имели ровные контуры ядерной мембраны, занимали базальное положение. Хроматин был крупнозернистым, местами – глыбчатым. Высококонденсиро-

ванные ядрышки окружены перинуклеоларным хроматином (рис. 4a).

Ядерные поры встречались в умеренном количестве, перинуклеарное пространство не расширено. Такие тироциты отличались сохранным составом органелл. В цитоплазме определялись несколько расширенные фрагменты цистерн грЭПС. Гладкая ЭПС и КГ были развиты слабо, имелись немногочисленные митохондрии с деструкцией крист и просветлением матрикса, а также лизосомы и свободные рибосомы. У апикальной части тироцитов обнаруживались скопления фагосом и везикул с коллоидом, секреторные гранулы. Микроворсинки длинные, с частичной десквамацией. Латеральные межклеточные контакты визуализировались нечетко. У апикальных мембран отмечались очаговые расширения, местами – деструкция замыкающих контактов с выходом элементов цитоплазмы в фолликулярную полость, где они подвергаются фагоцитозу макрофагами. Базальная мембрана складчатая, утолщена, у ее основания отмечалось обилие фенестрированных капилляров.

Значительная часть тиреоидного эпителия была представлена тироцитами кубической или призматической формы, с резко повышенной электронной плотностью ядер (гиперхромные) (рис. 4b). Ядерная мембрана образовывала многочисленные выросты и углубления, в некоторых ядрах регистрировались глубокие инвагинации. Количество хроматина было резко увеличено, отмечалась его глыбчатая конденсация, перинуклеарные

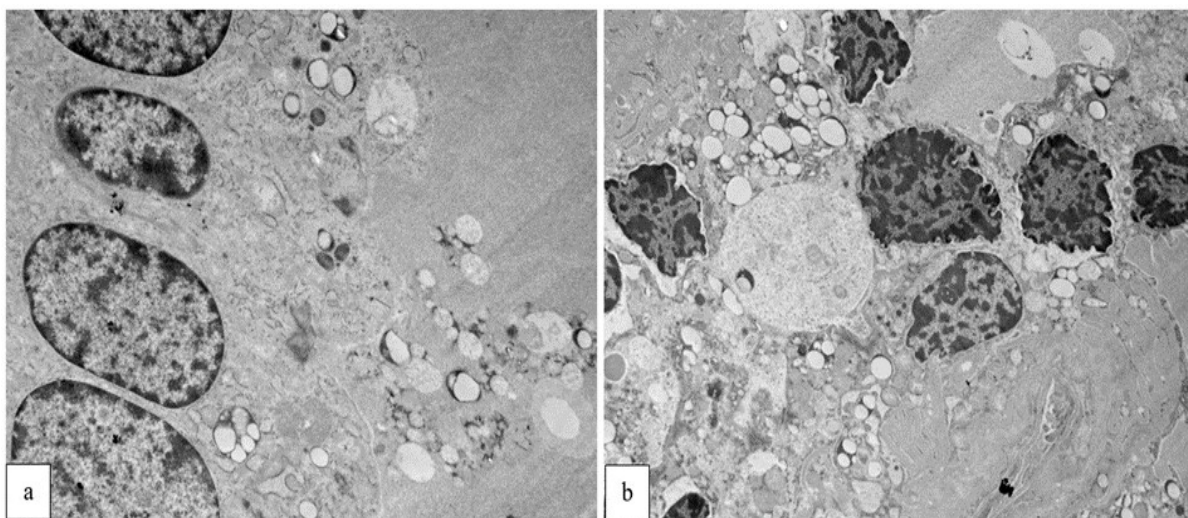


Рис. 4. Фрагменты гиперфункционирующего фолликулярного эпителия при ДТЗ. а – призматические тироциты; б – тироциты с неровными электронно-плотными ядрами и дистрофией в цитоплазме, $\times 4000$.

Fig. 4. Fragments of hyperfunctioning follicular epithelium in DTG. a – prismatic thyrocytes; b – thyrocytes with uneven electron-dense nuclei and dystrophy in the cytoplasm, $\times 4000$.

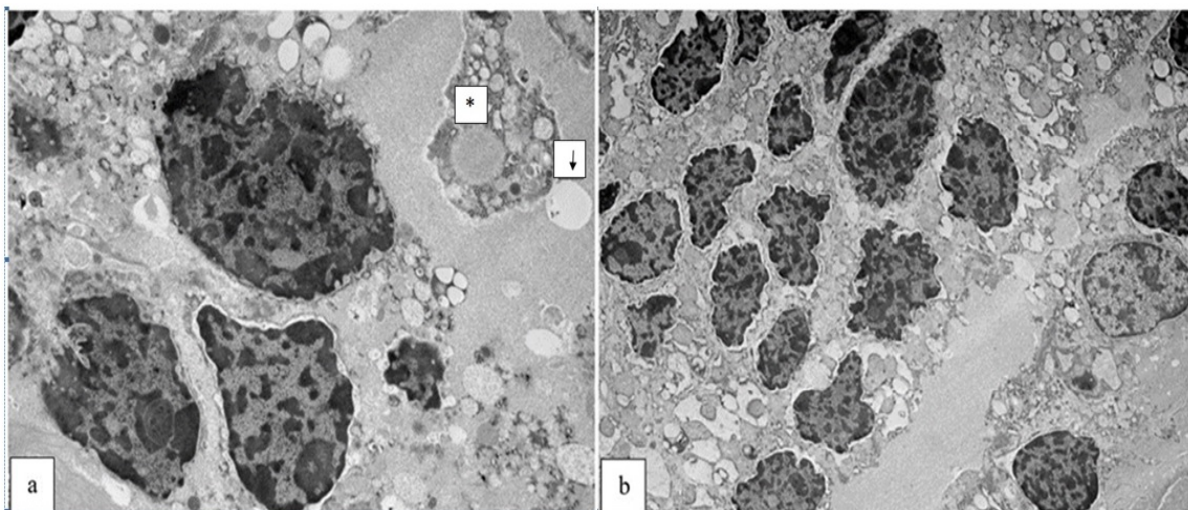


Рис. 5. Фрагменты щитовидной железы человека при ДТЗ. а – захват коллоида цитоплазматическим выростом – «псевдоподией» тироцита (* – захваченный коллоид внутри «псевдоподии», ↓ – резорбционный пузырек; б – пролиферирующий тиреоидный эпителий, $\times 5000$ (а), $\times 3000$ (б).

Fig. 5. Fragments of the human thyroid gland with DTG. a – colloid capture by the cytoplasmic outgrowth – the "pseudopodia" of the thyrocyte (* – captured colloid inside the "pseudopodia", ↓ – resorption bubble; b – proliferating thyroid epithelium, $\times 5000$ (a), $\times 3000$ (b).

пространства были значительно расширены. В цитоплазме отмечались выраженные дистрофические изменения. Практически весь объем цитоплазмы занимали везикулы, представленные фагосомами с реабсорбированным коллоидом и расширенными фрагментами цистерн грЭПС. Между фагосомами определялись единичные округлые митохондрии со слабой визуализацией крист ввиду их гомогенизации, присутствовали лизосомы и единичные микровезикулярные тельца. Также отмечалось расширение и разобщение плотных замыкающих контактов у апикальных мембран тироцитов с нарушением герметичности фолликула. Базальная мембрана была деформирована, утолщена, формировала глубокие складки, местами отмечалось ее разволокнение. Некоторые клетки демон-

стрировали признаки потери морфофункциональной полярности и аутолиза.

Одной из главных ультраструктурных особенностей фолликулярного эпителия при ДТЗ является формирование апикальной мембраной тироцитов цитоплазматических выростов – «псевдоподий» [10], которые, наряду с апикальными микроворсинками, служат дополнительным, более эффективным приспособлением тироцитов для захвата коллоидной субстанции (рис. 5а).

В ЩЖ интенсивно формировались микрофолликулы и отмечались участки пролиферации эпителия в виде скопления клеток без разделения их стромой (рис. 5б). Проллиферирующий эпителий имел более выраженные признаки синтетической активности, чем эпителий, формирующий фолликулы.

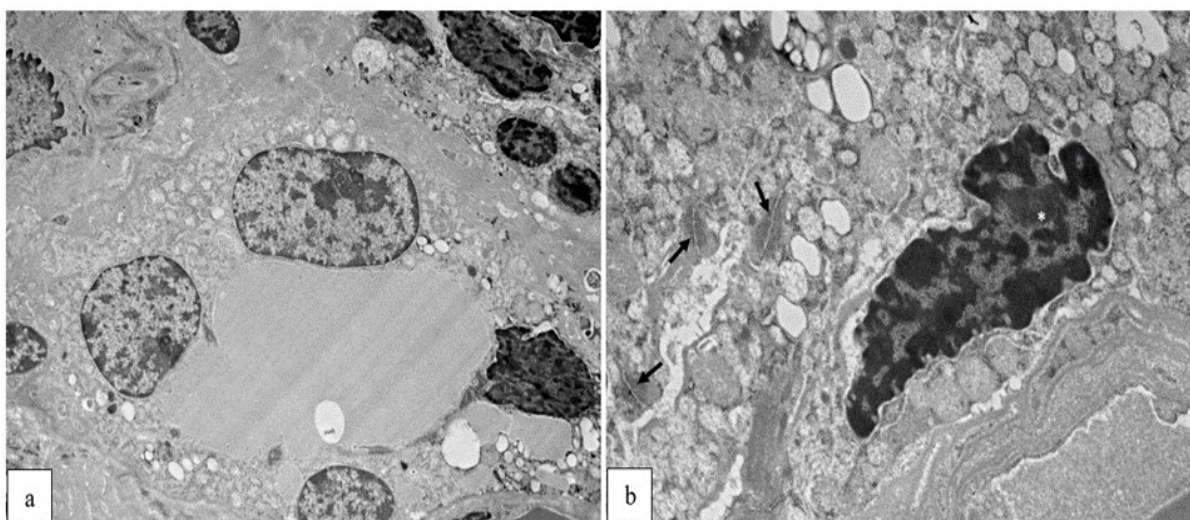


Рис. 6. Фрагменты щитовидной железы человека при ДТЗ. а – микрофолликул с дистрофически измененными тироцитами; б – участок деформированного фолликула, черными стрелками отмечены замыкающие соединительнотканые контакты, $\times 4000$ (а), $\times 5000$ (б).

Fig. 6. Fragments of the human thyroid gland with DTG. a - microfollicle with dystrophically altered thyrocytes. b - section of deformed follicle, black arrows indicate closing connective tissue contacts, $\times 4000$ (a), $\times 5000$ (b).

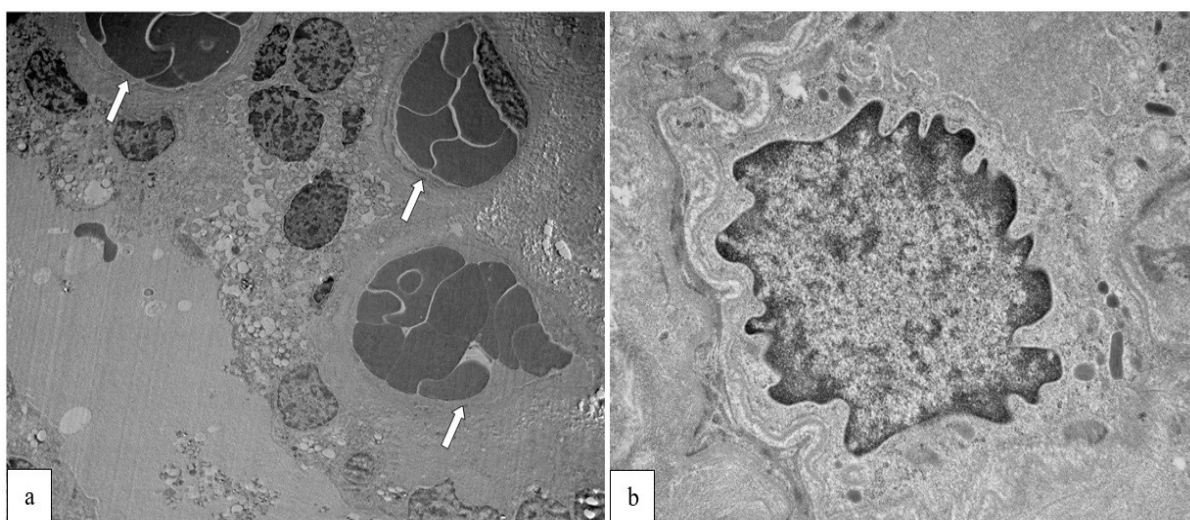


Рис. 7. Особенности мелких сосудов в щитовидной железе при ДТЗ. а – полнокровные капилляры у основания фолликула; б – эндотелиоцит в стенке капилляра, $\times 3000$ (а) и $\times 6000$ (б).

Fig. 7. Features of small vessels of thyroid gland in DTG. a – full-blooded capillaries at the base of the follicle; b – swollen endothelial cell in the capillary wall, $\times 3000$ (a) и $\times 6000$ (b).

Микрофолликулы характеризовались преимущественно умеренной ультраструктурной патологией с гипертрофией ядер и невыраженной конденсацией хроматина (рис. 6а).

В части таких микрофолликулов отмечалась выраженная дистрофия с очаговой деформацией микрофолликулярных структур, которую можно проследить по смещению замыкающих контактов (рис. 6б).

Строма ЩЖ при ДТЗ имела обильную васкуляризацию в межфолликулярных участках, сосуды при ДТЗ полнокровны, с выраженным стазом и сладжем эритроцитов (рис. 7а).

Сосудистое русло было представлено преимущественно фенестрированными капиллярами. Ядерная мембрана эндотелиоцитов образовывала многочисленные выпячивания (рис. 7б), в цитоплазме наблюдалось умеренное количество рибосом, единичные

лизосомы и митохондрии с гомогенизацией крист, единичные везикулы. У основания тироцитов отмечалось обилие мелких капилляров и истонченным эндотелием, что специфично для гиперфункционирующего эпителия. Отмечалась очаговая инфильтрация ЩЖ зрелыми лимфоцитами.

Таким образом, ключевые изменения при ДТЗ затрагивают синтетический аппарат тироцитов с усилением процессов синтеза в ответ на избыточную стимуляцию антителами [9]. Обнаружена гетерогенность распределения компонентов грЭПС от более или менее сохранной и функционирующей формы до полной деградации в некоторых клетках. Вероятно, дистрофические изменения тироцитов являются следствием чрезмерной активности эпителия и происходят на стыке усиления синтетических процессов и активации поглощения коллоидной субстанции с раство-

ренными в ней гормонами. Как известно, дигуанизация работы ферментов в клетке играет ключевую роль при развитии дистрофий. Так, при ДТЗ обнаруживаются антитела к тиреоидной пероксидазе, что позволяет предполагать дисфункцию ферментных систем [14].

Митохондрии чувствительны к повреждающим факторам [2], при ДТЗ интенсивные синтетические процессы нуждаются в энергетическом обеспечении. Прослеживается нарастание степени ультраструктурных изменений митохондрий от призматических тироцитов с ровными ядрами и минимальными изменениями хроматина к тироцитам с гиперхромными ядрами и дистрофическими нарушениями.

В основе диффузного увеличения ЩЖ при ДТЗ лежат гипертрофия и гиперплазия эпителия, которые активируются специфическими IgG антителами к рецепторам тиреотропного гормона [5]. По нашим наблюдениям, в гиперплазированных участках эпителий характеризуется более выраженными признаками синтетической активности, чем эпителий, формирующий выстилку фолликула, поскольку находится на стадии активной пролиферации.

Мы полагаем, что изменения в сосудистом звене ЩЖ являются ключевым механизмом, опосредующим токсическое воздействие тиреоидных гормонов на организм. Известно, что для ЩЖ в состоянии гиперфункции характерны повышенный кровоток и васкуляризация [6]. Обнаруженные структурные особенности базальных мембран и тесное расположение капилляров в межфолликулярном пространстве указывают на активность обменных процессов между эпителием и микрососудами. Истончение эндотелия увеличивает проницаемость сосудистой стенки, способствуя усилению данного эффекта. При этом, ультраструктура эндотелиальных клеток и форменных элементов крови в просвете сосудов свидетельствуют о дисфункции эндотелия.

Гетерогенность фолликулярного эпителия, отмеченная при анализе электронограмм, позволила проследить этапы морфологических изменений тироцитов при ДТЗ: от приспособительных изменений клетки для усиления поглощения коллоида в виде удлинения микроворсинок, формирования цитоплазматических выростов и изменения формы до активизации белкового синтеза с сопутствующим развитием гипертрофии, дегенерации и деструкции клеточных органелл. Такая разная морфология, очевидно, обусловлена различным функциональным состоянием отдельных тироцитов и их индивидуальным синтетическим потенциалом [1]. Обилие клеток с выраженными дистрофическими изменениями свидетельствует о продолжительности периода гиперфункции ЩЖ, который у

пациентов нашей выборки составил в среднем 6 месяцев.

Может возникнуть вопрос о влиянии консервативной терапии на результаты морфологических исследований. Согласно литературным данным, терапия тиреостатиками приводит к уменьшению объема ЩЖ и снижению уровня свободных гормонов Т₃ и Т₄, а применение β-блокаторов не оказывает влияния на структуру ЩЖ [3]. Доказано, что основным механизмом действия антигипертиреоидных препаратов является снижение передачи сигналов между тироцитами и клетками иммунной системы [13, 8]. Ввиду отсутствия ответа на терапию у пациентов нашей выборки, можно полагать, что эффекты тиреостатиков были минимальны. Обнаруженные признаки повышенной синтетической активности тироцитов в совокупности с лабораторными и клиническими данными свидетельствуют о продолжительном периоде гиперфункции. Однако оценить реальные эффекты тиреостатиков на материале ЩЖ человека крайне затруднительно, поскольку их прием всегда предшествует хирургическому лечению ДТЗ.

На электронограммах не удалось оценить морфологию лимфоидных агрегатов ввиду их отсутствия в полученных фрагментах ткани, обнаружены лишь единичные зрелые лимфоциты, однако комплексное исследование иммунологических аспектов с анализом изменений клеток иммунной системы при ДТЗ остается актуальным.

Заключение

В результате проведенного анализа установлен ряд основных ультраструктурных изменений, характерных для диффузного токсического зоба и описаны механизмы их развития. Диффузный токсический зоб сопровождается усилением процессов синтеза белка в тироцитах вследствие гиперстимуляции антителами к рецептору тиреотропного гормона. Ультраструктурная патология синтетического аппарата тесно связана с энергетическим истощением тироцитов ввиду активной работы митохондрий с их последовательной деструкцией. Специфическим ультраструктурным признаком гиперфункции фолликулярного эпителия является триада морфологических изменений, служащих для оптимизации захвата коллоида: образование апикальных цитоплазматических «псевдоподий», удлинение апикальных микроворсинок и увеличение высоты клеток. Ультраструктурная гетерогенность тиреоидного эпителия свидетельствует о разном синтетическом и энергетическом потенциале тироцитов как между фолликулами, так и в пределах одного и того же фолликула. Усиление интенсивности обменных процессов между тироцитами и кровотоком, приводящее к реализации токсического

эффекта гормонов при ДТЗ, обеспечивается изменением структуры базальной мембраны тироцитов, повышением проницаемости эндотелия, а также формированием мелких фенестрированных капилляров в пара- и межфолликулярном пространстве. Таким образом, компоненты сосудистого русла представляют собой перспективную мишень для регуляции токсических эффектов тиреоидных гормонов, наряду с антигипертиреоидной терапией.

Результаты исследований могут быть интегрированы в учебный процесс для подготовки врачей и исследователей. Полученные данные могут служить основой для дальнейших разработок в области эндокринологии, морфологии, иммунологии.

Список источников / References

1. Боташева В.С., Лавриненко А.А., Байрамкулова А.Х. Морфологические параметры оценки функционального состояния щитовидной железы при диффузном токсическом зобе. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2021;1:21-24. Botasheva VS, Lavrinenko AA, Bairamkulova AKh. Morfologicheskie parametry otsenki funktsional'nogo sostoyaniya shchitovidnoi zhelezy pri difuznom toksicheskom zobe [Morphological parameters for assessing the functional state of the thyroid gland in diffuse toxic goiter]. *Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2021;1:21-24 (In Russ.).
2. Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I. *Архив патологии*. 2021;83(2):52-61. Prikhodko VA, Selizarova NO, Okovityi SV. Molekulyarnye mekhanizmy razvitiya gipoksii i adaptatsii k nei. Chast' I [Molecular mechanisms for hypoxia development and adaptation to it. Part I]. *Arkhiv patologii*. 2021;83(2):52-61. (In Russ.).
3. Рахматуллин Р.Ф., Мельникова Л.В., Рахматуллин А.Ф., Щукин Ю.В. Влияние тирозола, бисопролола и соталола на структуру и функцию щитовидной железы, липиды крови при сочетании субклинического тиреотоксикоза с фибрилляцией предсердий. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2018;1(45):101-114. Rakhmatullov RF, Mel'nikova LV, Rakhmatullov AF, Shchukin YuV. Vliyanie tirozola, bisoprolola i sotalola na strukturu i funktsiyu shchitovidnoi zhelezy, lipidy krovi pri sochetanii subklinicheskogo tireotoksikoza s fibrillyatsiei predserdii [The effect of tyrosol, bisoprolol and sotalol on the structure and function of the thyroid gland, blood lipids in a combination of subclinical thyrotoxicosis with atrial fibrillation]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Meditsinskie nauki*. 2018;1(45):101-114. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2018-1-11.
4. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению тиреотоксикоза при болезни Грейвса 2018 года. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2020;16(1):4-20. Fadeev VV. Po materialam klinicheskikh rekomendatsii Evropeiskoi tireoidnoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu tireotoksikoza pri bolezni Greivsa 2018 goda [Review of European thyroid association guideline (2018) for the management of Graves' hyperthyroidism]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2020;16(1):4-20. (In Russ.).
5. Эгамбердиев А.А., Жуманов У.У. Диффузный токсический зоб (обзор литературы). *Достижения науки и образования*. 2020;16(70). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diffuznyy-toksicheskiy-zob-obzor-literatury> (дата обращения: 27.05.2025). Egamberdiev AA, Zhumanov UU Diffuznyi toksicheskiy zob (obzor literatury). *Dostizheniya nauki i obrazovaniya* [Diffuse toxic goiter (literature review)]. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/diffuznyy-toksicheskiy-zob-obzor-literatury> (accessed: 27.05.2025) (In Russ.).
6. Abbasalizad Farhangi M, Tajmiri S. The correlation between inflammatory and metabolic parameters with thyroid function in patients with hashimoto's thyroiditis: the potential role of interleukin 23 (IL-23) and vascular endothelial growth factor (VEGF) - 1. *Acta Endocrinol*. 2018;14(2):163-168. doi: 10.4183/aeb.2018.163.
7. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan;34(1):101388. doi: 10.1016/j.beem.2020.101388.
8. Liu K, Fu Y, Li T, Liu S, Chen D, Zhao C, et al. Clinical efficacy of thyroid-stimulating immunoglobulin detection for diagnosing Graves' disease and predictors of responsiveness to methimazole. *Clin Biochem*. 2021 Nov;97:34-40. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2021.07.014.
9. ilva de Morais N, Angell TE, Ahmadi S, Alexander EK, Dos Santos Teixeira PF, Marqusee E. Performance of Thyroid-Stimulating Immunoglobulin Bioassay and Thyrotropin-Binding Inhibitory Immunoglobulin Assay for the Diagnosis of Graves' Disease in Patients With Active Thyrotoxicosis. *Endocr Pract*. 2022 May;28(5):502-508. doi: 10.1016/j.eprac.2022.01.007.
10. Nishino M. Thyroid pathology: Controversies and best practices. *Semin Diagn Pathol*. 2020;37(5):211-212. doi: 10.1053/j.semmp.2020.07.004.
11. Pokhrel B, Bhusal K. Graves Disease. 2023 Jun 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
12. Struja T, Fehlberg H, Kutz A, Guebelin L, Degen C, Mueller B, Schuetz P. Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2017 Jan;176(1):87-97. doi: 10.1530/EJE-16-0725.
13. Trzos S, Link-Lenczowski P, Sokolowski G, Pocheć E. Changes of IgG N-Glycosylation in Thyroid Autoimmunity: The Modulatory Effect of Methimazole in Graves' Disease and the Association With the Severity of Inflammation in Hashimoto's Thyroiditis. *Front Immunol*. 2022 Mar 15;13:841710. doi: 10.3389/fimmu.2022.841710.

14. Zhang QY, Liu W, Li L, Du WH, Zuo CL, Ye XP, et al. Genetic Study in a Large Cohort Supported Different Pathogenesis of Graves' Disease and

Hashimoto's Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jul 1;105(7):dga170. doi: 10.1210/clinem/dga170.

Информация об авторах

Асанова Эльвина Рефатовна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского; Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; elyabiolog@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0001-0409-3297>

✉Зяблицкая Евгения Юрьевна – д-р. мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник; Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского; Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; пр-т. Вернадского, 4, Симферополь, 295007, Россия; evgu79@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

Information about the authors

El'vina R. Asanova – Junior Researcher, Central Research Laboratory, Order of the Red Banner of Labour, S.I. Georgievsky Medical Institute; V.I. Vernadsky Crimean Federal University; elyabiolog@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0001-0409-3297>

✉Evgeniya Yu. Zyablitskaya – Doct. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Leading Researcher; Central Research Laboratory, Order of the Red Banner of Labour, S.I. Georgievsky Medical Institute; V.I. Vernadsky Crimean Federal University; prospekt Vernadskogo, 4, Simferopol, 295007, Russia; evgu79@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

Статья поступила в редакцию 1.09.2025; одобрена после рецензирования 31.01.2026; принята к публикации 30.03.2026.
Submitted 1.09.2025; Revised 31.01.2026; Accepted 30.03.2026.
