

УДК 616.441-055.26:576.3

СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АУТОИММУННЫХ ТИРЕОИДИТАХ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

А.А. Юнусов

Представлены данные о содержании цитокинов в плазме крови у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. Отмечено значительное усиление продукции провоспалительных цитокинов клетками периферической крови, свидетельствующее о предшествующей клеточной активации.

Ключевые слова: щитовидная железа; аутоиммунный тиреоидит; цитокины; интерлейкины.

STATE OF CYTOKINE SYSTEM IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

A.A. Yunusov

This paper presents data on the content of cytokines in the blood plasma of women with autoimmune thyroiditis, which has been a significant strengthening of the production of proinflammatory cytokines by cells of the peripheral blood, indicating preceding cell activation.

Key words: thyroid; autoimmune thyroiditis; cytokines; interleukins.

В последние годы специалисты всего мира проявляют особый интерес к проблеме хронического йодного дефицита. По определению ВОЗ, данная проблема в международном здравоохранении на сегодняшний день является наиболее приоритетной. Более чем для 2 млрд жителей планеты существует повышенный риск недостаточного потребления йода, в связи с чем почти у 740 млн человек имеется увеличение щитовидной железы, а у 40 млн – умственная отсталость [1–3].

Женщины детородного возраста относятся к категории, наиболее чувствительной к функциональным изменениям щитовидной железы (ЩЖ) в связи с ее влиянием на репродуктивную систему женщин и возможным развитием как первичного, так и вторичного бесплодия. При этом многие аспекты патогенеза взаимосвязи патологии щитовидной железы и репродуктивной функции все еще остаются далеко не изученными [4–6].

Субклинические и манифестные формы гипотиреоза у женщин являются преимущественно исходами аутоиммунного тиреоидита (АИТ) [7]. В поддержании иммунного гомеостаза значительную роль играет цитокиновая система, а ее дисбаланс вносит существенный вклад в патогенез аутоиммунных заболеваний [8, 9]. Такие цитокины, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ),

активируют пролиферацию В- и Т-лимфоцитов, повышают экспрессию рецептора ИЛ-2 Т-клетками и иммуноглобулинов В-клетками [10, 11].

Вопрос о преобладании цитокинов, продуцируемых тем или иным классом Т-хелперов (Тх), в развитии аутоиммунных заболеваний ЩЖ до конца не ясен. В литературе встречаются данные, свидетельствующие о сдвигах в сторону как Тх 1, так и Тх 2, причем они могут не противоречить друг другу, так как получены на разных стадиях патологического процесса [1, 12].

Целью работы явилось выявление особенностей цитокинового звена при АИТ и в зависимости от степени увеличения ЩЖ у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы. Объектом исследования явились 68 женщин репродуктивного возраста с установленным диагнозом АИТ, составившие клиническую группу. В качестве контрольной группы обследованы 20 здоровых женщин аналогичного возраста.

Средний возраст женщин клинической группы составил $28,2 \pm 4,3$ года, контрольной – $26,4 \pm 3,6$ года. По степени увеличения ЩЖ женщин клинической группы были подразделены на 3 группы: 40 женщин (58 %) с I степенью (2-я группа), 22 женщины (33 %) – со II степенью (3-я группа)

Таблица 1 – Показатели цитокинов в плазме крови у женщин с АИТ

Анализируемые группы	Статистические показатели	Анализируемые показатели			
		ФНО- α , пг/мл	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл
1. Контрольная, n = 20	M \pm m	1,8 0,091	1,71 0,112	1,56 0,147	2,454 0,201
Клиническая: 2. С I степенью увеличения ЩЖ, n = 40	M \pm m P 2-1	4,4 0,192 < 0,01	4,51 0,106 < 0,05	1,51 0,106 > 0,05	7,1 0,47 < 0,05
3. С II степенью увеличения ЩЖ, n = 22	M \pm m P 3-1 P 3-2	6,3 0,247 < 0,001 < 0,05	7,3 0,297 < 0,001 < 0,05	1,4 0,097 > 0,05 > 0,05	7,8 0,61 < 0,05 > 0,05
4. С III степенью увеличения ЩЖ, n = 6	M \pm m P 4-1 P 4-2 P 4-3	12,7 2,4 < 0,001 < 0,001 < 0,01	17,44 2,91 < 0,001 < 0,001 < 0,01	0,744 0,091 < 0,05 < 0,05 < 0,05	8,28 1,77 < 0,05 > 0,05 > 0,05

и 6 женщин (9 %) – с III степенью. Диагноз АИТ устанавливался с помощью ультразвукового исследования ЩЖ, определения в плазме крови антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе методом иммуноферментного анализа (ИФА). Определение содержания в плазме крови ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 проводили методом ИФА на анализаторе “Мультискан” наборами фирмы “Вектор-Бест” (Россия).

Статистическая обработка материала проводилась методом вариационной статистики с помощью компьютерных программных пакетов Statlab и Microsoft Excel. Вычислялось среднее значение (M), ошибка средней величины (m). Разницу средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента и вероятности P, которую признавали статистически значимой при P < 0,05 [13].

Результаты и обсуждение. Из представленных в таблице 1 данных следует, что при АИТ происходит активация цитокиновой системы. Так, показатель содержания в крови ФНО- α по сравнению с контрольным значением значимо повышается, причем его концентрация увеличивается по мере увеличения степени и объема ЩЖ. Если при I степени увеличения ЩЖ концентрация повышается в 2 раза (P < 0,01), при II степени – в 3,5 раза (P < 0,001), а при III степени уже в 6,5 раза (P < 0,001). Значение ФНО- α при II степени увеличения ЩЖ значимо превышает значение при I степени (P < 0,05) и, соответственно, при III степени в 3 раза превышает показатель 2-й группы (P < 0,001) и в 2 раза – 3-й группы (P < 0,01). Аналогичная динамика наблюдается и в концентрации ИЛ-1 β (P < 0,001 – P < 0,01), но с более высоким содержанием в группе с III сте-

пенью увеличения ЩЖ. Менее выраженное повышение наблюдается в динамике содержания ИЛ-6, но его значения достоверно значимо по сравнению с контролем (P < 0,05). Значение ИЛ-4 снижается в группе с III степенью увеличения ЩЖ (P < 0,05).

Как вытекает из представленных данных, при АИТ у женщин происходит активация провоспалительных цитокинов и чем больше степень увеличения ЩЖ, тем больше эта активация выражена. Следует отметить, что ИЛ-1 β является единственным цитокином, способным индуцировать на клетках ЩЖ экспрессию рецептора апоптоза, или Fas-антигена, что является подтверждением роли данного цитокина в развитии аутоиммунных реакций. ФНО- α является Fasлиганда, т. е. обладает свойством апоптогенного цитокина. Следовательно, ФНО- α , ИЛ-1 β модулируют функционирование и пролиферацию фолликулярных клеток ЩЖ. Вместе с гамма-интерфероном провоспалительные цитокины участвуют в регуляции продукции аутоантител, стимулируют пролиферацию антигенспецифических T- и B-лимфоцитов, образующих клоны к различным антигенным эпитопам, а также стимулируют синтез гликозаминогликонов в ретроорбитальных фибробластах и модулируют экспрессию молекул адгезии и антигенов гистосовместимости (HLA) II класса на поверхности тироцитов, что может приводить к нарушению процессов антигенного распознавания и запуску аутоиммунных процессов в ЩЖ. Усиление способности периферических иммунокомпетентных клеток к продукции ИЛ-6, как видно из данных таблицы 1, не зависит от объема ЩЖ.

Таким образом, исследование некоторых показателей цитокиновой системы при формировании

АИТ у женщин показывает, что помимо нарушения регуляции пролиферативных процессов и дифференцировки иммунокомпетентных клеток, происходит активация воспаления ткани ЩЖ. Нарушение баланса между провоспалительными (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) и противовоспалительными цитокинами (ИЛ-4) приводит к повышению пусковых механизмов и развитию гипертрофических процессов в ЩЖ. Одним из механизмов его развития является несоответствие воспаления возможности фагоцитарной системы, а также эндотоксиновой толерантности моноцитов. Вместе с гормонами и нейромедиаторами цитокины составляют основу языка химической сигнализации, путем которой в многоклеточном организме регулируются морфогенез и регенерация тканей. Значительная активация провоспалительных цитокинов при АИТ приводит к активации фагоцитов, их миграции в слезистую ЩЖ, а также высвобождению медиаторов воспаления – производных липидов, простагландина E₂, тромбоксанов и фактора активности тромбоцитов, синтез адгезивных гликопротеидов, активацию Т- и В-лимфоцитов.

Некоторое снижение в крови ИЛ-4 у женщин с АИТ свидетельствует о напряжении компенсаторных механизмов со стороны иммунной системы. Так как ИЛ-4 усиливает эозинофилию, накопление тучных клеток, секрецию иммуноглобулинов класса G, гуморальный иммунный ответ включает синтез иммуноглобулинов класса E активированными В-лимфоцитами, стимулируя популяцию цитоксичных Т-лимфоцитов. Активация ИЛ-4 подавляет освобождение цитокинов воспаления и простагландинов из активированных моноцитов, продукцию гамма-интерферона.

Вместе с тем надо принимать во внимание, что развитие аутоиммунных процессов в ЩЖ возможно не только в результате повышенной пролиферации клеток, но и вследствие нарушения механизмов их запрограммированной гибели – апоптоза, в которой цитокиновая система играет важную роль. Вполне возможно, что угнетение процесса апоптоза происходит уже на стадии начала продукции антител к ткани ЩЖ и еще в большем подавлении при предраковых и раковых состояниях. Нарушение соотношения процессов пролиферации и апоптоза, регулирующих в норме клеточный гомеостаз, может привести к неконтролируемому размножению клеток ЩЖ.

Выводы

1. При аутоиммунных заболеваниях ЩЖ у женщин отмечается значительное усиление продукции провоспалительных цитокинов клет-

ками периферической крови, свидетельствующее о предшествующей клеточной активации.

2. Степень активации провоспалительных цитокинов соответствует степени увеличения размеров и объема ЩЖ у женщин.

Литература

1. *Кандрор В.И.* Современные проблемы тиреоидологии / В.И. Кандрор // Проблемы эндокринологии. 1999. № 1. С. 3–8.
2. *Баранов А.А.* Йоддефицит и здоровье / А.А. Баранов, А.А. Щеглягина. М.: Пермь, 2000. 33 с.
3. *Ladenson P.W., Singer P.A., Ain K.B. et al.* American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 100. P. 1573–1575.
4. *Парфенова Е.А.* Нарушения репродуктивной функции у женщин, страдающих йоддефицитными заболеваниями: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Парфенова. М., 2005. 23 с.
5. *Татарчук Т.Ф.* Репродуктивная система женщин и нарушения функции щитовидной железы / Т.Ф. Татарчук, В.А. Олейник, Т.О. Мамонова // Вестник ассоциации акуш. и гинекол. Украины. 2000. № 4. С. 16–23.
6. *Тотоян Э.С.* Репродуктивная функция женщин при патологии щитовидной железы / Э.С. Тотоян // Акуш. и гинекол. 1994. № 1. С. 8–10.
7. *Муратова А.М.* Клинико-патогенетические аспекты течения гиперпролактинемического гипогонадизма при первичном субклиническом гипотиреозе у женщин репродуктивного возраста: дис. ... канд. мед. наук / А.М. Муратова. Бишкек, 2009. С. 55–69.
8. *Дедов И.И.* Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. М.: Медицина, 2000. С. 508–512.
9. *Рафибеков Д.С.* Аутоиммунный тиреоидит / Д.С. Рафибеков, А.П. Калинин. Бишкек, 1996. 158 с.
10. *Латкина Н.В.* Прогностическое значение клинико-иммунологических показателей в определении исходов хирургического лечения диффузного токсического зоба: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Латкина. М., 2000. 27 с.
11. *Heftland M., Redfern C.C.* Screening for thyroid disease: an update // Ann. Intern. Med. 1998. Vol. 129. P. 144–158.
12. *Inzucchi Silvio E., Burrow Gerald N.* The thyroid gland and reproduction // Reproductive Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders, 1999. P. 413–435.
13. *Боровиков В.П.* Statistica®. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows® / В.П. Боровиков, И.П. Боровиков. М., 1998. 592 с.