

УДК [612-06:256.51+612.017.11+616-97+618.11-007.87]:612-084

© В. В. Козар, 2012.

СТАН АУТОІМУНІТЕТУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ НА ТЛІ ДЕФІЦИТУ ЕСТРОГЕНІВ ТА ГІПОТИРЕОЗУ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

В. В. Козар

Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», відділ фармакології та токсикології (зав. – д.б.н. Н.І. Горбенко), м. Харків.

CONDITION OF THE AUTOIMMUNITY OF THE THYROID GLAND AT THE METABOLIC SYNDROME WITH DEFICIENCY OF ESTROGENS AND THE HYPOTHYROIDISM (EXPERIMENTAL RESEARCH)

V. V. Kozar

SUMMARY

It has been shown that the concentration of autoantibodies to thyroperoxidase was significantly increased in rats with estrogen-deficiency. The combination of hypoestrogenia and metabolic syndrome with hypothyroidism intensified destructive processes in the thyroid gland. 17 β -estradiol had the protective effect to the damaged of thyroid gland in ovariectomized animals with metabolic syndrome and hypothyroidism that were confirmed by the significant reduction in the autoantibodies concentration to thyroperoxidase.

СОСТОЯНИЕ АУТОИММУНИТЕТА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ НА ФОНЕ ДЕФИЦИТА ЭСТРОГЕНОВ И ГИПОТИРЕОЗА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

В. В. Козарь

РЕЗЮМЕ

Показано, что дефицит эстрогенов у крыс сопровождается достоверным увеличением концентрации аутоантител к тиреопероксидазе. Сочетание гипоестрогении с метаболическим синдромом и гипотиреозом усиливало деструктивные процессы в щитовидной железе. 17 β -эстрадиол оказывал протективный эффект относительно повреждения щитовидной железы у овариэктомированных животных с метаболическим синдромом на фоне гипотиреоза, о чем свидетельствовало достоверное снижение концентрации аутоантител к тиреопероксидазе.

Ключові слова: дефіцит естрогенів, метаболічний синдром, гіпотиреоз, аутоантитіла, 17 β -естрадіол.

Зниження регуляторної функції естрогенів в період менопаузи є тригером для прояву ряду патологічних процесів, зокрема, розвитку постменопаузального метаболічного синдрому (МС) [6]. В останні роки до уже відомих, пов'язаних із МС факторів ризику атеросклерозу та серцево-судинних захворювань, як то інсулінорезистентність, хронічне запалення, гіперкоагуляція, ендотеліальна дисфункція, в якості додаткового чинника були включені нові показники, які асоційовані зі статусом щитоподібної залози, зокрема гіпотиреоз [8].

Результати епідеміологічних досліджень продемонстрували наявність зв'язку дефіциту естрогенів та розвитку серцево-судинних подій у жінок із субклінічним гіпотиреозом [4]. Встановлено, що дефіцит естрогенів часто супроводжується зростанням рівня ТТГ (тиреотропний гормон) в межах референтних значень та, як наслідок, зниженням в межах нижньої границі норми рівня Т₄ (тироксин), що в подальшому є підґрунтям для розвитку гіпотиреозу [3]. Показано, що у людей з рівнями ТТГ, які знаходяться в межах верхньої границі норми, існує кореляція між інсулінорезистентністю та концентрацією холестерину ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ). Виявлено, що сполучення гіпотиреозу з інсулінорезистентністю може

підсилювати серцево-судинний ризик жінок в постменопаузі [2].

Відомо, що серологічним маркером гіпотиреозу є аутоантитіла до антигенів щитоподібної залози, а саме тиреоглобуліну (ТГ) та тиреопероксидази (ТПО), підвищений рівень яких свідчить про наявність аутоімунної дисфункції та її тривалість [1]. Для диференційної діагностики гіпотиреозу важливим є визначення не лише концентрації гормонів ТТГ, Т₃ і Т₄, а й аутоантитіл до ТГ і ТПО, як маркерів деструкції тканин щитоподібної залози [9].

Метою роботи була оцінка впливу ендогенних та екзогенного естрогенів на рівень аутоантитіл до антигенів щитоподібної залози у щурів із метаболічним синдромом на тлі гіпотиреозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведені на 3-місячних щурах-самицях популяції Вістар. Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двосторонньої овариєктомії під легким ефірним наркозом. Індукцію метаболічного синдрому в овариєктомованих щурів розпочинали через 2 тижні після хірургічного втручання шляхом утримування тварин протягом трьох тижнів на комбінованій дієті, яка складалася з 20 г жиру, 5 г холестерину, 1 г глутамату натрію, 5 г глюкози, 5 г

цукрози, 4 мл Твін80, 6 мл пропіленгликолю та 0,1 г мерказолілу і 8 г NaCl [8].

17 β -естрадіол вводили перорально за допомогою зонду в дозі 0,2 мг/кг маси тіла у вигляді суспензії один раз на добу протягом трьох тижнів почи-наючи з першого дня експерименту (індукції МС).

Усі експериментальні тварини були розподілені на наступні групи: інтактний контроль; оварієктомія; оварієктомія + комбінована дієта (КД) + плацебо; оварієктомія + КД + 17 β -естрадіол.

МС у щурів було верифіковано за показниками глюкозного гомеостазу, інсулінорезистентності та масою тіла. Концентрацію аутоантитіл до антигенів щитоподібної залози ТГ та ТПО в сироватці крові визначали напівкількісним методом за допомогою латексного реагенту. Латексний діагностикум готували за методом Plotz C., Singer J. [7]. Чутливість латексного реагенту становила для визначення антитіл до ТГ 50 Од/мл, антитіл до ТПО 0,3-05 Од/мл.

Утримання та маніпуляції з тваринами проводили згідно з положенням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001).

Статистичний аналіз проведено із застосуванням рангового аналізу варіацій за Крускалом-Уоллісом та апостеріорним порівнянням середніх значень за допомогою критерію Дана. Результати представлені у вигляді медіани (Me) та мінімальних і максимальних дат (min - max). Критичний рівень значущості при перевірці статистичної гіпотези приймали на рівні 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведеного експерименту встановлено, що оварієктомія супроводжувалася вірогідним зростанням концентрації антитіл до ТПО в сироватці крові щурів (майже в 2,7 разів) у порівнянні з інтактними тваринами (табл. 1) ($p \leq 0,05$). Отримані дані свідчать про те, що дефіцит естрогенів може бути самостійним провокуючим фактором для майбутнього розвитку гіпотиреозу.

Таблиця 1

Вплив досліджених сполук на концентрацію антитіл до ТПО та ТГ в сироватці крові оварієктомованих щурів із метаболічним синдромом, n=6, (X, Me, min±max)

Групи тварин	Рівень антитіл до ТГ, мг/л		Рівень антитіл до ТПО, мг/л	
	X	Me, min±max	X	Me, min±max
Інтактний контроль	100,0	100,0 100,0÷100,0	6,0	6,0 4,0÷8,0
Оварієктомія	128,6	100,0 100,0÷200,0	16,0 ¹⁾	16,0 ¹⁾ 16,0
Оварієктомія + КД + плацебо	2285,7 ¹⁾	1600,0 ¹⁾²⁾ 1600,0÷3200,0	256,0 ¹⁾²⁾	256,0 ¹⁾²⁾ 256,0÷256,0
Оварієктомія + КД + 17 β -естрадіол	1800,0 ¹⁾	1600,0 ¹⁾ 1600,0÷3200,0	128,0 ¹⁾³⁾	128,0 ¹⁾³⁾ 128,0÷128,0

Примітки: ¹⁾Статистично значущі відмінності у порівнянні з даними тварин групи «Інтактний контроль», $p \leq 0,05$; ²⁾Статистично значущі відмінності у порівнянні з даними тварин групи «Оварієктомія», $p \leq 0,05$; ³⁾Статистично значущі відмінності у порівнянні з даними тварин групи «Оварієктомія+КД+плацебо», $p \leq 0,05$.

У групі оварієктомованих щурів із МС, які отримували плацебо, спостерігали значуще підвищення концентрації аутоантитіл як до ТГ (більш ніж у 20 разів), так і до ТПО (більш ніж у 16 разів) у порівнянні з групою оварієктомованих щурів, що утримувалися на стандартній дієті віварію ($p \leq 0,05$). Отже, поєднання висококалорійної дієти та тиреостатика на тлі дефіциту естрогенів супроводжується значним посиленням дисфункції щитоподібної залози.

За умов введення 17 β -естрадіолу щурам із МС зафіксовано вірогідне зменшення лише концентрації аутоантитіл до ТПО в сироватці крові, у порівнянні з показниками групи щурів із МС, які отримували плацебо (у 2 рази, $p \leq 0,05$).

Встановлено, що субклінічний гіпотиреоз, який супроводжувався зростанням рівня антитіл до

тиреопероксидази (ТПО), є індикатором ризику атеросклерозу та інфаркту міокарда у літніх жінок [4]. Отримані нами результати досліджень підтверджують, що дефіцит естрогенів є важливим патогенетичним чинником зростання концентрації аутоантитіл до ТПО, і може бути пусковим механізмом розвитку гіпотиреозу та атеросклерозу в майбутньому.

Поєднання гіпоестрогенії з МС і гіпотиреозом суттєво підвищує рівень аутоантитіл до антигенів щитоподібної залози, що свідчить про несприятливий вплив комбінації вказаних чинників на подальший прогноз для якості здоров'я та тривалості життя. Підтвердженням цьому є також дослідження, які встановили, що субхронічний запальний процес при субклінічному гіпотиреозі внаслідок аутоімунного тиреоїдиту являється важливим патогенетичним

чинником ендотеліальної дисфункції та прогресування атеросклерозу [10].

17 β -естрадіол значуще знижував концентрацію ТПО в сироватці крові. Спроможність екзогенного естрогену зменшувати деструктивні/запальні процеси в щитоподібній залозі у оварієктомованих щурів з МС, індукованим висококалорійною дієтою та тиреостатиком, може бути підтвердженням наявності у сполуки кардіо- і вазопротекторного ефекту.

ВИСНОВКИ

1. Дефіцит естрогенів є індукуючим чинником зростання рівня аутоантитіл до антигену щитоподібної залози тиреопероксидази.

2. Наявність МС у поєднанні з гіпоестрогенією та гіпотиреозом посилює аутоімунну агресію відносно тиреоцитів, про що свідчить значиме зростання неспецифічного показника ушкодження щитоподібної залози ТГ та маркера деструкції тканин щитоподібної залози ТПО.

3. Введення 17 β -естрадіолу оварієктомованим щурам із МС на тлі гіпотиреозу зменшує прояви деструкції тиреоцитів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bizzaro N. The predictive significance of autoantibodies in organ-specific autoimmune diseases // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2008. – Vol. 34, N 3. – P. 326–331.

2. Cappola A.R., Ladenson P.W. Hypothyroidism and atherosclerosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, N 6. – P. 2438–2444.

3. Duntas LH, Wartofsky L. Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? // *Thyroid.* – 2007. – Vol. 17, N 11. – P. 1075–1084.

4. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 132, N 4. – P. 270–278.

5. Jing A., Wang N., Yang M. et al. Development of Wistar rat model of insulin resistance // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, N 24. – P. 3675–3679.

6. Kim H. C., Greenland P., Rossouw J. E. et al. Multimarker prediction of coronary heart disease risk: the women's health initiative // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, N 19. – P. 2080–2091.

7. Plotz C., Singer J. The Latex - Fixation Test. II. Results in Rheumatoid Arthritis // *Am. J. Med.* – 1956. – V. 21, N 8. – P. 893–897.

8. Rodondi N., Bauer D. C., Cappola A. R. et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, N 14. – P. 1152–1159.

9. Trbojevic B., Djurica S. Diagnosis of autoimmune thyroid disease // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2005. – Vol. 133, Suppl. 1. – P. 25–33.

10. Turemen E.E., Cetinarslan B., Sahin T. et al. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis // *Endocr. J.* – 2011. – Vol. 58, N 5. – P. 349–354.