

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.54>

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОК АШКЕНАЗИ

Научная статья

Джикаев Г.Д.^{1,*}, Кубанова А.Б.², Севрюкова О.И.³, Стадник Н.А.⁴, Боташева В.С.⁵

¹ ORCID : 0009-0005-6885-9019;

² ORCID : 0000-0002-4942-7422;

⁴ ORCID : 0000-0002-6320-9042;

^{1,2,4,5} Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

³ Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, Ставрополь, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (doctor-gija[at]mail.ru)

Аннотация

Статья посвящена изучению клеток Ашкенази при различных патологических состояниях, а так же определение их наличия в нормальной ткани щитовидной железы. Выявлены отличительные особенности и определен индекс пролиферативной активности клеток Ашкенази при аутоиммунном тиреоидите, аденоме и раке щитовидной железы. Определено, что В-клетки возникают при различных патологических состояниях щитовидной железы и не встречаются в норме. Также клетки Ашкенази при аденомах имеют более выраженный полиморфизм чем при аутоиммунном тиреоидите. Ядерно цитоплазматическое отношение также существенно отличается при аденоме и аутоиммунном тиреоидите. Повышенный индекс пролиферативной активности служит основанием полагать об имеющемся риске малигнизации.

Ключевые слова: В-клетки, патология щитовидной железы, морфометрия, аденома щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит.

MORPHOLOGICAL CHARACTERIZATION OF ASHKENAZI CELLS

Research article

Dzhikaev G.D.^{1,*}, Kubanova A.B.², Sevryukova O.I.³, Stadnik N.A.⁴, Botasheva V.S.⁵

¹ ORCID : 0009-0005-6885-9019;

² ORCID : 0000-0002-4942-7422;

⁴ ORCID : 0000-0002-6320-9042;

^{1,2,4,5} Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

³ Stavropol Regional Medical Oncology Dispensary, Stavropol, Russian Federation

* Corresponding author (doctor-gija[at]mail.ru)

Abstract

The article is dedicated to the study of Ashkenazi cells in various pathological conditions, as well as determination of their presence in normal thyroid tissue. Distinctive traits are identified and the index of proliferative activity of Ashkenazi cells in autoimmune thyroiditis, adenoma and thyroid cancer is determined. It was established that B-cells occur in various pathological conditions of the thyroid gland and are not found in the norm. Also, Ashkenazi cells in adenomas have a more pronounced polymorphism than in autoimmune thyroiditis. The nuclear cytoplasmic ratio is also significantly different in adenoma and autoimmune thyroiditis. The increased proliferative activity index suggests a risk of malignization.

Keywords: B-cells, thyroid pathology, morphometry, thyroid adenoma, autoimmune thyroiditis.

Введение

Несмотря на огромное количество статей посвященных изучению морфологии щитовидной железы, встречаются противоречивые данные относящиеся к происхождению клеток Ашкенази (синонимы – клетки Гюртле, В-клетки, онкоциты). По данным одних авторов, клетки Ашкенази являются нормальными клетками щитовидной железы, наряду с тироцитами (А-клетки) и кальцитониноцитами (С-клетки) [1], [2], [6], по данным других авторов, эти клетки возникают при различных патологических состояниях [9]. Большинство авторов описывают В-клетки как крупные, превосходящие размеры тироцитов, с большим ядром, оксифильной цитоплазмой, в которой содержится большое количество митохондрий [4], [5], [7], однако отсутствует информация о морфометрии этих клеток. В связи с увеличением частоты возникновения патологии щитовидной железы и активным применением тонкоигольной аспирационной биопсии с диагностической целью, весьма важным является морфометрическая характеристика клеток Ашкенази. Не менее актуальным является вопрос о риске малигнизации узловых образований из клеток Ашкенази (В-клеточных аденом), по данным одних авторов эти образования являются доброкачественными с низким потенциалом озлокачествления, другие же авторы утверждают о высоком риске малигнизации В-клеточных аденом [3], [10]. Цель исследования: определить наличие клеток Ашкенази при нормальном строении щитовидной железы. Произвести морфометрию и определить особенности В-клеток при различных патологических состояниях щитовидной железы. Выявить риск озлокачествления доброкачественных образований из клеток Ашкенази.

Методы и принципы исследования

Для определения клеток Ашкенази в нормальной ткани щитовидной железы в качестве объекта исследования служил аутопсийный материал щитовидных желез, полученный в бюро судебно-медицинской экспертизы Ставропольского края за 2020–2021 гг. За это время исследовано 187 щитовидных желез, у умерших при жизни не страдающих заболеваниями щитовидной железы, от 18 до 69 лет, среди них 96 мужчины и 91 женщины.

С целью морфометрии В-клеток проведено гистологическое исследование операционного материала, полученного на базе Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера (СККОД) за 2020–2021 гг. Всего исследовано 89 щитовидных желез, удаленных во время операции, из них 57 (64%) случаев с гистологически верифицированным диагнозом – аутоиммунный тиреоидит, 21 (24%) случай онкоцитарной (В-клеточной) аденомы и 11 (12%) случаев с раком из В-клеток. Кусочки фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин, готовили срезы толщиной в 6–8 микрон. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Определяли площадь В-клеток, площадь ядер и ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) по формуле $ЯЦО = S \text{ клетки} / S \text{ ядра}$, далее определяли их среднее значение для каждой патологии. При этом были исследованы 5 полей зрения каждого случая, при 400 кратном увеличении. Морфометрию проводили при помощи системы анализа изображения NIS-Element AR3 (Nikon; Чехия) на базе микроскопа Nikon ECLIPSE 80i. Статистическую обработку полученных данных осуществляли в пакете программ «SPSS Statistics for Windows v. 21». Для сравнения количественных показателей использовали параметрические методы (t-тест Стьюдента) достоверным считали уровень различий при $p < 0,05$.

Дополнительно было проведено иммуногистохимическое исследование операционного материала с гистологически верифицированной онкоцитарной аденомой и аутоиммунным тиреоидитом. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием биомаркеров (Thermo Fisher Scientific): моноклональных кроличьих антител против Ki-67 (клон SP6, рабочее разведение первичных антител 1:200). Способ демаскировки антигенов, время инкубации первичных антител осуществляли в соответствии с рекомендуемым протоколом фирмы-производителя. В качестве системы детекции использовали полимерную систему UltraVision Quanto detection systems (Thermo Fisher Scientific). Для достоверности полученных результатов применяли позитивные и негативные контроли антител. В качестве хромогена использовали 1% раствор 3,3- диаминобензидина тетрагидрохлорид. Индекс пролиферативной активности определяли по формуле $N(Ki67) / N(\text{общ}) \times 100\%$, где $N(Ki67)$ – общее количество ядер В-клеток, иммунопозитивных к белку Ki67, $N(\text{общ})$ – общее количество ядер В-клеток в одном поле зрения при 400 кратном увеличении.

Основные результаты

После гистологического исследования аутопсийный материал распределен на 2 группы: к первой группе – отнесли нормальные неизменные щитовидные железы (87%). Во второй группе – определили патологически измененные железы, не диагностированные при жизни, либо не указанные в медицинской документации (13%), из них 5 случаев узлового коллоидного зоба и 1 случай хронического аутоиммунного тиреоидита Хашимото. В дальнейшем патологически измененный аутопсийный материал нами в исследованиях не рассматривался.

В группе с нормальным строением, фолликулы во всех случаях представляли собой полости овальной или округлой формы. Диаметр фолликулов щитовидной железы составлял от 235, до 541 мкм. Фолликулы заполнены эозинофильным коллоидом, в различных случаях коллоид имел окраску от светло-розового, до насыщенно-розового оттенков. Тироциты выстилали фолликулы щитовидной железы, они составляли основную массу паренхимы железы, имели кубическую или призматическую форму, а в некоторых участках, обычно в крупных фолликулах, эпителий был выстлан тироцитами уплощенной формы. Ядра тироцитов имели шаровидную форму. Тироциты располагались в один слой на базальной мембране. На апикальной поверхности тироцитов определялись микроворсинки. Так же в фолликулах определялись С-клетки (кальцитониноциты). Это крупные клетки со светлой цитоплазмой, располагаясь на базальной мембране в составе фолликулов, их апикальная часть не достигала коллоида. Так же 100 кальцитониноцитов в поле зрения, в среднем 7–8 клеток располагались свободно в интерфолликулярном пространстве, остальные были в составе фолликулов.

Усреднено на 100 клеток приходилось 94–95 тироцитов и 5–6 кальцитониноцитов. Ни в одной щитовидной железе, ни в одном поле зрения В-клетки не были обнаружены.

При гистологическом исследовании операционного материала с аутоиммунным тиреоидитом клетки Ашкенази выявились в 51 случае из 57. Во всех случаях В-клетки имели большие размеры чем А-клетки, однако, размер этих клеток варьировал, площадь составляла от 43,6 мкм² до 73,2 мкм². При этом более крупные клетки располагались вблизи участков лимфоидных узелков, а меньшие по размерам располагались более отдаленно. Форма клеток была кубической либо призматической. Цитоплазма В-клеток имела розовой цвет с зернистостью, ядра этих клеток располагались центрально, занимали около половины, либо чуть более половины площади клетки. Ядерно-цитоплазматическое отношение составило от 0,49 до 0,61 и 0,57 в среднем (табл. 1). Отмечалась умеренная гиперхромия ядер, от светло-коричневого до темно-бурого. Скопления В-клеток образовывали мелкие фолликулы и тяжи вблизи от лимфоидных фолликулов. В участках без лимфоцитарной инфильтрации большее количество фолликулов было выстлано А-клетками, а клетки Ашкенази наблюдались намного реже.

Таблица 1 - Гистологическое исследование операционного материала

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.54.1>

Иды патологии	Показатели			
	Средний объём клетки (в мкм ²)	Средняя площадь ядра (в мкм ²)	Ядерно-цитоплазматичес	Индекс пролиферативно

			кое отношение	й активности (в %)
АИТ	58,7	31,9	0,54	8,7
В-клеточная аденома	61,2	38,6	0,63	11,4
В-клеточный рак	71,4	50,7	0,71	24,7

Примечание: АИТ – аутоиммунный тиреоидит

Мкм² – микрометр в квадрате

Онкоцитарная аденома во всех 21 случаях представляла собой четко отграниченный соединительнотканной капсулой узел. В-клетки не входили в состав фолликулов, а образовывали тяжи или солидные образования. Площадь В-клеток при аденомах существенно не отличалась от площади этих клеток при аутоиммунном тиреоидите ($p > 0,05$), от 45,3 мкм² до 76,1 мкм² в среднем составила 61,2 мкм². Однако, размер этих клеток варьировал более значительно. Также форма клеток Ашкенази отличалась умеренным полиморфизмом, встречались кубические, призматические, а также клетки полигональной формы. Цитоплазма клеток в аденомах из клеток Ашкенази отличалась насыщенно розовым цветом с более выраженной зернистостью. Ядра этих клеток, так же как и при аутоиммунном тиреоидите, имели округлые формы и располагались центрально, однако были более крупными и гиперхромными. Средняя площадь ядра составила 38,6 мкм², что достоверно больше ($p < 0,05$) площади ядер В-клеток при аутоиммунном тиреоидите. Ядра занимали, как правило, более половины площади клетки, а ядерно-цитоплазматическое соотношение составило 0,63, что также достоверно больше, чем при аутоиммунном тиреоидите ($p < 0,05$). В 25 случаях в аденомах онкоциты образовывали трабекулярные и солидные структуры, а также тяжи. В 7 случаях В-клетки образовывали папиллярные структуры за счет пролиферации данных клеток. Случаев образования фолликулов с коллоидом из В-клеток не отмечалось ни в одном из 32 случаев.

Рак из В-клеток микроскопически характеризовался выраженным полиморфизмом клеток (рисунок 1), большинство клеток имели полигональную форму, размер этих клеток также существенно варьировал, однако в среднем площадь клеток была 71,4 мкм², что достоверно больше предыдущих показателей. Ядро имело значительно более крупные размеры в среднем 50,7 мкм², наблюдался выраженный полиморфизм и гиперхромия ядер, зачастую встречались клетки с полиплоидными ядрами. Ядерно-цитоплазматическое отношение составило 0,71, что так же существенно ($p < 0,05$) больше чем при остальных патологиях. Стоит также отметить что в 10 из 11 случаев В-клеточного рака отмечалось наличие очагов кальциноза и формирования псамоммных телец.

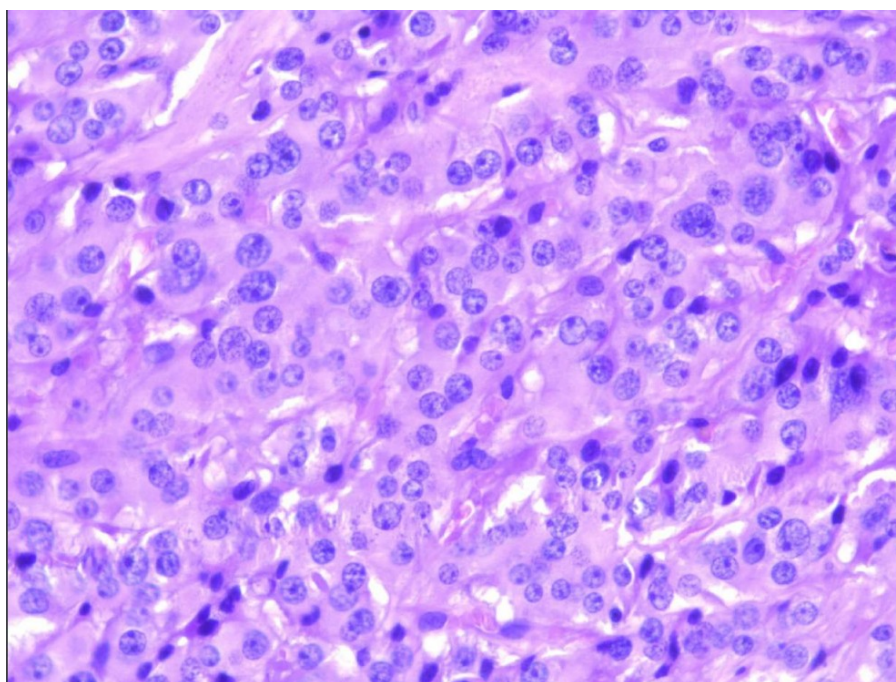


Рисунок 1 - В-клеточный рак, выражен клеточный атипизм и гиперхромия ядер
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.54.2>

При иммуногистохимическом исследовании клеток Ашкенази при аутоиммунном тиреоидите, наблюдалась экспрессия Ki67 на ядрах в виде коричневого окрашивания, индекс пролиферативной активности варьировал от 5,7% до 10,9%, в среднем ядра 8,7% В-клеток экспрессировали Ki67. При подсчете количества иммунореактивных клеток

Ашкенази в аденомах выявилось достоверно больше клеток, экспрессирующих Ki67. Индекс пролиферативной активности варьировал от 7,9% до 12,5%, в среднем 11,4%. Рак щитовидной железы характеризовался высоким уровнем экспрессии Ki67, индекс пролиферативной активности варьировал от 18,9% до 33,4%, в среднем 24,7%.

Заключение

Исходя из проведенного исследования можно сделать выводы: В-клетки возникают при различных патологических состояниях щитовидной железы и не встречаются в норме. Также, клетки Ашкенази при аденомах имеют более выраженный полиморфизм чем при аутоиммунном тиреоидите, а повышенный индекс пролиферативной активности служит основанием полагать об имеющемся потенциале озлокачествления.

Конфликт интересов

нет

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

none

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Волков В. П. Функциональная морфология в-клеток щитовидной железы в возрастном аспекте / В. П. Волков // *Инновации в науке*. — 2014. — № 35. — С. 132–142.
2. Райхлин Н. Т. Опухоли щитовидной железы из клеток Ашкенази (гюртле) / Н. Т. Райхлин, Е. А. Смирнова, А. И. Павловская и др. // *Архив патологии*. — 2005. — № 6. — С. 13–16.
3. McFadden D. G. Genetics, Diagnosis, and Management of Hürthle Cell Thyroid Neoplasms / D. G. McFadden // *Frontiers in Endocrinology*. — 2021. — № 10. DOI: 10.3389
4. Yutan E. Hürthle Cell Carcinoma / E. Yutan, O. H. Clark // *Curr. Treat. Options. Oncol.* — 2001. — № 4. — P. 331–335. DOI: 10.1007/s11864-001-0026-4
5. Джикаев Г. Д. Комплексное гистологическое и иммуногистохимическое исследование в-клеток при аутоиммунном тиреоидите и неопластических процессах щитовидной железы / Г. Д. Джикаев, В. С. Боташева, О. И. Севрюкова // *Фундаментальные исследования*. — 2014. — № 4. — С. 48–50.
6. Волков В. П. Функциональная морфология в-клеток щитовидной железы при антипсихотической терапии / В. П. Волков // *Инновации в науке*. — 2014. — № 36. — С. 85–92.
7. Shawky M. Hurthle Cell Lesion: Controversies, Challenges, and Debates / M. Shawky, M. Sakr // *Indian Journal of Surgery*. — 2016. — № 5. — P. 41–48. DOI: 10.1007/s12262-015-1381
8. Бомаш Н. Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы / Н. Ю. Бомаш. — Москва : Медицина, 1981. — 175 с.
9. Боташева В. С. Морфология предопухольевых процессов и карцином щитовидной железы / В. С. Боташева. — Ставрополь : СтГМА, 1997. — 23 с.
10. Wong K. S. Hürthle Cell Lesions of the Thyroid: Progress Made and Challenges Remaining / K. S. Wong, T. E. Angell, J. A. Barletta et al. // *Cancer Cytopathol.* — 2021. — № 5. — P. 347–362. DOI: 10.1002/cncy.22375

Список литературы на английском языке / References in English

1. Volkov V. P. Funktsional'naja morfologija v-kletok schitovidnoj zhelezy v vozrastnom aspekte [Functional Morphology of Thyroid B-cells in the Age Aspect] / V. P. Volkov // *Innovacii v nauke* [Innovations in Science]. — 2014. — № 35. — P. 132–142. [in Russian]
2. Rajhlin N. T. Opuholi schitovidnoj zhelezy iz kletok Ashkenazi (gjurtle) [Thyroid Tumors from Ashkenazi Cells (hürthle)] / N. T. Rajhlin, E. A. Smirnova, A. I. Pavlovskaja et al. // *Arhiv patologii* [Pathology Archive]. — 2005. — № 6. — P. 13–16. [in Russian]
3. McFadden D. G. Genetics, Diagnosis, and Management of Hürthle Cell Thyroid Neoplasms / D. G. McFadden // *Frontiers in Endocrinology*. — 2021. — № 10. DOI: 10.3389
4. Yutan E. Hürthle Cell Carcinoma / E. Yutan, O. H. Clark // *Curr. Treat. Options. Oncol.* — 2001. — № 4. — P. 331–335. DOI: 10.1007/s11864-001-0026-4
5. Dzhikaev G. D. Kompleksnoe gistologicheskoe i immunogistohimicheskoe issledovanie v-kletok pri autoimmunom tireoidite i neoplasticheskikh protsessah schitovidnoj zhelezy [Complex Histological and Immunohistochemical Study of B Cells in Autoimmune Thyroiditis and Neoplastic Processes of the Thyroid Gland] / G. D. Dzhikaev, V. S. Botasheva, O. I. Sevrjukova // *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental Research]. — 2014. — № 4. — P. 48–50. [in Russian]
6. Volkov V. P. Funktsional'naja morfologija v-kletok schitovidnoj zhelezy pri antipsihoticheskoj terapii [Functional Morphology of Thyroid B Cells Glands in Antipsychotic Therapy] / V. P. Volkov // *Innovacii v nauke* [Innovations in Science]. — 2014. — № 36. — P. 85–92. [in Russian]
7. Shawky M. Hurthle Cell Lesion: Controversies, Challenges, and Debates / M. Shawky, M. Sakr // *Indian Journal of Surgery*. — 2016. — № 5. — P. 41–48. DOI: 10.1007/s12262-015-1381
8. Bomash N. Ju. Morfologicheskaja diagnostika zabojevanij schitovidnoj zhelezy [Morphological Diagnosis of Thyroid Diseases] / N. Ju. Bomash. — Moscow : Meditsina, 1981. — 175 p. [in Russian]

9. Botasheva V. S. Morfologija predopuholevyh protsessov i kartsinom schitovidnoj zhelezy [Morphology of Pretumor Processes and Carcinomas Thyroid Gland] / V. S. Botasheva. — Stavropol' : StGMA, 1997. — 23 p. [in Russian]
10. Wong K. S. Hürthle Cell Lesions of the Thyroid: Progress Made and Challenges Remaining / K. S. Wong, T. E. Angell, J. A. Barletta et al. // Cancer Cytopathol. — 2021. — № 5. — P. 347–362. DOI: 10.1002/cncy.22375