

УДК 616.441-055.26:576.3

*М.І. Шеремет,**Я.В. Гирла,**Н.П. Ткачук,**В.П. Козак*

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

РІВЕНЬ ЦИТОКІНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЯ ЗБІЛЬШЕННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Ключові слова: щитоподібна залоза, автоімунний тиреоїдит, цитокіни.**Резюме.** Представлені дані про вміст цитокінів в плазмі крові у хворих на автоімунний тиреоїдит (АІТ). Відмічено значне підсилення продукції протизапальних цитокінів клітинами периферичної крові. Встановлено, що ступінь активації прозапальних цитокінів відповідає ступеню збільшення щитоподібної залози (ЩЗ).**Вступ**

За останні роки остаточно доведено, що АІТ за всіма ознаками є мультифакторним захворюванням, формування якого обумовлене взаємодією чинників довкілля з спадковою схильністю [1]. За певних умов ця взаємодія індукує автоагресію, яка приводить до поступового та повного знищення тиреоцитів [2,4]. Також встановлено, що при АІТ клітинні і молекулярні елементи щитоподібної залози не ушкоджені, а формування автоімунної реакції цілком завдячене появі автореактивних лімфоцитів внаслідок пошкодження механізмів імунної толерантності. У той же час показано, що тиреоцити самі відіграють важливу роль у перебігу автоімунного запалення внаслідок синтезу прозапальних цитокінів, експресії антигенів другого класу генів сумісництва, адгезивних молекул та Fas і Fas-ліганд. Формується нове поняття про значення в патогенезі АІТ взаємодії між імунною системою та тиреоцитами [3]. І хоча даний напрямок досліджень лише розпочався, стає очевидним, що ця взаємодія може певним чином визначити характер гормональної активності щитоподібної залози, особливо на початкових фазах розвитку тиреоїдиту. Хоча АІТ традиційно відносять до автоімунних захворювань з переважно гуморальним типом реакцій, у літературі з'являється все більше доказів участі цитотоксичних Т-клітин у руйнуванні клітин щитоподібної залози [4,5]. У випадку лімфоїдної інфільтрації залози Т-хелперами переважно субпопуляції 1 (Th1), то, продукуючи ІЛ-2, інтерферон γ (ІФН γ), фактор некрозу пухлин- α (ФНП α), ІЛ-1 β , вони сприяють деструкції тиреоцитів шляхом апоптозу і розвитку автоімунного тиреоїдиту [6,7].

Разом з тим, результати дослідження активності цитокінової ланки патогенезу автоімунного

© М.І. Шеремет, Я.В. Гирла, Н.П. Ткачук, В.П. Козак, 2015

тиреоїдиту досить суперечливі і, як правило, стосуються функціонального стану ЩЗ.

Мета дослідження

Виявити особливості цитокінової ланки патогенезу в залежності від ступеня збільшення щитоподібної залози у хворих на автоімунний тиреоїдит.

Матеріал і методи

Об'єктом дослідження стали 60 жінок репродуктивного віку з встановленим діагнозом АІТ, що склали клінічну групу. В якості контролю обстежено 20 здорових жінок аналогічного віку.

Середній вік жінок клінічної групи склав 32,8 \pm 4,3 року, контрольної - 35,4 \pm 3,6 року. За ступенем збільшення ЩЗ жінки клінічної групи були поділені на 3 групи: 10 жінок (16%) з I ступенем (I група), 25 жінок (42%) - з II ступенем (II група) і 25 жінок (42 %) - з III ступенем (III група). Діагноз АІТ встановлювався за допомогою ультразвукового дослідження ЩЗ, визначення в плазмі крові антитіл до тиреоглобуліну і тиреоїдної пероксидази методом імуноферментного аналізу (ІФА). Визначення вмісту в плазмі крові ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6 встановлювали за допомогою стандартних діагностичних наборів фірми "Medgenix" (Бельгія) згідно технології, рекомендованої виробником. Результати оцінювали в пг/мл.

Статистична обробка матеріалу проводилась методом варіаційної статистики за допомогою комп'ютерних програмних пакетів Statlab і Microsoft Excel. Обчислювалося середнє значення (M), помилка середньої величини (m). Різницю середніх величин оцінювали за t-критерієм Стьюдента та ймовірності P, яку визнавали статистично значущою при P < 0,05.

Обговорення результатів дослідження

З представлених на рисунку даних випливає, що при АІТ відбувається активація цитокинової системи. Так, показник вмісту в крові ФНП- α у порівнянні з контрольним значенням значимо підвищується, причому в міру зростання ступеня збільшення ЩЗ. Якщо при I ступені збільшення ЩЗ концентрація підвищується в 2,67 раза, при II ступені - в 4,1 раза, а при III ступені вже в 7,3 раза.

Значення ФНП- α при II ступені збільшення ЩЗ значимо перевищує значення при I ступені і,

відповідно, при III ступені в 2,72 раза перевищує показник 2-ї групи і в 1,78 раза - 3-ї групи. Аналогічна динаміка спостерігається і в концентрації ІЛ-1 β . Менш виражене підвищення спостерігається в динаміці змісту ІЛ-6, але його значення достовірно значимо в порівнянні з контролем. Значення ІЛ-4 не виявляє тенденції до зростання разом із ступенем збільшення ЩЗ.

Як видно з представлених даних, у хворих на автоімунний тиреоїдит відбувається активація прозапальних цитокінів і чим більший ступінь збільшення ЩЗ, тим більше ця активація

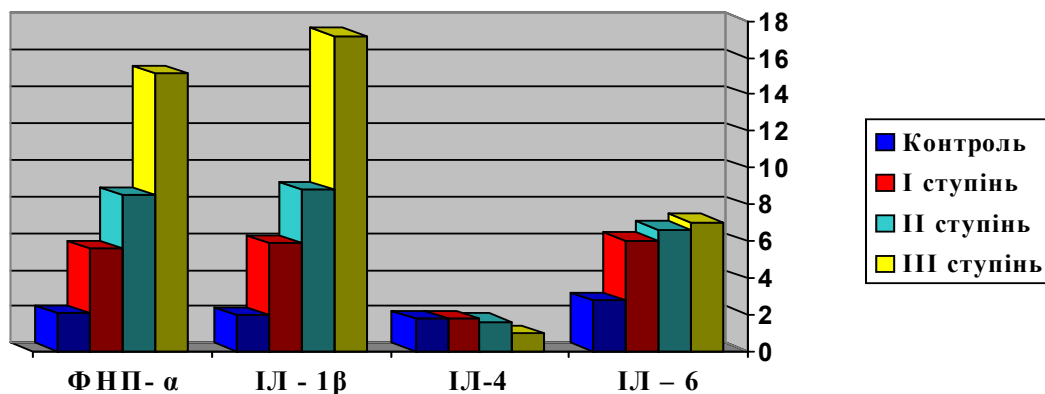


Рисунок. Показники цитокінів в плазмі крові у хворих на автоімунний тиреоїдит

виражена. Слід зазначити, що ІЛ-1 β є єдиним цитокіном, здатним індукувати на клітинах ЩЗ експресію рецептора апоптозу, або Fas-антигена, що є підтвердженням ролі даного цитокіну в розвитку автоімунних реакцій. ФНО- α є Fas-лігандом [3], тобто має властивість апоптогенного цитокіну. Отже, ФНП- α , ІЛ-1 β модулюють функціонування і проліферацію фолікулярних клітин ЩЗ. Разом із гамма-інтерфероном прозапальні цитокіни беруть участь у регуляції продукції автоантитіл, стимулюють проліферацію антигенспецифічних Т- і В-лімфоцитів, що утворюють клонони до різних антигенних епітопів, а також стимулюють синтез глікозаміногліканів в ретроорбітальних фібробластах і модулюють експресію молекул адгезії і антигенів гістосумісності (HLA) II-го класу на поверхні тироцитів, що може призводити до порушення процесів антигенного розпізнавання та запуску автоімунних процесів у ЩЗ.

Таким чином, дослідження деяких показників цитокинової системи при формуванні АІТ показує, що крім порушення регуляції проліферативних процесів і диференціювання імунокомпетентних клітин, відбувається активація запалення тканини ЩЗ. Порушення балансу між прозапальними (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6) і протизапальними цитокінами (ІЛ-4) призводить до підвищення пускових механізмів і розвитку гіпертрофічних процесів у ЩЗ. Одним з механізмів його розвитку є невід-

повідність запалення можливості фагоцитарної системи, а також ендотоксинової толерантності моноцитів.

Разом із гормонами і нейромедіаторами цитокіни складають основу хімічної сигналізації, завдяки якій в багатоклітинних організмах регулюються морфогенез і регенерація тканин. Значна активація прозапальних цитокінів при АІТ призводить до активації фагоцитів, їх міграції в ЩЗ, до вивільнення медіаторів запалення - похідних ліпідів, простагландину E2, тромбоксанів і фактору активності тромбоцитів, а також до синтезу адгезивних глікопротеїдів та активації Т- і В-лімфоцитів.

Деяке зниження в крові ІЛ-4 у хворих на автоімунний тиреоїдит свідчить про напругу компенсаторних механізмів з боку імунної системи. Так як ІЛ-4 посилює еозинофілію, накопичення базофілів, секрецію імуноглобулінів класу G, включає синтез імуноглобулінів класу E активованими В-лімфоцитами, стимулює популяцію цитотоксичних Т-лімфоцитів. Активація ІЛ-4 пригнічує звільнення цитокінів запалення і простагландинів з активованих моноцитів, продукцію гамма-інтерферону.

Разом з тим треба брати до уваги, що розвиток автоімунних процесів в ЩЗ можливий не тільки в результаті підвищеної проліферації клітин, але і внаслідок порушення механізмів їх запрог-

рамованої загибелі - апоптозу, в якій цитокінова система відіграє важливу роль. Цілком можливо, що пригнічення процесу апоптозу відбувається вже на стадії початку продукції антитіл до тканини ЩЗ. Порушення співвідношення процесів проліферації та апоптозу, що регулюють у нормі клітинний гомеостаз, може ініціювати неконтрольованого розмноження клітин ЩЗ, що може привести до розвитку онкологічних процесів у ЩЗ.

Висновки

1. При автоімунному тиреоїдиті відзначається значне посилення продукції прозапальних цитокінів клітинами периферичної крові.

2. Ступінь активації прозапальних цитокінів відповідає ступеню збільшення щитоподібної залози.

3. Зниження в крові ІЛ-4 у хворих на автоімунний тиреоїдит свідчить про напругу компенсаторних механізмів з боку імунної системи.

Перспективи подальших досліджень

Виявлення зростання гіперпродукції прозапальних цитокінів клітинами периферичної крові при АІТ дозволить визначити механізми цих процесів і, отже, сформулювати патогенетично обґрунтовані методологічні підходи до корекції імунopatологічних змін, що становлять основу їх розвитку.

Література. 1. Qiu H., Tang W., Yin P., Cheng F., Wang L. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 polymorphism and Hashimoto's thyroiditis susceptibility: a meta-analysis // *Endocrine*. 2014, 45, N 2, 198-205. Zhang M., Ni J., Xu WD et al. Association of CTLA-4 variants with susceptibility to inflammatory bowel disease: a meta-analysis // *Hum Immunol*. 2014, 75, N3, 227-233. 2. Mazziotti G., Sorvillo F., Naclerio C., Farzati A., Cioffi M., Perna R., Valentini G., Farzati B., Amato G., Carella C. Type-1 response in peripheral CD4+ and CD8+ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis // *Eur J. Endocrinol*. 2003, N148, 383-388. 3. Недосекова Ю.В. Особенности этиологии и иммунопатогенеза аутоиммунного тиреоидита и диффузного токсического зоба: автореф. дис. на соиск. науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.03.03 "Патологическая физиология", Томск, 2011, 155 с. (Nedosekova Yu. V. Osobennosti etiology and immunopathogenesis of autoimmune thyroiditis and diffuse toxic goiter: Author. dis. on scientific. Ph.D. degree. honey. Sciences: special. 14.03.03 "Pathological Physiology", Tomsk, 2011, 155 p.) 4. Kronenberg M., Melmed S., Polonsky K. S., Larsen P. R. Williams textbook of endocrinology. 11th. Philadelphia, PA: Saunders Publishers

Limited. 2007, 324-390. 5. Phenekos C., Vryonidou A., Gritzapis A. D., Baxevas C. N., Goula M., Papamichail M. Th1 and Th2 serum cyto-kine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves' disease (Th2) // *Neuroimmunomodulation*. 2004, N 11, 209-13. 6. Казаков С.П. Уровень цитокинов и молекул межклеточной адгезии в плазме крови и их диагностическая эффективность при аутоиммунных и онкологических заболеваниях щитовидной железы // *Медицинская иммунология*. 2010, 12, N 6, 559-564. (Kazakov S.P. Levels of cytokines and intercellular adhesion molecules in blood plasma and their diagnostic efficacy in autoimmune diseases and cancer of the thyroid gland // *Medical immunology*. 2010, 12, N 6, 559-564.) 7. Саприна Т.В., Прохоренко Т.С., Рязанцева Н.В., Ворожцова И.Н. Цитокиноопосредованные механизмы формирования аутоиммунных тиреопатий // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2010, 6, N 4, 22-27. (Saprina T.V., Prokhorenko T.S., Ryazantseva N.V., Vorozhtsova I.N. Cytokine-dependent mechanisms of autoimmune thyropathies // *Clinical and Experimental thyroidology*. 2010, 6, N 4, 22-27.)

УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ УВЕЛИЧЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.И. Шеремет, Н.П. Ткачук, Я.В. Гырла, В.П. Козак

Резюме. Приведены данные о содержании цитокинов в плазме крови больных аутоиммунным тиреоидитом. Выявлено значительное увеличение производства противовоспалительных цитокинов клетками периферической крови. Было установлено, что степень активации провоспалительных цитокинов соответствует степени увеличения размеров щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, аутоиммунный тиреоидит, цитокины.

THE LEVEL OF CYTOKINES IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS SUFFERING FROM AUTOIMMUNE THYROIDITIS DEPENDING ON THE DEGREE OF THE THYROID GLAND ENLARGEMENT

M.I. Sheremet, N.P. Tkachuk, Y.V. Gyrila, V.P. Kozak

Abstract. The article presents data about cytokine content in blood plasma of patients with autoimmune thyroiditis. A significant increase in production of anti-inflammatory cytokines by peripheral blood cells was observed. It has been established that the degree of activation of pro-inflammatory cytokines corresponds to the degree of the thyroid gland enlargement.

Keywords: thyroid gland, autoimmune thyroiditis, cytokines.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol. 14, №4 (54). - P. 175-177.

Надійшла до редакції 28.09.2015

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

© М.И. Шеремет, Я.В. Гырла, Н.П. Ткачук, В.П. Козак, 2015