

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА
И ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОМ ГИПОТИРЕОЗЕ**

Патюков А.Г., Малахова Ю.И., Долгих В.Т.

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России, Омск, Россия (644043, г. Омск, ул. Ленина, 12), e-mail: julia13091983@mail.ru

Проведен анализ взаимосвязи липидтранспортной и иммунной систем организма в норме и при дисфункции щитовидной железы. Обследовано 115 человек: 60 – здоровых и 55 – с впервые выявленной гиподисфункцией щитовидной железы. В исследованиях использовалась гепаринизированная кровь и сыворотка. В основной группе было выявлено снижение субпопуляций лимфоцитов, повышение синтеза иммуноглобулинов классов А, М и G, повышение продукции свободнорадикальных форм кислорода и цитокиновый дисбаланс. Были установлены корреляционные взаимосвязи между холестерином, триглицеридами, фракциями липопротеинов (высокой, низкой и очень низкой плотности) и компонентами иммунной системы как в контрольной, так и в основной группах. При гиподисфункции щитовидной железы липидтранспортная система оказывает существенное влияние на функциональное состояние иммунной резистентности организма, что проявляется на клеточном и молекулярном уровнях ее организации.

Ключевые слова: гиподисфункция, щитовидная железа, липопротеины, холестерин, резистентность.

**INTERRELATION OF IMMUNE REACTIVITY OF THE ORGANISM AND
LIPIDTRANSPORTATION SYSTEM IN THE PRESENCE OF HYPOTHYROIDISM TAPPED
FOR THE FIRST TIME**

Patukov A.G., Malakhova Yu. I., Dolgikh V.T.

STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF THE HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION "Omsk State Medical Academy of the Ministry of Health and Social Development", Omsk, Russia (644043, Omsk, Lenin Street, 12) e-mail: julia13091983@mail.ru

The analysis of the interrelation of the immune reactivity of the organism and lipidtransportation system in the normal condition and in the presence of the dysfunction of the thyroid gland was carried out. 115 people were inspected: 60 healthy and 55 with the hypofunction of the thyroid gland tapped for the first time. Heparinized blood and serum were used in the research. Decrease of subpopulation of lymphocytes, increase of synthesis of antibodies of classes A, M and G, increase of production of free radicals forms of oxygen and cytokine disbalance were revealed in the main group. Correlative interrelations between cholesterol and triglycerides, fractions of lipoproteins (of high, low and very low density) and the components of the immune system were established both in the control and in the main groups. In the presence of the hypofunction of the thyroid gland lipidtransportation system influences essentially the functional condition of the immune resistance of the organism which can be seen at the cellular and molecular levels of its organization.

Key-words: hypofunction, thyroid gland, lipoproteins, cholesterol, resistance.

Введение. Как известно, дисфункция щитовидной железы – это не только адаптивная реакция организма, проявляющаяся снижением резистентности, но и биохимический диагноз [8]. Так, с одной стороны, при субклиническом гипотиреозе отмечаются разнонаправленные изменения уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и коэффициента атерогенности (КА) [4]. Выявлена положительная корреляционная связь свободного тироксина (Т₄своб.) с ОХС,

липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) и ТГ [10], а с другой – имеются литературные данные о возможной связи нарушений функций щитовидной железы и гемопозеза [9], установлена корреляционная связь между гормонами щитовидной железы и лимфоцитами.

Между тем, хотя в последние годы и установлено, что липопротеины оказывают регуляторные эффекты на иммунный ответ и метаболизм клеток [2], изменяют продукцию цитокинов [6], однако многие вопросы взаимосвязи показателей, характеризующих липидтранспортную и иммунную системы при дисфункции щитовидной железы, требуют более детального изучения.

Цель работы. Изучить взаимосвязь липидтранспортной и иммунной систем организма в норме и при впервые выявленной гипofункции щитовидной железы.

Материал и методы исследования. Соблюдая этические принципы, предъявленные Хельсинкской декларацией всемирной медицинской ассоциации, было обследовано 115 мужчин в возрасте от 20 до 50 лет, разделенных на 2 группы: 1 – контрольная, включающая 60 здоровых мужчин и 2 – основная – 55 человек с впервые выявленной гипofункцией щитовидной железы.

В исследованиях использовалась гепаринизированная кровь (20 ЕД/мл крови). Субпопуляционный анализ лимфоцитов проводили методом иммунофлюоресценции, с применением панели моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺ фирмы «Сорбент» (г. Москва). По полученным данным рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) [3].

Содержание в периферической крови IL-1 α , TNF- α , IFN- γ определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем CytElisa Human IL-1 α , CytElisa Human IFN- γ (США) и альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ (г. Новосибирск).

Изучение спонтанной и стимулированной пирогеналом функционально-метаболической активности нейтрофилов проводили методом восстановления нитросинего тетразолия нейтрофилами (НСТ-тест). Рассчитывали индекс стимуляции. Фагоцитарную активность макрофагов изучали по способности клеток поглощать полистероловый латекс [3].

Общий холестерин и содержание триглицеридов определяли унифицированными методами, а холестерин липопротеинов высокой и низкой плотности в сыворотке крови – методом избирательной преципитации фракций липопротеинов. Концентрацию холестерина очень низкой плотности рассчитывали по формуле: ТГ/2,181, где ТГ – триглицериды. Для оценки соотношения атерогенных и антиатерогенных липопротеинов использовали холестериновый коэффициент атерогенности [5].

При обработке полученных результатов использовали метод биологической статистики с использованием компьютерной прикладной программы Statistica 6,0, Biostat 2008 Professional и Microsoft Exsell Professional, с расчетом показателей Манна–Уитни и Спирмена Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 [7].

Результаты исследования и их обсуждение. При обследовании мужчин с впервые выявленной гипофункцией щитовидной железы (табл. 1) было выявлено повышение ОХС в 1,3 раза ($p < 0,001$), а ТГ – в 1,8 раза ($p < 0,001$). При этом уровень ЛПВП снижался на 19,7% ($p < 0,001$), содержание ЛПНП повышалось на 37,2% ($p < 0,001$), а уровень ЛПОНП – на 76,8% ($p < 0,001$). Что касается коэффициента атерогенности, то у лиц с дисфункцией щитовидной железы данный показатель превышал величины здоровых мужчин на 59,3% ($p < 0,001$).

Таблица 1 – Показатели липидтранспортной системы в норме и у лиц с впервые выявленной гипофункцией щитовидной железы Me [LQ; HQ]

Показатель	Группы обследованных	
	Контрольная (n = 60)	Основная (n = 55)
ХС (ммоль/л)	4,98 [4,54; 5,46]	6,49 [6,04; 6,98]*
ТГ (ммоль/л)	1,2 [1,02; 1,42]	2,16 [1,83; 2,49]*
ЛПВП (ммоль/л)	1,22 [1,07; 1,36]	0,98 [0,84; 1,18]*
ЛПНП (ммоль/л)	3,31 [2,86; 3,58]	4,54 [4,08; 5,04]*
ЛПОНП (ммоль/л)	0,56 [0,47; 0,65]	0,99 [0,84; 1,15]*
Коэффициент атерогенности (ед.)	2,7 [2,2; 3,1]	4,3 [3,7; 5,6]*

* – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе;
n – количество обследованных в группе.

Необходимо отметить, что липидтранспортная система вносит существенный вклад в физико-химическое состояние клеточных мембран, в том числе и мембран клеток, участвующих в иммунных реакциях [1]. Подтверждением этому служат, с одной стороны, данные иммунограммы (табл. 2), а с другой – полученные нами результаты, касающиеся взаимосвязи между показателями, характеризующими липидтранспортную систему и иммунную резистентность организма у лиц с впервые выявленной гипофункцией щитовидной железы.

Таблица 2 – Показатели иммунной резистентности здоровых мужчин и лиц с гипофункцией щитовидной железы Me [LQ; HQ]

Показатель	Группы обследованных	
	Контрольная (n = 60)	Основная (n = 55)
CD3 ⁺ (%)	59 [56; 64]	46 [41; 50]*
CD4 ⁺ (%)	39 [35; 43]	27 [25; 29]*
CD8 ⁺ (%)	21 [19; 24]	17 [14,75; 19]*
CD16 ⁺ (%)	16 [15; 18]	13 [11; 15]*
CD20 ⁺ (%)	17 [15; 19]	27 [24; 30]*
CD25 ⁺ (%)	24 [21; 29]	17 [14,75; 20]*
ИРИ	1,78 [1,63; 2]	1,68 [1,44; 1,88]*
IL-1α (pg/ml)	13,11 [9,83; 14,73]	6,23 [5,26; 7,63]*
IFN-γ (pg/ml)	117,46 [91,78; 131,19]	74,7 [61,28; 95,33]*
TNF-α (pg/ml)	16,76 [13,56; 26,21]	34,27 [26,22; 39,77]*
IgA (мг/мл)	1,68 [1,6; 1,89]	1,28 [1,15; 1,47]*
IgM (мг/мл)	0,95 [0,88; 1,06]	1,24 [1,19; 1,30]*
IgG (мг/мл)	8,04 [7,71; 8,96]	13,58 [10,65; 15,03]*
НСТ-спонтанный (%)	5,0 [4,0; 7,0]	15,0 [12,0; 17,0]*
НСТ-стимулированный (%)	23,0 [17,0; 32,0]	28,0 [24,0; 33,0]*
ИС	4,6 [4,0; 5,2]	1,92 [1,63; 2,27]*
ФА (%)	71,0 [62,0; 80,0]	47,0 [42,75; 51,5]*
ФЧ	6,2 [5,1; 7,5]	3,0 [2,7; 3,8]*

* – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе;
n – количество обследованных в группе.

Так, проведенный анализ субпопуляций лимфоцитов в основной группе (табл. 2) выявил снижение на 22% ($p < 0,001$) CD3⁺-клеток, на 30,8% ($p < 0,001$) – CD4⁺-лимфоцитов, CD8⁺-клеток – на 19,1% ($p < 0,001$), CD16⁺-клеток – в 1,2 раза ($p < 0,001$), CD25⁺-лимфоцитов – на 29,2% ($p < 0,001$), а ИРИ – на 5,6% ($p < 0,02$) по сравнению со здоровыми мужчинами.

Что касается В-лимфоцитов, то увеличение их содержания на 58,8% ($p < 0,001$) сочеталось с повышением уровня иммуноглобулинов А, М и G (табл. 2).

При изучении цитокинового гомеостаза нами выявлено снижение содержания IL-1α у мужчин с дисфункцией щитовидной железы в 2,1 раза ($p < 0,001$), IFN-γ – в 1,6 раза ($p < 0,001$), а уровень TNF-α, напротив, повышался в 2 раза ($p < 0,001$).

Что касается функционально-метаболической и фагоцитарной активности клеток, то в основной группе установлено повышение в 3 раза ($p < 0,001$) способности клеток

синтезировать свободные радикалы кислорода и уменьшение на 33,8% ($p < 0,001$) поглотительной способности клеток.

В контрольной группе были установлены взаимосвязи между уровнем ТГ и $CD4^+$ -клетками ($r = 0,28$, $p < 0,05$, рис. 1), липопротеинами высокой плотности и фагоцитарной активностью ($r = 0,26$, $p < 0,05$), липопротеинами высокой плотности и IgG ($r = -0,28$, $p < 0,05$), а также между липопротеинами очень низкой плотности и $CD4^+$ -лимфоцитами ($r = 0,28$, $p < 0,05$), липопротеинами очень низкой плотности и $CD8^+$ -клетками ($r = 0,26$, $p < 0,05$), коэффициентом атерогенности и IgM ($r = -0,27$, $p < 0,05$).

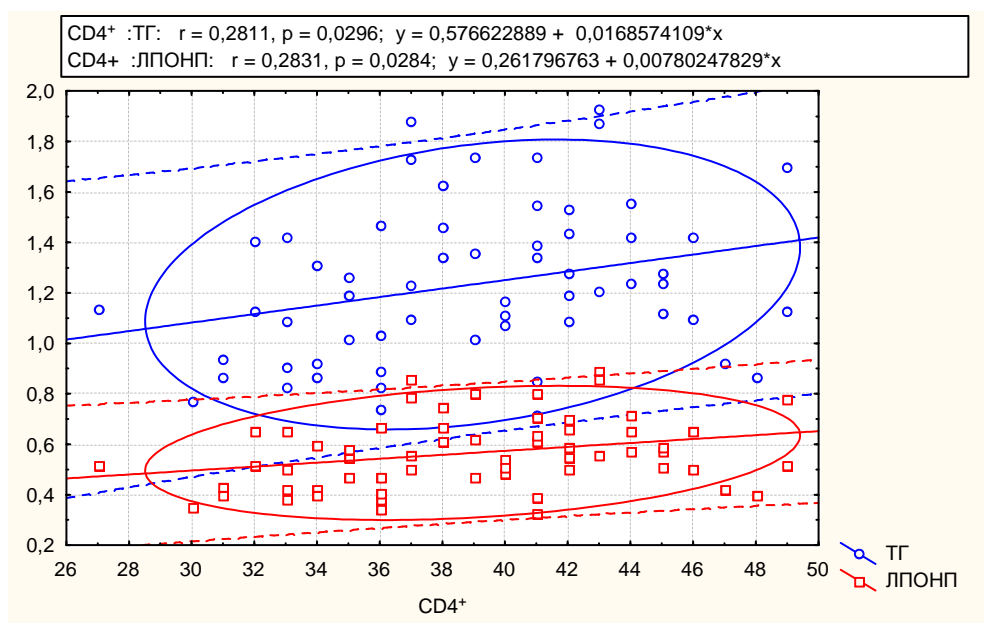


Рис. 1. Зависимость уровня $CD4^+$ от концентрации триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности в контрольной группе.

В основной группе установлены взаимосвязи между холестерином и фагоцитарным числом ($r = -0,30$, $p < 0,05$), холестерином и $IFN-\gamma$ ($r = -0,27$, $p < 0,05$, рис. 2). Кроме того, была выявлена зависимость между холестерином и $TNF-\alpha$ ($r = 0,27$, $p < 0,05$), а также между триглицеридами и $IL-1\alpha$ ($r = -0,31$, $p < 0,02$), липопротеинами высокой плотности и $CD4^+$ -лимфоцитами ($r = 0,29$, $p < 0,05$), липопротеинами высокой плотности и общим содержанием лейкоцитов ($r = 0,36$, $p < 0,01$), липопротеинами высокой плотности и ИС ($r = -0,35$, $p < 0,01$), между липопротеинами низкой плотности и эозинофилами ($r = 0,28$, $p < 0,05$), липопротеинами низкой плотности и ИСЛЭ ($r = -0,28$, $p < 0,05$), липопротеинами низкой плотности и фагоцитарной активностью клеток ($r = -0,38$, $p < 0,001$), липопротеинами низкой плотности и фагоцитарным числом ($r = -0,30$, $p < 0,02$), липопротеинами низкой плотности и $TNF-\alpha$ ($r = 0,33$, $p < 0,01$), липопротеинами низкой плотности и $IFN-\gamma$ ($r = -0,34$, $p < 0,01$, рис. 2),

липопротеинами очень низкой плотности и IL-1 α ($r = -0,30$, $p < 0,02$), коэффициентом атерогенности и общим содержанием лейкоцитов ($r = -0,39$, $p < 0,001$, рис. 3), коэффициентом атерогенности и CD8 $^{+}$ -лимфоцитами ($r = -0,29$, $p < 0,05$, рис. 4), коэффициентом атерогенности и CD16 $^{+}$ -клетками ($r = -0,30$, $p < 0,05$), коэффициентом атерогенности и фагоцитарной активностью лейкоцитов ($r = -0,27$, $p < 0,05$).

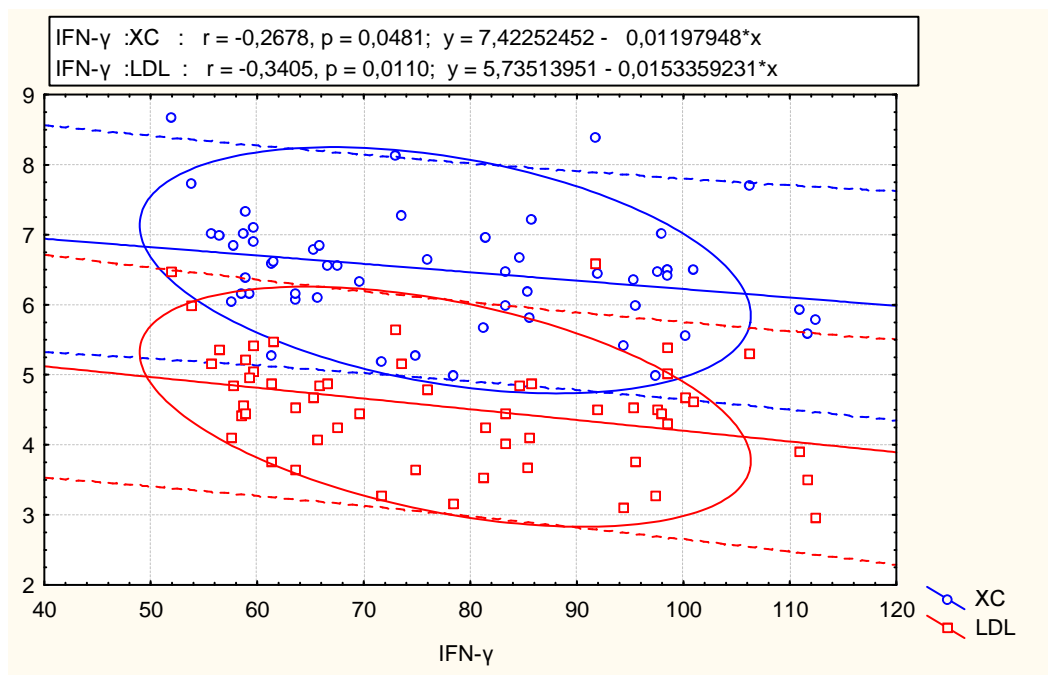


Рис. 2. Зависимость уровня интерферона от содержания общего холестерина и липопротеинов низкой плотности при впервые выявленном гипотиреозе.

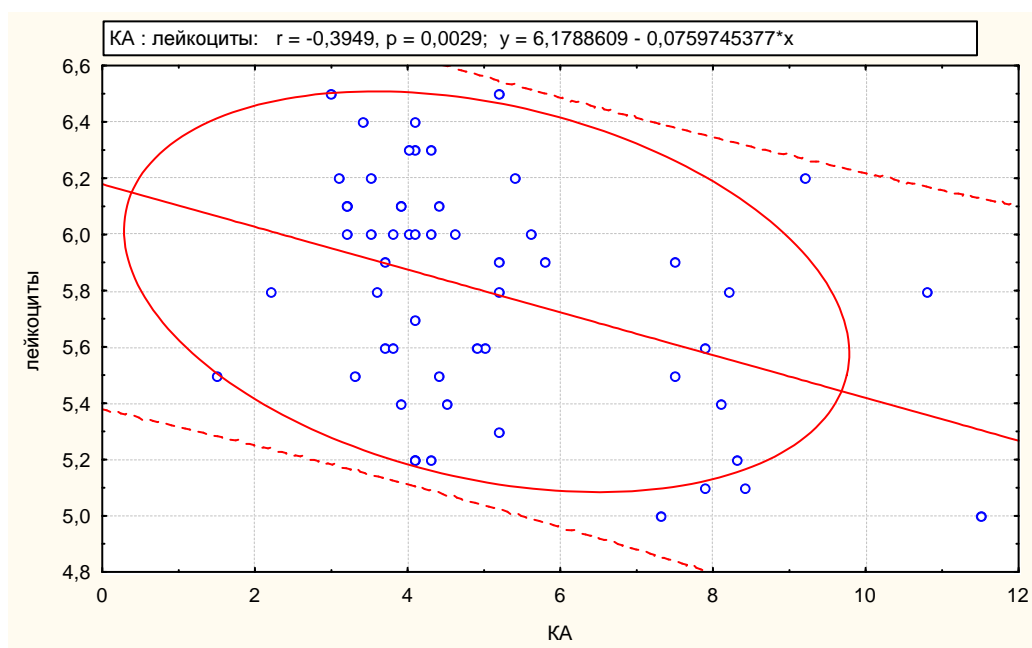


Рис. 3. Корреляционная зависимость между коэффициентом атерогенности и общим количеством лейкоцитов в основной группе.

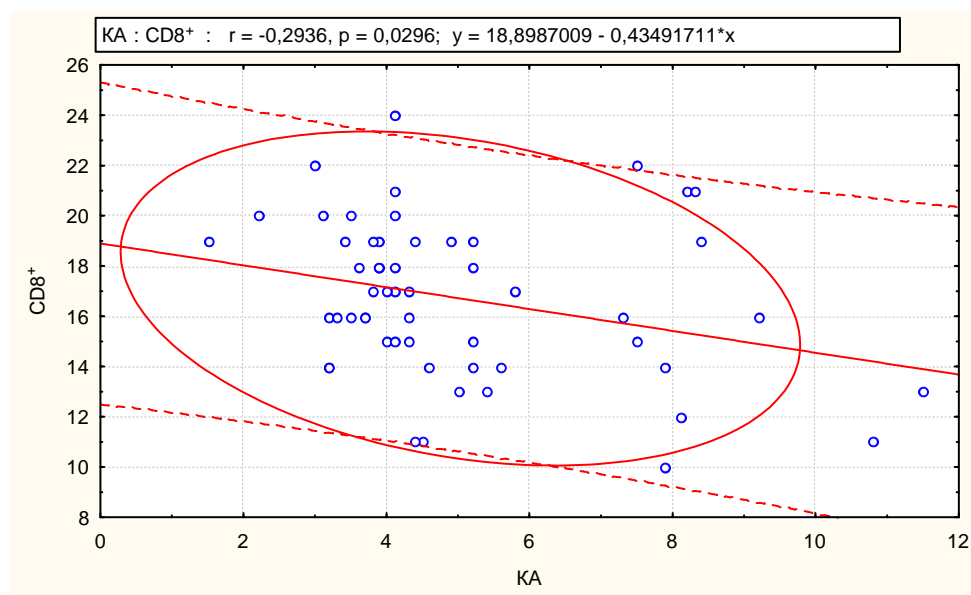


Рис. 4. Зависимость уровня CD8⁺- клеток от коэффициента атерогенности в основной группе.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что при гипофункции щитовидной железы липидтранспортная система оказывает существенное влияние на функциональное состояние иммунной резистентности организма, что проявляется на клеточном и молекулярном уровнях ее организации.

Список литературы

1. Афанасьев Ю.И. Гистология, цитология и эмбриология : учебник / Ю.И. Афанасьев, С.В. Кузнецов, Н.А. Юрина. – 6-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2004. – 768 с.
2. Доценко Э.А, Юпатов Г.И., Чиркин А.А. Холестерин и липопротеины низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. – № 3. – С. 6–15.
3. Кондратьева И.А. Практикум по иммунологии / И.А. Кондратьева, А.А. Ярилин. – М. : АCADEMIA, 2004. – 271 с.
4. Сердюк С.Е и др. Состояние липидного спектра крови у больных с гипотиреозом, вызванным длительным применением амиодарона. Влияние заместительной терапии L-тироксина // Кардиология. – 2005. – № 2. – С. 11–14.
5. Тица Н. Клиническое руководство по лабораторным тестам. – М. : ЮНИМЕД-пресс, 2003. – 960 с.

6. Фадеев В.В. Гипотиреоз : руководство для врачей / В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко. – М., 2002. – 216 с.
7. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных : учебник. – 3-е изд. – М. : ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.
8. Cuevas-Ramos D. Disfuncion tiroidea subclinica. Consideraciones diagnosticas y terapeuticas / D. Cuevas-Ramos, B. Perez-Enriquez // Rev. invest. clin. – 2006. – Vol. 58. – № 6. – P. 608–616.
9. Grymuta K. et al. The influence of 3, 3'5-triido-L-thyronine on human haematopoiesis // Cell Proliferat. – 2007. – Vol. 40. – № 3. – P. 302–315.
10. Kim B.-J. et al. Relationship between serum free T₄ (FT4) levels and metabolic syndrome (MS) and its components in healthy euthyroid subjects // Clin. Endocrinol. – 2009. – Vol. 70. – № 1. – P. 152–160.

Рецензенты:

Зуева О.М., д.м.н., профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, Омский государственный технический университет, г. Омск.

Русаков В.В., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Омская государственная медицинская академия, г. Омск.