

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004
УДК 616.441-006.6-092:575.133]-07

Н. Е. Кушинский¹, И. А. Казанцева², Е. С. Герштейн¹, Т. Ю. Харитиди¹, Л. Т. Лякина¹,
А. П. Калинин²

АКТИВАТОРЫ ПЛАЗМИНОГЕНА УРОКИНАЗНОГО И ТКАНЕВОГО ТИПОВ И ИХ ИНГИБИТОР ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН¹;
Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. В. Ф. Владимирского²

Представлены результаты сравнительного изучения содержания компонентов системы активации плазминогена — uPA, tPA и PAI-1 в тканях рака и доброкачественных образований щитовидной железы. Обследовано 19 больных узловым коллоидным зобом (УЗК) с аденоматозом, 43 больных УЗК без аденоматоза, 9 больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ) с аденоматозом, 13 больных ДТЗ без аденоматоза, 18 больных аденомой щитовидной железы (АЩЖ) и 44 больных раком щитовидной железы (РЩЖ). Концентрации исследуемых белков определяли иммуноферментным методом в цитозолях тканей. В опухолях больных РЩЖ выявлены самые низкие уровни tPA и наиболее высокие показатели uPA и PAI-1, тогда как для доброкачественных гиперплазий щитовидной железы и для АЩЖ были характерны высокие показатели tPA и относительно низкие уровни uPA. Наиболее низкие уровни PAI-1 выявлены у больных ДТЗ как с аденоматозом, так и без него. Тканевый уровень компонентов системы активации плазминогена при РЩЖ практически не зависел от гистологических особенностей опухоли, но достоверно коррелировал с распространенностью процесса.

Ключевые слова: активатор плазминогена урокиназного типа, ингибитор активаторов плазминогена типа 1, рак щитовидной железы, доброкачественные заболевания щитовидной железы.

The results of a comparative study of the level of the components of the plasminogen activation system - uPA, tPA, and PAI-1 in the tissues of cancer and benign masses of the thyroid are presented. Nineteen patients with nodal colloidal goiter (NCG) with adenomatosis, 43 patients with NCG without adenomatosis, 9 patients with diffuse toxic goiter (DTG) with adenomatosis, 13 patients without adenomatosis, 18 patients with thyroid adenoma (TA), and 44 patients with thyroid cancer (TC) were examined. The concentrations of the studied proteins were determined by enzyme immunoassay in tissue cytosols. The lowest levels of tPA and the highest values of uPA and PAI-1 were found in the tumors of patients with TC whereas the high values of tPA and the relatively low levels of uPA were typical of benign thyroid hyperplasias and TA. The lowest levels of PAI-1 were detected in patients both with and without DTG. The tissue level of the components of the plasminogen activation system in TC did not virtually depend on the histological features of a tumor, but it significantly correlated with the extent of a process.

Key words: urokinase-type plasminogen activator, type 1 plasminogen activator inhibitor, thyroid cancer, benign thyroid diseases.

В последнее десятилетие повсеместно отмечается увеличение частоты заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) [6], причиной которого считают ухудшение экологической обстановки, радиоактивное загрязнение. Согласно современным данным литературы, частота случайного выявления онкологических заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) при лечении эутиреоидного узлового зоба составляет 0,4–6%, а частота опухолей при токсическом зобе 0,5–21,5% [1]. Диагностика гиперпластических и опухолевых процессов в ЩЖ затруднена. В начальных стадиях болезни ошибки диагностики составляют 50–100%, а при поступлении больных в клинику ошибки диагностики наблюдаются в 33,2–85% случаев [5]. В связи с этим большое внимание уделяется разработке новых методов обследования для своевременной диагностики и лечения РЩЖ, в частности разработке новых тест-систем для оценки риска малигнизации гиперпластических изменений и метастазирования рака.

В последние годы четко установлено, что одним из основных механизмов инвазии и метастазирования злокачественных опухолей является разрушение окружающей базальной мембраны и внеклеточного матрикса ассоциированными с опухолью протеазами [14]. Центральную роль в этих процессах играет активатор плазминогена урокиназного типа (uPA), являющийся ключевым звеном протеолитического каскада, приводящего к образованию плазмина, разрушающего компоненты опухолевой стромы [2, 8, 9]. Известно, что система активации

плазминогена имеет также непосредственное отношение к процессам неоангиогенеза в опухолях [11]. Активность uPA регулируется несколькими способами, в частности подавляется двумя белковыми ингибиторами, принадлежащими к семейству серпинов, — PAI-1 и PAI-2 [7]. Помимо uPA в активации плазминогена в опухолях участвует также активатор плазминогена тканевого типа (tPA) [8]. В норме оба эти фермента являются компонентами фибринолитической системы, при этом tPA секретируется преимущественно эндотелиальными клетками, а uPA — клетками паренхимы [8]. Роль tPA при развитии опухолей, по-видимому, противоположна роли uPA и сводится к разрушению опухолевых клеток и защите окружающих тканей от распространения опухоли. Оба ингибитора uPA эффективно действуют и на tPA.

Содержание uPA и PAI-1, как правило, существенно выше в злокачественных опухолях, чем в доброкачественных и в нормальных тканях [4, 9]. Для tPA часто отмечается противоположное соотношение. Показано также, что при некоторых злокачественных новообразованиях, в частности при раке молочной железы, высокие уровни uPA и PAI-1 и низкий уровень tPA являются факторами неблагоприятного прогноза заболевания [2, 9]. Роль системы активации плазминогена при злокачественных и доброкачественных заболеваниях ЩЖ на клиническом материале практически не изучена.

Цель настоящего исследования — сравнительное изучение содержания некоторых основных

компонентов системы активации плазминогена — uPA, tPA и PAI-1 в цитозольной фракции рака и тканей доброкачественных образований ЩЖ, а также соотношения этих показателей с клинико-морфологическими особенностями РЩЖ.

Материалы и методы

Обследовано 146 пациентов (129 женщин и 17 мужчин в возрасте от 40 до 52 лет) с заболеваниями ЩЖ, находившихся на лечении в Российском онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина РАМН и Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М. Ф. Владимирского с января 1997 г. по ноябрь 1999 г. У всех больных диагноз был установлен впервые и подтвержден данными гистологического исследования операционного материала, на основании которого были выделены следующие группы пациентов: 1-я — 19 больных (средний возраст $49,7 \pm 3,2$ года) узловым коллоидным зобом (УЗК) с очагами микрофолликулярной пролиферации (с аденоматозом); 2-я — 43 больных ($46,3 \pm 2,5$ года) УЗК без очагов микрофолликулярного строения (без аденоматоза); 3-я — 9 больных ($46,9 \pm 4,4$ года) диффузным токсическим зобом (ДТЗ) в сочетании с очаговым аденоматозом, 4-я — 13 больных ($40,7 \pm 3,2$ года) ДТЗ без очагов аденоматоза; 5-я — 18 больных ($52,0 \pm 3,4$ года) аденомой щитовидной железы (АЩЖ); 6-я — 44 больных ($53,0 \pm 3,0$ года) (РЩЖ) на различных стадиях опухолевого процесса (27 папиллярных, 13 фолликулярных и 4 медуллярных рака).

К аденоматозным пролифератам относили небольшие (до 2—3 мм) очаги пролиферации тиреоидного эпителия микрофолликулярно-солидного строения. Отсутствие капсулы не позволяло отнести эти образования к аденомам.

Концентрацию uPA, PAI-1 и tPA определяли в цитозолях, полученных по стандартной методике, используемой при определении рецепторов стероидных гормонов и разведенных в 10 раз К, Na-фосфатным буфером (14 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 1,5 mM KH_2PO_4 , 8,1 mM Na_2HPO_4 , pH 7,4), содержащим 0,1% Твин-20 и 1% БСА. Определение проводили с помощью стандартных наборов реактивов для иммуноферментного анализа, разработанных в Католическом Университете Ниймегена (Нидерланды), как описано ранее [3, 10]. Измерения осуществляли на автоматическом ридере для микроплашек ELX800 фирмы "Bio-Tek Instruments, Inc." (США) при 492/630 нм. Обработку результатов измерений проводили по формуле

$$Y = a + bX + cX^2,$$

где X — концентрация анализируемого белка (в нг/мл), а Y — оптическая плотность при 492 нм. Концентрации анализируемых показателей выражали в нанogramмах на 1 мг белка цитозоля. Содержание белка определяли по методу Лоури.

Для статистической обработки использовали критерий Стьюдента, при множественных сравнениях — непараметрические критерии: медианный тест и тест Краскел—Уоллиса. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного пакета Statistica ("StatSoft Inc., 1996, версия 5.5).

Результаты и их обсуждение

В большинстве исследованных тканей (86—100%) обнаружены измеримые количества всех трех компонентов системы активации плазминогена. Пределы колебаний, средние уровни и медианы концентраций исследованных показателей в тканях больных с различной патологией ЩЖ представлены в табл. 1 (все больные РЩЖ объединены в одну группу).

Таблица 1

Концентрации uPA, tPA и PAI-1 (в нг/мг белка) в зависимости от патологии ЩЖ

Заболевание	Показатели	uPA	tPA	PAI-1
1 РЩЖ (n = 44)	$M \pm m$	$0,78 \pm 0,15^*$	$1,52 \pm 0,23^{**}$	$1,15 \pm 0,21^{***}$
	Медиана	0,34	0,99	0,74
	ПК	0—4,3	0,06—5,98	0,05—7,61
2 АЩЖ (n = 18)	$M \pm m$	$0,14 \pm 0,02^*$	$2,08 \pm 0,27$	$0,60 \pm 0,12$
	Медиана	0,13	1,79	0,49
	ПК	0—0,26	0,58—4,34	0,08—2,20
3 УЗК с аденоматозом (n = 19)	$M \pm m$	$0,26 \pm 0,07^*$	$3,36 \pm 0,8^{**}$	$0,64 \pm 0,17$
	Медиана	0,18	3,0	0,42
	ПК	0—1,42	0—15,30	0—2,66
4 УЗК без аденоматоза (n = 43)	$M \pm m$	$0,26 \pm 0,04^*$	$2,33 \pm 0,34^{**}$	$0,74 \pm 0,98$
	Медиана	0,17	1,94	0,30
	ПК	0—1,36	0—11,18	0—4,61
5 ДТЗ с аденоматозом (n = 9)	$M \pm m$	$0,13 \pm 0,03^*$	$2,75 \pm 0,27^{**}$	$0,24 \pm 0,20^{***}$
	Медиана	0,11	2,71	0—0,63
	ПК	0—0,24	1,46—4,03	0,21
6 ДТЗ (n = 13)	$M \pm m$	$0,15 \pm 0,03^*$	$3,01 \pm 0,68^{**}$	$0,44 \pm 0,12$
	Медиана	0,12	0,01—9,30	0,01—1,55
	ПК	0—0,46	2,52	0,24

Примечание. ПК — пределы колебаний; * — p_{1-2} и $p_{1-4} < 0,01$; p_{1-3} , p_{1-5} и $p_{1-6} < 0,05$; ** — p_{1-3} и $p_{1-6} < 0,01$; $p_{1-4} < 0,02$ и $p_{1-5} < 0,05$; *** — $p_{1-5} < 0,05$.

Таблица 2

Концентрации uPA, tPA и PAI-1 (в нг/мг белка) в цитозолях больных РЩЖ в зависимости от стадии заболевания, размера первичной опухоли и наличия регионарных метастазов

Характеристика РЩЖ	n	uPA	tPA	PAI-1
Стадия:				
I	8	$0,18 \pm 0,16^*$ 0,02—0,43	$0,61 \pm 0,05^*$ 0,06—1,12	$0,72 \pm 0,33$ 0,05—2,97
II	18	$0,49 \pm 0,11^*$ 0,03—1,68	$1,65 \pm 0,32^*$ 0,24—5,98	$0,73 \pm 0,17^*$ 0,05—3,07
III	15	$1,14 \pm 0,3^*$ 0,03—3,75	$1,48 \pm 0,43$ 0,14—5,32	$1,91 \pm 0,51^*$ 0,41—7,61
IV	3	$2,37 \pm 0,99^*$ 1,04—4,31	$3,39 \pm 1,28^*$ 0,88—5,11	$1,0 \pm 0,21$ 0,73—1,41
Размер опухоли, см:				
≤ 2,5 (а)	17	$0,56 \pm 0,14^{**}$ 0,09—1,68	$1,35 \pm 0,27$ 0,22—4,19	$0,79 \pm 0,17$ 0,17—2,97
≤ 5,0 (б)	21	$0,71 \pm 0,21$ 0,02—3,75	$1,25 \pm 0,28^{**}$ 0,06—5,32	$1,28 \pm 0,37$ 0,05—7,61
> 5,0 (в)	6	$1,64 \pm 0,66^{**}$ 0,25—4,31	$2,94 \pm 1,07^{**}$ 0,14—5,98	$1,75 \pm 0,67$ 0,73—4,99
Вовлеченность регионарных лимфатических узлов:				
N0	33	$0,61 \pm 0,14$ 0,03—3,75	$1,68 \pm 0,27$ 0,22—5,98	$0,93 \pm 0,14$ 0,05—3,10
N1—2	11	$1,29 \pm 0,4^{***}$ 0,02—4,31	$1,04 \pm 0,43$ 0,06—5,11	$1,84 \pm 0,72$ 0,05—7,61

Примечание. В числителе — $M \pm m$, в знаменателе — пределы колебаний; * — для uPA: $p_{I-III} < 0,05$; $p_{I-IV} < 0,01$; $p_{II-III} < 0,05$; $p_{II-IV} < 0,01$; для tPA: $p_{I-II} < 0,05$; $p_{I-IV} < 0,01$; для PAI-1: $p_{II-III} < 0,05$; ** — для uPA $p_{a-b} < 0,05$; для tPA $p_{b-a} < 0,02$; *** — для uPA $p_{N0-N1-2} < 0,05$.

Самый высокий средний уровень uPA обнаружен при РЩЖ ($0,78 \pm 0,15$ нг/мг белка, медиана 0,34 нг/мг белка, все различия достоверны). При всех доброкачественных заболеваниях ЩЖ медианные концентрации uPA практически не отличались. Тем не менее средние уровни uPA были несколько выше при УКЗ, чем при ДТЗ (см. табл. 1). Таким образом, наблюдается выраженное (в 2—3 раза) повышение уровня uPA при РЩЖ по сравнению с показателями при всех изученных доброкачественных заболеваниях этого органа.

Наиболее низкие показатели концентрации (средний уровень и медиана) tPA были отмечены в цитозолях РЩЖ ($1,52 \pm 0,23$ и $0,99$ нг/мг белка соответственно; различия со всеми заболеваниями, кроме АЩЖ, достоверны; см. табл. 1). Относительно низкий уровень tPA по сравнению с таковым при других доброкачественных заболеваниях отмечен и при аденоме ЩЖ ($2,08 \pm 0,27$ и $1,79$ нг/мг белка). Наиболее высокие показатели концентрации tPA в цитозоле выявлены при УКЗ в сочетании с аденоматозом ($3,36 \pm 0,80$ и $3,0$ нг/мг белка) и при ДТЗ без аденоматоза ($3,08 \pm 0,68$ и $2,52$ нг/мг белка), однако достоверных различий между группами с разными доброкачественными патологиями ЩЖ не выявлено. Диапазон концентраций tPA, выявляемых у отдельных больных, был достаточно широк во всех группах, однако следует отметить, что в группах больных раком, аденомой и ДТЗ с

аденоматозом максимальные показатели концентрации tPA были существенно ниже, чем при других заболеваниях (см. табл. 1). Таким образом, можно отметить тенденцию к снижению тканевого уровня tPA при опухолевых и предопухолевых (за исключением ДКЗ с аденоматозом) заболеваниях ЩЖ.

Так же, как и для uPA, максимальные показатели концентрации PAI-1 в цитозолях обнаружены при РЩЖ ($1,15 \pm 0,21$ и $0,74$ нг/мг белка). Близкими к этим значениям были показатели PAI-1 у больных УКЗ с аденоматозом и без него ($0,64 \pm 0,17$ и $0,42$ нг/мг; $0,74 \pm 0,98$ и $0,30$ нг/мг белка) и АЩЖ ($0,60 \pm 0,12$ и $0,49$ нг/мг белка).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что в опухолях больных РЩЖ выявлены самые низкие уровни tPA и наиболее высокие показатели uPA и PAI-1, тогда как для доброкачественных гиперплазий ЩЖ и для АЩЖ были характерны высокие показатели tPA и относительно низкие уровни uPA в ткани пораженного органа. Наиболее низкие уровни PAI-1 выявлены в цитозольной фракции тканей ЩЖ у больных ДТЗ как с аденоматозом, так и без него. Интересно, что уровень uPA при АЩЖ существенно ниже, чем при УКЗ, и примерно соответствует таковому при ДТЗ.

Поскольку при некоторых злокачественных новообразованиях внутриопухолевые концентрации компонентов системы активации плазминогена являются значимыми факторами прогноза безрецидивной и общей заболеваемости, мы сочли необходимым проанализировать взаимосвязь полученных нами данных с клинико-морфологическими осо-

Таблица 3

Концентрации uPA, tPA и PAI-1 (в нг/мг белка) в цитозолях РЩЖ в зависимости от гистологической структуры, степени дифференцировки опухоли и характера расположения узлов в ЩЖ

Клинико-морфологический параметр	n	uPA	tPA	PAI-1
Гистологическая структура:				
фолликулярный (а)	13	$0,58 \pm 0,19$ 0,03—2,18	$1,37 \pm 0,37$ 0,24—4,77	$0,92 \pm 0,19^*$ 0,26—2,74
папиллярный (б)	27	$0,87 \pm 0,22$ 0,002—4,31	$1,74 \pm 0,32$ 0,06—5,98	$0,90 \pm 0,20^*$ 0,05—4,99
медуллярный (в)	4	$0,87 \pm 0,52$ 0,12—2,38	$0,55 \pm 0,18$ 0,14—0,99	$3,61 \pm 1,44^*$ 0,73—7,61
Степень дифференцировки:				
высокодифференцированный	29	$0,82 \pm 0,20$ 0,03—4,31	$1,73 \pm 0,28$ 0,19—5,32	$0,96 \pm 0,19$ 0,16—4,99
умеренно-дифференцированный	14	$0,73 \pm 0,22$ 0,002—2,38	$1,18 \pm 0,42$ 0,06—5,98	$1,51 \pm 0,53$ 0,05—7,61
низкодифференцированный рак	1	0,45	0,27	1,83
Характер расположения узлов опухоли:				
солитарный	22	$0,72 \pm 0,20$ 0,03—3,75	$1,48 \pm 0,33$ 0,19—5,32	$1,04 \pm 0,17$ 0,05—3,10
многофокусный	22	$0,84 \pm 0,23$ 0,002—4,31	$1,56 \pm 0,33$ 0,06—5,98	$1,26 \pm 0,39$ 0,05—7,61

Примечание. В числителе — $M \pm m$, в знаменателе — пределы колебаний; * — для PAI-1: $p_{a-a} < 0,001$; $p_{b-a} < 0,01$.

бенностями РЩЖ. Результаты этого анализа представлены в табл. 2 и 3.

Обнаружено достоверное увеличение уровня uPA в цитозолях РЩЖ с увеличением стадии заболевания (см. табл. 2). Интересно, что уровень tPA также был самым высоким при IV стадии РЩЖ, что может свидетельствовать об усилении некротических процессов в опухоли на этой стадии заболевания. Уровень PAI-1 в меньшей степени, чем другие показатели, зависел от стадии РЩЖ: он практически не отличался при I и II стадиях, был максимальным при III стадии и несколько снижался при IV стадии.

Средние уровни uPA и PAI-1 также достоверно возрастали с увеличением размера первичной опухоли, а также были выше у больных с метастазами в регионарные лимфатические узлы, чем у больных без метастазов (см. табл. 2). Уровень tPA был максимальным при больших опухолях (более 5,0 см), но ниже у больных с метастазами, чем у больных без метастазов. Таким образом, концентрации uPA и PAI-1 в опухолях увеличиваются по мере распространения РЩЖ, и высокий уровень этих компонентов системы активации плазминогена (в особенности uPA), по-видимому, может быть связан с плохим прогнозом при РЩЖ. Уровень tPA неоднозначно связан с распространенностью РЩЖ, что может быть результатом двух противоположных тенденций: снижения уровня tPA по мере распространения опухоли и его увеличения при активации некротических процессов в больших опухолях.

Характер течения и прогноз заболевания у больных РЩЖ во многом определяется гистологическим строением опухоли. Тем не менее концентрации uPA в цитозолях РЩЖ различного гистологического строения достоверно не различались, хотя его уровень в фолликулярном раке был в 1,5 раза ниже, чем в папиллярном и медулярном (см. табл. 3). В то же время в медулярном РЩЖ, отличающемся наиболее агрессивным течением, отмечено достоверное увеличение уровня PAI-1 и достоверное снижение уровня tPA по сравнению с двумя другими гистологическими типами РЩЖ (см. табл. 3).

Важным показателем прогноза любого онкологического заболевания является степень дифференцировки опухоли. Среди исследованных нами образцов РЩЖ был только один низкодифференцированный рак, в котором обнаружены довольно низкие концентрации всех исследованных белков. Их концентрации в высоко- и умеренно-дифференцированных РЩЖ достоверно не различались (см. табл. 3). Не выявлено также достоверных различий средних концентраций компонентов системы активации плазминогена в ткани РЩЖ в зависимости от характера расположения опухолевых узлов (солитарная или многофокусная).

Таким образом, по нашим данным, тканевой уровень компонентов системы активации плазминогена при РЩЖ почти не зависит от гистологических особенностей опухоли, но при этом достоверно коррелирует с распространенностью процесса.

В последнее время различным компонентам системы активации плазминогена (в первую очередь uPA, PAI-1 и рецепторам uPA) уделяется все больше внимания не только как факторам прогноза при злокачественных опухолях, но и как биологически активным соединениям, которые играют важную роль в патогенетических механизмах blastomagenеза, а именно — в формировании метастатического и инвазивного потенциала опухолей. В литературе представлены единичные работы о значимости исследуемых компонентов системы активации плазминогена при заболеваниях ЩЖ. Так, полученные нами иммуноферментным методом данные о том, что компоненты системы активации плазминогена присутствуют в большинстве тканей рака и доброкачественных гиперплазий ЩЖ, согласуются с данными иммуногистохимических исследований [13, 15, 17]. I. Ito и соавт. [13], однако, не обнаружили связи между клиническими характеристиками РЩЖ и уровнем экспрессии uPA и PAI-1. В то же время K. Packman и соавт. [12] на основании экспериментального изучения различных клонов культивируемых клеток фолликулярного рака ЩЖ пришли к выводу о том, что uPA заслуживает внимания в качестве потенциального фактора прогноза при этом заболевании. J. Smit и соавт. [16], также изучавшие культивируемые клетки фолликулярного РЩЖ, пришли к аналогичному заключению в отношении PAI-1.

Данные, представленные в настоящем исследовании, позволяют думать о возможной связи основных компонентов системы активации плазминогена, а именно uPA, tPA и PAI-1, с процессами blastomagenеза в ЩЖ и распространения и прогрессии РЩЖ. Они свидетельствуют о возможности использования изученных показателей для оценки риска малигнизации при гиперплазии и доброкачественных опухолях ЩЖ и, возможно, для прогноза течения заболевания при некоторых формах рака ЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акинчев А. Л., Романчишин А. Ф., Борисов С. Б. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Липецк, 1998. — С. 5–8.
2. Герштейн Е. С., Кушлинский Н. Е. // Вестн. РАМН. — 1999. — № 8. — С. 58–61.
3. Герштейн Е. С., Мамедов У. Р., Костылева О. И., Кушлинский Н. Е. // Клин. лаб. диагн. — 2000. — № 3. — С. 16–21.
4. Герштейн Е. С., Кушлинский Н. Е. // Бюл. exper. биол. — 2001. — Т. 131, № 1. — С. 81–87.
5. Гинзбург Г. А. // Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных опухолей головы и шеи: Сб. науч. тр. — М., 1991. — С. 127–129.
6. Лунский С. Б., Дворниченко В. В., Белобородов В. А. Опухоли щитовидной железы. — Иркутск, 1999.
7. Andreasen P. A., Georg B., Lund L. R. et al. // Mol. Cell. Endocrinol. — 1990. — Vol. 68. — P. 1–19.
8. Bell W. R. // Semin. Thromb. Hemostas. — 1996. — Vol. 22. — P. 459–478.
9. Duffy M. J., Maguire T. M., McDermott E. W. et al. // J. Surg. Oncol. — 1999. — Vol. 71. — P. 130–135.
10. Grebenshikov N., Geurts-Moespot A., De Witte H. et al. // Int. J. Biol. Markers. — 1997. — Vol. 12. — P. 6–14.
11. Hildenbrand R., Dilger I., Horlin A., Stutte H. J. // Pathol. Res. Pract. — 1995. — Vol. 191. — P. 403–409.
12. Increased Plasminogen Activator and Type IV Collagenase Activity in Invasive Follicular Thyroid Carcinoma Cells / Packman K. S., Demeure M. J., Doffek K. M. et al. — Wisconsin, 1995.

13. Ito Y., Takeda T., Kobayashi T. et al. // *Anticancer Res.* — 1996. — Vol. 16, N 1. — P. 81–89.
14. Mignatti P., Rifkin D. B. // *Physiol. Rev.* — 1993. — Vol. 73. — P. 161–195.
15. Piotrowski Z., Soszka T. // *Exp. Cell Res.* — 1989. — Vol. 182, N 1. — P. 197–205.

16. Smit J. W., van der Pluijm G., Romijn H. A. et al. // *Thyroid.* — 1999. — Vol. 9, N 9. — P. 913–919.
17. Zanetti A., Stoppacciaro A., Marzullo A. et al. // *J. Pathol.* — 1998. — Vol. 186, N3. — P. 287–291.

Поступила 05.10.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.441-092:612.017.1]-078.33

Т. В. Глазанова¹, Л. Н. Бубнова¹, Е. М. Трунин², А. С. Кузмичев², И. Е. Павлова¹,
О. Е. Розанова¹

ПРОДУКЦИЯ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Российский НИИ гематологии и трансфузиологии¹, Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург²

Дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов вносит значительный вклад в патогенез аутоиммунных заболеваний, в том числе щитовидной железы. У 20 больных с гистологически подтвержденным диффузным токсическим зобом (ДТЗ) и 18 больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) были изучены особенности продукции периферическими мононуклеарными клетками провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6), уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови и сывороточный уровень аутоантител к тиреоглобулину стандартным методом иммуноферментного анализа. Как при ДТЗ, так и при АИТ установлено значительное усиление способности клеток периферической крови к спонтанной продукции провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6), свидетельствующее о предсуществующей клеточной активации; снижение их способности отвечать на индуктор *in vitro*, отражающее потенциальный ответ *in vivo* на антигенную стимуляцию, а также повышение синтеза ИЛ-10. Более выраженные нарушения цитокинпродуцирующей способности наряду с более активным образованием аутоантител к тиреоглобулину наблюдаются у больных АИТ.

Ключевые слова: щитовидная железа, аутоиммунные заболевания, цитокины.

*Imbalance of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines makes a considerable contribution to the pathogenesis of autoimmune diseases, including those of the thyroid. The specific features of peripheral mononuclear cell production of anti-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , and IL-6), the level of the anti-inflammatory cytokine IL-10 in the serum and the serum level of autoantibodies to thyroglobulin were studied by enzyme immunoassay in 20 patients with histologically verified diffuse toxic goiter (DTG) and in 18 patients with autoimmune thyroiditis (AIT). Both in DTG and AIT, there was a significant enhancement of the capacity of peripheral blood cells to the spontaneous production of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , and IL-6), which is indicative of preexisting cell activation; their diminished capacity to respond to an inductor *in vitro*, which reflects an *in vivo* potential response to antigenic stimulation; as well as increased IL-10 synthesis. More pronounced impairments of cytokine-producing capacity were observed along with the more active formation of autoantibodies to thyroglobulin in patients with AIT.*

Key words: thyroid, autoimmune diseases, cytokines.

Соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов играет важную роль в поддержании иммунного гомеостаза; их дисбаланс вносит значительный вклад в патогенез аутоиммунных заболеваний, в том числе щитовидной железы [1, 3, 10]. Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухолей α (ФНО α), интерлейкины (ИЛ) 1 и 6 активируют пролиферацию В- и Т-лимфоцитов, повышают экспрессию рецептора ИЛ-2 на цитотоксических лимфоцитах, продукцию ИЛ-2 Т-клетками и иммуноглобулинов В-клетками [5]. Кроме того, ИЛ-1 β является единственным цитокином, способным индуцировать на клетках щитовидной железы экспрессию рецептора апоптоза, или Fas-антигена [17], что является еще одним свидетельством роли данного цитокина в развитии аутоиммунных реакций, а ФНО α , гомолог Fas-лиганда, является наиболее апоптогенным из цитокинов [6]. ИЛ-10 относится к числу противовоспалительных цитокинов, его продуцентами могут быть моноциты, макрофаги и активированные Т-хелперы. Этот цитокин способен ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов

ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α разными клетками [5], влияя на развитие аутоиммунного процесса.

Вопрос о преобладании цитокинов, продуцируемых тем или иным классом Т-хелперов (Тх), в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы до конца неясен. Существует мнение о том, что ключевую роль в их иницировании играет продукт Тх типа 1 (Тх1) γ -интерферон, участвуя в регуляции продукции аутоантител [18], ингибируя транскрипцию гена тиреоглобулина (ТГ) [14] и модулируя функционирование и пролиферацию фолликулярных клеток щитовидной железы [9]. С другой стороны, учитывая усиление продукции антител при аутоиммунных заболеваниях, следовало бы ожидать, что преобладающей будет популяция Тх типа 2 (Тх2), что и отмечается в ряде исследований [12, 21]. Таким образом, в литературе встречаются данные, свидетельствующие о сдвигах в сторону как Тх1, так и Тх2, причем они могут не противоречить друг другу, так как получены на разных стадиях патологического процесса.

Целью нашего исследования было выявление особенностей цитокинового звена при таких аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, как