Состояние гуанилатциклазного механизма вазодилатации до и после тиреоидэктомии при токсическом зобе

Проф. Е.А. ИЛЬИЧЕВА*, И.Ф. ТАРНУЕВА, проф. Ю.И. ПИВОВАРОВ, к.м.н. Л.Б. КОРЯКИНА, к.м.н. Е.А. ЧИЖОВА

ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАН, Иркутск

Состояние гуанилатциклазной активности миоцитов, оцененное по приросту диаметра плечевой артерии в ответ на экзогенное введение нитроглицерина ($_{\Delta}D^{NO}$) определялось у 44 больных в 64 пробах. Выполнено 23 исследования в декомпенсации тиреотоксикоза, 28 — в состоянии медикаментозной компенсации тиреотоксикоза, 13 — через 5—6 сут после тиреоидэктомии. Величина гуанилатциклазной активности миоцитов согласовывалась с продукцией факторов сосудистого эндотелия. Удаление щитовидной железы больным токсическим зобом на фоне сниженной гуанилатциклазной активности миоцитов сопровождается статистически значимым увеличением эндотелийнезависимой вазодилатации.

Ключевые слова: эндотелийнезависимая вазодилатация, эндотелин, оксид азота, токсический зоб, тиреоидэктомия.

The state of the guanylate cyclase mechanism of vasodilatation before and after thyroidectomy in the patients presenting with toxic goiter

E.A. ILYICHEVA*, I.F. TARNUEVA, YU.I. PIVOVAROV, L.B. KORYAKINA, E.A. CHIZHOVA

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery, Siberian Branch of the Russian Academy of Science, Irkutsk

The state of the guanylate cyclase activity of myocytes was evaluated from the increment in the diameter of the brachial artery in response to the exogenous administration of nitroglycerin (#D^NO) in 64 samples obtained from 44 patients. A total of 23 studies were carried out during thyrotoxicosis decompensation, 28 ones in the phase of medicamental thyrotoxicosis, and 13 within 5-6 days after thyroidectomy. The guanylate cyclase activity of myocytes was found to correlate with the production of vascular endothelium factors. Thyroidectomy in the patients with toxic goiter and reduced guanylate cyclase activity of myocytes was associated with the statistically significant increase of endothelium-independent vasodilatation.

Key words: endothelium-independent vasodilatation, endothelin, nitric oxide, toxic goiter, thyroidectomy.

Известно, что нитроглицерин-индуцированная вазодилатация (НИВД) оценивается по изменению диаметра плечевой артерии в ответ на сублингвальное введение нитроглицерина. Изменение диаметра плечевой артерии под влиянием экзогенного оксида азота связывают преимущественно с активацией цитозольной гуанилатциклазы клеток гладкой мускулатуры (гЦМФ) и рассматривают как эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД). Степень прироста диаметра плечевой артерии при ЭНВД у здоровых лиц составляет в среднем, по данным большинства авторов [1], 14—17%. Имеются сообщения о корреляции величины НИВД с возрастом, артериальным систолическим и диастолическим давлением, сердечно-сосудистым риском у бессимптомных пациентов (оцененным по Фремингемской шкале), что позволяет рассматривать этот показатель как маркер атеросклероза [2]. Известно также об отрицательном влиянии на величину НГВД мужских половых гормонов [3] и положительном — женских [4]. Сообщения о взаимосвязи ЭНВД и функции щитовидной железы, по данным экспериментальных и клинических исследований, весьма противоречивы, а механизмы изменения активности гуанилатциклазы при тиреоидной патологии остаются неизвестными.

Выявление закономерностей изменения ЭНВД на фоне медикаментозного и хирургического лечения токсического зоба позволит уточнить влияние патологически измененной щитовидной железы и тиреоидной дисфункции на внутриклеточные механизмы вазомоторной регуляции, оценить неизвестные ранее сано- (или пато-)генные эффекты тиреоидэктомии (ТЭ) при токсическом зобе.

Цель исследования — изучить согласованность гуанилатциклазного механизма вазодилатации с продукцией факторов сосудистого эндотелия и показателями липидного обмена и оценить изменчивость величины эндотелийнезависимой вазодилатации до и после ТЭ при токсическом зобе.

Материал и методы

Критерием включения в исследование определено наличие показаний к хирургическому лечению токсического зоба (декомпенсированная функцио-

© Коллектив авторов, 2014

*e-mail: lena_isi@mail.ru

doi: 10.14341/probl201460315-22

нальная автономия, рецидив тиреотоксикоза, синдром компрессии органов шеи). Критериями исключения из исследования больных служили сопутствующие ИБС и гипертоническая болезнь, нарушение ритма сердца, а также обострение интеркуррентных заболеваний. Обследованы 49 женщин, медиана возраста составила 44 года (33—50 лет). Исследование выполнено с соблюдением этических принципов медицинских исследований с участием человека, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Состояние гуанилатциклазной активности миоцитов (ГЦАМ), оцененное по приросту диаметра плечевой артерии в ответ на экзогенное введение нитроглицерина ($_{\Delta}D^{NO}$) определялось у 44 больных в 64 пробах. Выполнено 23 исследования в декомпенсации тиреотоксикоза (ДКТ), 28 — в состоянии медикаментозной компенсации тиреотоксикоза (МКТ), 13 — через 5—6 сут после ТЭ. Длительность декомпенсации тиреотоксикоза составила 60 (30—90) дней, длительность заболевания щитовидной железы — 5 (2—8,5) лет. После ТЭ исследование выполнялось в состоянии хирургического гипотиреоза, до назначения заместительной терапии.

Нитроглицериновую пробу осуществляли путем сублингвального приема нитропруссида натрия и измерения диаметра плечевой артерии (D) с помощью дуплексного сканирования плечевой артерии на границе интима—медия мультичастотным линейным датчиком 5—10 МГц на ультразвуковом сканере GE LOGIC-700 pro (США). Измерение диаметра артерии производили дважды — до и после приема препарата. Расчет отклонения диаметра сосуда проводили в сравнении с исходной величиной в относительных единицах ($_{\Delta}D^{NO}$).

Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина ($свT_4$) и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) в сыворотке крови проводили методом иммуноанализа. Клинико-инструментальное обследование включало ультразвуковое исследование щитовидной железы, гамма-сцинтиграфию с использованием Tc^{99m} (74 МБк), электрокардиографию и эхокардиографию, оценку систолического и диастолического артериального давления.

Кроме того, непосредственно перед исследованием ЭНВД проводили забор венозной крови для определения концентрации эндотелийзависимых факторов и показателей липидного обмена. Концентрацию нитритов в плазме крови оценивали с помощью реактива Грисса по интенсивности окраски при длине волны 540 нм на фотометре V-50 (Германия). Уровень нитритов использовался как косвенный показатель продукции оксида азота (NO). Содержание эндотелина-1 в плазме определяли с помощью иммуноферментного набора эндотелин (1—21) Biomedica Gruppe (кат. №442-0052) по протоколу, рекомендуемому фирмой, на иммуноферментном анализаторе Stat Fax-2600 «Labsystems» (США). Содержание малонового диальдегида в плазме крови (МДАпл) и эритроцитах (МДАэр) определяли в тесте с тиобарбитуратовой кислотой. Уровень общего холестерина (ХС), ЛПВП, ЛПНП и ТГ устанавливали с помощью автоматического биохимического анализатора Синхрон-9 фирмы «Bekman» (США), коэффициент атерогенности липидов (КА) рассчитывали по формуле (ХС ЛПВП)/ЛПВП.

Анализ полученных данных проводили методами описательной, непараметрической и параметрической (после проведения оценки нормальности распределения) статистики с использованием программного обеспечения Statistica 6.0.

Результаты

Величина $_{\Delta}D^{NO}$ отличалось от нормального распределения (критерий Шапиро—Уилка, p=0,004), медиана составила 17% (7—26%).

Распределение величины $_{\Delta}D^{NO}$ в зависимости от тиреоидного статуса на момент проведения нитроглицериновой пробы представлено в **табл. 1**. До удаления щитовидной железы угнетение ГЦАМ ($_{\Delta}D^{NO}$<15%) выявлено в 26 (51%) из 51 проб, в то время как после ТЭ — в 3 (23%) из 13 случаев. Кроме того, после ТЭ была выявлена тенденция (точный тест Фишера, p=0,07) к уменьшению доли больных, имеющих снижение чувствительности гладкой мускулатуры артериальной стенки к воздействию NO.

МКТ не сопровождалась статистически значимым изменением $_{\Delta}D^{NO}$ (n=7; p=0,61; критерий Вилкоксона). Величина изменения $_{\Delta}D^{NO}$ составила −12% (−17—18%). При этом была выявлена тесная корреляция (Спирмена) между величиной изменения $_{\Delta}D^{NO}$ и содержанием ТТГ в крови при достижении МКТ (n=7; R=0,81; p=0,023).

Результаты корреляционного анализа признаков, связанных с $_{\Delta}D^{NO}$, представлены в **табл. 2**.

Полученные данные корреляционного анализа демонстрируют взаимосвязь $_{\Delta}D^{NO}$ и исходного D вне

Таблица 1. **Распределение больных по характеру отклонения ЭНВД в ответ на прием нитроглицерина**

Показатель	$_{\Delta}D^{NO} \leqslant 0$	$0<{}_{\Delta}D^{NO}<15\%$	$_{\Delta}D^{NO}$ 15—20%	$_{\Delta}D^{NO}>20\%$	Всего
ДКТ	1	11	4	7	23
МКТ	4	10	3	11	28
После ТЭ	0	3	3	7	13
Всего	29		35		64

doi: 10.14341/probl201460315-22

зависимости от величины $_{\Delta}D^{NO}$. При сниженной ГЦАМ величина $_{\Delta}D^{NO}$ оказалась связанной с возрастом, величиной пиковой систолической скорости кровотока (PSV), содержанием эндотелина-1 и МДАпл крови. При сохраненной ГЦАМ величина $_{\Delta}D^{NO}$ была связана с уровнем метаболитов NO в крови, объемом щитовидной железы (Vщж) и тиреоидным статусом, оцененным по содержанию $свT_4$. Не выявлено корреляции между выраженностью аутоиммунного компонента заболевания, показателями липидного обмена, активности окислительных процессов в эритроцитах и величиной $_{\Delta}D^{NO}$, однако эти факторы оказались сопряженными с возрастом, PSV, Vщж, уровнем $свT_4$, метаболитов NO и содержанием МДАпл.

Предикторные свойства признаков, связанных с ГЦАМ, тестированы в многофакторном линейном регрессионном анализе. Для выполнения условий применимости метода все ненормально распределенные признаки математически преобразованы. В результате анализа получена статистически значимая множественная линейная регрессия, отражающая влияние возраста и уровня $свT_4$ на $_{\Delta}D^{NO}$. Характеристика модели представлена в **табл. 3**.

Возраст и тиреоидный статус, оцененный по уровню $свT_4$, оказались независимыми факторами, влияющими на величину $_{\Delta}D^{NO}$. Зависимость описывается уравнением:

$$\sqrt{{}_{\Delta}D^{NO}} = 0{,}84\ (\pm 0{,}121) - 0{,}34\ (\pm 0{,}138) \times возраст - 0{,}30\ (\pm 0{,}138) \times \ln (свT_4)$$

Диаграмма рассеяния фактических и рассчитанных по регрессионной модели значений $\sqrt{{}_{\Delta}D^{NO}}$ показана на **рис. 1**.

Величина $_{\Delta}D^{NO}$, оцененная после ТЭ, оказалась фактором, не связанным с возрастом ($p>0{,}5$). При сниженной до операции ГЦАМ выявлено статистически значимое увеличение $_{\Delta}D^{NO}$ после ТЭ ($n=6$). Результаты сравнительного анализа представлены на **рис. 2, а**. Прирост $_{\Delta}D^{NO}$ у больных с установленным до операции снижением ГЦАМ составил 17% (1—0,23%). При сохраненной до операции ГЦАМ не выявлено статистически значимого изменения $_{\Delta}D^{NO}$ после ТЭ ($n=6$). Величина изменения $_{\Delta}D^{NO}$ составила –13% (–2—7,4%). Изменчивость $_{\Delta}D^{NO}$ после операции имела статистически значимые различия в зависимости от исходного состояния ГЦАМ ($n=12$). Результаты сравнительного анализа представлены на **рис. 2, б.**

После ТЭ (в сравнении с пробами, проведенными в стадии ДКТ) выявлен более высокий уровень холестерина ($p=0{,}006$), более низкий уровень МДА в эритроцитах ($p=0{,}028$) и значений пиковой систолической скорости кровотока ($p=0{,}002$) при отсутствии статистически значимых различий в возрасте и диаметре плечевой артерии ($p=0{,}38$; критерий Манна—Уитни).

Таблица 2. **Характер корреляционных связей между признаками, связанными с $_{\Delta}D^{NO}$**

Показатели	$_{\Delta}D^{NO}<15$	$_{\Delta}D^{NO}\geqslant 0{,}15$	$_{\Delta}D^{NO}$ все	D	PSV	Возраст	T_4	АТ-ТПО	V ЩЖ	NO	Эндотелин	МДАпл	МДАэр	КА	ХС
$_{\Delta}D^{NO}<15$				–0,42	0,38	–0,44		$p>0{,}95$			–0,99	0,79			
$_{\Delta}D^{NO}\geqslant 0{,}15$				–0,65			–0,37		–0,42	–0,60					
$_{\Delta}D^{NO}$ все				–0,59		–0,37				–0,41					
D	–0,42	–0,65	–0,59		–0,35	0,54			–0,27					0,42	
PSV	0,38			–0,35		–0,29							0,55		–0,31
Возраст	–0,44		–0,37	0,54	–0,29			–0,38						0,41	0,28
T_4		–0,37													–0,31
АТ-ТПО						–0,38									–0,34
V ЩЖ		–0,42		–0,27						–0,49					–0,33
NO		–0,60	–0,41						–0,49					–0,74	
Эндотелин	–0,99											–0,71			
МДАпл	0,79										–0,71				–0,65
МДАэр					0,55										
КА				0,42		0,41				–0,74					
ХС					–0,31	0,28	–0,31	–0,34	–0,33			–0,65			

Примечание. Все коэффициенты Спирмена — $p<0{,}05$.

doi: 10.14341/probl201460315-22

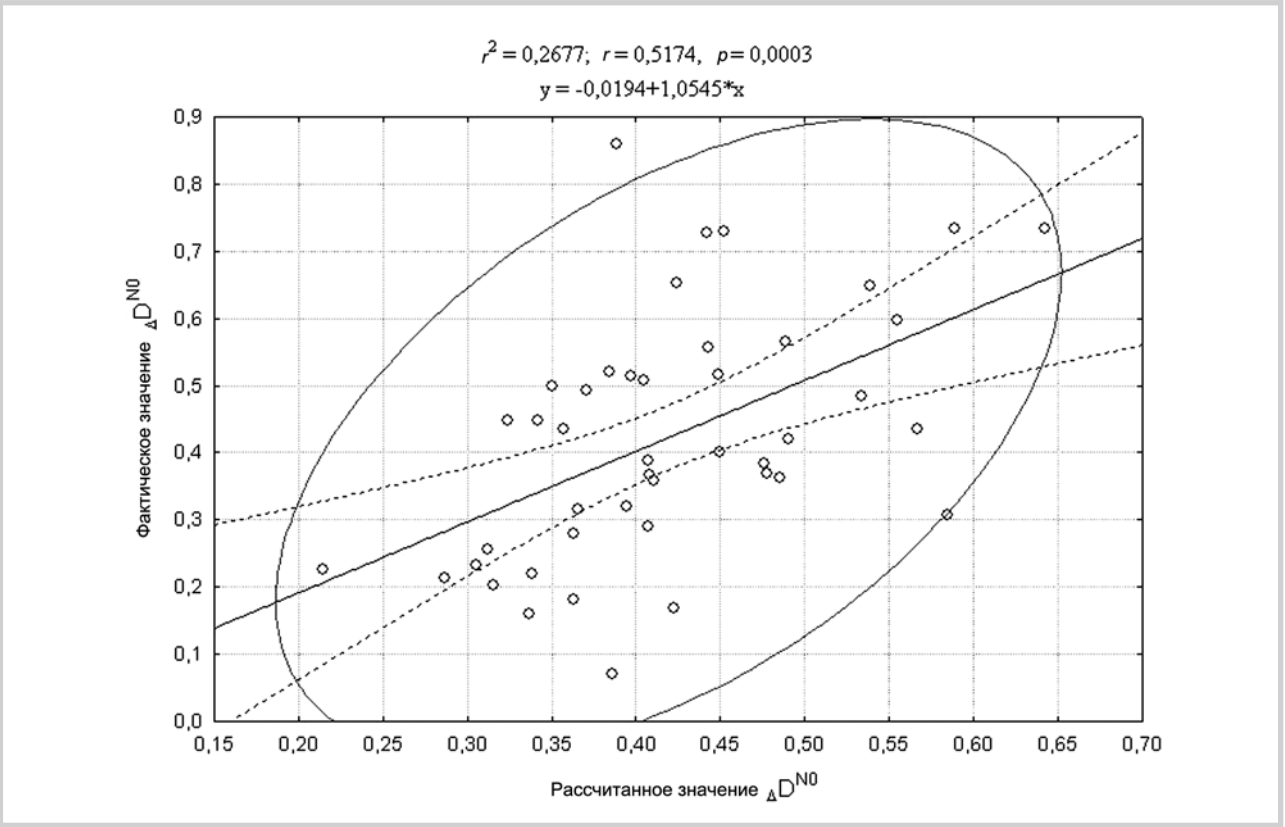

Рис. 1. **Диаграмма рассеяния фактических и рассчитанных значений $\sqrt{_{\Delta}D^{NO}}$ по данным модели множественной регрессии.**

* — умножить.

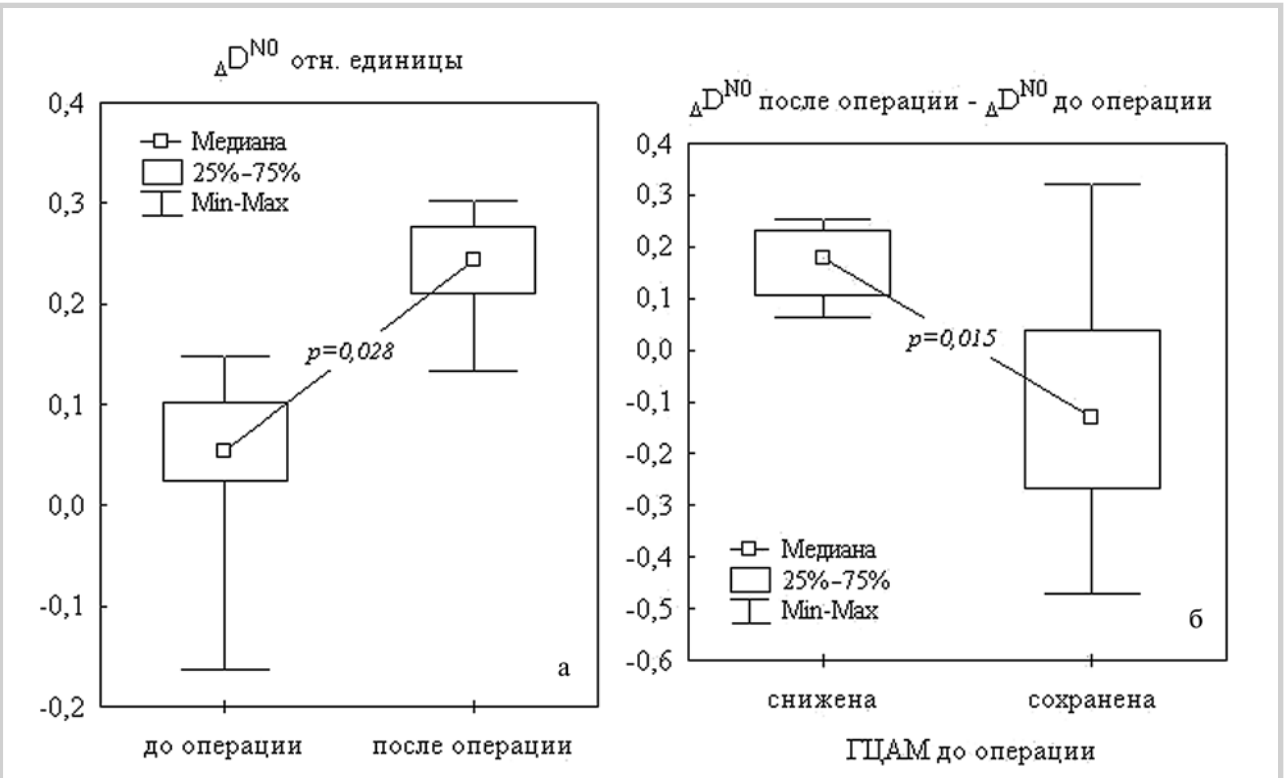

Рис. 2. **Изменчивость $_{\Delta}D^{NO}$ после ТЭ.**

а — сравнение $_{\Delta}D^{NO}$ до и после ТЭ у больных со сниженной до операции ГЦАМ, *p* – критерий Вилкоксона; б — сравнение величины изменчивости $_{\Delta}D^{NO}$ после ТЭ в зависимости от исходного состояния ГЦАМ, *p* — критерий Вальда—Вольфовитца.

doi: 10.14341/probl201460315-22

Таблица 3. **Характер множественной регрессионной связи между ЭНВД и другими независимыми переменными**

Описательная статистика			
признак	средняя	стандартное отклонение	*p**
Возраст (*n*=71)	39	11,8	0,216
$_{\Delta}D^{NO}$ (√)** (*n*=58)	0,43	0,179	0,702
свT_4 (ln)*** (*n*=56)	3,0	0,77	0,456
Описание модели		Стандартная ошибка	*p*
Коэффициент множественной регрессии	0,48	0,161	0,004
Константа	0,84	0,121	0,000
Признаки:	Регрессионные коэффициенты	Стандартная ошибка	*p*
возраст	–0,34	0,138	0,018
свТ4(ln)	–0,30	0,138	0,035
Пара признаков:	Корреляционные коэффициенты	*p*	
возраст, $_{\Delta}D^{NO}$ (√)	–0,36	0,018	
свТ4 (ln), $_{\Delta}D^{NO}$ (√)	–0,32	0,035	
возраст, свТ4 (ln)	0,13	0,330	

*Примечание.** — тест на нормальность распределения Шапиро—Уилка; ** — преобразование методом извлечения квадратного корня; *** — преобразование извлечением натурального логарифма.

Взаимосвязь величины ЭНВД при токсическом зобе и факторов, ассоциированных с возрастом, сердечно-сосудистой и тиреоидной патологией, состоянием липидного обмена и сосудистого эндотелия представлена на **рис. 3**.

Обсуждение

В нашем исследовании установлена отрицательная зависимость между уровнем свT_4, содержанием метаболитов NO в крови и величиной ЭНВД. Эта зависимость ограничивалась наличием сохраненной ГЦАМ, несмотря на влияние возраста и сопряженных с ним факторов (КА, D) ($_{\Delta}D^{NO}$>15%). Полученные данные находят подтверждение в экспериментальных исследованиях. В соответствии с данными литературы, ГЦАМ, оцененная по концентрации цГМФ в ответ на введение нитропруссида натрия, повышается при гипотиреозе [5] и снижается при тиреотоксикозе [6], в то время как активность эндотелиальной и нейрональной изоформ NO-синтетазы и синтез NO снижаются при гипотиреозе и повышаются при тиреотоксикозе [5]. Мы не выявили взаимосвязи между содержанием в крови метаболитов NO и уровнем тиреоидных гормонов. В то же время содержание метаболитов NO в крови оказалось фактором, отрицательно сопряженным с Vщж. Установленная сопряженность, на первый взгляд, противоречит данным литературы. В опытах *in vitro* установлено, что синтез NO повышен в эндотелии артерий щитовидной железы у больных токсическим зобом [7]. Однако в более раннем исследовании показано, что экзогенный NO и цитокин-индуцированный NO ингибирует пролиферацию тиреоцитов человека вне зависимости от цГМФ-механизма [8], что объяснят отрицательную зависимость между Vщж и уровнем метаболитов NO в крови у больных токсическим зобом.

В нашем исследовании установлена отрицательная связь между содержанием эндотелина-1 в крови и величиной ЭНВД. Эта зависимость выявлена только при снижении ГЦАМ ($_{\Delta}D^{NO}$<15%). Выявленная зависимость согласуется с результатами опытов *in vitro*, выполненных на изолированных брыжеечных артериях крыс. Авторы показали усиление вазодилатации в ответ на введение нитропруссида натрия при удалении эндотелия. В присутствии неспецифического активатора, активатора мембрансвязанной гуанилатциклазы или аналога цГМФ этот эффект усиливался, а при воздействии ингибиторов гуанилатциклазы — снижался. В то же время после удаления эндотелия вазодилатация в присутствии активатора растворимой гуанилатциклазы не изменялась [9]. Это экспериментальное исследование выявляет наличие в эндотелии сосудов фактора, блокирующего ГЦАМ. С другой стороны, в клиническом исследовании L. Lind и соавт. [10] не выявлено зависимости между уровнем эндотелина и величиной ЭНВД у лиц старшей возрастной группы. В то же время авторы показали взаимосвязь между величиной ЭНВД и наличием мутаций в генах, кодирующих белки — рецепторы эндотелинов вне зависимости от основных сердечно-сосудистых факторов риска, что позволяет рассматривать состояние рецепторов эндотелинов в качестве возможных предикторов изменения ГЦАМ.

В нескольких клинических исследованиях выявлена связь между повышением уровня эндотели-

doi: 10.14341/probl201460315-22

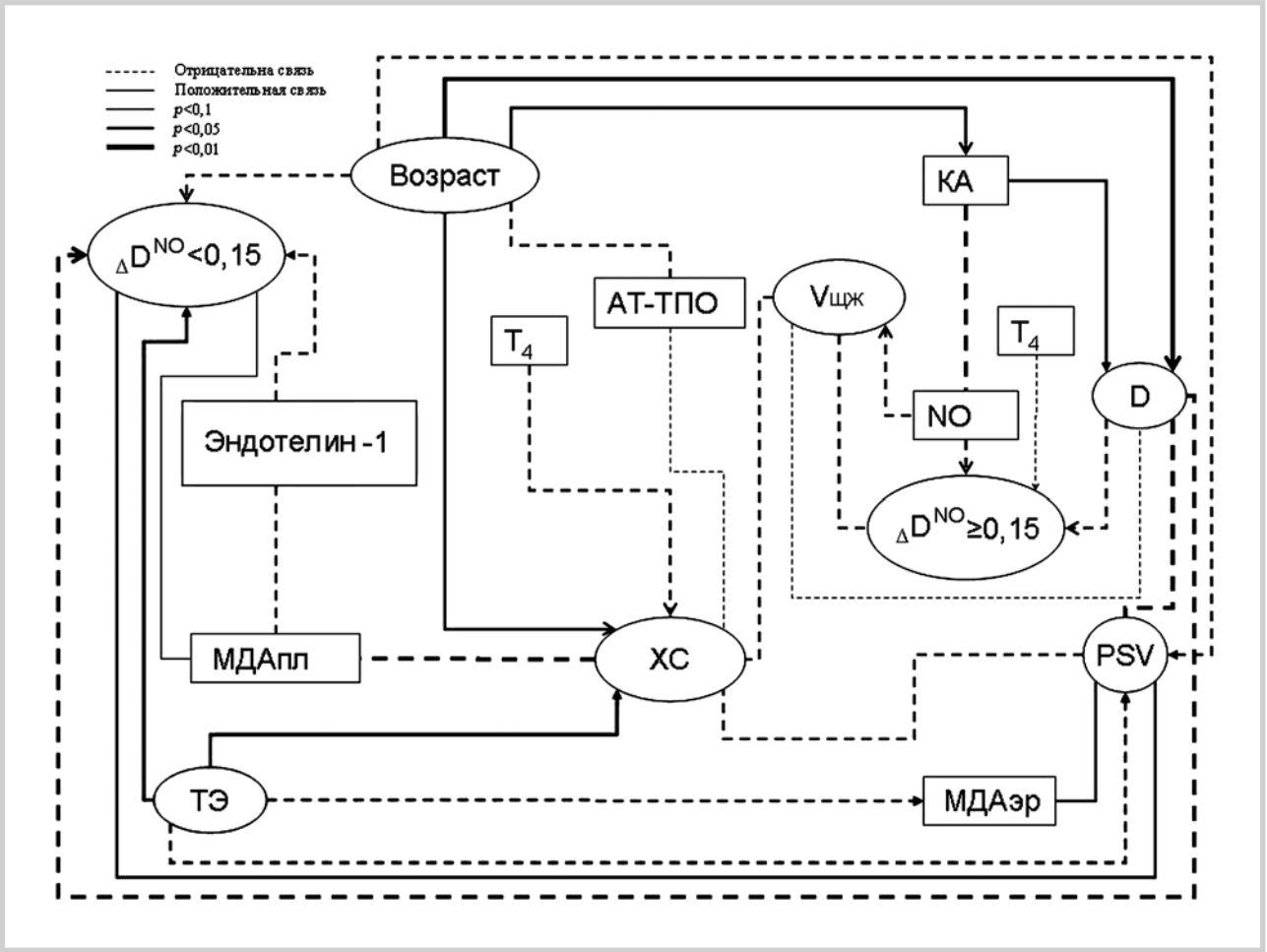

***Рис. 3*. Концептуальная схема взаимодействия основных эндогенных факторов при токсическом зобе и после ТЭ.**

на-1 в периферической крови и заболеваниями щитовидной железы. Повышение уровня эндотелина-1 установлено при токсическом зобе, аутоиммунном тиреоидите и болезни Грейвса [11, 12]. В плазме венозной крови щитовидной железы концентрация эндотелина-1 выше, чем в периферической крови [13]. По результатам одних исследований [12], не выявляется зависимости между уровнем эндотелина-1 в периферической крови и другими параметрами заболевания, такими как концентрация тиреотропного гормона и тироксина в крови, объемом щитовидной железы. По другим данным [11], повышение уровня эндотелина-1 в сыворотке крови при тиреотоксикозе положительно связано с тиреоидными гормонами. В нашем исследовании выявлена отрицательная связь между уровнем эндотелина-1 в крови и содержанием МДАпл, что позволяет рассматривать изменение процессов перекисного окисления липидов и уровня эндотелина-1 при токсическом зобе взаимосвязанными факторами. При этом содержание МДАпл оказалось положительно связано с величиной ЭНВД только при снижении ГЦАМ ($_{\Delta}D^{NO}$<15%). Кроме того, увеличение величины ЭНВД на фоне МКТ оказалось положительно связано с уровнем ТТГ. Известно, что прямое воздействие ТТГ на клетки эндотелия аорты человека вызывает увеличение продукции NO и уменьшение выработки эндотелина [14]. С другой стороны, в опытах *in vivo*, выполненных на крысах-самцах, показано снижение иммунореактивного эндотелина-1 в легочной ткани при хирургическом и медикаментозном гипотиреозе и тиреотоксикозе. Однако в плазме крови животных уровень иммунореактивного эндотелина-1 не зависел от тиреоидного статуса [15]. В то же время в литературе представлены данные о том, что заместительная терапия тироксином у больных гипотиреозом не сопровождалась изменением ЭНВД [16, 17], как и введение рекомбинантного ТТГ здоровым добровольцам и больным после ТЭ (на фоне заместительной терапии тирок-

doi: 10.14341/probl201460315-22

сином) [18, 19]. Не было установлено изменения ЭНВД и при дополнении заместительной терапии субклинического гипотиреоза симвастатином [17]. Эти исследования позволяют предположить, что изменение тиреоидного статуса моделирует активность цитозольной гуанилатциклазы без участия рецепторов клеток эндотелия и гладких мышц артериальных сосудов к ТТГ и прямого влияния на них тиреоидных гормонов.

В нашем исследовании не выявлено взаимосвязи между величиной ЭНВД и выраженностью аутоиммунного компонента заболевания, а при снижении ГЦАМ отсутствие зависимости оказалось статистически значимым. Оба этих показателя оказались в отрицательной корреляции с возрастом больных. В противоположность нашим данным, имеется сообщение о снижении величины ЭНВД в ответ на нитроглицериновую пробу при аутоиммунном тиреоидите, более выраженном в состоянии гипотиреоза [20]. Возможно, это противоречие связано с различиями в состоянии ГЦАМ при токсическом зобе и аутоиммунном тиреоидите.

Нами установлено, что после ТЭ отмечается уменьшение PSV, активности процессов перекисного окисления липидов в эритроцитах и повышение уровня холестерина. Такая динамика показателей объясняется снижением уровня тиреоидных гормонов в раннем послеоперационном периоде. Учитывая выявленную нами сопряженность признаков **(см. рис. 3)**, метаболические изменения должны были привести к усугублению исходного состояния ГЦАМ: уменьшению ЭНВД после операции при дооперационном уровне $_{\Delta}D^{NO}<15\%$ и к увеличению — при $_{\Delta}D^{NO}>15\%$. Однако динамика $_{\Delta}D^{NO}$ оказалась противоположной. В результате ТЭ отмечено восстановление ГЦАМ в группе больных с недостаточной активностью фермента в дооперационном периоде. До ТЭ изменение диаметра плечевой артерии в ответ на прием нитроглицерина связано с возрастом отрицательной зависимостью. Эта зависимость соответствует известным биологическим закономерностям. После ТЭ такой зависимости нами не выявлено, однако не доказано и ее отсутствие. Очевидно лишь исчезновение статистически значимой связи. В то же время в раннем послеоперационном периоде (на 5-е сутки) происходит увеличение чувствительности гладкой мускулатуры артериальной стенки к воздействию NO при сниженном ответе на прием нитроглицерина до операции.

Неожиданный саногенный эффект ТЭ в отношении внутриклеточной вазомоторной регуляции нуждается в обсуждении. Возможной причиной разнонаправленных изменений ГЦАМ является полиморфизм генов, кодирующих синтез белков — рецепторов эндотелина. В соответствии с гипотезой изменение ГЦАМ после ТЭ происходит в зависимости от чувствительности рецепторов, блокирующих ГЦАМ, к эндотелину вследствие устранения эндогенного источника его повышенного синтеза (патологически измененной щитовидной железы).

Изменения чувствительности гладкой мускулатуры артериальной стенки к воздействию NO при токсическом зобе носят обратимый характер. Взаимосвязь ГЦАМ с множеством эндогенных факторов, ассоциированных с возрастом, состоянием липидного обмена, тиреоидного статуса, эндогенного синтеза вазоконстрикторов и вазодилататоров, а так же полиморфизмом генов, кодирующих синтез белков — рецепторов эндотелина, объясняет существующие противоречия в экспериментальных и клинических исследованиях и диктует необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

Выводы

Величина ГЦАМ, оцененная по $_{\Delta}D^{NO}$ в ответ на пероральный прием нитроглицерина, согласовывалась с продукцией факторов сосудистого эндотелия и показателями липидного обмена: при сохраненной ГЦАМ она была отрицательно связана NO, а в условиях сниженной активности этого фермента — с эндотелином-1 и МДАпл.

Установлено, что восстановление ГЦАМ — один из саногенных эффектов ТЭ при токсическом зобе.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Е.А. Ильичева, Ю.И. Пивоваров

Сбор и обработка материала — И.Ф. Тарнуева, Л.Б. Корякина, Е.А. Чижова

Статистическая обработка данных — Е.А. Ильичева, И.Ф. Тарнуева

Написание текста — Е.А. Ильичева, И.Ф. Тарнуева

Редактирование — Ю.И. Пивоваров

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зеленева Н.В. Ультразвуковая диагностика нарушений функции эндотелия и особенности изменений сосудистого русла у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2010;1(10):22. [Zeleneva NV. Sonographic diagnostics of endothelial function

doi: 10.14341/probl201460315-22

impairment and features of vascular changes in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Vestnik (Herald) of the Russian Scientific Center of Roentgen Radiology. 2010;1(10):22.]

2. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, et al. Nitroglycerine-Induced Vasodilation for Assessment of Vascular Function: A Comparison With Flow-Mediated Vasodilation. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2013;33(6):1401-1408. doi: 10.1161/atvbaha.112.300934
3. Deniz F, Ermiş N, Kepez A, Türk B, Akkoyunlu M, Kara B, et al. Evaluation of vascular reactivity of young male hypogonadotrophic hypogonadism patients. The International Journal of Cardiovascular Imaging. 2009;26(1):35-40. doi: 10.1007/s10554-009-9505-7
4. Villa P, Costantini B, Suriano R, Perri C, Macrì F, Ricciardi L, et al. The Differential Effect of the Phytoestrogen Genistein on Cardiovascular Risk Factors in Postmenopausal Women: Relationship with the Metabolic Status. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(2):552-558. doi: 10.1210/jc.2008-0735
5. McAllister RM. Thyroid status and nitric oxide in rat arterial vessels. Journal of Endocrinology. 2005;185(1):111-119. doi: 10.1677/joe.1.06022
6. Lockette W, Otsuka Y, Hirt E. The endothelium and cyclic guanosine monophosphate in hyperthyroid-induced hypertension. Agents Actions Suppl. 1987;(22):125-132.
7. Ortega J, Vila JM, Mauricio MD, Segarra G, Medina P, Martinez-Leon JB, et al. Nitric oxide mediates abnormal responsiveness of thyroid arteries in methimazole-treated patients. European Journal of Endocrinology. 2005;152(4):551-556. doi: 10.1530/eje.1.01889
8. Motohashi S, Kasai K, Banba N, Hattori Y, Shimoda S-I. Nitric oxide inhibits cell growth in cultured human thyrocytes. Life Sciences. 1996;59(14):PL227-PL234. doi: 10.1016/0024-3205(96)00437-7
9. Iwatani Y, Numa H, Atagi S, Takayama F, Mio M, Kawasaki H. Mechanisms Underlying Enhanced Vasodilator Responses to Various Vasodilator Agents following Endothelium Removal in Rat Mesenteric Resistance Arteries. Yakugaku Zasshi Journal of the Pharmaceutical Society of Japan. 2007;127(4):729-733. doi: 10.1248/yakushi.127.729
10. Lind L, Syvänen AC, Axelsson T, Lundmark P, Hägg S, Larsson A. Variation in genes in the endothelin pathway and endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation in an elderly population. Acta Physiologica. 2013;208(1):88-94. doi: 10.1111/apha.12068
11. Chu CH, Lee JK, Keng HM, Chuang MJ, Lu CC, Wang MC, et al. Hyperthyroidism is associated with higher plasma endothelin-1 concentrations. Exp Biol Med (Maywood). 2006;231(6):1040-1043.
12. Tilly N, Schneider JG, Leidig-Bruckner G, Sommer U, Kasperk C. Endothelin-1 Levels in Patients with Disorders of the Thyroid Gland. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2003;111(2):80-84. doi: 10.1055/s-2003-39234
13. Gasińska T, Dec R, Słomian U, Starzewski J. Endothelin ET-1 in patients with non-toxic nodular goiter. Pol Arch Med Wewn. 2004;112(4):1167-1171.
14. Donnini D, Ambesi-Impiombato FS, Curcio F. Thyrotropin Stimulates Production of Procoagulant and Vasodilatative Factors in Human Aortic Endothelial Cells. Thyroid. 2003;13(6):517-521. doi: 10.1089/105072503322238764
15. Lam HC, Wang JP, Lee JK, Ho LT, Han TM, Lu CC, et al. Tissue Contents of Endothelin Vary According to Thyroid Hormone Status in Rat. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 1993;22(Supplement 8):S299-S302. doi: 10.1097/00005344-199322008-00078
16. Papaioannou GI, Lagasse M, Mather JF, Thompson PD. Treating hypothyroidism improves endothelial function. Metabolism. 2004;53(3):278-279. doi: 10.1016/j.metabol.2003.10.003
17. Duman D, Sahin S, Esertas K, Demirtunc R. Simvastatın improves endothelial function in patents with subclinical hypothyroidism. Heart and Vessels. 2007;22(2):88-93. doi: 10.1007/s00380-006-0950-0
18. Dardano A, Ghiadoni L, Plantinga Y, Caraccio N, Bemi A, Duranti E, et al. Recombinant Human Thyrotropin Reduces Endothelium-Dependent Vasodilation in Patients Monitored for Differentiated Thyroid Carcinoma. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91(10):4175-4178. doi: 10.1210/jc.2006-0440
19. Napoli R, Biondi B, Guardasole V, D'Anna C, De Sena A, Pirozzi C, et al. Enhancement of Vascular Endothelial Function by Recombinant Human Thyrotropin. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(5):1959-1963. doi: 10.1210/jc.2007-2797
20. Латыпова В.Н., Дамдиндордж Д., Идрисова Е.М., Саприна Т.В., Ворожцова И.Н. Анализ эндотелиальной дисфункции пациентов с аутоиммунным тиреоидитом в зависимости от функционального состояния щитовидной железы. // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2011;26(4-2):172-176. [Latypova VN, Damdindordzh D, Idrisova EM, Saprina TV, Vorozhtsova IN. Analysis of endothelial dysfunction in patients with autoimmmune thyroiditis depending on the functional state of the thyroid gland. Siberian medical journal. 2011;26(4-2):172-176.]

doi: 10.14341/probl201460315-22