

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИН-8 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-17 ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

Прилуцкий А. С., Касярум В. П., Лесниченко Д. А., Прилуцкая О. А., Пискурева А. В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Аутоиммунная патология щитовидной железы является одной из актуальных проблем современной медицины. При этом значимая роль принадлежит нарушениям иммунного реагирования [1].

Распространенность аутоиммунного тиреоидита (АИТ) на сегодняшний день в мире колеблется от 0,1 до 1,2 % среди детей, от 6 до 11 % среди взрослого населения, причем женщины болеют в 10–15 раз чаще, чем мужчины [2, 3]. В развитии АИТ, относящегося к органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям, установлено участие как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета [1]. Заболевание имеет в своей основе потерю толерантности по отношению к собственным антигенам. Нарушение механизмов, поддерживающих состояние ауто толерантности, может быть обусловлено действием разнообразных факторов, в том числе генетической предрасположенностью, бактериальными и вирусными инфекциями, гормональным дисбалансом, нервно-психическими перенапряжениями, механическим повреждением щитовидной железы, радиационным воздействием, уровнем потребления йода, влиянием солей лития и др.

Ранее считалось, что аутореактивные Т-хелперы-1 (Th-1) лимфоциты являются ве-

дущими при АИТ. Вместе с тем, в настоящее время важную роль в развитии аутоиммунной патологии и хронических воспалительных процессов отводят Т-хелперам-17 (Th-17) [4, 5]. На сегодняшний день в крови больных АИТ отмечено высокое количество клеток, относящихся к новой субпопуляции эффекторных клеток Th-17, выделенных как еще один вид Т-хелперов [6]. Они продуцируют преимущественно провоспалительные цитокины — интерлейкины (IL): IL-17, IL-17 F, IL-21, IL-22 и др. [6, 7]. При изучении цитокинов при АИТ определены высокие уровни IL-8, IL-17 [8, 9]. Следует отметить, что для АИТ характерным является наличие высоких уровней специфических антител (АТ), которые обладают непосредственной цитотоксичностью в отношении тиреоцитов.

Между тем, особенности связи между уровнем АТ к тиреоглобулину (ТГ), тиреопероксидазе (ТПО) и IL-8, IL-17 при АИТ не изучались, что и послужило предпосылкой настоящего исследования.

Целью работы было изучение уровней IL-8, IL-17 и их корреляции с уровнем специфических аутоантител (АТ к ТПО, АТ к ТГ) у больных с аутоиммунным тиреоидитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 40 пациентов с подозрением на АИТ при поступлении в возрасте 18–55 лет. Диагноз был подтвержден у 20 больных при наличии таких критериев, как гипотиреоз, характерные ультразвуковые признаки нарушения структуры щитовидной железы, наличие антител к щитовидной железе, а именно АТ к ТПО и АТ к ТГ. Диагностическими считались уровни АТ к ТПО вдвое и более превышающие верхнюю границу нормы. У остальных 20 пациентов, далее вошедших в группу сравнения, не регистрировалось повышения аутоантител к щитовидной железе при наличии всех остальных критериев.

Уровни провоспалительных цитокинов

(IL-8, IL-17) определялись в образцах сыворотки крови пациентов методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием систем ООО «Укрмедон» (Донецк).

Проводимая при помощи программы «Medstat» статистическая обработка полученного материала включала анализ распределения. В связи с непараметрическим характером вариационных рядов использовались непараметрические критерии сравнения, рассчитывались медиана, ошибка медианы. Корреляционный анализ связи уровней АТ к ТГ и ТПО и уровней IL-8, IL-17 проводился с использованием ранговой корреляции Кендалла.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного нами исследования показали, что у пациентов с АИТ уровни АТ к ТПО колебались от 74 до 1420 МЕ/мл, а АТ к ТГ от 125 до 950 МЕ/мл. Содержание IL-8 у пациентов с подтвержденным АИТ было значительно выше ($p < 0,001$), чем у лиц с отсутствием повышения специфических аутоантител (табл. 1). Также у больных с подтвержденным АИТ обнаружено достоверное ($p < 0,001$) увеличение уровня IL-17 (табл. 2). При расчете корреляции исследуемых цитокинов с уровнем аутоантител установлены достоверные ($p < 0,05$) прямые зависимости между содержанием IL-8 и АТ к ТПО и ТГ (табл. 3). Между уровнем IL-17 и АТ к ТПО, ТГ также были выявлены положительные ($p < 0,05$) корреляционные зависимости. Необходимо указать, что уровни IL-8 и IL-17 положительно коррелировали между собой ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные показывают увеличение уровней исследуемых цитокинов в группе больных с подтвержденным АИТ по сравнению с пациентами без повышения аутоантител ($p < 0,001$). Необходимо подчеркнуть выявленную положительную корреляционную зависимость между уровнями IL-8 и IL-17. Наши данные со-

гласуются с результатами работ [4], показывающих, что IL-17A, F, E являются цитокинами, индуцирующими в клетках экспрессию генов провоспалительных цитокинов, в том числе IL-8. Считают, что IL-17A и IL-17F входят в число ключевых цитокинов, требующихся для увеличения активации и миграции нейтрофилов. В работе С. А. Рустенбековой и соавт. [8] показано, что у пациентов, страдающих хроническим аутоиммунным тиреоидитом, наряду с морфологическими изменениями нейтрофилов наблюдается существенное увеличение уровня IL-8. Имеются данные [10], подтверждающие секрецию IL-8 фолликулярными клетками щитовидной железы, а также значительное повышение его продукции мононуклеарами периферической крови при болезни Грейвса и АИТ [11]. Некоторыми авторами [12] подчеркивается роль смешанного Th1 × Th2 ответа в деструктивных процессах при тиреоидите Хашимото, обусловленных как клеточно-опосредованной, так и антителозависимой цитотоксичностью. Полученные нами результаты о корреляции уровней IL-8, IL-17 с концентрациями специфических АТ класса IgG к ТПО и к ТГ согласуются с данными T. Nanba et al. [13], показавших увеличе-

Таблиця 1

**Уровни интерлейкина-8 в сыворотке крови лиц
с аутоиммунным тиреодитом**

Группа пациентов	n	Уровень ИЛ-8, пг/мл			
		медиана	ошибка медианы	левая граница	правая граница
1. С подтвержденным АИТ	20	32,1*	30,7	19,5	81
2. Без аутоантител	20	8,5	8,2	7,2	14,5

Примечание. * — $p < 0,001$ по сравнению с группой 2.

Таблиця 2

**Уровни интерлейкина-17 в сыворотке пациентов
с аутоиммунным тиреодитом**

Группа пациентов	n	Уровень ИЛ-17, пг/мл			
		медиана	ошибка медианы	левая граница	правая граница
1. С подтвержденным АИТ	20	25,4*	64,5	9,6	159,1
2. Без аутоантител	20	7,3	1	2,6	8,4

Примечание. * — $p < 0,001$ по сравнению с группой 2.

Таблиця 3

**Корреляция уровня аутоантител (г),
интерлейкинов-8 и -17 в сыворотке крови пациентов
с аутоиммунным тиреодитом**

Показатель	Антитела к ТПО	Антитела к ТГ	ИЛ-17
ИЛ-8	0,231*	0,367*	
ИЛ-17	0,421*	0,38*	
ИЛ-8	—	—	0,339*

Примечание. * — достоверность наличия связей $p < 0,05$.

ние отношения Th1/Th2 у больных с тиреодитом Хашимото, повышение пропорции периферических Th-17 при болезни Грейвса.

Анализируя полученные нами данные и результаты других исследователей, можно отметить общую черту, характерную для аутоиммунного тиреодита — выраженное увеличение провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИЛ-17 связанное с повышением уровня специфических аутоантител. Все вышеиз-

ложенное свидетельствует об участии данных цитокинов, специфических аутоантител в патогенетических процессах развития АИТ. Определение интенсивности выработки цитокинов, их взаимосвязь с выработкой антител к ТПО и ТГ могут в будущем позволить разработать критерии прогнозирования развития, течения аутоиммунного тиреодита и предложить более совершенный индивидуальный план лечебно-профилактических мероприятий.

ВЫВОДЫ

1. У лиц с подтвержденным аутоиммунным тиреоидитом и наличием высоких титров аутоантител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину обнаружены повышенные уровни интерлейкина-8 и интерлейкина-17.
2. У лиц с подтвержденным аутоиммунным тиреоидитом установлены достоверные коррелятивные связи между уровнями интерлейкина-8 и интерлейкина-17, а также между концентрациями данных цитокинов и антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину.
3. Полученные данные целесообразно учитывать при разработке лечебных и профилактических мероприятий у больных с аутоиммунным тиреоидитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глазанова Т. В. Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы [Текст] / Т. В. Глазанова, Л. Н. Бубнова, Е. М. Трушин // Пробл. эндокринолог. — 2004. — № 3. — С. 29–32.
2. Дедов И. И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы [Текст] / И. И. Дедов, Е. А. Трошина, С. С. Антонова // Пробл. эндокринолог. — 2002. — № 2. — С. 6–3.
3. Кандрор В. И. Антитиреоидные антитела и аутоиммунные заболевания щитовидной железы [Текст] / В. И. Кандрор, И. В. Крюкова, С. И. Крайнова // Пробл. эндокринолог. — 1997. — № 4. — С. 25–30.
4. Bettelli E. Th17: the third member of effector T cell Trilogy [Text] / E. Bettelli, T. Korn, K. Vijay // Immunol. — 2007. — Vol. 19, № 6. — P. 652–657.
5. Kolls J. Interleukin-17 family members and inflammation [Text] / J. Kolls, A. Linden // Immunity. — 2004. — Vol. 21. — P. 467–476.
6. Autoimmune disease in the Th17 era [Text] / D. Mesquita, W. Cruvinel, N. Camara [et al.] // J. of Med. and Biol. Research. — 2009. — Vol. 42. — P. 476–486.
7. Khader S. A. Th17 cells at the crossroads of innate and adaptive immunity against infectious diseases at the mucosa [Text] / S. A. Khader, S. L. Gaffen, J. K. Kolls // Mucosal Immunology. — 2009. — № 2. — P. 403–411.
8. Рустембекова С. А. Морфофункциональная характеристика нейтрофилов у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом [Текст] / С. А. Рустембекова, А. С. Аметов, И. А. Василенко, В. Б. Метелин // Тер. Архив. — 2008. — Vol. 80. — № 10. — С. 31–33.
9. Figueroa-Vega N. Increased Circulating Pro-Inflammatory Cytokines and Th17 Lymphocytes in Hashimoto's Thyroiditis [Text] / N. Figueroa-Vega, M. Alfonso-Pérez, I. Benedicto // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009 Dec 16.
10. Weetman A. Thyroid follicular cells produce interleukin-8 [Text] / A. Weetman, G. Bennett, W. Wong // J. Clin. Endocrinol Metab. — 1992. — Vol. 75. — № 1. — P. 328–330.
11. Hirooka Y. Deregulated production of interleukin-8 in autoimmune thyroid disease studied by newly developed radioimmunoassay [Text] / Y. Hirooka, T. Mitsuma, T. Nogimori // Endocr. Regul. — 1993. — Vol. 27. — № 1. — P. 11–15.
12. Ajjan R. Intrathyroidal cytokine gene expression in Hashimotos thyroiditis [Text] / R. Ajjan, P. Watson, R. Mcintosh, A. Weetman // Clin. Exp. Immunol. — 1996. — Vol. 105. — № 3. — P. 523–528.
13. Nanba T. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease [Text] / T. Nanba, M. Watanabe, N. Inoue, Y. Iwatani // Thyroid. — 2009. — Vol. 19, № 5. — P. 495–501.

ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ІНТЕРЛЕЙКІНА-8 І ІНТЕРЛЕЙКІНА-17 ПРИ АУТОІММУННОМУ ТИРЕОЇДИТІ

Прилуцький О. С., Касярум В. П., Лесніченко Д. О., Прилуцька О. О., Піскурева Г. В.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Досліджено рівні інтерлейкинів-8 і -17 за аутоімунного тиреоїдиту. Вірогідно підвищені концентрації досліджуваних цитокінів поєднувалися з підвищеним вмістом специфічних аутоантитіл до тиреоглобуліну і тиреопероксидази у пацієнтів з підтвердженим діагнозом захворювання. Встановлено позитивний корелятивний зв'язок між інтерлейкинами-8 і -17. Аналіз отриманих даних підтверджує безпосередню участь і патогенетичну значимість цитокінів, що вивчалися, в розвитку і прогресуванні захворювання.

Ключові слова: аутоімунний тиреоїдит, антитіла до тиреопероксидази, антитіла до тиреоглобуліну, інтерлейкін-8, інтерлейкін-17.

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-17 ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

Прилуцкий А. С., Касярум В. П., Лесниченко Д. А., Прилуцкая О. А., Пискурева А. В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Изучены уровни интерлейкинов-8 и -17 при аутоиммунном тиреоидите. Достоверно повышенные концентрации исследуемых цитокинов сочетались с повышенным содержанием специфических аутоантител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни. Также установлена положительная коррелятивная связь между интерлейкинами-8 и -17. Анализ полученных данных подтверждает непосредственное участие и патогенетическую значимость изучаемых цитокинов в развитии и прогрессировании заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, антитела к тиреопероксидазе, антитела к тиреоглобулину, интерлейкин-8, интерлейкин-17.