

2. Носительство АТ-ТПО не следует рассматривать как противопоказание к профилактическому назначению физиологических доз йода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А., Петунина Н. А. // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 3. — С. 52—54.
2. Allen E. M., Appel M. C., Braverman L. E. // Endocrinology. — 1986. — Vol. 118. — P. 1977—1981.
3. Boukis M. A., Koutras D. A., Souvatzoglou A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 57. — P. 859—862.
4. Burgi H., Baumgartner H., Steiger G. // Schweiz. Med. Wschr. — 1982. — Bd 112. — S. 2—7.
5. Feldkamp J., Seppel T., Mühlmeier M. et al. // Dtsch. Med. Wschr. — 1996. — Bd 121. — S. 1587—1591.
6. Fenzi G. F., Giani C., Ceccarelli P. et al. // J. Clin. Invest. — 1986. — Vol. 9. — P. 161—164.
7. Heckmann C., John M., Rudorff K.-H. // Iod und Schilddrüse / Hrsg. C. Reiners, B. Weinheimer. — Berlin; New York, 1998. — S. 374—377.
8. Hofstadter F., Aigner F., Zechman W. // Wien. Klin. Wschr. — 1978. — Bd 90. — S. 258—262.
9. Kahaly G. J., Dieners H. P., Beyer J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 4049—4053.

10. Kampe O., Janson R., Karlsson A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 70. — P. 1014—1018.
11. Laurberg P., Pedersen K. M., Hreidarsson A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 765—769.
12. McConahey W. M., Keating F. R., Beahrs O. H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1962. — Vol. 22. — P. 542—544.
13. Moij P., de Wit H. J., Bloor A. M. et al. // Endocrinology. — 1993. — Vol. 133. — P. 1197—1204.
14. Oechsli E., Hedinger C. // Schweiz. Med. Wschr. — 1985. — Bd 115. — S. 1182—1191.
15. Pickardt C. R., Wächter W., Gutekunst R. et al. // International Workshop on Iodine and Thyroid Autoimmunity. — Holzhausen, 1988.
16. Reinhardt W., Kohl S., Hollmann D. et al. // Eur. J. Med. Res. — 1998. — Vol. 3. — P. 203—210.
17. Stover C., Kahaly G. // Schilddrüse 1991 / Hrsg. H. D. Röher, B. Weinheimer. — Berlin; New York, 1992. — S. 94—95.
18. Tunbridge W. // Autoimmunity in Thyroid Disorders / Eds H. Schatz, D. Doniach. — Stuttgart; New York, 1984. — P. 241—244.
19. Vollenweider R., Stolkin I., Hedinger C. // Schweiz. Med. Wschr. — 1982. — Bd 112. — S. 482—488.
20. Wilders-Truschnig M. M., Warnkroff H., Leb G. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 39. — P. 281—286.

Поступила 08.01.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.441-092:612.017.1]-076.5-078.33

С. И. Крайнова, И. В. Крюкова, Н. А. Мкртумова, Н. Е. Кушлинский, С. С. Антонова, П. В. Юшков, В. И. Кандрор

КОМПЛЕМЕНТНЕЗАВИСИМАЯ АНТИТИРЕОИДНАЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ СЫВОРОТОК БОЛЬНЫХ С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ¹

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва

На первичной культуре тироцитов, изолированных из околоузловой ткани эутиреоидного узлового зоба, показано, что сыворотки больных с тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса обладают комплементнезависимой цитотоксичностью. Этот эффект выявлен примерно в 40% сывороток больных, находившихся на разных стадиях медикаментозной компенсации аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. На первичной культуре кожных фибробластов человека цитотоксический эффект сывороток не проявлялся. Частота выявления комплементнезависимой цитотоксичности в сыворотках больных с тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса совпала с частотой обнаружения повышенных уровней растворимого лиганда FAS-рецептора в соответствующих сыворотках. Тироциты, изолированные из щитовидной железы при болезни Грейвса, оказались резистентными к действию 60% цитотоксических сывороток. Эту резистентность можно связать с найденной в специальных исследованиях сниженной экспрессией FAS-рецептора на таких клетках.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания щитовидной железы, комплементнезависимая антитиреоидная цитотоксичность сывороток, FAS-FASL-взаимодействие.

The primary cultures of thyrocytes isolated from the paranodal tissue of euthyroid nodal goiter indicated that the sera from patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease had complement-independent cytotoxicity. This effect was found in about 40% of the sera from patients at different stages of drug compensation of autoimmune thyroid diseases. The cytotoxic effect of the sera was not shown in the primary cultures of human skin fibroblasts. The detection rate of complement-independent cytotoxicity in the sera from patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease coincided with that of elevated levels of soluble FAS-receptor ligand in the respective sera. Thyrocytes isolated from patients with Graves' disease turned out to be resistant to the action of 60% of the cytotoxic sera. This resistance may be associated with the lowered FAS-receptor expression on these cells, which has been revealed in special studies.

Key words: autoimmune thyroid diseases, complement-independent antithyroid serum cytotoxicity, FAS-FASL interaction.

Ранее было показано, что около 80% сывороток больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (АИЗЩЖ) — диффузным токсическим зобом (ДТЗ) и хроническим лимфоцитарным тиреоидитом (ХЛТ) — обладают способностью индуцировать *in vitro* гибель "нормальных" тироцитов

(изолированных из околоузловой ткани щитовидной железы больных с эутиреоидным узловым зобом) [3—5]. Поскольку сыворотки больных почти в 90% случаев содержали комплементфиксирующие антитела к микросомальному тиреоидному антигену (тиреоидной пероксидазе — ТПО) [3], а к сывороткам предварительно добавляли комплемент, мы отнесли их эффект на счет антителозависимой комплементопосредованной цитотоксичности (АЗКОЦ). При дальнейшем анализе полученных

¹Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 02-04-48294).

данных выяснилось, однако, что цитотоксической активностью обладали не все сыворотки, содержащие антитела к ТПО. Более того, такую активность проявляли и сыворотки, в которых соответствующие антитела отсутствовали [5]. Таким образом, нельзя было исключить возможность опосредования цитотоксического эффекта сывороток другими факторами, в частности растворимой формой лиганда "рецептора смерти" FAS—sFASL [4, 9]. Показано, что под действием металлопротеиназ этот лиганд "сдвигается" с поверхности активированных Т-лимфоцитов [15] и может включать программу гибели (апоптоз) клеток, несущих на своей поверхности антиген/рецептор FAS [9]. К таким клеткам относятся и тироциты [11].

В предыдущих экспериментах мы нашли также, что 50% заведомо цитотоксических (вызывающих гибель "нормальных" тироцитов) сывороток больных с ДТЗ не оказывали своего лизирующего действия на клетки, изолированные из ткани ДТЗ, т. е. последние оказались резистентными к АЗКОЦ сывороток больных с ДТЗ. Сыворотки больных ХЛТ полностью сохраняли свое цитотоксическое действие на эти клетки [3—5].

В задачи настоящей работы входило выяснение возможности антитиреоидного цитотоксического действия лишенных компонента сывороток больных с АИЗЩЖ и сохранения резистентности тироцитов из ткани ДТЗ к комплементнезависимой цитотоксичности этих сывороток. Оценивали также содержание в них sFASL и растворимой формы FAS-рецептора (sFAS), специфичность цитотоксического эффекта по отношению к тироцитам и экспрессию FAS и маркера пролиферации Ki-67 на срезах щитовидной железы больных с эутиреоидным узловым зобом (околоузловые клетки), ДТЗ и ХЛТ.

Материалы и методы

На антитиреоидную цитотоксичность *in vitro* тестировали сыворотки крови 92 больных с ДТЗ и 74 больных с ХЛТ, обследованных в терапевтическом отделении (зав. — канд. мед. наук Г. Ф. Александрова) ЭНЦ РАМН. Диагноз ставили на основании клинических критериев, содержания ТТГ и тиреоидных гормонов в сыворотке больных, результатов УЗИ щитовидной железы и в ряде случаев — ее пункционной биопсии. Возраст больных составлял от 17 до 65 лет. В каждой группе было поровну мужчин и женщин, находящихся на разных этапах медикаментозного лечения. Контролем служили сыворотки крови здоровых доноров. "Нормальные" тироциты выделяли из околоузловой ткани щитовидных желез, полученной при операциях больных с одиночным эутиреоидным узловым зобом, и культивировали, как описано ранее [5]. Операции выполняли в хирургическом отделении (зав. — доктор мед. наук Н. С. Кузнецов) ЭНЦ РАМН.

Для инактивации комплемента сыворотки прогревали 30 мин при 56°C [2]. В лунку 96-луночного плоскодонного планшета вносили по 100 000 клеток; через 24 ч надосадочную жидкость убирали, добавляли 30 мкл исследуемой сыворотки и 60 мкл ростовой среды без эмбриональной сыворотки те-

ленка. Клетки культивировали 48 ч, затем удаляли надосадочную жидкость с погибшими и распавшимися клетками, промывали чистой средой 199 и высушивали. Прикрепленные ко дну лунки живые клетки фиксировали этиловым спиртом 20 мин и окрашивали 0,1% раствором азура 30 мин. Для получения гомогенной окраски добавляли этиловый спирт (100 мкл на лунку).

О количестве тироцитов, резистентных к действию тестируемых сывороток, судили по интенсивности окраски клеток (величине оптической плотности при $D = 594$ нм, определяемой на многоканальном спектрофотометре ЭФОС). Сыворотку считали активной при величине оптической плотности, выходящей за пределы $-2,5$ стандартного отклонения от среднего показателя экстинкции клеток, инкубируемых с контрольными сыворотками.

Уровни pFASL и pFas в сыворотках 24 больных с ДТЗ, 27 больных ХЛТ и 5 здоровых доноров определяли иммуноферментным методом с помощью наборов sFas Ligand ELISA (BMS 260/2) и sAPO-1/Fas ELISA (BMS 245) соответственно ("Bender MedSystems", Австрия).

Кроме того, исследовали операционный материал от больных, оперированных по поводу ДТЗ и коллоидного зоба на фоне ХЛТ (по 20 больных в каждой группе). Контрольную группу составил материал от 20 больных, оперированных по поводу эутиреоидного узлового коллоидного зоба. Морфологически соответствующую возрастной норме ткань брали на расстоянии не менее 1 см от узла. Возраст больных колебался от 27 до 45 лет при одинаковом соотношении мужчин и женщин во всех группах. Из отобранного материала готовили серийные парафиновые срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике [6]; проводили также иммунопероксидазную реакцию методом ПАП [8]. Для определения FAS-рецептора и маркера пролиферации антигена Ki-67 использовали моноклональные антитела к соответствующим антигенам (фирма "Novocastra", Великобритания). Результаты иммуногистохимических реакций оценивали полуколичественно, подсчитывая число окрашенных клеток (в 10 полях зрения среди 100 произвольно выбранных клеток). При окраске менее 30% тироцитов экспрессию FAS считали слабой, при окраске 31—60% — умеренной и при окраске более 60% — выраженной. Для оценки состояния плазмочитов клеточного инфильтрата препараты окрашивали антисыворотками к χ - и λ -цепям иммуноглобулинов (моноклональные антитела фирмы "Dako", Дания).

Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия χ^2 , а также, учитывая близкое к нормальному распределение цифровых показателей, критерия *t* Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Гибель "нормальных" тироцитов *in vitro* индуцировали 33 из 92 лишенных компонента сывороток больных с ДТЗ (36%) и 28 из 74 сывороток больных ХЛТ (38%). Специфичность данного эффекта в от-

ношении клеток щитовидной железы проверяли, исследуя активность сывороток на первичной культуре фибробластов человека (полученной из Института медицинской генетики РАМН). При тестировании 14 сывороток, оказывающих цитотоксическое действие на "нормальные" тироциты, гибель фибробластов вызывала только 1 сыворотка. Таким образом, регистрируемый цитотоксический эффект, по-видимому, специфичен именно для клеток щитовидной железы. В противном случае он должен был бы проявляться *in vivo* деструкцией любых клеток (и в первую очередь эндотелиоцитов), что, как известно, нехарактерно ни для ХЛТ, ни для ДТЗ [1]. Тот факт, что комплементнезависимый цитотоксический эффект сывороток больных с АИЗЩЖ выявлялся примерно вдвое реже, чем АЗКОЦ, мог быть связан с разной компенсацией АИЗЩЖ у больных, от которых такие сыворотки были получены.

В любом случае приведенные данные подтверждают присутствие в сыворотках больных с АИЗЩЖ каких-то факторов, которые вызывают гибель тироцитов независимо от комплементфиксирующих цитотоксических аутоантител. Одним из таких факторов, как отмечено выше, могла быть растворимая форма лиганда "смертельного" рецептора FAS—pFASL.

По ряду технических причин цитотоксичность и содержание pFASL исследовали в сыворотках разных больных с АИЗЩЖ. При этом половой и возрастной состав больных, а также соотношение лиц, находящихся на разной стадии компенсации заболеваний, в обоих случаях были одинаковыми.

Вопреки предположению, по среднему содержанию pFASL сыворотки больных ХЛТ и ДТЗ не отличались от сывороток здоровых лиц ($p > 0,5$). Учитывая, однако, что цитотоксический эффект давали не все, а лишь часть сывороток больных с АИЗЩЖ, а также то обстоятельство, что разброс показателей в сыворотках больных значительно превышал таковой в сыворотках здоровых лиц, мы подсчитали число сывороток больных, в которых содержание pFASL существенно (т. е. больше, чем на 3 стандартных отклонения) превышало его средний уровень в контроле (рис. 1).

Оказалось, что концентрация pFASL была существенно повышена в 9 из 24 тестированных сывороток больных с ДТЗ (37%), на порядок превышая норму в этих случаях ($0,7 \pm 0,3$ нг/мл против $0,07 \pm 0,01$ нг/мл). Из 27 сывороток больных с ХЛТ уровень pFASL существенно превышал норму в 8 (30%). Среднее содержание pFASL в таких сыворотках составляло $0,5 \pm 0,3$ нг/мл. Существенная разница между частотами выявления повышенного уровня этого фактора и средними его концентрациями при ДТЗ и ХЛТ в таких случаях отсутствовала ($p > 0,4$). Важнее отметить, что частота проявления комплементнезависимой цитотоксичности сывороток статистически значимо не отличалась от частоты присутствия в них повышенных концентраций pFASL ($p > 0,3$). С нашей точки зрения, совпадение частот обоих показателей в разных пулах сывороток может свидетельствовать о важной роли взаимодействия FAS—pFASL в описанном феномене комплементнезависимой антитиреоид-

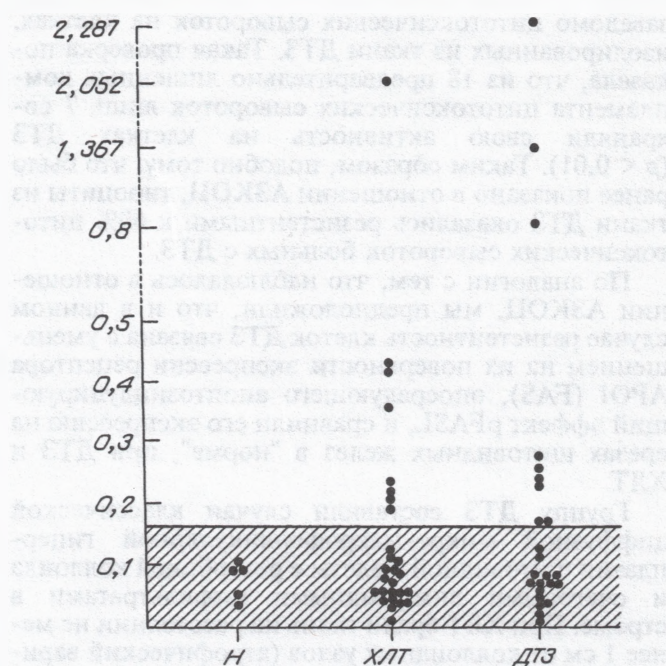


Рис. 1. Концентрация pFASL (в нг/мл) в сыворотках здоровых лиц и больных с АИЗЩЖ.

H — здоровые лица; ХЛТ — больные ХЛТ; ДТЗ — больные ДТЗ.

ной цитотоксичности сывороток больных с АИЗЩЖ.

В литературе имеются указания на повышение уровня pFASL в сыворотках больных с нелеченой болезнью Грейвса (ДТЗ) [12]. Найденное нами повышение содержания этого фактора лишь в части тестированных сывороток может объясняться неоднородностью группы больных, которые, как уже отмечалось, находились на разной степени компенсации тиреотоксикоза. Сведений о содержании pFASL в сыворотках больных ХЛТ нам обнаружить не удалось.

Не менее важно обратить внимание на практически полное совпадение частот обнаружения комплементнезависимой цитотоксичности в сыворотках больных ХЛТ и ДТЗ ($p > 0,8$). Аналогичные данные были получены нами ранее в отношении АЗКОЦ [3—5], однако если цитотоксические свойства сывороток при ДТЗ и ХЛТ одинаковы, а морфологическая картина ткани щитовидной железы при этих заболеваниях принципиально различна (пролиферация тироцитов при ДТЗ и их деструкция при ХЛТ), то следовало предположить существование при ДТЗ механизмов защиты тиреоидной ткани от цитотоксического эффекта собственных сывороток. При исследовании АЗКОЦ нами были получены подтверждения существования таких механизмов: многие из тех сывороток, которые вызывали гибель "нормальных" тироцитов, оказывались неактивными в отношении клеток ДТЗ [4]. При дальнейшем анализе выяснилось, что резистентность этих клеток к АЗКОЦ связана с меньшим присутствием на них поверхностных антигенов, взаимодействующих с антитиреоидными аутоантителами [3, 6].

В связи с этим представляло несомненный интерес проверить действие лишенных комплемента

заведомо цитотоксических сывороток на клетках, изолированных из ткани ДТЗ. Такая проверка показала, что из 18 предварительно лишенных комплемента цитотоксических сывороток лишь 7 сохраняли свою активность на клетках ДТЗ ($p < 0,01$). Таким образом, подобно тому, что было ранее показано в отношении АЗКОЦ, тироциты из ткани ДТЗ оказались резистентными к 60% цитотоксических сывороток больных с ДТЗ.

По аналогии с тем, что наблюдалось в отношении АЗКОЦ, мы предположили, что и в данном случае резистентность клеток ДТЗ связана с уменьшением на их поверхности экспрессии рецептора APOI (FAS), опосредующего апоптоз индуцирующий эффект rFASL, и сравнили его экспрессию на срезах щитовидных желез в "норме", при ДТЗ и ХЛТ.

Группу ДТЗ составили случаи классической диффузной микро-макрофолликулярной гиперплазии щитовидной железы с резорбцией коллоида и очаговыми лимфоидными инфильтратами в строме. При ХЛТ брали ткань на расстоянии не менее 1 см от коллоидных узлов (атрофический вариант с диффузно-очаговой лимфоидной инфильтрацией стромы и формированием лимфоидных фолликулов со светлыми центрами). Паренхима щитовидной железы в данных случаях была представлена в основном мелкими фолликулами с уплощенным (атрофичным) эпителием.

В относительно неизменной тиреоидной ткани ("норма") экспрессия FAS была умеренной, т. е. он обнаруживался на мембране в среднем 32% клеток. При ХЛТ экспрессия маркера апоптоза была выражена в гораздо большей степени. В 17 из 20 случаев число окрашенных на FAS паренхиматозных клеток превышало 60% (рис. 2, см. на вклейке), причем вокруг таких клеток в большом количестве присутствовали плазмциты, дающие реакцию на цепи иммуноглобулинов. Там же, где имелись очаги пролиферации фолликулярных клеток и слабая инфильтрация плазмцитами, экспрессия FAS была существенно слабее (окрашивались 27—34% тироцитов). В отличие от этого в ткани ДТЗ экспрессия FAS, как правило, была очень слабой. Меньшую экспрессию FAS фолликулярными клетками при ДТЗ по сравнению с ХЛТ отмечали и другие авторы [13]. Однако сравнение ткани ДТЗ с нормальной тиреоидной тканью, по-видимому, не проводили.

Таким образом, обнаруженная нами резистентность клеток ДТЗ к цитотоксическому действию лишенных комплемента и содержащих rFASL сывороток больных с АИЗЩЖ действительно может быть следствием меньшей экспрессии FAS такими клетками.

Что касается ядерного маркера пролиферации Ki-67, то, как и следовало ожидать, он выявлялся в клетках при ХЛТ реже (в среднем в 20% тироцитов), а при ДТЗ — гораздо чаще (81%), чем в клетках "нормальной" ткани щитовидной железы (27%).

В клетках обнаружена мРНК FAS, кодирующая растворимую форму этого антигена — rFAS, не содержащую трансмембранного домена. Предполагается, что rFAS, "отвлекая на себя" соответствующий

Уровни rFAS в сыворотках больных с АИЗЩЖ ($M \pm m$)

Обследуемые	Уровень rFAS, пг/мл	Значимость различий
Здоровые ($n = 5$)	$219,2 \pm 33,4$	$p_1 = 0,7$
Больные с ДТЗ ($n = 24$)	$267,5 \pm 59$	$p_2 = 0,3$
Больные ХЛТ ($n = 27$)	$188 \pm 12,5$	$p_3 = 0,2$

Примечание. p_1 — значимость различий между здоровыми лицами и больными с ДТЗ; p_2 — между здоровыми лицами и больными ХЛТ; p_3 — между больными с ДТЗ и ХЛТ.

щий лиганд, защищает клетки-мишени от апоптоз индуцирующего действия последнего [10]. Ряд авторов обнаружили повышенное содержание rFAS в сыворотках больных с нелеченой болезнью Грейвса; антитиреоидная терапия приводила к снижению его уровня. При гипотиреозе на фоне ХЛТ уровень rFAS был снижен [12]. В свете этих данных представляло интерес оценить концентрацию rFAS в исследуемых нами сыворотках. Полученные данные приведены в таблице.

Нам не удалось обнаружить сколько-нибудь значимых различий в уровне rFAS между сыворотками больных и здоровых лиц. Ни в одном случае его содержание при ДТЗ или ХЛТ не выходило за пределы 3 стандартных отклонений от средней его концентрации в норме. Даже если допустить при ДТЗ повышение уровня rFAS в сыворотках, этим невозможно объяснить выявленную нами "защищенность" тироцитов из ткани ДТЗ от цитотоксического действия соответствующих сывороток. Действительно, как показано выше, причина резистентности таких клеток кроется отнюдь не в сыворотках (иначе они должны были бы вызывать гибель "нормальных" тиреоидных клеток с той же частотой, что и клеток из ДТЗ), а в самих гиперплазированных клетках щитовидной железы.

Согласно данным С. Giordano и соавт. [11], экспрессия FAS тироцитами стимулируется продуктами определенных субпопуляций активированных Т-лимфоцитов, "населяющих" щитовидную железу при ее аутоиммунных заболеваниях. Найденное нами снижение экспрессии FAS фолликулярным эпителием при ДТЗ может указывать на различие популяций инфильтрирующих щитовидную железу лимфоцитов при ДТЗ и ХЛТ [4]. Действительно, как было показано ранее в опытах *in vitro* [5], лимфоциты из ткани ДТЗ не только не индуцируют гибель "нормальных" тироцитов, но, напротив, способствуют их пролиферации и снижают их способность связывать антитиреоидные антитела.

В заключение необходимо подчеркнуть, что предположение о зависимости цитотоксического эффекта сывороток больных с АИЗЩЖ от повышенного содержания в них rFASL оставляет открытым вопрос о существовании и характере механизмов, определяющих специфичность действия rFASL в отношении тироцитов.

Выводы

1. Почти в 40% сывороток больных с ДТЗ и ХЛТ (находящихся на разных этапах медикаментозного лечения) присутствуют независимые от комплемента факторы, индуцирующие *in vitro* гибель

"нормальных" (изолированных от околоузловой ткани эутиреоидного узлового зоба) тироцитов.

2. Цитотоксический эффект сывороток больных с АИЗЩЖ не проявляется на первичной культуре фибробластов, что свидетельствует о его специфичности в отношении тироцитов.

3. Частота обнаружения повышенных уровней rFASL в сыворотках больных с АИЗЩЖ совпадает с частотой выявления комплементнезависимой цитотоксичности аналогичных сывороток.

4. Тироциты, изолированные из ткани ДТЗ, резистентны к действию 60% из тех сывороток, которые оказывают цитотоксическое действие на "нормальные" тироциты. Эта резистентность связана не с повышением уровня rFAS в соответствующих сыворотках, а с ослабленной экспрессией FAS на мембране клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И. И. Дедова. — М., 2002. — С. 252—334.
2. Иммунологические методы / Под ред. Х. Фримеля: Пер. с нем. — М., 1979.

3. Кандор В. И., Крюкова И. В., Крайнова С. И. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1997. — Т. 43, № 3. — С. 25—30.
4. Кандор В. И. // Пробл. эндокринолог. — 2002. — Т. 48, № 1. — С. 45—48.
5. Крайнова С. И., Кандор В. И. // Пробл. эндокринолог. — 1993. — Т. 39, № 6. — С. 46—50.
6. Крайнова С. И., Крюкова И. В., Мкртумова Н. А. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2001. — Т. 47, № 3. — С. 3—5.
7. Микроскопическая техника / Под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. — М., 1996.
8. Узрюмов М. В. Современные методы иммуногистохимии и иммуноцитохимии. — М., 1996.
9. Andricuola M., Tsatsuolis A. // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 144. — P. 561—568.
10. Cheng J., Zhou T., Liu C. et al. // Science. — Vol. 263. — P. 1759—1762.
11. Giordano C., Stassi G., DeMaria A. et al. // Science. — 1997. — Vol. 275. — P. 960—963.
12. Hiromatsu Y., Bednarczyk T., Soyajima E. et al. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9. — P. 341—345.
13. Salmaso C., Bagnasco M., Pesce G. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2002. — Vol. 966. — P. 496—501.
14. Takeda K., Ohara E., Kaneda T. et al. // Rinsho Byori. — 1999. — Vol. 47. — P. 961—965.
15. Tanaka M., Suda T., Takahashi T., Nagata S. // EMBO J. — 1995. — Vol. 14. — P. 1129—1135.

Поступила 25.02.04

© Е. Н. СИБИЛЕВА, 2004

УДК 616.154:577.175.324]-039.18-053.31-07

Е. Н. Сибилева

СЕЗОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТРАНЗИТОРНОЙ ГИПЕРТИРЕОТРОПИНЕМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Кафедра педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Северного государственного медицинского университета, Архангельск

Проведен анализ результатов неонатального скрининга ТТГ у 51 222 новорожденных за 5-летний период с целью оценки степени тяжести зобной эндемии в Архангельской области, являющейся регионом легкого и умеренного йодного дефицита и высокоширотным регионом.

Установлена следующая закономерность: распространенность повышенного уровня ТТГ > 5 мЕ/л у новорожденных детей была значительно выше в летние месяцы года. Обнаружен флуктуирующий характер транзиторной гипертиреотропинемии в контрастные сезоны года. Степень выраженности этих колебаний зависела от климатогеографической зоны, в которой были рождены дети. Сезонная контрастность транзиторной гипертиреотропинемии, а также нарастание степени тяжести зобной эндемии по этому критерию в летний период года позволяют использовать анализ результатов неонатального скрининга ТТГ за июнь—август как более точный индикатор при мониторинге степени выраженности зобной эндемии, а также эффективности качества проводимой профилактики йодного дефицита в регионах высоких широт, в которых факторы внешней среды вносят существенный вклад в функциональную активность системы гипотиз—щитовидная железа.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, тиреотропный гормон, циркадные ритмы, йодный дефицит.

The results of a 5-year neonatal screening of thyrotropic hormone (TTH) in 51,222 neonatal infants were analyzed to evaluate the severity of goiter endemia in the Arkhangelsk Region that is an area of mild and moderate iodine deficiency and a high-latitude region. The analysis established the following regularity: the spread of elevated TTH levels > 5 mU/l in neonatal infants was much higher in summer months. The fluctuating pattern of transient hyperthyrotropinemia was found in the contrast seasons. The magnitude of these fluctuations depended on the climatic and geographic area where the infants had been born. The seasonal contrast range of transient hyperthyrotropinemia and the increase in the severity of goiter endemia by this criterion in summer make it possible to analyze the results of neonatal TTH screening in June to August as a more precise indicator during monitoring the severity of goiter endemia and the effectiveness of iodine deficiency prevention in high-latitude regions where environmental factors make a substantial contribution to the functional activity of the pituitary-thyroid system.

Key words: neonatal screening, thyrotropic hormone, circadian variations, iodine deficiency.

Рождение ребенка сопровождается изменением функциональной активности его эндокринной системы, в частности отмечается значительное изменение секреции тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) [15, 16]. Знание особенностей постнатальной секреции ТТГ позволяет эффективно оценивать функцию щитовидной железы у новорожден-

ного ребенка. Сохраняющееся повышение уровня ТТГ в крови после 3-го дня постнатальной жизни может указывать на снижение функциональной активности щитовидной железы, обусловленное рядом причин [4]. Одной из причин повышенного содержания ТТГ в крови у новорожденных детей может быть йодная недостаточность, поэтому резуль-

К ст. *Крайновой С. И.* и соавт.

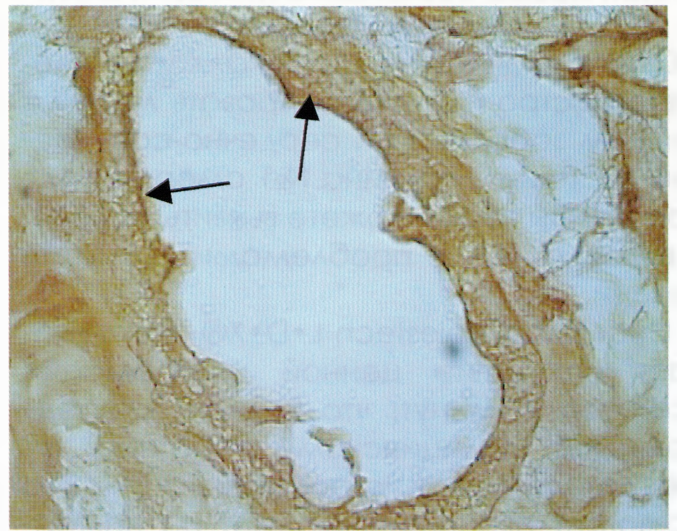
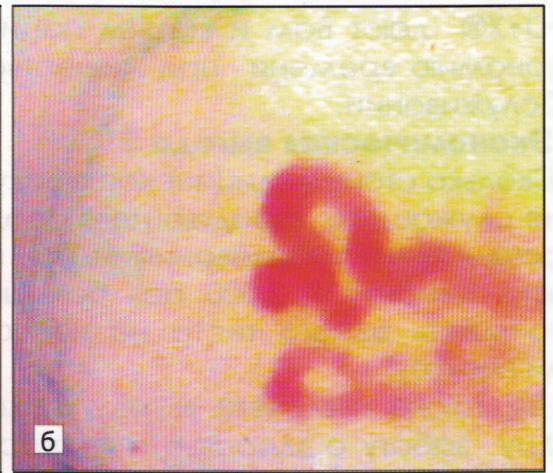
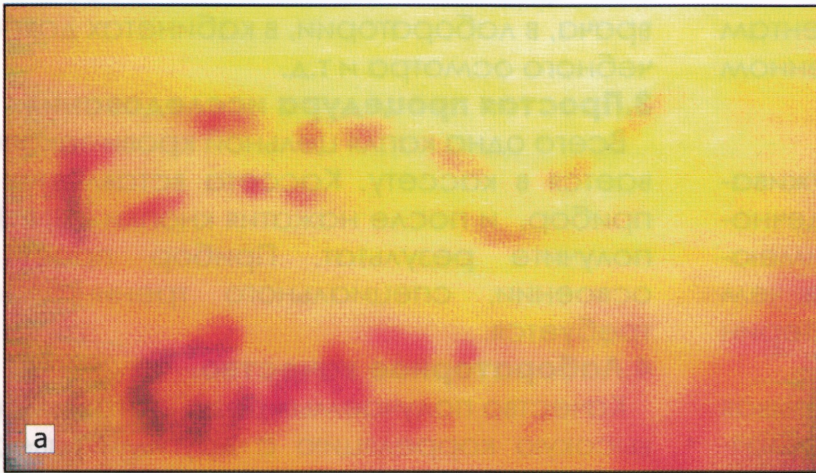


Рис. 2. Выраженная экспрессия FAS на поверхности тироцитов (стрелки) при ХЛТ.

Ув. 900. Иммунопероксидазная реакция.

К ст. *Строкова И. А.* и соавт.



Результаты компьютерной капилляроскопии.

а — эритроцитарные агрегаты (сладж-феномен); *б* — капилляры больного СД (извитость, расширение периваскулярной зоны).

К ст. *Панина Л. Е.* и соавт.

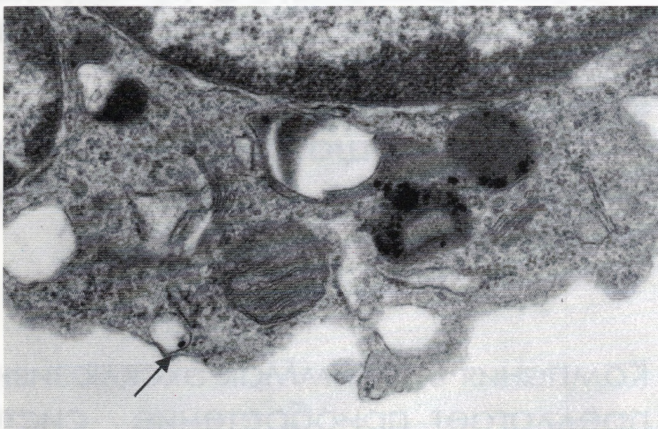


Рис. 2. Метка в эндосоме интерстициального макрофага миокарда. 30 мин перфузии изолированного сердца крысы раствором Кребса—Хензеляйта с добавлением адреналина и меченых коллоидным золотом ЛПНП. Ув. 50 000.

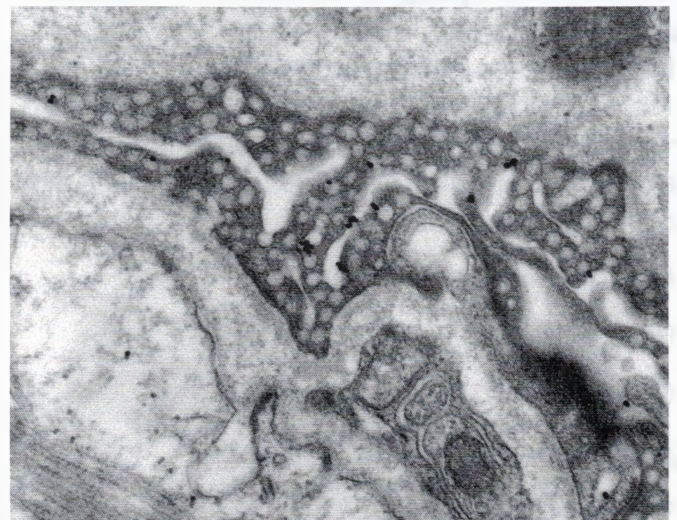


Рис. 3. Разные этапы рецепторопосредованного поглощения меченных коллоидным золотом ЛПВП эндотелиоцитами капилляров в миокарде. 30 мин перфузии изолированного сердца крысы раствором Кребса—Хензеляйта с добавлением кортикостерона и ЛПВП. Ув. 50 000.