

В.В. Козар

## Рівень аутоантитіл до антигенів щитоподібної залози при метаболічному синдромі на тлі дефіциту естрогенів та гіпотиреозу

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

**Ключові слова:** дефіцит естрогенів, метаболічний синдром, гіпотиреоз, аутоантитіла, 17 $\beta$ -естрадіол.

Показано, що дефіцит естрогенів у щурів супроводжується вірогідним зростанням концентрації аутоантитіл до тиреопероксидази. Поєднання гіпоестрогенії з метаболічним синдромом та гіпотиреозом посилювало деструктивні процеси в щитоподібній залозі. 17 $\beta$ -естрадіол чинив протективний ефект стосовно пошкодження щитоподібної залози у овариєктомованих щурів з метаболічним синдромом на фоні гіпотиреозу, свідченням чого було вірогідне зменшення концентрації аутоантитіл до тиреопероксидази.

### Уровень аутоантител к антигенам щитовидной железы при метаболическом синдроме на фоне дефицита эстрогенов и гипотиреоза

В.В. Козарь

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 $\beta$ -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.

**Ключевые слова:** дефицит эстрогенов, метаболический синдром, гипотиреоз, аутоантитела, 17 $\beta$ -эстрадиол.**Патология.** – 2012. – №2 (25). – С. 84–86

### The level of the autoantibodies to antigens of the thyroid gland at metabolic syndrome with deficiency of estrogens and the hypothyroidism

V.V. Kozar

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 $\beta$ -estradiol had the protective effect to the damaged thyroid gland in ovariectomized animals with metabolic syndrome and hypothyroidism that was confirmed by significant reduction of concentration of autoantibodies to thyroperoxidase.

**Key words:** deficiency of estrogens, metabolic syndrome, hypothyroidism, autoantibodies, 17 $\beta$ -estradiol.**Pathologia.** 2012; №2 (25): 84–86

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

Результати епідеміологічних досліджень продемонстрували наявність зв'язку дефіциту естрогенів і розвитку серцево-судинних подій у жінок з субклінічним гіпотиреозом [4]. Встановлено, що дефіцит естрогенів часто супроводжується зростанням рівня ТТГ (тиреотропний гормон) у межах референтних значень і, як наслідок, зниженням у межах мінімальної межі норми рівня Т<sub>4</sub> (тироксин), що в подальшому є підґрунтям для розвитку гіпотиреозу [3]. Показано, що у людей з

рівнями ТТГ, що знаходяться в межах верхньої межі норми, існує кореляція між інсулінорезистентністю та концентрацією холестерину ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ). Виявлено, що сполучення гіпотиреозу з інсулінорезистентністю може підсилювати серцево-судинний ризик жінок у постменопаузі [2].

Відомо, що серологічним маркером гіпотиреозу є аутоантитіла до антигенів щитоподібної залози, зокрема 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, Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub>, але й аутоантитіл до ТГ і ТПО як маркерів деструкції тканин щитоподібної залози [9].

#### Мета роботи

Оцінка впливу ендогенних та екзогенного естрогенів на рівень аутоантитіл до антигенів щитоподібної залози у щурів з метаболічним синдромом на фоні гіпотиреозу.

**Вплив досліджених сполук на концентрацію антитіл до ТПО та ТГ у сироватці крові оварієктомованих щурів з 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 <sup>1)</sup>	16,0 <sup>1)</sup> 16,0
Оварієктомія + КД + плацебо	2285,7 <sup>1)</sup>	1600,0 <sup>1) 2)</sup> 1600,0÷3200,0	256,0 <sup>1) 2)</sup>	256,0 <sup>1) 2)</sup> 256,0÷256,0
Оварієктомія + КД +17β-естрадіол	1800,0 <sup>1)</sup>	1600,0 <sup>1)</sup> 1600,0÷3200,0	128,0 <sup>1) 3)</sup>	128,0 <sup>1) 3)</sup> 128,0÷128,0

*Примітки:* <sup>1)</sup> статистично значущі відмінності у порівнянні з даними тварин групи інтактного контролю,  $p \leq 0,05$ ; <sup>2)</sup> статистично значущі відмінності у порівнянні з даними тварин групи «Оварієктомія»,  $p \leq 0,05$ ; <sup>3)</sup> статистично значущі відмінності у порівнянні з даними тварин групи «Оварієктомія+КД+плацебо»,  $p \leq 0,05$ .

**Матеріали і методи дослідження**

Дослідження здійснено на 3-місячних щурах-самицях популяції Вістар. Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двосторонньої оварієктомії під легким ефірним наркозом. Індукцію метаболічного синдрому в оварієктомованих щурів розпочинали через 2 тижні після хірургічного втручання шляхом утримування тварин протягом 3 тижнів на комбінованій дієті, що складалась з 20 г жиру, 5 г холестерину, 1 г глутамату натрію, 5 г глюкози, 5 г цукрози, 4 мл твіну-80, 6 мл пропіленгліколю, 0,1 г мерказолілу і 8 г NaCl [8].

17β-естрадіол вводили перорально за допомогою зонду в дозі 0,2 мг/кг маси тіла у вигляді суспензії раз на добу протягом 3 тижнів, починаючи з першого дня експерименту (індукції МС).

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

МС у щурів верифіковано за показниками глюкозного гомеостазу, інсулінорезистентності та масою тіла. Концентрацію аутоантитіл до антигенів щитоподібної залози ТГ і 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 наведено 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**

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

У групі оварієктомованих щурів з МС, що 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, яких утримували на стандартній дієті віварію ( $p \leq 0,05$ ). Отже, поєднання висококалорійної дієти та тиреостатика на фоні дефіциту естрогенів супроводжується значним посиленням дисфункції щитоподібної залози.

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

Встановлено, що субклінічний гіпотиреоз, що супроводжувався зростанням рівня антитіл до тиреопероксидази (ТПО), є індикатором ризику атеросклерозу та інфаркту міокарда у літніх жінок [4]. Отримані результати 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 зазначених чинників на подальший прогноз для якості здоров'я та тривалості життя. Підтвердженням цьому є також дослідження, в ході яких встановлено, що субхронічний запальний процес при субклінічному гіпотиреозі внаслідок аутоімунного тиреоїдиту є важливим патогенетичним чинником ендотеліальної дисфункції та прогресування атеросклерозу [10].

17 $\beta$ -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 вазопро-текторного 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 до тиреоцитів, про що свідчить значуще зростання неспецифічного показника ушкодження щитоподібної залози ТГ та маркера деструкції тканин щитоподібної залози ТПО.

3. Введення 17 $\beta$ -естрадіолу оварієктомованим щурам з МС на фоні гіпотиреозу зменшує прояви деструкції тиреоцитів.

Отримані дані свідчать про перспективність подальших досліджень взаємовідносин імунної та ендокринної систем і пошук адекватних лікарських засобів для корекції порушень у жінок у період постменопаузи.

#### Список літератури

1. *Bizzaro N.* The predictive significance of autoantibodies in organ-specific autoimmune diseases / Bizzaro N. // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2008. – Vol. 34, №3. – P. 326–331.
2. *Cappola A.R.* Hypothyroidism and atherosclerosis / Cappola A.R., Ladenson P.W. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88, №6. – P. 2438–2444.
3. *Duntas L.H.* Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? / Duntas L.H., Wartofsky L. // Thyroid. – 2007. – Vol. 17, №11. – P. 1075–1084.
4. *Hak A.E.* Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study / Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J. et al. // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132, №4. – P. 270–278.
5. *Jing A.* Development of Wistar rat model of insulin resistance / Jing A., Wang N., Yang M. et al. // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, №24. – P. 3675–3679.
6. *Kim H.C.* Multimarker prediction of coronary heart disease risk: the women's health initiative / Kim H.C., Greenland P., Rossouw J.E. et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55, №19. – P. 2080–2091.
7. *Plotz C.* The Latex - Fixation Test. II. Results in Rheumatoid Arthritis / Plotz C., Singer J. // Am. J. Med. – 1956. – V. 21, №8. – P. 893–897.
8. *Rodondi N.* Subclinical thyroid dysfunction, cardiac nction, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study / Rodondi N., Bauer D. C., Cappola A. R. et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52, №14. – P. 1152–1159.
9. *Trbojević B.* Diagnosis of autoimmune thyroid disease / Trbojević B., Djurica S. // Srp. Arh. Celok. Lek. – 2005. – Vol. 133, Suppl. 1. – P. 25–33.
10. *Türemen E.E.* Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis / Türemen E.E., Çetinarşlan B., Şahin T. et al. // Endocr. J. – 2011. – Vol. 58, №5. – P. 349–354.

#### Відомості про автора:

Козар В.В., к. мед. н., с. н. с. лабораторії біохімічних досліджень відділу фармакології та токсикології ДУ «ПЕП ім. В.Я. Данилевського НАМН України».

Надійшла в редакцію 07.08.2012 р.