

## Околощитовидные железы: нормальное развитие, анатомическое и гистологическое строение

© Н.Г. Мокрышева<sup>1</sup>, Ю.А. Крупинова<sup>1\*</sup>, И.А. Воронкова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", Москва, Россия

Околощитовидные железы (ОЩЖ) – ключевые регуляторы обмена кальция и фосфора в организме. Впервые они были описаны англичанином Ричардом Оуэном в 1849 г. В большинстве случаев у человека две пары ОЩЖ – верхняя и нижняя. В 13% случаев встречается более четырех ОЩЖ. Железы развиваются между пятой и двенадцатой неделями гестации из клеточного материала выстилки глоточных карманов: верхние железы – из IV, нижние – из III кармана. Продукция паратиреоидного гормона начинается на 8<sup>3/7</sup> неделе гестации. Формирование, миграция, дифференцировка и функционирование ОЩЖ детерминированы рядом генов, изменения в которых могут приводить к дисбалансу этих процессов. При нарушении миграции возможна эктопия ОЩЖ (до 22% случаев), при этом наиболее частыми местами эктопической локализации ОЩЖ являются паренхима тимуса и щитовидной железы. ОЩЖ обладает хорошо развитой сосудистой сетью и окружена тонкой фиброзной капсулой. Паренхима желез представлена в основном двумя типами клеток: главными (активные и неактивные формы) и оксифильными. В течение жизни соотношение типов клеток паренхимы ОЩЖ и их активность меняются, как и характеристики стромы.

**Ключевые слова:** околощитовидные железы, анатомия, эмбриология, генетика, история медицины, гистология.

## Parathyroid glands: the normal development, anatomy and histological structure

© Natalia G. Mokrysheva<sup>1</sup>, Julia A. Krupinova<sup>1\*</sup>, Iya A. Voronkova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup> M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Parathyroid glands (PG) are endocrine glands, which are the most important humoral regulators of calcium and phosphorus metabolism in the body. They were first described by an Englishman Richard Owen in 1849. Most of patients have four PG – upper and lower. In 13% of cases there are more than four PG. The glands arise as diverticula from the endoderm of the third and fourth branchial pouches between the fifth and twelfth week of gestation. The IV branchial pouch forms the upper gland, and III pouch forms the inferior gland.

The parathyroid hormone production has been demonstrated as early as 8<sup>3/7</sup> weeks gestational age. The formation, migration, differentiation and functioning of the PGs are determined by a number of genes and changes in them could lead to dysfunction in these processes. The ectopic of PG is possible when migration violation (up to 22% of cases). The most common location of the ectopic PG is parenchyma of the thymus and thyroid gland. Each PG is richly vascularized and it is surrounded by a thin connective tissue. In adults, there are two types of parenchymal cells: the chief cells (active and inactive forms) and the oxyphil cells. During the life, the ratio of types of parenchymal cells and their activity have been changing, as well as the characteristics of the stroma.

**Key words:** parathyroid gland, anatomy, embryology, genetics, history, histology.

## Введение

Околощитовидные железы (лат. glandulae parathyroideae, ОЩЖ) синтезируют паратиреоидный гормон (ПТГ), регулирующий обмен кальция и фосфора в организме. Кальций – один из важнейших элементов в жизнедеятельности человека. Его внеклеточная и внутриклеточная концентрация в организме находится в узком диапазоне, что обеспечивает работу многих процессов в организме (сокращение скелетных мышц кардиомиоцитов и гладкой мускулатуры, передача нервного импульса, регуляция обмена веществ, эндо- и экзокринная секреция, деление клеток, регуляция гликогенолиза и глюконеогенеза, минерализация костной ткани и т.п.). Чувствительность к концентрации ионов кальция в сыворотке крови очень высока, и активация компенсаторных механизмов происходит при изменении его уровня даже на 1%. Гомеостаз кальция представляет собой сложный сбалансированный многокомпонентный механизм, который работает посредством специфических кальций-чувствительных рецепторов (CaSR), рецепторов к ПТГ (PTH1-R), витамину D (VDR) и обеспечивается согласованной работой ОЩЖ, кишечника, почки костной ткани. Концентрация фосфора контролируется менее строго. Он играет важную роль в энергетическом обмене, необходим для работы ферментов и является важным составляющим плазматической мембраны. Две трети фосфора плазмы представлено в основном фосфолипидами, еще треть приходится на неорганические соединения, и 5% составляют комплексы с кальцием или магнием [1, 2].

### История открытия околощитовидных желез

ОЩЖ открыты в 1849 г. англичанином Ричардом Оуэном (1804–1892), который обнаружил их, исследуя тело индийского носорога. Он описал ОЩЖ как “небольшое компактное желтое железистое тело, прилегающее к щитовидной железе”. Гистологическое исследование органа не проводилось. 12 февраля 1852 г. Оуэн презентовал свою находку на собрании Зоологического общества в Лондоне, а в 1862 г. опубликовал работу в трудах “*Transactions of the Society*” [3].

Первое подробное описание и термин “околощитовидные железы” дал швейцарец Ивар Виктор Сандерстрем (1852–1889). В 1877 г. он обнаружил “эпителиальные тельца овальной формы, тесно прилегающие к задней поверхности долей щитовидной железы”, сначала у животных, а в дальнейшем идентифицировал их в ходе 50 аутопсий людей. Несмотря на это открытие, большое внимание новому органу в то время не уделялось, и лишь в начале XX века наступила эра изучения и понимая клинической значимости ОЩЖ.

Впервые характерные поражения костей и взаимосвязь их с патологией ОЩЖ систематизировал и представил профессор патологии Страсбургского университета Фредерик Даниель фон Реклингхаузен (1833–1910) в 1891 г. Несмотря на то что сам ученый заблуждался относительно причинно-следственной связи костных поражений и ОЩЖ, синдром был назван в его честь [5]. В 1907 г. венский патологоанатом Джейкоб Эрдгейм (1874–1937) сообщил случаи патологически увеличенных ОЩЖ у пациентов, умирающих от прогрессирующей костной болезни [6]. Лечение костных поражений с помощью удаления опухоли ОЩЖ впервые предложил профессор Фридрих Шлягенхофер (1866–1930). Он обосновал свою гипотезу о первопрочине опухоли ОЩЖ в формировании костных изменений, однако его идея не была поддержана медицинским сообществом того времени [7]. Первое целенаправленное удаление аденомы ОЩЖ с целью лечения болезни Реклингхаузена произведено только 30 июля 1925 г. австрийским хирургом Феликсом Мандлемом (1892–1957) из университетской хирургической клиники Вены [8]. В постоперационном периоде был подтвержден регресс костных изменений, что подтвердило предположение Ф. Шлягенхофера о первопрочине патологии ОЩЖ в развитии костных проявлений при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ). В России впервые хирургическое лечение ПГПТ произведено в 1925 г. Владимиром Андреевичем Оппелем, однако целью операции являлась безуспешная попытка коррекции таким образом артериальной гипертензии.

Необходимо упомянуть капитана Чарльза Мартелла (Charles Martell), который стал известным клиническим примером пациента с ПГПТ, описанным Олбрайтом. Мартелл жаловался на плохое самочувствие, слабость, приступы почечных колик, а после перелома надколенника вследствие небольшой травмы был диагностирован ПГПТ. Доктора шесть раз потерпели неудачу в поиске опухоли ОЦЖ во время хирургических вмешательств. На седьмой раз им удалось обнаружить эктопированную ОЦЖ в средостении, однако капитан Мартелл скончался [9].

Хирургические вмешательства на ОЦЖ стали выполняться в США, Европе, СССР, однако ввиду редкого выявления ПГПТ мастерство хирургов в паратиреоидэктомии совершенствовалось медленно, и к 1950 г. насчитывалось лишь несколько врачей, имевших опыт проведения подобных операций [7]. Со временем число успешных паратиреоидэктомий постоянно увеличивалось. Олег Владимирович Николаев (1903–1980) многие годы руководил отделением хирургии Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов (ныне ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) и активно оперировал пациентов с гиперпаратиреозом, подчеркивая, что 95% времени операции занимает поиск измененной железы. В 80-х гг. профессор кафедры факультетской хирургии им. И.М. Сеченова Олег Сергеевич Шкроб уделял много внимания предоперационному поиску паратиромы.

После включения кальция в стандартное биохимическое исследование крови (в США и в Европе) в 70-е гг. XX столетия ПГПТ вышел из категории орфанных заболеваний [10]. На сегодняшний день патология ОЦЖ, и в частности ПГПТ, является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний.

### **Эмбриогенез околощитовидных желез**

ОЦЖ развиваются между пятой и двенадцатой неделями гестации из клеточного материала выстилки глоточных карманов: верхние железы – из IV, нижние – из III кармана, в связи с этим в литературе можно встретить обозначения ОЦЖ IV и располагающихся к ним каудально ОЦЖ III. Вентральные

участки (производные V кармана), образованные ультимобранхиальными тельцами, имеют нейроэктодермальное происхождение и являются результатом миграции клеток нервного гребня. Впоследствии они дифференцируются в кальцитонин-продуцирующие клетки в составе диффузной эндокринной системы. По мере того как ультимобранхиальные тельца включаются в заднелатеральные области щитовидной железы (ЩЖ), давая начало парафолликулярным клеткам (С-клеткам), верхние ОЦЖ вступают в тесное соприкосновение с ЩЖ, прикрепляясь к ее капсуле на этом участке. Развивающиеся железы отделяются от карманов в течение пятой недели онтогенеза и к седьмой неделе спускаются к ЩЖ. Тимус и нижние ОЦЖ имеют общее происхождение и вначале мигрируют вместе по направлению к грудной клетке, затем нижние ОЦЖ отделяются и занимают свое нормальное положение. При нарушении эмбриогенеза отделение происходит несвоевременно, что приводит к эктопическому расположению ОЦЖ [11–19].

Продукция ПТГ начинается через 8 нед и 3 дня от начала гестации (что доказано при проведении иммуногистохимического исследования с антителами к ПТГ, в виде единичных иммунопозитивных клеток). К 17–20-й неделям внутриутробного развития ПТГ продуцируется уже большинством клеток ОЦЖ [19–25].

### **Генетическая регуляция развития околощитовидных желез**

В закладку ОЦЖ вносят вклад как клетки нервного гребня, так и клетки глоточной эндодермы. Развитие ОЦЖ проходит предположительно в три этапа: (I) формирование ОЦЖ, (II) миграция в их конечное местоположение и (III) дифференцировка в ПТГ-продуцирующие клетки. Вероятнее всего, клетки нервного гребня уже содержат информацию о локализации ОЦЖ. Эту информацию они получают от эволюционно консервативного семейства генов *Hox*, организованных в кластер паралогичных генов (*Hox a, b, c* и *d*). Гены *Hox* экспрессируются в эндодермальном эпителии, а также в нервном гребне до, во время и после миграции ОЦЖ в глоточные арки [26]. В результате ис-

следований на мышинных моделях было сформировано определенное представление о генетической регуляции развития ОЩЖ.

Этап I. Ген *Rae28* необходим для правильной экспрессии гомеотических генов вдоль передне-задней оси. Мыши с недостаточностью *Rae28* характеризуются такими пороками развития тканей, сформированных из нервного гребня, как изменение нормальной локализации ОЩЖ, гипоплазия тимуса и пороки сердца [27]. Впервые аномалии ОЩЖ, связанные с делецией в результате неправильной гомологичной рекомбинации в эмбриональных стволовых клетках мыши, были описаны у *Hoха3*-дефицитных животных, у которых отсутствовали ОЩЖ, тимус и наблюдалась гипоплазия ЩЖ [28]. Экспрессия *Hoха3* не влияет ни на число нейронных клеток гребня, ни на их миграцию. Мутантные клетки быстрее теряют способность индуцировать дифференцировку окружающих тканей [29]. При отсутствии транскрипции *Pax9* у мышей также наблюдается отсутствие ОЩЖ и тимуса [30].

Этап II. ОЩЖ развиваются нормально у мышей, у которых наблюдается недостаточность паралогичных геномных кластеров *Hoxb3* и *Hoxd3*. Однако дальнейшее удаление одного аллеля *Hoха3* приводит к неспособности нормальной миграции ОЩЖ на свое место рядом с ЩЖ [29].

Этап III. Ген *Gcm2* (Glial cell missing 2) у мыши регулирует дифференцировку клеток ОЩЖ и начинает экспрессироваться примерно на 10-й эмбриональный день (E10) в глоточной эндодерме [31]. У *Gcm2*-дефицитных мышей ПТГ не экспрессируется в зачатке ОЩЖ, несмотря на присутствие паратироцитов [32]. Это ярко отражает важное значение *Gcm2* для дифференцировки клеток-предшественников ОЩЖ. Интересно, что ПТГ-позитивные клетки также могут быть обнаружены в тимусе мутантных мышей, что говорит о существовании по меньшей мере двух путей дифференцировки ПТГ-продуцирующих клеток [26]. *Gcm1* экспрессируется в тимусе более выражено, вероятно для компенсации функции *Gcm2*. Интересно, что первая гомозиготная мутация человека в *GCM2* была выявлена у пациентов с гипопаратиреозом [33].

Также обнаружено, что у новорожденных мышей с дефицитом *Pax1* ОЩЖ значительно уменьшены в размерах [34]. Еще более резкое сокращение размеров ОЩЖ наблюдалось при сочетании дефицита *Hoха3* и *Pax1*, при котором ОЩЖ отсутствовали на поздних стадиях гестации [34]. У *Hoха3*-дефицитных эмбрионов вообще отсутствует сигнал *Gcm2* [34]. Следовательно, *Hoха3* необходим для индукции *Gcm2*, в то время как и *Hoха3*, и *Pax1* являются важными для поддержания правильной экспрессии *Gcm2*. С другой стороны, экспрессия *Pax1* в зачатке ОЩЖ значительно снижена у мышей с дефицитом *Hoха3*, что ставит *Hoха3* выше *Pax1* в генетической линии [22, 29, 34].

Синдром ДиДжорджи сочетает в себе дисплазию или отсутствие ОЩЖ и тимуса, а также пороки развития сердца. Считается, что у большинства пациентов наблюдается гомозиготная делеция центрального участка длинного плеча хромосомы 22 (22q11.2) размером 1,5–3 млн п.н. Однако известны случаи делеции 10p13, 17p13, 18q21 и др. с теми же клиническими проявлениями. Выделены гены-кандидаты, одновременно участвующие в развитии нескольких компонентов синдрома ДиДжорджи [35–36]. Среди них *TBX1*, экспрессирующийся в глоточной эндодерме [35–37]. Мыши с гетерозиготной мутацией *Tbx1* имели пороки развития аорты, в то время как у мышей с гомозиготной делецией наблюдалась гипоплазия ОЩЖ [35, 36, 38]. Вероятнее всего, при синдроме ДиДжорджи имеют место гемизиготные делеции, что указывает на наличие других генов в этом локусе, также способствующих развитию фенотипа этого синдрома. Так, D.L. Guris и соавт. продемонстрировали, что у мышей с гомозиготной мутацией *Crkol* наблюдаются врожденные пороки сердца, дефекты развития ОЩЖ и тимуса [39].

### Топография околощитовидных желез

В большинстве случаев у человека две пары ОЩЖ – верхняя и нижняя, однако в 13% встречается более четырех желез (описаны случаи, когда число ОЩЖ достигало 12), которые могут быть не только рудиментарными остатками нормально заложенных желез,

но и истинными добавочными ОЩЖ, расположенными отдельно от основных [40–42].

В норме длина ОЩЖ составляет от 3 до 6 мм, ширина – от 2 до 4 мм, толщина – от 0,5 до 2,0 мм, при этом нижние железы крупнее верхних. Вес отдельных ОЩЖ может варьироваться в диапазоне 35–55 мг, а общая масса составляет  $120 \pm 3,5$  мг у мужчин и  $142 \pm 5,2$  мг у женщин [19]. Железы окружены жировой тканью и отличаются от ткани ЩЖ цветом (как правило, желтовато-коричневого (охряного) цвета) и более плотной консистенцией. В большинстве случаев обе пары ОЩЖ расположены вдоль задней поверхности ЩЖ: верхняя – на уровне средней трети ЩЖ, нижние – на уровне нижней трети. Анатомическим ориентиром для поиска верхней пары является промежуток между ЩЖ и трахеей в радиусе 1 см от места перекреста *n. recurrens* и *a. thyroidea inferior*. ОЩЖ плотно прилежат к *a. thyroidea inferior* в месте, где *n. recurrens* подходит к гортани. Нижняя пара характеризуется значительно большей вариабельностью своей анатомической локализации в связи с особенностями их онтогенеза. Встречается локализация ниже, латеральнее и сзади от нижнего полюса ЩЖ, в толще фиброзных волокон, соединяющих нижний ее полюс и верхнюю поверхность вилочковой железы, интратиреоидно, внутритимусно, каротидно, в переднем или заднем средостении, в подслизистом слое стенки пищевода и нижних отделов глотки, в перикарде, по ходу блуждающих нервов [40, 41].

Литературные данные указывают, что эктопические железы могут встречаться до 22% случаев [43–46]. Z. Liu и соавт., изучая развитие тимуса и ОЩЖ с начала 6-й недели эмбриогенеза, доказали, что эктопированные ОЩЖ появляются уже на 7-й неделе эмбриогенеза в ходе исследования whole-mount in situ hybridization для *Gcm2* [47]. Миграция ОЩЖ во время развития плода из исходного местоположения в конечное юкстатиреоидное объясняет вариабельность локализаций ОЩЖ и ценность опыта хирурга при проведении паратиреоидэктомии.

Большинство исследований указывают, что чаще в нетипичном месте располагаются нижние ОЩЖ [43, 45], что может быть обу-

словлено нарушением их миграции во время эмбрионального развития, однако есть и работы с противоположными данными [44]. Наиболее частым местом эктопической локализации ОЩЖ является паренхима тимуса и ЩЖ, позади пищеводного пространства (см. таблицу) [43–46].

Кровоснабжение ОЩЖ осуществляется из нижней и/или верхней щитовидных артерий (*a. thyroideae interior*, *a. thyroideae superior*), отток венозной крови осуществляется в вены ЩЖ, трахеи и пищевода. Большая часть эктопированных нижних ОЩЖ, располагающихся ниже дуги аорты, имеют эктопическое артериальное кровоснабжение из внутренней грудной артерии, тимической артерии или прямых ветвей аорты. Ввиду малого калибра сосудов требуются точные манипуляции хирурга в процессе идентификации и мобилизации ОЩЖ во время операции. Лимфатический дренаж осуществляется из субкапсулярного сплетения в верхние глубокие шейные, пара- и претрахеальные, позадиглоточные и глубокие нижние шейные лимфатические узлы [48].

ОЩЖ иннервируются симпатической и парасимпатической системой, а также афферентными нервами. Источниками симпатической иннервации ОЩЖ являются верхние, средние, нижние шейные симпатические узлы, ганглии. Парасимпатическая иннервация ОЩЖ осуществляется блуждающим нервом, нисходящими и языкоглоточными нервами. Возвратный гортанный нерв (*n. laryngeus recurrens*) отходит от блуждающего нерва при его направлении к грудной полости. Правый возвратный гортанный нерв огибает снизу и сзади подключичную артерию, а левый – дугу аорты. Оба нерва поднимаются в борозде между пищеводом и трахеей, отдавая ветви к этим органам. От возвратного гортанного нерва отходят ветви к трахее, пищеводу, ЩЖ и ОЩЖ. Наружный гортанный нерв является ветвью верхнего гортанного нерва и иннервирует перстнещитовидную мышцу. Так как эта мышца участвует в движениях голосового аппарата, повреждение ее иннервации может привести к нарушению фонации. Наружный гортанный нерв часто располагается вплотную к сосудистой ножке верхней щитовидной артерии,

Таблица. Топография эктопических ОЩЖ в различных исследованиях

Характеристики исследования	Исследование			
	Gomes E.M. и соавт. [43]	Gunasekaran S. и соавт. [44]	Phitayakorn R., McHenry C.R. [45]	Roy M. и соавт. [46]
<b>N пациентов/N ОЩЖ</b> (если указано)	35/143	346/	231/	1,562/
<b>Клинический диагноз</b>	ВГПТ	ПГПТ/ВГПТ	ПГПТ/ВГПТ/ТГПТ	ПГПТ
<b>Количество эктопий</b>	27 (18,9%)*, из них 5 эктопированных ОЩЖ были добавочными	38	37 (16%)**	346 (22%)** Точные данные по расположению эктопий указаны для 202 пациентов
<b>Локализация наиболее частых эктопий***</b>				
паренхима тимуса	4 (15%)	14 (37%)	7 (19%)	77 (38%)
по ходу пищевода/позади пищевода	2 (7,4%)	16 (44%)	10 (28%)	62 (31%)
паренхима ЩЖ	9 (33,0%)	2 (5,2%)	6 (16%)	37 (18%)
пространство между ЩЖ и тимусом	5 (18,5%)		4 (11%)	
средостение	2 (7,4%)		7 (19%)	13(6%)
заглоточное пространство	1 (3,7%)	3 (8%)		
оболочка сонной артерии	2 (7,4%)	1 (2,6%)	1 (3%)	5 (3%)
в непосредственной близости к возвратному гортанному нерву	1 (3,7%)			
подчелюстная локация			2 (5%)	

Примечание: \* – количество эктопированных желез (% от всех ОЩЖ, включенных в исследование); \*\* – количество пациентов с эктопированными ОЩЖ (доля от всех пациентов, включенных в исследование) [N (%)]; \*\*\* эктопии с неоднозначно указанной топикой не включены в таблицу. ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз; ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз; ТГПТ – третичный гиперпаратиреоз.

поэтому нерв может получить травму при перевязке этих сосудов [49, 50]. У 6% людей отсутствует левая нижняя щитовидная артерия, иногда нерв проходит через ткань ЩЖ, в этих случаях поиск возвратного гортанного нерва для хирурга затруднен [51–53].

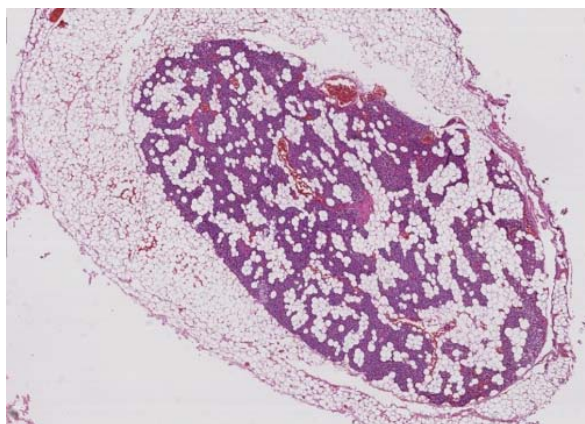
### Нормальное гистологическое строение околощитовидных желез

Каждая ОЩЖ окружена тонкой, иногда неполной фиброзной капсулой (рис. 1). ОЩЖ обладают хорошо развитой сосудистой сетью. Артерии и вены, расположенные в капсуле органа, соединяются с артериолами, венулами и капиллярами, проходящими в фиброзных прослойках между паренхиматозными клетками [19, 54].

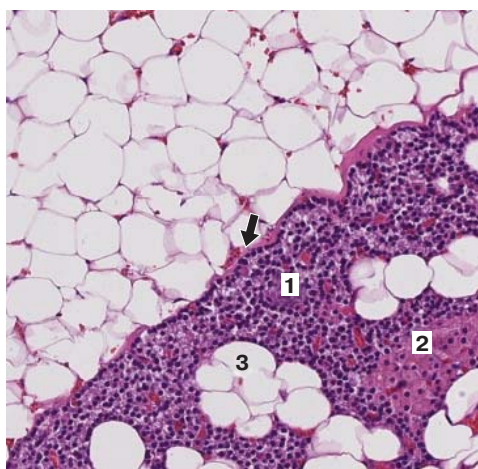
У взрослых паренхиматозные элементы ОЩЖ представлены двумя типами клеток: главные клетки (активные и неактивные формы) и оксифильные клетки (рис. 2). Также

можно наблюдать переходную форму между главными и оксифильными клетками.

Главные клетки (ГК) полигональной формы, 8–12 мкм в диаметре. Границы клеток нечеткие, цитоплазма амфифильна или слегка эозинофильна, иногда светлая или вакуолизированная. Ядра главных клеток округлые, центрально расположены, четко очерчены, с плотным хроматином. В некоторых клетках хорошо различимы мелкие ядрышки. Клетки богаты гликогеном, и 70–80% главных клеток содержат заметные липидные капельки, соответствующие липидным тельцам, которые лучше всего визуализируются в неактивных клетках при электронной микроскопии [19, 54]. При обычной световой микроскопии неактивные главные клетки могут быть распознаны по вакуолизированной, светлой цитоплазме, содержащей липиды, гликоген и лизосомы [19] (см. рис. 2). ГК со светлой цитоплазмой следует отличать от водянисто-светлых, кото-



**Рис. 1.** Нормальное строение ОЩЖ взрослого пациента с избыточной массой тела (окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 4$ ).



**Рис. 2.** Нормальное строение ОЩЖ (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ). ОЩЖ заключена в тонкую соединительнотканную капсулу (стрелка). Паренхима железы представлена в основном главными клетками [1] в разных фазах секреторного цикла, встречаются скопления оксифильных клеток [2]. В строме адипоциты [3] и хорошо развитая сосудистая сеть.

рые встречаются при светлоклеточной гиперплазии и водянисто-светлоклеточных аденомах. Данный тип клеток характеризуется обильной светлой цитоплазмой, богатой вакуолями, синтезированными в аппарате Гольджи, и гликогеном [19].

Ультраструктурное строение главных клеток характеризует их функциональную активность. Неактивные главные клетки имеют ровную цитоплазматическую мембрану. В их цитоплазме содержится большое количество депозитов гликогена и капельки жира,

небольшое количество секреторных гранул и переменное число митохондрий. Главные клетки в активную секреторную фазу уменьшаются в размере, количество гликогена и липидов сокращается, секреторные гранулы перемещаются к периферии, а цитоплазматическая мембрана становится извилистой [19].

Второй тип клеток в ОЩЖ у взрослых – оксифильные (онкоцитарные), которые считаются производными главных клеток, хотя до конца остается не ясным, что является стимулом для появления данной группы клеток (рис. 2). До пубертатного периода только единичные оксифильные клетки встречаются в ОЩЖ. Их прирост отмечается с началом периода полового созревания и продолжается в течение всей жизни. Они располагаются среди главных клеток в виде отдельно лежащих структур или скоплений, иногда формируют мелкие или крупные узелки. Оксифильные клетки характеризуются обильной зернистой эозинофильной цитоплазмой, имеют размер от 12 до 20 мкм в диаметре. Границы клеток четкие, ядро округлое, хроматин плотный, иногда видны четкие ядрышки. Цитоплазма оксифильных клеток полностью заполнена митохондриями, часто причудливой формы и размера, а также редкими лизосомами, гранулами липофусцина, встречаются капли жира. Аппарат Гольджи и эндоплазматический ретикулум развиты слабее, чем в главных клетках. Онкоцитарные клетки также содержат редкие секреторные гранулы [19].

У взрослых паренхиматозные клетки формируют гнездовые структуры, солидные поля, собираются в округлые или дольчатые массы, трабекулы или имеют смешанную архитектуру. ГК могут также образовывать небольшие ацинарные, железоподобные структуры и даже псевдофолликулы, содержащие эозинофильный ШИК-положительный (PAS)<sup>1</sup> материал, напоминающий коллоид [19, 54].

<sup>1</sup> ШИК-реакция (Шифф-йодная кислота), PAS-реакция (Periodic Acid-Schiff) – гистохимический метод, с помощью которого можно выявить полисахариды, гликозаминогликаны, мукопротеины, гликопротеины, гликолипиды и фосфолипиды.

Стромальный жир у взрослого человека составляет около 50% объема стромы железы и редко превышает 17–20% площади органа (см. рис. 1, 2). Существует значительная вариабельность в количестве, размере и распределении жировых клеток у разных людей, среди четырех желез одного человека и в одной железе. В интратиреоидно расположенных ОЩЖ отмечается минимальное количество жировых клеток или полное их отсутствие [19, 54].

### Возрастные изменения строения околощитовидных желез

У эмбриона человека ОЩЖ состоят из главных клеток со светлой цитоплазмой. В строме отмечается хорошо развитая сосудистая сеть и не встречаются жировые клетки. Соединительная ткань развита слабо, что обуславливает компактный тип строения железы. Оксифильные клетки в ОЩЖ младенцев и детей отсутствуют и появляются с началом периода полового созревания, в дальнейшем их количество постепенно увеличивается [19]. Внутриклеточный нейтральный жир у детей выявляется в 30–40% главных клеток, а у взрослых людей до 80% [19, 54]. У плодов и детей, а также молодых взрослых интерстиций состоит только из капиллярной сети и межклеточного пространства. Коллагена в строме мало или он отсутствует вовсе. С возрастом отмечается очаговое увеличение количества коллагеновых волокон преимущественно периваскулярно [19].

Адиipoциты редко встречаются у младенцев и детей. В конце первого десятилетия появляются стромальные жировые клетки, а их численность возрастает на протяжении всей жизни. Значительный прирост адипоцитов зафиксирован в период полового созревания, особенно у женщин. С возрастом количество адипоцитов продолжает увеличиваться, достигая максимума с третьей по пятую декады жизни [19].

Со временем активность ОЩЖ снижается, о чем свидетельствует количество клеток в состоянии покоя: в период полового созревания только 30–40% главных клеток ОЩЖ находятся в фазе покоя, у взрослых – 70–80% [19, 54].

## Заключение

В настоящее время накоплено немало данных о строении, функции и регуляции ОЩЖ, а изучение генетических и патоморфологических причин развития их патологических состояний занимает умы многих исследователей.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Информация о вкладе каждого автора:** Мокрышева Н.Г. – концепция статьи, анализ литературных данных, написание и редактирование текста; Крупинова Ю.А. – анализ литературы, дизайн статьи, написание и редактирование текста; Воронкова И.А. – работа с литературными источниками, написание текста, подготовка микрофотографий. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

## Список литературы (References)

1. Hoorn EJ, Zietse R. Disorders of calcium and magnesium balance: a physiology-based approach. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(8):1195-1206. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2350-2>.
2. Komoroski M, Azad N, Camacho P. Disorders of bone and bone mineral metabolism. *Handb Clin Neurol.* 2014; 120:865-887. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4087-0.00058-9>.
3. Owen R. On the anatomy of the Indian rhinoceros. *Trans Zool Soc Lond.* 1852;(4):31-58. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7998.1862.tb08046.x>.
4. Eknoyan G. A history of the parathyroid glands. *Am J Kidney Dis.* 1995;26(5):801-807. doi: [https://doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)90447-6](https://doi.org/10.1016/0272-6386(95)90447-6).
5. Recklinghausen FV. Die fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalazie und die osteoplastische Karzinose in ihren gegenseitigen Beziehungen. In: *Festschrift für Rudolf Virchow.* Berlin; 1891. p. 1-89.
6. Erdheim J. Über die Dentinverkalkung im Nagezahn bei der Epithelkörperchentransplantation. *Frankfurt Z Pathol.* 1911; 7:295-347.
7. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения. Монография. – Киев; 2011. – С. 7-13. [Cheren'ko SM. *Pervichnyy*



- giperparatireoz: osnovy patogeneza, diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya. Monograph. Kiev; 2011. p. 7-13. (In Russ.)*
8. Mandl F. Therapeutischer Versuch bei Ostitis fibrosa generalisata mittels Extirpation eines Epithelkörperchentumors. *Wien Klin Wschr.* 1925;50:1343-1344.
  9. Cope O. The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 1966;274(21):1174-1182. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM196605262742105>.
  10. Макаров И.В. Гиперпаратиреоз: Учебно-методическое пособие для интернов, клинических ординаторов, врачей общей практики, эндокринологов и хирургов. – Самара: Офорт; 2014. – С. 4-7. [Makarov IV. *Giperparatireoz: Uchebno-metodicheskoe posobie dlya internov, klinicheskikh ordinatorov, vrachey obshchey praktiki, endokrinologov i khirurgov.* Samara: Ofort; 2014. p. 4-7. (In Russ.)]
  11. Welsh DA. Concerning the parathyroid glands: a critical, anatomical, and experimental study. *J Anat Physiol.* 1898; 32(Pt 2):292-307.
  12. Gilmour JR. The embryology of the parathyroid glands, the thymus and certain associated rudiments. *J Pathol Bacteriol.* 1937;45(3):507-522. doi: <https://doi.org/10.1002/path.1700450304>.
  13. Weller GL Jr. Development of the thyroid, parathyroid and thymus glands in man. *Contrib Embryol Carnegie Inst Wash.* 1933;24:93-140.
  14. Norris EH. The parathyroid glands and the lateral thyroid in man: their orphogenesis, istogenesis, topographic anatomy and prenatal growth. *Contrib Endocrinol Carnegie Intst Wash.* 1937;26:247-307.
  15. Xu PX, Zheng W, Laclef C, et al. Eya1 is required for the morphogenesis of mammalian thymus, parathyroid and thyroid. *Development.* 2002;129(13):3033-3044.
  16. Graham A. Development of the pharyngeal arches. *Am J Med Genet A.* 2003;119A(3):251-256. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10980>.
  17. Grevellec A, Tucker AS. The pharyngeal pouches and clefts: Development, evolution, structure and derivatives. *Semin Cell Dev Biol.* 2010;21(3):325-332. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2010.01.022>.
  18. Le Lievre CS, Le Douarin NM. Mesenchymal derivatives of the neural crest: analysis of chimaeric quail and chick embryos. *J Embryol Exp Morphol.* 1975;34(1):125-154.
  19. Roth SI, Sadow PM, Johnson NB, Abu-Jawdeh GM. Parathyroid. In: Mills SE. *Histology for Pathologists.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 1209-1211.
  20. Norris EH. Anatomical evidence of prenatal function of the human parathyroid glands. *Anat Rec.* 1946;96(2):129-141. doi: <https://doi.org/10.1002/ar.1090960205>.
  21. Nakagami K, Yamazaki Y, Tsunoda Y. An electron microscopic study of the human fetal parathyroid gland. *Z Zellforsch Microsk Anat.* 1967;85(1):89-95. doi: <https://doi.org/10.1007/bf00330589>.
  22. Ishizak N, Shoumura S, Emura S, et al. Ultrastructure of the parathyroid gland of the mouse fetus after calcium chloride or ethylenediaminetetraacetic acid administration. *Cells Tissues Organs.* 1989;135(2):164-170. doi: <https://doi.org/10.1159/000146747>.
  23. Leroyer-Alizon E, David L, Anast CS, Dubois PM. Immunocytological evidence for parathyroid hormone in human fetal parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52(3): 513-516. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-52-3-513>.
  24. Scothorne RJ. Functional capacity of fetal parathyroid glands with reference to their clinical use as homografts. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;120(2):669-676. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb30693.x>.
  25. MacIsaac RJ, Heath JA, Rodda CP, et al. Role of the fetal parathyroid glands and parathyroid hormone-related protein in the regulation of placental transport of calcium, magnesium and inorganic phosphate. *Reprod Fertil Dev.* 1991; 3(4):447. doi: <https://doi.org/10.1071/rd9910447>.
  26. Genetic Control of Parathyroid Gland Development. In: Naveh-Many T. *Molecular Biology of the Parathyroid.* Boston: Springer; 2005. p. 3-6. doi: <https://doi.org/10.1007/0-387-27530-4>.
  27. Takihara Y, Tomotsune D, Shirai M, et al. Targeted disruption of the mouse homologue of the Drosophila polyhomeotic gene leads to altered anteroposterior patterning and neural crest defects. *Development.* 1997;124(19):3673-3682.
  28. Chisaka O, Capecchi MR. Regionally restricted developmental defects resulting from targeted disruption of the mouse homeobox gene hox-1.5. *Nature.* 1991;350(6318):473-479. doi: <https://doi.org/10.1038/350473a0>.
  29. Manley NR, Capecchi MR. Hox group 3 paralogs regulate the development and migration of the thymus, thyroid, and parathyroid glands. *Dev Biol.* 1998;195(1):1-15. doi: <https://doi.org/10.1006/dbio.1997.8827>.
  30. Peters H, Neubuser A, Kratochwil K, Balling R. Pax9-deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. *Genes Dev.* 1998;12(17): 2735-2747. doi: <https://doi.org/10.1101/gad.12.17.2735>.
  31. Kim J, Jones BW, Zock C, et al. Isolation and characterization of mammalian homologs of the Drosophila gene glial cells missing. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(21):12364-12369. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.21.12364>.
  32. Gunther T, Chen ZF, Kim J, et al. Genetic ablation of parathyroid glands reveals another source of parathyroid hormone. *Nature.* 2000;406(6792):199-203. doi: <https://doi.org/10.1038/35018111>.
  33. Ding C, Buckingham B, Levine MA. Familial isolated hypoparathyroidism caused by a mutation in the gene for the transcription factor GCMB. *J Clin Invest.* 2001;108(8): 1215-1220. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI13180>.
  34. Su D, Ellis S, Napier A, et al. Hoxa3 and pax1 regulate epithelial cell death and proliferation during thymus and parathyroid organogenesis. *Dev Biol.* 2001;236(2):316-329. doi: <https://doi.org/10.1006/dbio.2001.0342>.
  35. Merscher S, Funke B, Epstein JA, et al. TBX1 is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome. *Cell.* 2001;104(4):619-629. doi: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00247-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00247-1).
  36. Lindsay EA, Vitelli F, Su H, et al. Tbx1 haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. *Nature.* 2001;410(6824):97-101. doi: <https://doi.org/10.1038/35065105>.

37. Garg V, Yamagishi C, Hu T, et al. Tbx1, a DiGeorge syndrome candidate gene, is regulated by sonic hedgehog during pharyngeal arch development. *Dev Biol.* 2001;235(1):62-73. doi: <https://doi.org/10.1006/dbio.2001.0283>.
38. Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, Tbx1. *Nat Genet.* 2001;27(3):286-291. doi: <https://doi.org/10.1038/85845>.
39. Guris DL, Fantes J, Tara D, et al. Mice lacking the homologue of the human 22q11.2 gene CRKL phenocopy neurocristopathies of DiGeorge syndrome. *Nat Genet.* 2001;27(3):293-298. doi: <https://doi.org/10.1038/85855>.
40. Wang C-A. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg.* 1976;183(3):271-275. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-197603000-00010>.
41. Thompson MW, Gauger PG. Ectopic locations of parathyroid glands. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, editors. *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2001. p. 499-514.
42. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res.* 2002; 17 Suppl 2:N18-23.
43. Gomes EMS, Nunes RC, Lacativa PGS, et al. Ectopic and extranumerary parathyroid glands location in patients with hyperparathyroidism secondary to end stage renal disease. *Acta Cir Bras.* 2007;22(2):105-109. doi: <https://doi.org/10.1590/s0102-86502007000200005>.
44. Gunasekaran S, Wallace H, Snowden C, et al. Parathyroid ectopia: development of a surgical algorithm based on operative findings. *J Laryngol Otol.* 2015;129(11):1115-1120. doi: <https://doi.org/10.1017/S0022215115002273>.
45. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg.* 2006;191(3): 418-423. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.10.049>.
46. Roy M, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Incidence and localization of ectopic parathyroid adenomas in previously unexplored patients. *World Journal of Surgery.* 2012;37(1): 102-106. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1773-z>.
47. Liu Z, Farley A, Chen L, et al. Thymus-associated parathyroid hormone has two cellular origins with distinct endocrine and immunological functions. *PLoS Genet.* 2010;6(12):e1001251. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001251>.
48. Oertli D, Udelsman R, editors. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Berlin Heidelberg: Springer; 2012.
49. Bellantone R, Boscherini M, Lombardi CP, et al. Is the identification of the external branch of the superior laryngeal nerve mandatory in thyroid operation? Results of a prospective randomized study. *Surgery.* 2001;130(6):1055-1059. doi: <https://doi.org/10.1067/msy.2001.118375>.
50. Droulias C, Tzinas S, Harlaftis N, et al. The superior laryngeal nerve. *Am Surg.* 1976;42(9):635-638.
51. Sherman JH, Colborn GL. Absence of the left inferior thyroid artery: clinical implications. *Clin Anat.* 2003;16(6):534-537. doi: <https://doi.org/10.1002/ca.10195>.
52. Page C, Foulon P, Strunski V. The inferior laryngeal nerve: surgical and anatomic considerations. Report of 251 thyroidectomies. *Surg Radiol Anat.* 2003;25(3-4):188-191. doi: <https://doi.org/10.1007/s00276-003-0129-7>.
53. Sturniolo G, D'Alia C, Tonante A, et al. The recurrent laryngeal nerve related to thyroid surgery. *Am J Surg.* 1999;177(6): 485-488. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(99\)00101-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(99)00101-4).
54. Казанцева И.А., Калинин А.П., Богатырев О.П. Принципы клинко-морфологического исследования околощитовидных желез при гиперпаратиреозе. Информационное письмо. – М.; 1997. – С. 3-15. [Kazantseva IA, Kalinin AP, Bogatyrev OP. *Printsipy kliniko-morfologicheskogo issledovaniya okoloshchitovidnykh zhelez pri giperparatireoze. Information letter*. Moscow; 1997. p. 3-15. (In Russ.)]

## Информация об авторах (Authors info)

\*Крупнинова Юлия Александровна [Julia A. Krupinova, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7963-5022>; eLibrary SPIN: 6279-8247; e-mail: [j.krupinova@gmail.com](mailto:j.krupinova@gmail.com)

Воронкова Ия Александровна, к.м.н. [Iya A. Voronkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6687-3240>; eLibrary SPIN: 9685-1371; e-mail: [iya-v@yandex.ru](mailto:iya-v@yandex.ru)

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva MD, PhD, Professor], ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; рабочий телефон: 8-495-00-63; e-mail: [nm70@mail.ru](mailto:nm70@mail.ru)

### Как цитировать

Мокрышева Н.Г., Крупнинова Ю.А., Воронкова И.А. Околощитовидные железы: нормальное развитие, анатомическое и гистологическое строение. // Эндокринная хирургия. – 2018. – Т. 12. – №4. – С. 178-187. doi: <https://doi.org/10.14341/serg10039>

### To cite this article

Mokrysheva NG, Krupinova JA, Voronkova IA. Parathyroid glands: the normal development, anatomy and histological structure. *Endocrine surgery.* 2018;12(4): 178-187. doi: <https://doi.org/10.14341/serg10039>

Рукопись получена: 24.12.2018.

Рукопись одобрена: 15.04.2019.

Received: 24.12.2018.

Accepted: 15.04.2019.