

М.В. Чепис, В.А. Сбитнева, Д.С. Сивкова

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОДУКЦИИ ЭНДОТЕЛИНА-1 С ПОКАЗАТЕЛЯМИ АГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

Научный руководитель: канд. биол. наук, доц. О.П. Тюшнякова

*Лаборатория микробиома, регенеративной медицины и клеточных технологий
Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России,
г. Тюмень*

M.V. Chepis, V.A. Sbitneva, D.S. Sivkova

RELATIONSHIP BETWEEN ENDOTHELIN-1 PRODUCTION AND INDICATORS OF PLATELET AGGREGATION ACTIVITY IN HYPOTHYROIDISM

Tutor: PhD in Biological sciences, associate professor O.P. Tyushnyakova

*Laboratory of Microbiome, Regenerative Medicine and Cellular Technologies
Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tyumen*

Резюме. Влияние гормонов щитовидной железы на систему гемостаза различно, при этом субклинические или явные дисфункции щитовидной железы могут быть связаны с состоянием гипокоагуляции или гиперкоагуляции. Нарушения в системе гемостаза, как правило, являются многофакторными, и все больше данных свидетельствуют о том, что эндокринопатии модулируют гемостатический баланс

Ключевые слова: эндотелин-1, тромбоциты, щитовидная железа.

Resume. The effect of thyroid hormones on the hemostatic system varies, while subclinical or overt thyroid dysfunction may be associated with a state of hypocoagulation or hypercoagulation. Disorders in the hemostatic system are usually multifactorial, and more and more evidence suggests that endocrinopathies modulate the hemostatic balance.

Keywords: endothelin-1, platelets, thyroid gland.

Актуальность. Дисфункция эндотелия связана с гемостазиологическими нарушениями, приводя к нарушению гомеостаза в системе гемостаза и способствуя процессам вазоконстрикции и активации тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза. Влияние гормонов щитовидной железы на систему гемостаза различно, при этом субклинические или явные дисфункции щитовидной железы могут быть связаны с состоянием гипокоагуляции или гиперкоагуляции [1, 3]. Нарушения в системе гемостаза, как правило, являются многофакторными, и все больше данных свидетельствуют о том, что эндокринопатии модулируют гемостатический баланс [2].

Цель: изучение изменений и установление взаимосвязей показателей спонтанной и АДФ-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов с уровнем эндотелина-1 у пациентов с субклиническим и манифестным гипотиреозом.

Материал и методы. Пациенты с установленным диагнозом субклинический или манифестный гипотиреоз в возрасте от 20 до 45 лет, находящиеся на диспансерном наблюдении и заместительной терапии левотироксином натрия назначенной лечащим врачом исходя из клинико-анамнестических данных (n=50). Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы, сходные по полу и возрасту с исследуемой группой. Изучение агрегационной активности

тромбоцитов проводили на лазерном агрегометре «Биола» (Россия), в качестве индуктора агрегации был выбран раствор АДФ («Технология – стандарт», Россия) в конечной концентрации 5мкМ. Расшифровывая агрегатограммы, устанавливали значение «спонтанной агрегации» («СА», %), максимальный размер тромбоцитарных агрегатов (МРА; отн. ед.); скорость достижения МРА (отн. ед./мин); время достижения МРА (сек.); время достижения максимальной скорости образования агрегатов (сек); агрегационную активность (АА, %); максимальную скорость агрегации т.е. максимальный тангенс угла наклона кривой агрегатограммы к оси абсцисс ($\text{tg}\alpha$; %/мин); время достижения максимальной скорости агрегации (сек); время достижения максимальной агрегации (сек). Учитывали также обратимость и полноту агрегации. Для оценки функции щитовидной железы проводили определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в мкМЕ/мл, свободного тетрайодтиронина (Т4св.) в пмоль/л методом иммуноферментного анализа на анализаторе «ImmunoChem-2100» (США) с использованием соответственно ТироидИФА-ТТГ и ТироидИФА-свободный Т4 («Алкор Био», Россия). Референсные значения были установлены для ТТГ на уровне 0,4–4,0 мкМЕ/мл, а для Т4св. – 9,0–22,2 пмоль/л. Иммуноферментным методом определяли уровень эндотелина-1 на иммуноферментном анализаторе «ImmunoChem-2100» (США) с использованием реактивов компании «Вектор Бест» (Россия). Полученные результаты обрабатывались с помощью пакета программ SPSS.

Результаты и их обсуждение. У пациентов с гипотиреозом наблюдалось повышение уровня спонтанной агрегации – агрегационная активность тромбоцитов, поленивающаяся *in vitro*, без добавления экзогенного агониста. Рост данного показателя может являться независимым фактором риска развития активных атеросклеротических процессов и сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень спонтанной агрегации у пациентов исследуемой группы превысил показатель контроля 1,10(1,0; 1,28)% практически в 2,1 раза, составив 2,4(1,0; 6,3)%. Исследование показателей АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов показало достоверное снижение всех показателей агрегационной активности относительно группы здоровых ($p < 0,05$). В группе пациентов с гипофункцией щитовидной железы наблюдалось снижение агрегационной активности 9,0(1,9; 21,2)% и максимальной скорости 12,0(10,1; 25,3)%/мин при одновременном удлинении времени достижения максимальной агрегации 279,0(225,0; 293,0)сек и максимальной скорости агрегации 54,0(27,0; 190,0)сек. Уровень эндотелина-1 у пациентов с гипотиреозом 0,33(0,30; 0,37) ммоль/л достоверно превысил значение в контрольной группе 0,37(0,37; 0,40) ммоль/л. Механизм действия эндотелина-1 реализуется путем высвобождения Ca^{2+} , который является важным участником в системе гемостаза и может способствовать развитию гиперкоагуляции. По результатам корреляционного анализа с использованием критерия Спирмана в обеих группах время достижения скорости АА положительно взаимосвязана со временем достижения скорости МРА, обращает внимание, что сила связи в контрольной ($r_s = 0,431$; $p < 0,05$) и исследуемой группе практически одинаковая ($r_s = 0,412$; $p < 0,05$). Аналогичная ситуация в группах прослеживается между скоростью достижения максимального размера тромбоцитарного агрегата и скоростью агрегационной активности, сила связи также

средняя: в группе пациентов с гипотиреозом ($r_s=0,518$; $p<0,05$), в контрольной группе ($r_s=0,618$; $p<0,05$). Отмечена прямая взаимосвязь между концентрацией эндотелина-1 и размером тромбоцитарного агрегата ($r_s=0,509$; $p<0,05$). Величина спонтанной агрегации не коррелировала в нашем исследовании с показателем эндотелина-1.

Вывод. Несмотря на компенсированность гипофункции щитовидной железы показатели функциональной активности тромбоцитов имеют достоверно ниже аналогичных показателей АДФ-индуцированной агрегации на фоне увеличения спонтанной агрегации относительно контрольной группы. Показатели функциональной активности тромбоцитов взаимосвязаны с уровнем эндотелина-1, что нашло отражение в результатах корреляционного анализа.

Литература

1. Alfadda, A.A. Differences in the plasma proteome of patients with hypothyroidism before and after thyroid hormone replacement: a proteomic analysis / A.A. Alfadda, H. Benabdelkamel, A. Masood, A.A. Jammah, A.A. Ekhzaimy // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19. – P. 88.
2. Младенцев П. И., Хабарова О. И. Синдром множественных эндокринных нарушений и его значимость в современной эндокринологии // Вестник ХГУ им. Н. Ф. Катанова. 2016. №18.
3. Особенности гемостаза при нарушениях функции щитовидной железы / И. В. Ральченко, О. П. Тюшнякова, М. В. Чепис [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1. – С. 77.