

*М. М. Орлова, Т. И. Родионова*

## **СОДЕРЖАНИЕ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С МАНИФЕСТНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ**

*ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского»  
Минздравсоцразвития России, Саратов, Россия*

---

*Целью исследования явилось изучение сывоточной концентрации провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) иммуноферментным методом в сыворотке крови 80 пациентов с манифестным гипотиреозом и 42 клинически здоровых лиц. Полученные нами данные свидетельствуют о повышении содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 и VEGF в сыворотке крови пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Показано, что при аутоиммунном тиреоидите наблюдается нарушение баланса цитокинпродуцирующей активности Th1 и Th2 типа, что играет значительную роль в развитии аутоиммунного заболевания, прогрессировании заболевания.*

**Ключевые слова:** гипотиреоз, тиреоидные гормоны, сосудистый эндотелиальный фактор роста – VEGF, цитокины.

**М.М. Орлова, Т.И. Родионова**

## **BLOOD CONCENTRATIONS OF IMMUNOREGULATORY CYTOKINES AT PATIENTS WITH CLINICAL HYPOTHYROIDISM**

*The research goal was to study serum concentration of proinflammatory cytokines: interleukin-11 (IL-11), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), anti-inflammatory interleukin-10 (IL-10) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in blood serum of 80 patients with clinical hypothyroidism and 42 practically healthy persons using the immunoenzyme assay. Our data are the evidence of increase of level of proinflammatory cytokine IL-6 and VEGF of blood serum in patients with autoimmune hypothyroidism. It was revealed that autoimmune hypothyroidism effects balance disturbance of cytokine-producing activity Th1 and Th2 types, this plays an important role in development of autoimmune state, disease progress.*

**Key words:** hypothyroidism, thyroid hormones, vascular endothelial growth factor – VEGF, cytokines.

Первичный гипотиреоз – часто встречающийся синдром, распространенность которого составляет 0,5-2% среди женщин и около 0,2 % среди мужчин [1, 5]. Дефицит тироксина приводит к тяжелой и разнообразной патологии всего организма, в том числе вызывает изменения в иммунной системе [3]. Многими авторами отмечено, что при хроническом аутоиммунном тиреоидите (ХАИТ) значительно меняется содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и моче, но, в то же время, результаты исследований противоречивы [4, 5]. Поэтому целью настоящей работы явилось изучение содержания про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных манифестным гипотиреозом.

Интерлейкин-1 $\beta$  – лимфоцитактивирующий фактор, эндогенный медиатор лейкоцитов, входит в группу провоспалительных цитокинов и проявляет свои биологические свойства активацией Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, усилением клеточной адгезии и пролиферативной активности [6].

Интерлейкин-6 продуцируется активированными моноцитами или макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, активированными Т-клетками, а также рядом клеток, не являющихся иммуноцитами [2]. Основное действие ИЛ-6 связано с его участием в качестве кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразовании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины [3, 7].

Интерлейкин-8 – нейтрофилактивирующий белок-1, фактор активации нейтрофилов, ингибитор адгезии лейкоцитов, хемотаксический белок гранулоцитов, влияет на хемотаксис всех мигрирующих иммунных клеток, активирует нейтрофилы, регулирует синтез IgE В-клетками [5, 6].

Интерлейкин-10 является противовоспалительным цитокином, продуцируется преимущественно Т-лимфоцитами-хелперами 2-го типа [3]. Подавляет функцию Т-хелперов 1-го типа и моноцитов, снижает продукцию иммуноцитокинов (гамма-интерферона, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8).

Представляет интерес изучение роли фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у пациентов с ХАИТ и ПГ. VEGF принимает участие в индукции и регуляции как нормального, так и патологически измененного ангиогенеза, стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов [7]. Способность эндотелиального фактора роста инициировать рост сосудов позволяет рассматривать его как перспективное средство, улучшающее васкуляризацию ткани щитовидной железы, в том числе в очагах активации апоптоза клеток тиреоидного эпителия.

### **Материал и методы**

В одномоментное поперечное когортное исследование было включено 80 пациентов с манифестным первичным гипотиреозом. Критериями включения служили: возраст пациентов от 18 до 50 лет, впервые выявленный или декомпенси-

рованный первичный гипотиреоз. Наличие любого острого или хронического заболевания почек, артериальной гипертензии 2,3 стадии, ИБС являлись критериями исключения. Диагноз устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, характерной клинической картины манифестного гипотиреоза (МГ) и подтверждался результатами гормонального исследования (ТТГ выше 4 мМЕд/л и Т4 св ниже 10,3 пмоль/л). Для определения сывороточного уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного Т4, Т3, антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) использовали иммуноферментные наборы производства «Алкор-Био» (Санкт-Петербург) на аппарате фирмы StatFax (США, 2003). Для оценки баланса про- и противовоспалительных цитокинов в условиях дефицита тиреоидных гормонов проводилось исследование концентрации интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), сосудистого эндотелиального фактора роста (ФРЭС) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) реактивами фирмы «Вектор-Бест», г.Новосибирск. Группа сравнения включала 42 клинически здоровых человека сопоставимых по полу и возрасту. Статистическую обработку данных производили в пакете прикладных программ Statistica 6.0 с использованием непараметрических статистических критериев. При сравнении независимых групп по количественному признаку использовали критерий Фишера (Z). Данные представлены в виде Me [25; 75] (медиана, межквартильный интервал). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

### **Результаты и обсуждение**

С целью выявления особенностей иммунорегуляторных процессов в условиях дефицита тиреоидных гормонов все пациенты с манифестным гипотиреозом (n=80) были разделены на две группы: в первую группу вошло 44 пациента, страдающих хроническим аутоиммунным гипотиреозом, во вторую – 36 пациента с послеоперационным гипотиреозом.

В группе пациентов с ХАИТ наблюдалось повышение уровня ИЛ-6 сыворотки крови, статистически значимо различалось по сравнению с контролем: ИЛ-6 — 19,2 [9,8; 24,6] vs 3,69 [1,24; 4,8] пг/мл (p(Z)=0,003). Уровень сывороточного ИЛ-6 в группе пациентов с ПГ статистически значимо различался по сравнению с контрольной группой: 6,3 [3,1; 9,4] vs 3,69 [1,24; 4,8] пг/мл (p(Z)=0,019). Однако медиана данного показателя у пациентов с ПГ не превышала верхнюю границу соответствующего референтного интервала (10 пг/мл).

Результаты исследования противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови позволили выявить статистически значимые различия данного показателя в группе пациентов с ХАИТ по сравнению с контролем: 12,1 [6,8; 15,5] vs 5,4 [1,6; 8,0] пг/мл (p(Z)=0,001), и в группе пациентов с ПГ – 7,3 [4,6; 8,9] vs 5,4 [1,6; 8,0] пг/мл (p(Z)=0,015). При этом повышение содержания ИЛ-10 было зафиксировано лишь в группе пациентов с ХАИТ, у пациентов с ПГ этот показатель соответ-

ствал значения референтного интервала.

Содержание ФРЭС в сыворотке крови пациентов с ХАИТ и ПГ было повышено — 41,2 [26,1; 84,4] и 48,1 [29,9; 74,9] соответственно, и статистически значимо различалось по сравнению с контролем 32,3 [18,8; 40,3] пг/мл ( $p(Z)=0,05$ ), ( $p(Z)=0,012$ ). Повышение концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови пациентов объясняется, по-видимому, стимуляцией ангиогенеза во всех очагах гибели тироцитов [2]. При этом уровень ФРЭС у пациентов с ХАИТ и ПГ статически значимо различается в обеих группах в сравнении с контролем. Однако, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, у пациентов с ХАИТ повышение концентрации рогового фактора менее выражено, чем в группе пациентов с ПГ. Этот факт, вероятно, связан с выявленным в данной группе пациентов повышением уровня ИЛ-10, который способен подавлять активность макрофагов и избыточный рост эндотелия. Поэтому снижение уровня ФРЭС у пациентов с ХАИТ обусловлено, вероятнее всего, именно влиянием ИЛ-10 на эндотелий, и, соответственно, подавлением концентрации ФРЭС. Так как уровень значимости различий между группой пациентов с ХАИТ и здоровыми лицами является пограничным ( $p=0,05$ ), то убедительных оснований считать данную гипотезу достоверной не имеется.

Медиана, а также 25-й и 75-й процентиля, описывающие распределение концентрации ИЛ-1 $\beta$  в группах пациентов с ХАИТ и ПГ по сравнению со здоровыми людьми статистически значимо не различались: ИЛ-1 $\beta$  — 6,22 [3,67; 8,89] vs 3,59 [2,47; 5,45] пг/л ( $p(Z)=0,061$ ) и 4,29 [2,94; 6,18] vs 3,59 [2,47; 5,45] пг/л ( $p(Z)=0,31$ ), находились в пределах референтного диапазона значений данного показателя (0-10 мг/л), что подтверждает отсутствие различий между обследованными группами пациентов с МГ и здоровыми лицами.

Сывороточная концентрация ИЛ-8 в группе пациентов с ПГ по сравнению с контролем также не различались — 9,7 [8,0; 12,2] vs 8,4 [6,4; 9,5] пг/мл ( $p(Z)=0,17$ ). При этом обнаружены статистически значимые различия уровня ИЛ-8 у пациентов с ХАИТ по сравнению со здоровыми лицами — 11,3 [8,8; 14,6] vs 8,4 [6,4; 9,5] пг/мл ( $p(Z)=0,03$ ). Полученные результаты дают основания считать, что данный хемокин принимает активное участие в механизме начального этапа аутоиммунного процесса в ЩЖ, то есть клинически еще латент-

ной стадии развития заболевания – субклинического гипотиреоза, направляя антигензависимые лимфоциты, которые секретируют спектр провоспалительных цитокинов, из крови в ткани ЩЖ, приводя к гибели тироцитов. Этот хемокин, вероятно, может быть использован как ранний биомаркер для диагностики ХАИТ на стадии эутиреоза.

### Выводы

1. Выявлено достоверное повышение содержания сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови больных ХАИТ по сравнению с клинически здоровыми лицами.

2. Повышение сывороточной концентрации про-и противовоспалительных цитокинов выявлено у пациентов с манифестным гипотиреозом по сравнению с клинически здоровыми лицами.

3. Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8, а также противовоспалительного цитокина ИЛ-10 были достоверно выше в группе пациентов с ХАИТ, что свидетельствует о нарушении баланса цитокинпродуцирующей активности Th1 и Th2 типа. При ХАИТ дополнительно к оценке гормонального статуса диагностическое значение имеет определение концентрации интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-10 в сыворотке для оценки активности аутоиммунного процесса и коррекции дозы заместительной терапии.

### Литература

1. *Canaris, G.J.* The Colorado thyroid disease prevalence study / G.J. Canaris [et al.] // Arch. Inter. Med. 2000. Vol. 160. P. 526 – 534.
2. *Goulvestre, C.* Chemokines modulate experimental autoimmune thyroiditis through attraction of autoreactive of regulatory T cells / C. Goulvestre, F. Batteux, J. Charreire // Eur. J. Immunol. 2002. Vol. 32. P. 3435 – 3442.
3. *Hidaka, Y.* Organ-specific autoimmune diseases and cytokines / Y. Hidaka, N. Amino // Rinsho. Byori. 1999. Vol. 47. P. 335 – 339.
4. *Mariotti, S.* Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases / S. Mariotti [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 71. P. 661 – 669.
5. *Orgiazzi, J.* Hypothyroidism: causes, mechanisms, clinical presentation, diagnosis, treatment / J. Orgiazzi // Thyroid International. 1996. Vol. 3. P. 13 – 15.
6. *Phenekos, C.* Th1 and Th2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves disease (Th2) / C. Phenekos // Neuroimmunomodul. 2004. Vol. 11. P. 209 – 213.
7. *Volpe, R.* Autoimmune diseases of the endocrine system / R. Volpe // CRC. Boca Raton. 1990. P. 1 – 364.

Поступила 16.12.2011 г.