

ТИРЕОИДНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН ПРИ ЙОДОДЕФИЦИТЕ

Друккер Н.А.¹, Селютина С.Н.¹, Попова В.А., Чикин А.Л.²

¹«Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростов-на-Дону), e-mail: secretary@rniiar.ru;

²Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук, Ростов-на-Дону, e-mail: ssc-ras@ssc-ras.ru

Изучены компоненты тиреоидной системы. У беременных женщин с йодным дефицитом выявлены изменения в составе тироксина (Т4) и тиреотропина (ТТГ). Наблюдали 116 беременных женщин в возрасте от 19 до 30 лет. У 81 из них диагностирован йододефицит. Исследовали сыворотку крови и плацентарную ткань родильниц. В этих биоматериалах методами ИФА определяли содержание тиреоидных гормонов – тироксина и тиреотропина. Наиболее значимые изменения трийодтиронина (Т3) наблюдали в плаценте родильниц с различной степенью йодурии. Установили, что низкие уровни тироксина и трийодтиронина в крови отражают состояние тиреоидного гомеостаза плаценты, а изменения тиреотропина в крови беременной определяют состояние ее плаценты. Получены данные о наиболее значимых изменениях в системе Т4 – ТТГ плаценты женщин с различной степенью йодурии. В I триместре беременности низкий уровень Т4 в крови сочетался с низким содержанием ТТГ. Также был выявлен низкий уровень Т4, сочетающийся с физиологическим содержанием ТТГ. В этом же сроке наблюдали сочетание низкого уровня Т4 и высокого – ТТГ. В указанных случаях сочетание Т4 и ТТГ является этиологическим фактором формирования патологии плаценты в процессе гестации. Установлено, что в условиях йододефицита происходит снижение трансформации Т4 в Т3. Это обусловлено происходящей активацией процесса включения глюкозы в пентозный цикл. Наши наблюдения за изменением уровня ТТГ у беременных женщин с йододефицитом позволяют диагностировать плацентарную недостаточность. Полученные результаты научной работы целесообразно использовать для патогенетической коррекции нарушенного тиреоидного статуса беременных женщин.

Ключевые слова: плацента, сыворотка крови, йододефицитные заболевания, йододефицит, беременность, тироксин, тиреотропин.

PLACENTAL THYROID HOMEOSTASIS IN WOMEN WITH IODINE DEFICIENCY

Drukker N.A.¹, Selyutina S.N.¹, Popova V.A.¹, Chikin A.L.²

¹Federal State Budget Establishment of High Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: secretary@rniiar.ru;

²Federal State Budgetary Institution of Science «Federal Research Centre The Southern Scientific Centre of the Russian Academy of The Sciences», Rostov-on-Don, e-mail: ssc-ras@ssc-ras.ru

The components of the thyroid system have been studied. In pregnant women with iodine deficiency, changes in the composition of thyroxine (T4) and thyrotropin (TSH) were revealed. 116 pregnant women aged 19 to 30 years were observed. 81 of them were diagnosed with iodine deficiency. The blood serum and placental tissue of maternity hospitals were examined. In these biomaterials, the content of thyroid hormones - thyroxine and thyrotropin - was determined by ELISA methods. The most significant changes in triiodothyronine (T3) were observed in the placenta of maternity women with varying degrees of ioduria. It was found that low levels of thyroxine and triiodothyronine in the blood reflect the state of thyroid homeostasis of the placenta. And changes in thyrotropin in the blood of a pregnant woman determine the state of her placenta. Data on the most significant changes in the T4-TSH system of the placenta of women with varying degrees of ioduria were obtained. In the first trimester of pregnancy, a low level of T4 in the blood was combined with a low content of TSH. A low level of T4 was also detected, combined with the physiological content of TSH. In the same period, a combination of low T4 and high TSH was observed. In these cases, the combination of T4 and TSH is an etiological factor in the formation of placental pathology during gestation. It has been established that in conditions of iodine deficiency there is a decrease in the transformation of T4 into T3. This is due to the activation of the process of glucose inclusion in the pentose cycle. Our observations of changes in TSH levels in pregnant women with iodine deficiency make it possible to diagnose placental insufficiency. The obtained results of scientific work should be used for pathogenetic correction of the impaired thyroid status of pregnant women.

Keywords: placenta, blood serum, iodine deficiency diseases, iodine deficiency, pregnancy, thyroxin, thyrotropin.

Йод, относясь к достаточно редким и жизненно важным для человека микроэлементам (МЭ), имеет серьезную медико-социальную и научно-практическую значимость. Известно, что большинство географических ареалов Земного шара и территорий Российской Федерации являются йододефицитными. Среднее количество этого МЭ в земной коре при большой его рассеянности – всего 400 мг/т, в организме человека он не синтезируется [1]. Стойкий и длительный недостаток йода проявляется возникновением ряда йододефицитных заболеваний щитовидной железы (диффузного и узлового зоба, гипотиреоза), невынашиванием беременности, перинатальной смертностью, физической и умственной отсталостью детей, эндемическим кретинизмом. Диффузный зоб развивается у лиц, проживающих в местности с йододефицитом. Узловой зоб является 2-м по частоте возникновения йододефицитным заболеванием (ЙДЗ) щитовидной железы. Таким образом, к группе названной патологии относят все патологические состояния, связанные с недостатком обеспеченности населения йодом. Наиболее уязвимой категорией населения при нехватке йода являются беременные женщины. Признанные самой распространенной неинфекционной патологией в мире, ЙДЗ связаны с дефицитом тиреоидных гормонов. Йододефицит, испытываемый организмом, определяется по содержанию количества йода в моче.

Йод входит в состав тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), участвующих в метаболических процессах организма. В настоящее время очевидна проблема биохимии внутриутробного онтогенеза для охраны здоровья человека не только в перинатальный, но и в последующие этапы жизни. Различные изменения, происходящие в организме матери, вызывают соответствующие адаптивные реакции у плода, в значительной степени определяющиеся состоянием плаценты – органа, осуществляющего взаимосвязь между организмом матери и плодом. Являясь посредником в создании гормонального комплекса «мать – плод», плацента играет существенную роль в формировании фонда йодтиронинов, обеспечивающих развитие фетальных тканей [2].

Недавними исследованиями была подчеркнута взаимосвязь между микроэлементозом и отклонениями в гормональном гомеостазе. Также установлено взаимодействие тиреоидной и репродуктивной систем, подтвержденное изменением функции ЩЖ у беременных пациенток и у родильниц [3]. Таким образом, наиболее опасные и социально значимые изменения при недостаточном количестве йода касаются периода внутриутробного и раннего постнатального развития и могут проявляться в виде хронической внутриутробной гипоксии плода и его врожденных аномалий развития, таких как эндемический кретинизм, неонатальный зоб, гипотиреоз. В период 10–12 недель внутриутробного развития происходят нарушения в формировании основных структур ЦНС.

В это время обеспечение плода йодом всецело зависит от потребления этого микроэлемента матерью. При его дефиците также могут иметь место гестоз и угроза прерывания беременности. По мнению исследователей, предотвращение рассматриваемых йододефицитных патологических последствий возможно восполнением дефицита йода в питании. Некоторые исследователи с целью индивидуальной и групповой йодной профилактики предлагают широкое назначение препаратов йода. Наиболее эффективным вариантом профилактики недостатка йода является йодирование пищевой соли и других продуктов. В качестве одного из оптимальных методов для беременных и кормящих женщин предлагается ежедневный прием 200 – 250 мкг йода [4]. Кроме того, в организме беременных женщин существуют механизмы физиологического характера, осуществляющие адаптацию эндокринной системы в период гестации и позволяющие контролировать и, в некоторой степени, осуществлять течение патогенетических процессов в плаценте беременной.

Так, в сроке 12 недель внутриутробного развития возможно проникновение через плацентарный барьер только ограниченного количества Т4 и Т3. В этот период обмен йодтиронинов и йода между матерью и плодом осуществляется с помощью плацентарных ферментов – дейодиназ. Содержащаяся в плаценте в большом количестве дейодиназа 3-го типа превращает тиреоидные гормоны в биологически неактивные метаболиты. Этот фермент обеспечивает снижение концентрации Т3 и Т4 в крови плода и снабжает его дополнительным количеством йода за счет дейодирования йодтиронинов матери.

Поступление достаточных количеств йода с помощью указанных физиологических механизмов не имеет никаких неблагоприятных последствий. При этом сниженное поступление йода в организм женщины перед беременностью и в течение нее приводит к хронической стимуляции ЩЖ, относительной гипотироксинемии.

Известно, что в I триместре гестации тироксину принадлежит особая роль в формировании фонда трийодтиронина. Этот гормон при наличии его в достаточном количестве обеспечивает дифференциацию трофобласта и развитие ворсин хориона при взаимодействии с тироксином, а также паракринных регуляторов – факторов роста, и одновременное влияние тиреотропина и продукции сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР), а следовательно, стимулирует рост сосудов плаценты. Низкий уровень ТТГ нарушает гидролиз тиреоглобулина с образованием Т3 и Т4, показатели которых имеют наибольшее биологическое значение. В крови эти гормоны связываются с транспортными белками. Активность Т4 в метаболических процессах в 4–5 раз превышает таковую Т3. Из литературных данных известно, что процесс монодейодирования Т4 осуществляется не только в Т3, но и в реверсивный Т3.

Следует отметить значительную роль тиреоидных гормонов в формировании и созревании головного мозга плода, обеспечивающих полноценную анатомо-морфологическую закладку ЦНС.

У беременной женщины изменения, вызывающие адаптивные реакции у плода, определяются состоянием плаценты. Известны литературные данные о существенной роли этого посредника гормонального комплекса «мать – плод», обеспечивающего развитие фетальных тканей. [5, 6]. При нормальной беременности выявлено соответствующее физиологическим нормам человека содержание уровня ТТГ. В процессе развития беременности отсутствует снижение продукции тиреотропина при относительно высоком уровне свТ4. Полагают, что в этом заложен большой биологический смысл, обусловленный потребностями гестации. Особенностью развития хориона в I триместре гестации является высокая концентрация тироксина. ТТГ стимулирует функцию факторов роста (ТФР- α , ТФР- β), осуществляющих пролиферацию и дифференциацию клеток трофобласта. Тиреоидные гормоны и ТТГ при беременности обуславливают регуляцию роста плода и формирование нервной системы новорожденного. Значение роли йододефицита в гомеостазе плаценты в настоящее время является актуальным.

Целями исследования явились изучение у беременных женщин с йододефицитом гомеостаза тиреоидных гормонов (Т3, Т4) и тиреотропина (ТТГ) в сыворотке крови и плаценте, а также выявление изменений, способствующих формированию плацентарной недостаточности.

Материал и методы исследования. Мы наблюдали 116 беременных женщин в возрасте от 19 до 30 лет. У 81 женщины по содержанию йода в моче был диагностирован йододефицит. 35 беременных женщин составили контрольную группу: содержание йода в моче у них соответствовало нормальным показателям. Сыворотку крови у пациенток забирали в сроке 10–12 недель гестации. Готовили экстракты из плацентарной ткани, взятой сразу после родов, с соблюдением холодового режима. С помощью ИФА-диагностики *in vitro* в полученных биоматериалах определяли содержание Т4 (тироксина) и ТТГ (тиреотропина). Для выявления тироксина (Т4) использовали наборы реагентов ООО «ХЕМА». По результатам клинико-anamnestических данных были сформированы 3 группы пациенток с йододефицитом и группа контроля (сравнения), что схематично отражено в таблице 1.

Распределение по группам 116 обследованных беременных женщин на основании показателей тиреоидной системы в сыворотке крови (схема исследования)

Группы беременных женщин	Количество женщин в группах(n)	Показатели тиреоидной системы относительно значений нормы (N)	Наличие ЙДЗ у беременных
1	2	3	4
1-я	n=31	T4 < N; ТТГ < N	есть ЙДЗ
2-я	n=36	T4 < N; ТТГ = N	есть ЙДЗ
3-я	n=14	T4 < N; ТТГ > N	есть ЙДЗ
4-я (сравнения)	n=35	T4 = N; ТТГ = N	нет ЙДЗ

В 1-ю группу отнесены 31 беременная женщина с низким содержанием Т4 и ТТГ (патология гипофиза, обусловленная снижением функции гипоталамуса), во 2-ю группу – 36 беременных с Т4 ниже нормы при соответствии ТТГ норме (первичный гипотиреоз). В 3-ю группу выделены 14 пациенток, в сыворотке крови которых Т4 был ниже нормы, а ТТГ – выше физиологических показателей (первичный гипотиреоз, обусловленный патологией щитовидной железы). В процессе исследования изучены особенности клиники и лабораторных данных беременных женщин. Состояние щитовидной железы оценивали с помощью УЗИ-аппарата LOGIQ-100L фирмы «General Electric» (USA). Гиперплазия I степени по классификации ВОЗ была диагностирована у беременных 1–3-й групп. При этом медиана йодурии составила 0,5 мкг/100 мл и характеризовалась как йододефицит легкой степени. Выявление дефицита йода у беременных женщин также проводили в разовой утренней порции мочи церий-арсенитным методом с помощью проточного фотометра «Humolyzer 2000» (Россия). У всех наблюдаемых пациенток был диагностирован йододефицит (1–3-я группы; n=81). У 35 здоровых беременных женщин, вошедших в группу сравнения (4-ю), медиана йодурии соответствовала нормальным величинам – 19 мкг/100 мл, как и все вышеперечисленные показатели. Критерием исключения был аутоиммунный тиреоидит.

При биометрической обработке полученных результатов применяли пакет программ «Statistica» (версия 5,1; фирмы «StatSoft, Inc.). Достоверность различий определяли с помощью показателей Стьюдента и Манна–Уитни. Пользовались коэффициентом корреляции Пирсона и коэффициентом ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Учитывая известный факт, что уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови беременных может служить качественным и количественным показателем функционирования эндокринной системы матери и ее плода, мы осуществляли количественное определение тироксина и тиреотропина в крови беременных женщин с йододефицитом и их плацентах после родов [6].

Результаты исследования отражены в таблице 2, из которой следует, что показатели уровня Т4 и ТТГ в сыворотке крови здоровых женщин в I триместре беременности (4-я группа – сравнения) соответствовали физиологической норме вне беременности. Особенностью физиологических данных явилось высокое содержание Т4 и низкое – тиреотропина, надо полагать, обусловленное потребностями развивающегося хориона.

Таблица 2

Показатели тиреоидной системы у беременных женщин с йододефицитом в сыворотке крови и плаценте

№ № п/ п	Группы женщин	Кол-во в группах (n)	Показатели тиреоидной системы в формате M(SD)			
			Сыворотка крови рожениц (I триместр) (мкМЕ/мл)		Плацента родильниц (мкг/мг)	
			Т4	ТТГ	Т4	ТТГ
1	2	3	4	5	6	7
1	I	n=31	0,98±0,21	0,22±0,07	0,83±0,11	0,25±0,05
2	II	n=36	1,20±0,40	3,21±0,50	2,10±0,02	3,70±0,04
3	III	n=14	1,18±0,20	5,60±0,40	1,38±0,02	4,70±0,35
4	IV (группа сравнения)	n=35	2,20±0,30	2,25±0,40	2,30±0,15	3,90±0,28
P – статистическая значимость			P _{I-IV} <0,01 P _{II-IV} <0,01 P _{III-IV} <0,001	P _{I-IV} <0,01 P _{II-IV} >0,05 P _{III-IV} <0,001	P _{I-IV} <0,01 P _{II-IV} >0,05 P _{III-IV} <0,001	P _{I-IV} >0,05 P _{II-IV} >0,05 P _{III-IV} <0,001

Так, в 1-й группе показатели содержания Т4 в плаценте оказались сниженными на 31,4% (p<0,001) по сравнению с нормой. Метаболические особенности в плаценте при йодной недостаточности во 2-й группе женщин концентрация в плаценте Т4 падала на 27,6%

($p < 0,05$) относительно данных, полученных у женщин с физиологическим течением беременности (4-я группа). Очевидно, это обусловлено падением ниже нормы снабжения фетоплацентарного комплекса материнским Т4 ввиду его низкого уровня в крови. Содержание тиреотропина в этих условиях соответствовало физиологическим величинам (4-я группа).

Обращает на себя внимание тот факт, что для метаболической ситуации в системе Т4 – ТТГ в плаценте пациенток 2-й группы были характерны показатели, соответствующие контрольным величинам. Известно, что причиной физиологического уровня Т4 может явиться падение трансформации Т4 в Т3 с участием дейодиназы II. Также известен факт, что основополагающим условием дейодирования наружного (фенольного) кольца Т4 с образованием Т3 служит наличие достаточного количества НАДФН. В данных условиях имеет место падение синтеза НАДФН, что обуславливает снижение активности дейодиназы II. Последнее способствует снижению трансформации Т4 в Т3 в условиях изменения тиреоидного статуса беременной.

Гестационные особенности тиреоидной системы женщин 3-й группы в I триместре заключались в низком содержании в сыворотке крови Т4 при высоком уровне ТТГ. Выявлено снижение уровня Т4 на 29,5% ($p < 0,001$). В то же время уровень ТТГ был выше на 20%. Поскольку одной из функций ТТГ является усиление поступления глюкозы в клетки, в этих условиях имеет место повышенное содержание ее в клетках, следовательно, усиливается включение глюкозы в пентозный цикл. Следствием этого станет усугубление сниженной трансформации Т4 в Т3. Количественные изменения тиреоидных гормонов в плаценте имели ту же направленность, что и в предыдущих группах, но степень выраженности была более значительной. Отсутствие известного компенсаторного повышения Т4 в плаценте при снижении его уровня в крови беременной женщины возникает в результате превращения Т4 в Т3 с помощью фермента дейодиназы II. Можно утверждать, что имел место разнонаправленный характер показателей тиреоидной системы у беременных женщин. При низком содержании Т4 и высоком ТТГ в сыворотке крови пациенток в плаценте данных женщин выявлен низкий уровень Т4 при высокой концентрации ТТГ (3-я группа).

Представленные результаты количества ТТГ в плаценте и сыворотке крови у всех обследованных женщин имели одинаковую направленность.

Представленные результаты свидетельствуют, что направленность количественных изменений тиреотропного гормона (ТТГ) в плаценте аналогична изменениям его в сыворотке крови. Сниженный уровень Т4 и физиологические показатели ТТГ в сыворотке крови беременных соответствовали характеру изменений в их плаценте. Низкая концентрация Т4 и высокая ТТГ в крови беременных пациенток свидетельствуют о модификации этих гормонов

в плаценте. Выявленные нарушения в содержании Т4 и ТТГ в плаценте женщин с йододефицитом обусловлены состоянием щитовидной железы и гипопифиза.

Таким образом, в условиях йододефицита у беременных происходит повышенное включение глюкозы в пентозный цикл, что обуславливает замедление течения процесса трансформации Т4 в рТ3. Нарушение уровня ТТГ в сыворотке крови у беременных женщин с ЙДЗ позволяет диагностировать плацентарную недостаточность.

Заключение

Проведенными исследованиями было установлено, что при йододефиците наиболее значимые изменения касались системы Т4 – ТТГ в плаценте женщин с различной степенью йодурии. Нами установлено, что:

- 1) низкое содержание ТТГ (тиреотропина) в сыворотке венозной крови женщин в I триместре беременности, сочетающееся с низким уровнем Т4 (тироксина), свидетельствует о нарушении развития раннего хориона;
- 2) физиологические значения содержания ТТГ в крови женщин в I триместре беременности, сочетающиеся с низким уровнем содержания Т4, также свидетельствуют о нарушении развития раннего хориона;
- 3) сочетание высокого уровня показателей ТТГ и низких значений Т4 в крови беременных женщин в I триместре является этиологическим фактором формирования патологии плаценты в процессе гестации.

Полученные результаты исследования целесообразно использовать для патогенетической коррекции нарушенного тиреоидного статуса беременных женщин.

Список литературы

1. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабирова Ф.М., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: 2012. 232 с.
2. Дедов И.И. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1112 с.
3. Попова В.А., Кожин А.А., Друккер Н.А., Селютин С.Н., Пузикова О.З. Гормонально-микроэлементный гомеостаз мальчиков с ожирением и задержкой полового развития // Медицинский алфавит. Серия «Современная лаборатория». 2020. Т. 1. № 5 (419). С. 46–50. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-1-5(419) – 46–50.
4. Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф. и др. Заболевания щитовидной железы: акушерские и перинатальные аспекты // Научные ведомости БелГУ.

Сер. Медицина. Фармакология. 2005. № 1. С. 300-306.

5. Павлова Т.В., Малюгина Е.А., Петрухин В.А. Влияние патологии щитовидной железы на течение беременности и родов. Литературный обзор // *Фундаментальные исследования*. 2011. № 3. С. 15-21.

6. Донченко Л.А., Друккер Н.А., Королева Е.В., Бондаренко Т.И. Влияние йоддефицита на уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови беременных женщин и в плаценте // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2003. № 2. С. 55-57.