

На правах рукописи

Рассолов Владимир Николаевич

**МОРФОЛОГИЯ ИНТАКТНОЙ И ГИПЕРТРОФИРОВАННОЙ
ЯЗЫЧНОЙ МИНДАЛИНЫ ЧЕЛОВЕКА**

14.03.01 – Анатомия человека

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Уфа 2020

Работа выполнена в Частном учреждении образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз».

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Марков Игорь Иванович

Официальные оппоненты:

Мшак Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой анатомии человека имени академика Ю.И. Бородина.

Гармаева Дарима Кышектовна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной и патологической анатомии, оперативной хирургии с топографической анатомией и судебной медициной.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (https://bashgmu.ru/science_and_innovation/dissertatsionnyy-sovet/dissertatsii/) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор **Федоров Сергей Владимирович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Язычная миндалина, входящая в состав лимфоэпителиального глоточного кольца Вальдейера – Пирогова, несмотря на имеющуюся достаточно полную информацию о структурной организации небных и глоточной миндалин, остается практически не изученной [Сапин М.Р., Никитюк Д.Б., 2000; Накатис Я.А. и др., 2012; Samutsakorn P. et al., 2018]. Это связано с ее топографическими и морфологическими особенностями, а также с относительной трудностью осмотра (высокий глоточный рефлекс) и отсутствием определенного алгоритма обследования пациентов [Lin Ch., 2016; Patel N.A. et al., 2018; Белецкий А.А., 2014; Hwang M.S. et al., 2015]. Сформировалось новое научное направление в стоматологии – лингвалогия [Ямашев И.Г., Шарапова И.А., 2010]. Что же касается язычной миндалины, то большая часть публикаций, посвященных ее морфологии, носит описательный и противоречивый характер [Цепинский А.И., 1950; Алексеев О.Н., 1990; Чилингарида С.Н., 1991; Friedman M., Josph N.J., 2015]. Между тем, почти у 25 % пациентов с клиническими симптомами фарингитов выявляется гипертрофия язычной миндалины [Лайзерман М.Г., Гришунина О.Е., 2014; Puar N.M., 1986], требующая хирургической коррекции, а у пациентов с полной вторичной адентией она сочетается с макроглоссией [Costellor., 2017; Deng Y.Q., Wang L., 2017]. Ситуация осложняется тем, что хирургическое вмешательство на язычной миндалине считается малоперспективным и нежелательным из-за опасности кровотечения и ее труднодоступности [Лайзерман М.Г., 2005; Vock J.M., Trask D.K., 2008]. Гипертрофия язычной миндалины все чаще признается довольно частой причиной синдрома обструктивного апноэ во сне у детей [Dundar A., Sahan M., 1996; Fridman N.R., Prager J.D., 2016] и у взрослых пациентов [Куликов А.Н., Кучмин А.А., 2015; Tang J.A., Fridman M., 2018]. Таким образом, интерес к лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, повышается и как к периферическим органам иммунной системы, так и как к частым локальным очагам инфекции [Крюков А.И., Кунельская В.Я., 2011; Насибуллин Б.А., Андреев А.В., 2014; Diouf J.S., Ngom P.J. et al., 2015; Frati F., Masieri S. Et al., 2017]. Вопрос: «миндалины – источник инфекции или иммунитета?» [Гюл-

линг Э.В., Мельников О.Ф., 1976] – остается и сейчас чрезвычайно актуальным, поскольку их воспалительные заболевания занимают одно из ведущих мест среди заболеваний ЛОР-органов.

Степень разработанности темы исследования

В немногочисленных публикациях, посвященных морфологии язычной миндалины существует много спорных и нерешенных вопросов. Так, нет единого мнения о времени закладки язычной миндалины и сроках формирования ее структурных компонентов в пренатальном онтогенезе. Отсутствуют данные о динамике ее морфологической трансформации в процессе возрастной инволюции. Нет данных о цитологическом составе лимфоидной ткани язычной миндалины, как в процессе ее формирования, так и в процессе ее возрастной инволюции. Не выяснена роль слюнных желез корня языка в дренаже крипт язычной миндалины. Нет достоверной информации о структурной организации микрососудистого русла как интактной язычной миндалины, так и о трансформации и ремоделировании микрососудов при ее тонзиллярной гипертрофии.

Цель исследования: представить морфофункциональные данные о трансформации структурных элементов язычной миндалины человека в пре- и постанатальном периодах онтогенеза и при ее тонзиллярной гипертрофии.

Задачи исследования:

1. Установить время закладки лимфоидной ткани в корне языка и сроки формирования структурных элементов язычной миндалины в пренатальном и перинатальном периодах онтогенеза.

2. Выявить соотношение паренхиматозных и стромальных элементов в Т- и В-клеточных зонах язычной миндалины в постанатальном периоде онтогенеза.

3. Получить данные о динамике различных популяций лимфоидных клеток язычной миндалины в период ее формирования и период ее возрастной инволюции.

4. Провести оценку содержимого крипт гипертрофированных миндалин у пациентов различных возрастных групп до и после редукции или резекции лимфоидной ткани.

5. Проанализировать результаты гистологического исследования интраоперационного биопсийного материала лимфоидной ткани гипертрофированных язычных миндалин.

Научная новизна исследования:

1. Впервые доказано, что язычная миндалина человека достигает дефинитивного статуса у плодов 18-й недели развития, как комплекс криптолимфоносов с зонами лимфоэпителиального симбиоза.

2. Впервые установлено, что увеличение массы лимфоидной ткани в язычной миндалине у плодов до 25-ти недель развития происходит без участия посткапиллярных венул с высоким эндотелием.

3. Впервые получены данные об отсутствии пролиферативной активности лимфоцитов в светлых зонах герминативных центров язычной миндалины в пре- и постнатальных периодах онтогенеза.

4. Впервые доказано, что оригинальная сосудистая конструкция лимфоидных узелков язычной миндалины, сформированная у плодов 25-й недели развития, обеспечивает локальную эффективную эмиграцию лимфоцитов из просвета посткапиллярных венул с высоким эндотелием в светлые зоны герминативных центров и способствует увеличению в них массы лимфоидной ткани.

5. Впервые получены морфофункциональные данные о роли лимфатического русла язычной миндалины в рециркуляции лимфоцитов. В герминативных центрах локализованы приносящие, а в области короны – выносящие лимфатические микрососуды.

6. Впервые установлено, что возрастная инволюция язычной миндалины происходит на основе ремоделирования ее микрососудистого русла ишемической природы и сопровождается апоптозом, цитомерогенезом и прогрессирующим нарастанием массы соединительной ткани.

7. Впервые получены морфологические и клинические доказательства роли гипертрофированной миндалины в этиологии и патогенезе ронхопатии и синдрома обструктивного апноэ во сне.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные данные дают возможность достоверно оценить динамику формирования структурных элементов язычной миндалины в пренатальном периоде онтогенеза и их возрастную инволюцию в постнатальном периоде онтогенеза. Гипертрофированная язычная миндалина может быть потенциальной причиной ринхопатии и синдрома обструктивного апноэ во сне. Признание этой причины чрезвычайно важно, поскольку она легко устраняется или радиочастотной редукцией, или резекцией язычной миндалины. В качестве прогностических критериев эффективности лечения тонзиллярной гипертрофии язычной миндалины рекомендуется использовать цитологическое и морфологическое исследование отделяемого ее крипт. Для получения отделяемого крипт используется «Ложка для отмывания крипт язычной миндалины». Эта авторская технология, защищенная патентом РФ, используется и для консервативного лечения пациентов с язычной тонзиллярной гипертрофией.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования был комплексный подход в изучении закладки, формирования и возрастной инволюции язычной миндалины человека. В качестве объектов исследования использован аутопсийный и интраоперационный биопсийный материал эмбрионов, плодов и людей различных возрастных групп. В суправитальных условиях изучена язычная миндалина *Bos taurus* L.

Методы исследования: морфологические, иммуногистохимические, цитологические, биоструктурные, электронномикроскопические и статистические.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Структурно-функциональные единицы язычной миндалины – криптолимфоциты, завершают свое формирование у плодов 18-ти недель развития.
2. Масса лимфоидной ткани в язычной миндалине увеличивается до 11–12 лет при отсутствии пролиферативной активности ее лимфоидных элементов.

3. Возрастная инволюция язычной миндалины происходит на фоне ишемического ремоделирования ее микрососудистого русла.

4. Гипертрофия язычной миндалины – результат компенсаторной реакции на тонзилэктомию и аденоидэктомию или следствие длительно протекающего воспалительного процесса.

5. Использование прогностических критериев повышает эффективность консервативного и оперативного лечения тонзиллярной гипертрофии язычной миндалины.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов выполненного диссертационного исследования подтверждается корректным использованием методов вариационной статистики и лицензионного прикладного программного обеспечения. Достоверность научных положений и выводов исследования базируется на достаточных по своему объему и количеству аутопсийного и интраоперационного материала и на использовании современных информационных, взаимодополняющих методов исследования.

Апробация работы

Результаты работы доложены и обсуждены на заседаниях кафедры морфологии и патологии Медицинского университета «Реавиз» (г. Самара, 2015, 2016, 2018 гг.), на заседании Самарского областного отделения НМОАГЭ (г. Самара, 2017 г.), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии» (г. Уфа, 2015 г.), на 19-м международном выставочном форуме «Дентал – ЕХРО» (г. Самара, 2016 г.), на заседаниях кафедры клинической медицины Медицинского университета «Реавиз» (г. Самара, 2014, 2016, 2017 гг.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре морфологии и патологии, на кафедре клинической медицины Медицинского уни-

верситета «Реавиз». Практические результаты исследования и Патент РФ «Ложка для отмыывания крипт язычной миндалины» используют в лечебной работе многопрофильной клиники Медицинского университета «Реавиз».

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн диссертационного исследования, определена его цель и сформулированы задачи, проведена литературная и патентная проработка темы. Автором самостоятельно проведен забор аутопсийного и биопсийного материала, выполнены и проанализированы результаты его гистологического, иммуногистохимического и электронномикроскопического исследования. Автором самостоятельно проведен набор пациентов с клиническими симптомами гипертрофии язычной миндалины, выполнены диагностические исследования (цитологические и биоструктурные отделяемого крипт), проведено и консервативное ($n = 95$) и оперативное ($n = 38$) лечение. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведена их статистическая обработка и анализ результатов. Отдельные фрагменты работы выполнены совместно с сотрудниками Медицинского университета «Реавиз», а их результаты отражены в совместных публикациях.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано четыре печатные работы в изданиях, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Получен один патент РФ на полезную модель.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 176 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 10 таблицами, 102 микрофотографиями и 16 электроннограммами. Список литературы включает в себя 285 публикаций, из них 182 отечественных и 103 зарубежных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал исследования

Исследован аутопсийный материал языков людей ($n = 59$) различного возраста: 1) эмбрионов ($n = 7$) 6–9 недель гестации; 2) плодов ($n = 9$) 18–25 недель гестации; 3) новорожденные ($n = 8$); 4) зрелого возраста ($n = 7$); 5) пожилого ($n = 11$) и 6) старческого ($n = 17$) возрастов. Эмбрионы и плоды получены от практически здоровых женщин, после медицинских аборт, проведенных по показаниям. Аутопсийный материал получен из патологоанатомических отделений больниц г. Самары и г. Тольятти с соблюдением требований ФЗ РФ № 8-ФЗ от 12.01.1996 г. (ред. от 03.07.2016 г., с изменениями от 19.12.2016 г.).

Проведена оценка содержимого крипт гипертрофированной язычной миндалины у 137 пациентов различных возрастных групп, находившихся на лечении в ЛОР-отделении в городской больнице № 4 г. Тольятти (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрастным группам

Возрастной период	Средний возраст (лет)	Размах (лет) (min–max)	Количество наблюдений
Подростковый	14 ± 2	13–16	39
Юношеский	18 ± 3	17–21	31
1-й зрелый	25 ± 7	22–35	27
2-й зрелый	52 ± 7	36–60	19
Пожилой	67 ± 9	60–80	21
Всего	–	–	137

Для получения содержимого крипт язычной миндалины использовалась «Ложка для отмывания крипт язычной миндалины» [Рассолов В.Н., Тарасова Н.В. и др., 2011]. Она применялась также и для консервативного лечения 95 пациентов с язычной тонзиллярной гипертрофией (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов с язычной тонзиллярной гипертрофией

Возрастной период	Средний возраст (лет)	Размах (лет) (min–max)	Количество наблюдений
Подростковый	15 ± 1	13–16	21
Юношеский	19 ± 2	17–21	29
1-й зрелый	27 ± 5	22–35	27
2-й зрелый	51 ± 9	36–60	9
Пожилой	68 ± 7	60–80	9
Всего	–	–	95

Пациентам (n = 38) с клиническими проявлениями язычной тонзиллярной гипертрофией (в том числе с ронхопатией, синдромом обструктивного апноэ во сне) после всестороннего клинического обследования, проведения мезо- и гипофарингоскопии и магниторезонансной томографии гортаноглотки (n = 18) выполнена редукция язычной миндалины (n = 29) и резекция ее лимфоидной ткани (n = 9).

В суправитальных условиях исследованы языки (n = 59) *Bos taurus L.*, удаленные тотчас после забоя. Возраст животных: до 12 месяцев (n = 3), до 19 месяцев (n = 5), до 20 месяцев (n = 30), до 30 месяцев (n = 21). Кровеносное русло исследуемых образцов – инъецировалось через язычные артерии 0,25 % раствором азотного серебра. Затем языки разрезались на полосы шириной 5,0 мм в направлении от слепого отверстия к кончику языка или по направлению к корню.

Методы исследования

Общие гистологические методы. Окраска серийных парафиновых срезов толщиной 5,0–7,0 мкм гематоксилином и эозином, азури II-эозином, парарозанилином и толуидиновым синим, по Ван Гизону. Гистологические препараты готовились на оборудовании фирмы Leica (Германия) и изучались под микроскопом Leica – 1000 с цифровой видеокамерой. Для выявления микрососудистого русла язычной миндалины применялись импрегнация по Ранвье и универсальный метод импрегнации (Марков И.И. и др., 2016).

Электронная микроскопия образцов тканей язычных миндалин *Bos taurus L.* (n = 59) и образцов интраоперационного материала прооперированных пациентов (n = 38) проводилась по стандартной методике.

Определение активности лимфоидной ткани язычной миндалины.

Индекс митотической активности.

На гистологических срезах лимфоидной ткани язычной миндалины *Bos taurus L.* и аутопсийного материала выделялись 3–6 герминативных центров в лимфоидных узелках, в которых подсчитывались иммуноциты с фигурами митоза. Индекс митотической активности в лимфоидной ткани представляет собой отношение числа митозов к числу лимфоидных узелков.

$$I_{\text{митотический}} = N_{\text{митозов}} : N_{\text{лимфоидных узелков}}$$

Индекс миграционной активности. Он определялся путем деления суммарного числа лимфоцитов, находящихся в просвете посткапиллярных венул с высоким эндотелием (ПКВ) и числа адгезированных к их стенке лимфоцитов, на число венул на срезе гистологического препарата.

$$I_{\text{миг}} = [(N_1 + N_2) : N_3],$$

где N_1 – лимфоциты, находящиеся в просвете ПКВ; N_2 – лимфоциты, адгезированные к стенке ПКВ; N_3 – общее число ПКВ на срезе препарата.

Оценка иммуно-гистохимических параметров интраоперационного биопсийного материала.

Для определения топографии, клеточной плотности и участия в иммунных реакциях CD 68⁺ и CD 35⁺, CD3⁺, CD5⁺, CD21⁺, CD23⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD8⁺-клеток, использовались моноклональные антитела и система визуализации результатов (фирма «Дако»). Степень гиперплазии лимфоидной ткани оценивалась с помощью маркера пролиферативной активности белка Ki-67. Для его фенотипирования использовались мышинные моноклональные антитела (фирма «Vision Bio System Vovocastra», Великобритания), а для выявления – непрямой иммунопероксидазный иммуногистохимический метод.

Для выявления в лимфоидной ткани клеток, находящихся в состоянии апоптоза, использовался TUNEL-метод.

Клетки в состоянии апоптоза подсчитывались с помощью телевизионного анализатора изображений на базе компьютера Pentium 500 и морфометрической программы Image Pro (Medical Kibernetics, США).

Прогностические критерии эффективности лечения язычной тонзиллярной гиперплазии.

Отделяемое крипт язычной миндалины, полученное у 38 пациентов с помощью «Ложки для отмывания крипт язычной миндалины и ее вакуум-массажа», изучено методом новой диагностической технологии – методом клиновидной дегидратации биологических жидкостей [Шебакин В.Н., Шатохина С.Н., 2001]. Отделяемое крипт изучалось у пациентов до и после операции: редукции язычной миндалины и резекции ее лимфоидной ткани. Фазовый переход биологической жидкости из жидкого состояния в твердое организует определенный структурный статический порядок более высокого уровня, позво-

ляющий получить качественно новую информацию о состоянии изучаемой ткани. Так выделены маркеры гипоксии (трещины типа жгута), маркеры воспаления (языки Арнольда), маркеры интоксикации (линии Валнера).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с определением средних показателей (M) и средней стандартной ошибки ($\pm m$), а также с учетом групповых различий исследуемых показателей. Результаты представлялись в виде средней арифметической величины ее ошибки ($M \pm m$). Показатель (t) существенного различия определялся по формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}.$$

Вероятность случайного различия (p) определялась по таблице распределений Стьюдента. Различия оценивались как достоверные при $p < 0,05$. При наличии достоверного различия признака вычислялась его информативность по формуле:

$$Q = 10 \cdot \lg \frac{P_1}{P_2} \cdot 0,5(P_1 - P_2),$$

где P_1 и P_2 – относительные частоты признака в сравнительных выборках (в долях единицы); Q – информативность, бит. Признаки с величиной информации менее 0,1 бит не учитывались. Расчет информативности проводился только при наличии статистически достоверных различий между частотами сравниваемых признаков.

Коэффициент вариации (C) вычислялся по формуле:

$$C = \frac{\tau}{M} \cdot 100\%.$$

Средняя ошибка различия (m) вычислялась по формуле:

$$m = \pm \sqrt{\frac{\sum D_2}{(n-1)n}},$$

где n – число вариантов.

Полученные обработанные результаты методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ STATISTICH 70 (StatSoft – Russia, 1999) Microsoft Excell.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени остается много спорных и нерешенных вопросов, касающихся морфологии и иммунологии не только язычной, но и всех остальных миндалин лимфоэпителиального кольца Вальдейера – Пирогова. Язычная миндалина оказалась наименее изученной в иммунно-морфологическом отношении, чем миндалины небные и глоточная. Из всего массива отечественных публикаций о лимфоэпителиальном кольце, публикации в названиях которых есть ключевые слова «язычная миндалина» составляют не более 17 %. Часть информации о язычной миндалине содержится в публикациях о лимфоэпителиальном кольце и о иммунных структурах слизистых оболочек. Однако, они носят описательный характер и базируются, в основном, на результатах интраоперационных биопсий. Количество же публикаций в англоязычной литературе, в названиях которых есть ключевые слова: «lingual tonsillectomy», «lingual tonsil», «lingual hypertrophy», «lingual tonsillitis», «lingual tonsil hyperplasia» более, чем в 3 раза превышает количество публикаций на эту тему в отечественной литературе. Полученные в работе данные свидетельствуют о том, что структурная организация интактной язычной миндалины значительно отличается от таковой других миндалин глоточного кольца Вальдейера – Пирогова. Закладка ее начинается довольно рано, на 5-й неделе эмбриогенеза, одновременно с закладкой язычных бугорков и плакоды. Эти данные соответствуют данным М.М. Паршина (1967), но находятся в противоречии с данным О.Н. Алексеева (1990). Это значительные расхождения, как во времени закладки язычной миндалины, так и во времени формирования крипт. К 18–25 неделям пренатального онтогенеза язык уже представляет собой дефинитивный орган с полностью сформированной язычной миндалиной, имеющей макроскопически видимые образования – лимфоидные узелки.

У новорожденных в корне языка пространство между лимфоидными узелками занято лимфоцитарным инфильтратом. Это периузелковая зона. Каждый узелок, расположенный в собственной пластинке слизистой оболочки, имеет соединительно-тканную капсулу и лимфоидную паренхиму. Распределение же узелковой и диффузной лимфоидной ткани в язычной миндалине крайне

неравномерно. В свою очередь, и лимфоидные узелки группируются вблизи крипт так же неравномерно. И в лимфоидных узелках, и в диффузной лимфоидной ткани, и в кристалльном эпителии в пренатальном онтогенезе определяются СД 68⁺-клетки. В лимфоидных узелках тестируются и СД 35⁺-клетки с незначительно выраженной интенсивностью ДАВ-реакции, но отсутствует маркер клеточной пролиферации белок Ki-67. Кроме того, в лимфоидных узелках митозы не определяются не только на светооптическом, но и субмикроскопическом уровнях. И в то же время, происходило нарастание массы лимфоидной ткани при отсутствии в ней посткапиллярных венул. Они появляются в периузелковой лимфоидной ткани и по нашим данным, и по данным О.Н. Алексеева (1990) на 5–6 недель позже инфильтрации корня языка лимфоидными элементами. Вопрос о пролиферативной активности лимфоцитов в язычной миндалине – вопрос принципиальный и он требует тщательного рассмотрения и объективной оценки. Это связано с тем, что пролиферация лимфоцитов в периферических тканях – это уникальное свойство лимфоцитов и патогномоничный признак иммунного ответа (Игнатьева Г.А., 1997). Наши данные, основанные на отсутствии маркера клеточной пролиферации белка Ki-67 и митозов в лимфоидных узелках свидетельствуют о том, что новообразования лимфоцитов в них не происходит. Эти данные хорошо согласуются с данными Ю.В. Овсянникова (1967), полученными при цитофотометрическом исследовании нормальных и патологически измененных небных миндалин: картин митотического деления в них не было обнаружено.

Посткапиллярные венулы впервые обнаружены у плодов 18 недель развития в периузелковой зоне лимфоидной ткани. Их гистоструктура свидетельствует о «неэффективной» миграции из них лимфоцитов: просвет их чрезвычайно узок, стенка сформирована эндотелиоцитами, расположенными на базальной мембране, связанной с перивазальным синцитием. Статус «неэффективной» миграции лимфоцитов характерен и для посткапиллярных венул плодов 25 недель развития. Однако, при иммунотипировании клеток периузелковой лимфоидной ткани, большая часть из них экспрессировала молекулы СД 3⁺ и СД 5⁺. Более того, в этой Т-зависимой зоне были выявлены клетки СД 20⁺ и СД 19⁺, а в герминативных центрах лимфоидных узелков – посткапиллярные венулы. Их

диаметр не превышает 20,0 мкм, они «нафаршированы» иммунными клетками, часть из них свободно мигрирует в лимфоидную ткань. Индекс «эффективной миграции» достигает $7,2 \pm 0,8$ усл. ед. Кроме венул, в герминативных центрах находятся и артериолы с мощной мышечной оболочкой. Коническое сужение их диаметра позволяет считать, что они функционируют как конфузоры, снижающие на входе в микрососудистое русло перфузионное давление и увеличивают в нем скорость кровотока. При этом, артериолы непосредственно переходят в капилляры значительной протяженности, не дающих боковых ответвлений и впадающие в посткапиллярные венулы с обычным плоским эндотелием. Электронная микроскопия язычной миндалины *Bos taurus L.* документирует высокую проницаемость стенки микрососудов герминативных центров лимфоидных узелков. Выход большого объема ультрафильтра плазмы крови приводит к образованию в герминативных центрах лимфы и повышение гематокрита в кровеносных микрососудах. В непосредственной близости от короны лимфоидных узелков обнаружены клапанные лимфатические микрососуды, отводящие лимфу из герминативных центров. На гистологических фронтальных срезах посткапиллярные венулы с высоким эндотелием имеют чрезвычайно узкий просвет и содержат в нем не более одного лимфоцита. Однако, между базальной мембраной и эндотелиоцитами может находиться от 10 до 15 малых лимфоцитов. Это показатель их «эффективной миграции». Структура лимфоидных узелков язычной миндалины в постнатальном периоде онтогенеза значительно изменяется. Вначале, это образование светлых зон в их герминативных центрах, увеличение площади более, чем в два раза и уменьшение межузелковых пространств. Затем, появление в светлых центрах, кроме лимфоцитов, других, более крупных клеток, – их предшественников, увеличение числа интердигитирующих клеток и активированных лимфоцитов. Резкое повышение миграции лимфоцитов из посткапиллярных венул и венул (индекс миграции $32,7 \pm 4,1$ усл. ед.) приводит к формированию вокруг них периваскулярных лимфоидных муфт. В светлых зонах герминативных центров ДАВ-позитивную реакцию дают СД 20⁺-лимфоциты, предшественники плазмоцитов, СД 3⁺-Т-лимфоциты и СД 68⁺-макрофаги. В периузелковой лимфоидной ткани, классической Т-зависимой зоне, определяются лимфоциты, позитивные к молекулам СД 19⁺, СД 20⁺ и СД

68⁺. Макрофаги в светлых зонах и периузелковой лимфоидной ткани проявляют фагоцитарную активность. Изучение клеточного состава лимфоидной ткани язычной миндалины на субмикроскопическом уровне подтвердило отсутствие митотического деления лимфоцитов в герминативных центрах, выявляет в них наличие синцитиальных связей иммуноцитов, прежде всего макрофагально-лимфоцитарных ассоциаций.

Плазмоциты в лимфоидных узелках представляют довольно стабильную популяцию, составляющую до 2,8 % от всего числа лимфоидных клеток. Первые признаки возрастной инволюции язычной миндалины появляются на фоне ремоделирования ее сосудистого русла. Этот процесс, в первую очередь, затрагивал посткапиллярные венулы и афферентные лимфатические сосуды. Нейтрофильные гранулоциты (от 4 до 10), связанные между собой цитоплазматическими отростками, фиксируются к сосудистому эндотелию и полностью блокируют гемо- и лимфоциркуляцию в лимфоидной ткани. При этом, активной миграции их в перивазальное пространство не происходит. Внутренний диаметр посткапиллярных венул увеличивается за счет уплощения эндотелия, а базальная мембрана разрушается. Совершенно очевидно, что именно дисфункция эндотелия микрососудов является пусковым механизмом в развитии ишемии язычной миндалины и возрастной инволюции ее лимфоидной ткани. Динамика нарастания признаков ремоделирования микрососудистого русла лимфоидных узелков свидетельствует о таком сценарии развития ишемии. В процессе возрастной инволюции снижается синтетическая активность плазмоцитов: увеличивается площадь, занятая в ядре гетерохроматином, а в цитоплазме сохраняются только узкие мембранные профили эндоплазматического ретикулума с мелкими рибосомами на их цитоплазматической поверхности. Вероятнее всего, такие плазмоциты еще все же способны продуцировать антитела, несмотря на столь выраженное снижение их синтетической активности. В герминативных центрах наблюдается еще только тенденция к увеличению числа дегенеративно измененных клеток, а в периузелковой лимфоидной ткани уже отмечается высокий уровень апоптоза. Это дает основания считать, что Т-лимфоциты менее устойчивы к ишемии, чем В-лимфоциты. Процесс апоптоза сопровождается цитомерогенезом – отрывом фрагментов цитоплазмы лимфоцитов, плазмоцитов и

макрофагов. В результате его, при значительной убыли клеточных элементов, их место занимают цитомеры, различные по площади, форме, электронной плотности и количеству цитоплазматических отростков. Однако, все они имеют четко выраженную цитоплазматическую мембрану, а часть из них сохраняет и рибосомы, и митохондрии. Цитомерогенез считается наиболее эффективным каналом обмена структурной информацией между клетками и органами (Федченко Н.Н., Федченко П.П., 2008). Возрастная инволюция язычной миндалины сопровождается прогрессирующим нарастанием в ней соединительной ткани и значительным уменьшением массы лимфоидной ткани, вплоть до ее полного исчезновения.

По сравнению с интактными язычными миндалинами, в содержимом крипт гипертрофированных миндалин постоянно определяется значительное количество лимфоцитов и цитомеров. Так, количество лимфоцитов у пациентов подросткового возраста увеличивается на 250 %, у пациентов юношеского возраста – на 308 %, у пациентов 1-го зрелого возраста – на 330 %. Их увеличение происходит на фоне значительного уменьшения абсолютного числа нейтрофильных гранулоцитов (до 23,7 %). Уменьшение числа нейтрофильных гранулоцитов и увеличение числа цитомеров в содержимом крипт гипертрофированных миндалин свидетельствует о хроническом воспалительном процессе в них на фоне снижения иммунной компетенции. Анализ результатов исследования содержимого крипт методом клиновидной дегидратации подтверждает эти данные и позволяет выделить три типа фаций, отличающихся особенностями структурной организации. У пациентов с клиническими проявлениями тонзиллярной гипертрофии, которым было показано оперативное лечение (n = 38), морфологическая картина содержимого крипт у 21 (55,2 %) пациента соответствует третьему типу фаций.

Фации первого типа определяются у 35 пациентов (90,2 %) после резекции фрагментов гипертрофированных язычных миндалин, а фации второго типа у 3 (9,8 %) пациентов – после их радиочастотной редукции. Исследование содержимого крипт, полученного после их вакуумного промывания, показывает наличие в нем биопленок у 43 (31,4 %) пациентов, находившихся на стационарном лечении (n = 137). Из них 29 (67,4 %) были прооперированы. Поскольку крипты являются зонами первичной локализации факторов клеточного и гумо-

рального иммунитета, данные о структуре фаций были сопоставлены с результатами гистологического и электронно-микроскопического изучения интраоперационных биоптатов. Было установлено, что различная функциональная активность гипертрофированных язычных миндалин обусловлена различным соотношением структурных элементов их паренхимы. Ухудшение морфологической структуры фаций имеет обратную корреляционную связь с площадью, занимаемой периузелковой лимфоидной и соединительной тканью. Полученные данные свидетельствуют о том, что это результат длительно протекающего поствоспалительного склеротического процесса. Среди факторов, инициирующих гипертрофию язычной миндалины, наиболее значительными являются: 1) ранее выполненные операции (тонзилэктомия или аденоидэктомия) и 2) избыточная масса тела. Так, у 63 (46,9 %) пациентов (из 137) в анамнезе была или тонзилэктомия или аденоидэктомия. Причем, у 8 (44,4 %) пациентов из 18, которым ранее была произведена аденоидэктомия, выявлены рецидивы аденоидных вегетаций. Средний размер гипертрофированных миндалин при МРТ-исследовании превышает 10,0 мм. Они дают интенсивное изображение в области корня языка и вызывали имитирующую анатомическую обструкцию дыхательных путей. Наши данные подтверждают ранее полученные результаты [Алеутов И.А., 2005; Blumen M., 2012] о том, что специфическое расположение гипертрофированной язычной миндалины способно вызвать синдром обструктивного апноэ во сне. Чрезвычайно важно признание этой потенциальной возможности развития угрожающего жизни пациента синдрома, поскольку оно должно ориентировать оториноларингологов на устранение его хирургическим путем.

У пациентов с гипертрофией язычной миндалины ($n = 137$) только у 20 из них (14,7 %) не удалось установить этиологический фактор. У остальных ($n = 117$) доминировали различные факторы: 1) ранее выполненная тонзилэктомия или аденоидэктомия; 2) избыточная масса тела; 3) ронхопатия и синдром обструктивного апноэ во сне (таблица 3).

Пациентам с ронхопатией и персистентным синдромом обструктивного апноэ во сне ($n = 18$) и с клиническими проявлениями язычной тонзиллярной гипертрофии ($n = 20$) были выполнены операции редукция ($n = 29$) и резекция

лимфоидной ткани ($n = 9$). В результате были устранены клиническая симптоматика тонзиллярной гипертрофии и синдром обструктивного апноэ во сне и ронхопатии. Улучшение клинической симптоматики у пациентов происходило на фоне нормализации морфологической картины отделяемого крипт язычных миндалин (таблица 4).

Таблица 3 – Гипертрофия язычной миндалины у пациентов, прошедших (первая группа) и не прошедших (вторая группа) небную тонзилэктомию или аденоидэктомию, имеющих избыточную массу тела (третья группа) и страдающих ронхопатией или апноэ во сне (четвертая группа)

Возрастные периоды	Группы пациентов			
	первая	вторая	третья	четвертая
Подростковый	21	7	9	2
Юношеский	15	3	9	4
1-й зрелый	7	2	12	6
2-й зрелый	9	3	4	3
Пожилрой	11	5	2	3
Итого	63	20	36	18

Таблица 4 – Характеристика фаций отделяемого крипт язычной миндалины у пациентов первой группы до и после оперативного лечения

Возраст (годы)	Количество наблюдений	До операции			После операции		
		Тип фаций			Тип фаций		
		1	2	3	1	2	3
13–16	9	–	2	7	8	1	–
17–21	12	–	4	8	10	2	–
22–35	9	2	2	5	9	–	–
36–60	8	4	3	1	8	–	–
Итого	38	6	11	21	35	3	–

Полученные в работе данные позволили выделить три типа гипертрофированных язычных миндалин: лимфоидный, сосудисто-железистый и кистозный. Лимфоидный тип характерен для миндалин пациентов подросткового и юношеского возрастов, перенесших тонзилэктомию или аденоидэктомию, имеющих избыточную массу тела и страдающих синдромом обструктивного апноэ во сне. В их миндалинах нарастает масса лимфоидной ткани, увеличивается площадь, занимаемая как лимфоидными узелками, так и периузелковыми промежутками. В лимфоидной ткани доминируют СД 20^+ -клетки, но при этом отсутствует позитивная реакция на маркер пролиферации белок Ki-67. Это дает основание считать, что в гипертрофированных миндалинах, так как и в интактных миндалинах, увеличение числа лимфоидных клеток происходит не за счет

митотического деления лимфоцитов, а за счет их поступления из регионарных лимфатических узлов. В тех биоптатах, где микробные очаги отсутствуют, наблюдается выраженная диффузная макрофагальная реакция. Макрофаги формируют контакты с различными лимфоидными и нелимфоидными клетками, в результате которых часть из них подвергается деструкции по типу цейоза. Во всех биоптатах сохраняется типичная локализация в лимфоидных узелках СД 68⁺-клеток. Значительно возрастает, по сравнению с интактными миндалинами, плотность макрофагов. Резидентные же клетки макрофагального ряда СД 35⁺ тестируются не во всех препаратах одного биоптата, или вообще в них отсутствовали. Отсутствие их – свидетельство развивающегося иммунодефицита, поскольку СД 35⁺-клетки участвуют в презентации антигена непримированным лимфоцитам. Сосудисто-железистый тип гипертрофированных язычных миндалин обнаружен у 18 (47,4 %) из 38 прооперированных пациентов. Для него характерны широкие кистообразно расширенные крипты, заполненные роговым тканевым детритом, значительные площади плотной соединительной ткани с кавернозно ремоделированными сосудами, достоверное увеличение числа и размеров слюнных желез. Ретикуляция крипталного эпителия практически отсутствует, а через его многочисленные локальные дефекты происходит выход клеточных элементов в крипты. Наблюдаются обширные поля фиброно-измененной лимфоидной ткани как в непосредственной близости от крипт, так и в глубине паренхимы. Уменьшается плотность лимфоцитов по периметру посткапиллярных венул, формируются обширные участки свободные от клеточных элементов. При этом часть лимфоцитов сохраняет связь со стенкой посткапиллярных венул за счет длинных цитоплазматических отростков. В просвете клапанных лимфатических микрососудов отсутствуют лимфоциты. Это свидетельствует о прекращении рециркуляции лимфоцитов. Характерным для этого типа гипертрофированных миндалин является кавернозная трансформация артерий и вен в участках сформированной плотной соединительной ткани. Этот тип гипертрофии, по данным [Блоцкий А.А., 2014; Harris M.S., Rotenberg V.W. et al., 2017], встречается у пациентов с заболеваниями пищеварительной системы и у профессиональных певцов, ораторов, стеклодувов и музыкантов, играющих на духовых инструментах. Кистозный тип гипертрофии язычной мин-

далины был установлен у 8 (21,0 %) из 38 прооперированных пациентов. Это были пациенты 1-го зрелого возраста ($n = 2$), 2-го зрелого возраста ($n = 3$) и пациенты пожилого возраста ($n = 3$). Этот тип гипертрофии отличается глубокими и широкими криптами, заполненными детритом, состоящим из десквамированных эпителиоцитов и лимфоцитов и разрушенным крипталым эпителием. Покровный же эпителий значительно уплощен, а под ним на месте лимфоидной ткани определяется рыхлая соединительная ткань с многочисленными кистозными полостями.

ВЫВОДЫ

1. Закладка язычной миндалины обнаружена у эмбриона 5-й недели развития, одновременно с закладкой язычных бугорков и плакод. Трансформация первичных эпителиальных бухт в крипты завершается у плодов 12–13 недель развития, а формирование миндалины, как дефинитивной структуры, – у плодов 18–25 недель развития.

2. В пре- и перинатальном периодах онтогенеза увеличение массы лимфоидной ткани язычной миндалины происходит за счет увеличения числа и размеров лимфоидных узелков. Их относительная площадь увеличивается в 2,2 раза, диаметр – в 39 раз, число лимфоцитов в герминативных центрах – в 4,1 раза, в короне – в 2,3 раза.

3. В постнатальном периоде онтогенеза интактная язычная миндалина занимает от 5,0 до 10 см² площади корня языка. Число лимфоидных узелков в миндалине варьирует в различные возрастные периоды от 19 до 125 (старческий возраст), от 29 до 140 (пожилой возраст), от 37 до 119 (зрелый возраст). Диаметр узелков возрастает в 2 раза и составляет от 1200,0 до 1800,0 мкм. Возрастная инволюция миндалины сопровождается прогрессивным уменьшением ее лимфоидной паренхимы, однако ее полного исчезновения не происходит.

4. В пре- и перинатальном периодах онтогенеза в лимфоидных узелках язычных миндалин тестируются лимфоциты, позитивные к молекуле CD68⁺, в периузелковой зоне – лимфоциты, позитивные к молекулам CD3⁺, CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD68⁺, в крипталом эпителии – лимфоциты, позитивные к молекуле CD68⁺. В постнатальном периоде онтогенеза в светлых зонах лимфоидных узел-

ков ДАВ-позитивную реакцию дают CD20⁺-лимфоциты, предшественники плазмочитов, CD3⁺-Т-лимфоциты и CD68⁺-макрофаги. В периузелковой зоне тестируются лимфоциты, позитивные к молекулам CD19⁺, CD20⁺ и CD68⁺. В лимфоидных узелках интраоперационных биоптатов гипертрофированных миндалин доминируют CD20⁺-клетки. В лимфоидной ткани интактных и гипертрофированных миндалин отсутствует положительная реакция на маркер пролиферации белок Ki-67.

5. Увеличение массы лимфоидной ткани язычной миндалины в пре- и перинатальный периоды онтогенеза происходит на фоне полного отсутствия митотического деления лимфоцитов и функциональной активности посткапиллярных венул с высоким эндотелием только за счет «рекрутмента» лимфоцитов из афферентных лимфатических микрососудов, подобно тому как это происходит в лимфатических узлах. В постнатальном периоде онтогенеза в светлых зонах лимфоидных узелков интактных и гипертрофированных миндалин пролиферация лимфоцитов также отсутствует, но в них формируются синцитиальные связи иммуноцитов, прежде всего макрофагально-лимфоцитарные ассоциации.

6. В содержимом крипт гипертрофированных язычных миндалин при прогрессивном увеличении количества лимфоцитов и цитомеров: у пациентов подросткового возраста на 250 %, у пациентов 1-го зрелого возраста – на 330 %, у пациентов пожилого возраста – на 294 %, наблюдается значительное уменьшение (до 23,7 %) абсолютного числа нейтрофильных гранулоцитов. Это свидетельствует о снижении иммунной компетенции миндалин и наличие в них хронического воспалительного процесса. У 31,4 % пациентов содержимое крипт определяется в виде бактериальной биопленки. В лимфоидных узелках всех интраоперационных биоптатов многократно возрастает плотность CD68⁺-клеток, но отсутствуют антиген-презентирующие CD35⁺-клетки.

7. Средний максимальный диаметр гипертрофированных язычных миндалин превышает 10,0 мм. При МРТ-исследовании они дают интенсивное изображение в области корня языка. Интраоперационные биоптаты имеют различную гистоструктуру тонзиллярной гипертрофии: 1) лимфоидную (31,6 % случаев); 2) сосудисто-железистую (47,4 % случаев); 3) кавернозную (21,0 % случаев). Радиочастотная хирургия гипертрофированных миндалин устраняет клинические проявления обструктивного апноэ во сне и ронхопатии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве диагностических и прогностических критериев тонзиллярной гипертрофии язычной миндалины рекомендуется использовать цитологическое и морфологическое исследование отделяемого ее крипт.

2. Для получения отделяемого крипт и консервативного лечения тонзиллярной гипертрофии язычной миндалины рекомендуется использовать «Ложку для отмывания крипт язычной миндалины».

3. При обследовании пациентов, страдающих ронхопатией и синдромом обструктивного апноэ во сне, рекомендуется гипофарингоскопия, компьютерная и (или) магнитно-резонансная томография гортаноглоточной области.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Семенова, Г.И. Гистоструктура, микрососудистое русло и биомеханика языка [Текст] / Г.И. Семенова, В.Н. Рассолов, Б.Б. Галахов [и др.] // Морфологические ведомости. – 2014. – № 4. – С. 63–69.

2. Рассолов, В.Н., Организация лимфоидной ткани в язычной миндалине [Текст] / В.Н. Рассолов, Г.И. Семенова, С.И. Буланов // Морфологические ведомости. – 2015. – № 2 – С. 84–89.

3. Рассолов, В.Н. Микрососудистое русло языка людей с полной вторичной адаптацией [Текст] / В.Н. Рассолов, Г.И. Семенова, А.Д. Лысов // Морфологические ведомости. – 2016. – № 1. – С. 69–77.

4. Марков, И.И. Роль артериоло-веноулярных анастомозов в циркуляции нейтрофильных гранулоцитов [Текст] / И.И. Марков, В.И. Маркова, В.Н. Рассолов [и др.] // Морфологические ведомости. – 2017. – № 1. – С. 10–14.

5. Патент RU 108300 U1 МПК А61М 1/00 «Ложка для отмывания крипт язычной миндалины» / Тарасова Н.В., Рассолов В.Н., Тургенев Д.А. – № 2010154696/14: заявл. 30.12.2010; опубл. 20.09.2011. – 10 с.

Рассолов Владимир Николаевич

МОРФОЛОГИЯ ИНТАКТНОЙ И ГИПЕРТРОФИРОВАННОЙ
ЯЗЫЧНОЙ МИНДАЛИНЫ ЧЕЛОВЕКА

14.03.01 – Анатомия человека

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать 05.12.2020 Формат 60×90 ¹/₁₆.

Усл. печ. л. 1,7. Тираж 100 экз. Заказ 512-1

Отпечатано в типографии

ИП Гапонова И.А. ОГРНИП 317631300008612

443099, г. Самара, ул. Максима Горького, д. 117., кв. 57, тлф.: 8(846)252-89-88