

13. *Линник А.П.* Иммуноэндокринные взаимоотношения у беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе//*Линник А.П.* //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т.13. - № 2. – С. 4-7.
14. *Сухих Г.Т., ВанькоЛ.В.* Иммунология беременности.– Изд.: РАМН, 2003. – 400 с.
15. *Szekeres-Bartho J.* Immunological relationship between the mother and the fetus//*Int. Rev. Immunol.* – 2002.- Vol. 21, № 6.-P. 471-495.

**РЕЗЮМЕ**

**ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ І ІМУНОГІСТОХІМІЧНИЙ СТАН ЕНДОМЕТРІЮ ЖІНОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ НА ТЛІ НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА І МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ**

*БЕНЮК В.О., ДИНДАР О. А.*

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра акушерства і гінекології №3, Київ

Статья посвящена изучению цитокинового профиля и иммуногистохимическому состоянию эндометрия женщин с невынашиванием беременности на фоне избыточной массы тела и метаболического синдрома. Установлено достоверное повышение концентрации ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$ , коэффициентов ИЛ-1 / ИЛ-4 и ИНФ- $\gamma$  / ИЛ-4 в сыворотке крови на фоне физиологических значений ИЛ-4, что свидетельствует об активности провоспалительных процессов, активации Т-хелпер-1 опосредованного иммунного ответа. Установили низкое содержание рецепторов, чувствительных к эстрогенам и прогестерону в эпителии

желез и стромы эндометрия, а также неполноценная секреторная реакция эндометрия, что создает неблагоприятный фон для процессов инициации физиологического развития беременности.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, метаболический синдром, цитокины, иммуногистохимия.

**SUMMARY**

**ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ І ІМУНОГІСТОХІМІЧНИЙ СТАН ЕНДОМЕТРІЮ ЖІНОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ НА ТЛІ НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА І МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ**

*БЕНЮК В.О., ДИНДАР О. А.*

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра акушерства і гінекології №3, Київ

The article is devoted to the study of cytokine profile and immunohistochemical features of endometrium of women with overweight and metabolic syndrome and with miscarriage in the anamnesis. Established a significant increase in the concentration of IL-6, INF- $\gamma$ , IL coefficients-1 /IL-4 and INF- $\gamma$  /IL-4 in the blood serum against the physiological values of IL-4, indicating that the activity of pro-inflammatory processes, activation of T-helper-1-mediated immune response. Showed a reduction in the content of receptors that are sensitive to estrogen and progesterone in the epithelium and stroma of endometrial glands, as well as defective secretory response of the endometrium, which is unfavorable background for processes of initiation and physiological development of pregnancy.

**Key words:** miscarriage, metabolic syndrome, cytokines, immunohistochemistry.

УДК 616-008.9: 616.441] -092-08

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИТРЕОИДНОГО АУТОИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЛЕПТИНЕМИИ И ИХ ДИНАМИКА В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛЕЧЕНИЯ СЕЛЕНИТОМ НАТРИЯ**

*АБРАМОВА Н.О., ПАШКОВСКАЯ Н.В., КУРЧЕНКО А.І.*

Буковинский государственный медицинский университет

Метаболический синдром (МС), комплекс патологических изменений, таких как центральное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия и гипергликемия, поражает около четверти взрослого населения планеты [6]. Доказано, что именно центральное ожирение, сопровождающееся повышенной продукцией лептина и лептинорезистентностью является ключевым элементом в развитии МС. В последние годы стало известно, что жировая ткань является активным эндокринным органом, кото-

рый продуцирует цитокины, или адипокины [8].

Установлено, что у пациентов с ожирением, значительно возрастает уровень лептина в плазме крови, что связано с накоплением белой жировой ткани по абдоминальному типу и развитием лептинорезистентности. Также выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем лептина и инсулина сыворотки крови натощак, что указывает на влияние данного адипокина на развитие инсулинорезистентности (ИР) [10].

Кроме того, лептин повышает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, фактор некроза опухолей, которые оказывают неблагоприятное влияние на энергетический обмен и чувствительность мышечной ткани и печени к инсулину [8].

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) как и сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) являются наиболее распространенными эндокринологическими патологиями. Во многих исследованиях установлено увеличение титров антитиреоидных антител на фоне СД 2-го типа [11, 14].

Изменения в иммунной системе могут усугубляться в результате недостаточного потребления селена в эндемичных территориях.

Согласно данным литературы хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) поражает 10% женского населения и 20% мужского населения планеты. Патогенез АИТ связан со снижением активности селеноензимов, защищающих ЩЖ от оксидативного стресса и возрастом аутоиммунных процессов, что связано с дефицитом селена в эндемичных зонах [9].

На всей территории Украины отмечается низкое содержание селена в почвах, в том числе на территории Буковины, где содержание селена в почве составляет в зависимости от региона 0,20 мг / кг - 0,60 мг / кг [3]. Норма употребления селена составляет 50 мкг для женщин и 70 мкг для мужчин в сутки, максимальная безопасная доза не должна превышать 400 мкг, рекомендуемая доза селена в США и Канаде составляет 55 мкг / сутки [1].

Кроме того, по наблюдениям некоторых авторов на фоне СД 2-го типа и МС наблюдается снижение уровня селена [16].

Однако до сих пор недостаточно изученной остается связь аутоиммунных процессов против ткани ЩЖ с наличием сопутствующего МС и не разработаны эффективные средства коррекции нарушений функционирования иммунной системы.

**Цель исследования.** Определить особенности антитиреоидного аутоиммунитета у пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от уровня лептинемии и разработать способ коррекции выявленных изменений путем назначения селенита натрия.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Обследовано 46 больных МС, которые находились на стационарном лечении в Черновицком областном эндокринологическом центре и Черновицком областном госпитале инвалидов Великой Отечественной войны.

Для оценки нарушения углеводного обмена пользовались Приказом МОЗ Украины № 1118 от 21.12.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі

стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» [4].

Для установления ИР определяли уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ), рассчитывали НОМА-ИР. В случае увеличения ИРИ до 25 мкОд/мл и НОМА-ИР более 2 устанавливали ИР.

Для установления провоспалительной активности адипоцитов определяли концентрацию лептина в сыворотке венозной крови.

В зависимости от уровня лептинемии пациентов распределены следующим образом: группа I - уровень Л менее 10 (12 человек), группа II - уровень Л в пределах 10-25 (19 человек), группа III - уровень Л более 25 (15 человек).

Наличие аутоиммунных заболеваний ЩЖ диагностировали по содержанию в сыворотке крови антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ).

С целью оценки эффективности лечения пациенты случайным образом были распределены на две группы: 20 человек с МС типа I получали стандартное лечение, которое включало пероральные сахароснижающие препараты класса бигуанидов (метформин в среднесуточной дозе 1000 - 2000 мг/сутки). В основную группу вошло 30 человек, которые на фоне базисной терапии получали препарат «Цефасель», который содержит 0,333 мг селенита натрия, что эквивалентно 100 мкг селена, по 1/2 таблетки в сутки в течение 30 дней.

Статистический анализ результатов исследования осуществлялся по специальным программам с применением парного и непарного t-критериев Стьюдента. Корреляционный анализ проводили путем определения линейного параметрического коэффициента корреляции Пирсона с помощью программного комплекса Statistica 6.0 for Windows. Разницу считали вероятной при  $p < 0,05$ .

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ**

С целью выявления аутоиммунных нарушений нами исследовались уровни АТ-ТГ и АТ-ТПО. Согласно полученным результатам уровень АТ-ТГ в группе III оказался достоверно выше по сравнению с группой I на 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Уровень АТ-ТПО в группах II и III достоверно выше по сравнению с группой I на 44,3% и 92,2% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Возрастание продукции антител к ткани щитовидной железы, скорее всего, связано с тем, что рост уровня лептина сопровождается преобладанием клеточно-опосредованных иммунных реакций, вследствие усиления продукции цитокинов Т-хелперами 1-го типа на фоне снижения функциональной способности Т-супрессоров и увеличения количества натуральных киллеров (NK-клеток) у пациентов с СД 2-го типа на фоне

ожирения [5, 12]. Такие изменения иммунной системы приводят к альтерации тиреоцитов и

развитию апоптоза, характерного для аутоиммунного тиреоидита [13, 17].

Таблица 1

**Особенности титров антитиреоидных антител в зависимости от уровня лептинемии у пациентов с метаболическим синдромом**

Показатели	Лептин <10 нг/мл n=12	Лептин = 10-25нг/мл n=19	Лептин >25нг/мл n=15
АТ-ТГ, мМЕд/мл	58,4±5,46*	96,3±8,37	124,6±12,8
АТ-ТПО, мМЕд/мл	36,3±4,7*/**	52,4±5,28	69,8±8,32

Примечания: 1. \* - p <0,05 по отношению к группе лиц с уровнем лептина > 25 нг/мл

2. \*\* - p <0,05 по отношению к группе лиц с уровнем лептина в пределах 10-25 нг/мл

В результате проведенного корреляционного анализа нами выявлены положительные корреляционные связи между содержанием лептина и уровнями антитиреоидных антител, а именно с АТ-ТГ (r = 0,544, p <0,05) и АТ-ТПО (r = 0,423, p <0,05), уровнем ИРИ в сыворотке крови и содержанием АТ-ТГ (r = 0,362, p <0,05) и АТ-ТПО (r = 0,327, p <0,05), индексом НОМА-ИР и АТ-ТГ (r = 0,459, p <0,05) и АТ-ТПО (r = 0,432, p <0,05)

Помимо роста уровня лептина, нарушения в системе иммунной защиты могут быть обусловлены развитием ИР. Известно, что инсулин, кроме основных биологических эффектов, обладает также противовоспалительными свойствами, ведь в норме он подавляет несколько противо-

воспалительных факторов транскрипции: NF-κB, AP-1 и гены, которыми регулируются [8]. В случае резистентности рецепторов к инсулину данный эффект не реализуется, в результате чего активируются факторы транскрипции и провоспалительные цитокины, которые могут повреждать тиреоциты.

В результате назначенного лечения получено достоверное улучшение показателей, которые отражают аутоиммунные процессы относительно ткани щитовидной железы только в группе лиц, которые принимали селенит натрия на фоне стандартной терапии: значение АТ-ТГ снизилось на 22,3% (p <0,05) и АТ-ТПО на 30,6% (p <0,05) (табл. 2).

Таблица 2

**Динамика показателей титров антитиреоидных аутоантител на фоне лечения селенитом натрия пациентов с метаболическим синдромом**

Показатели	Группы, количество наблюдений, вероятность изменений		
	Группы	Базисное лечение+селенит натрия M±m, n=26	Базисное лечение M±m, n=20
АТ-ТГ, мМЕд/мл	До лечения	104,2±8,26	97,4±3,14
	После лечения	85,2±5,85 P1<0,05 P2>0,05	94,6±4,79 P1>0,05
АТ-ТПО, мМЕд/мл	До лечения	54,6±8,29	49,8±5,82
	После лечения	41,8±7,17 P1<0,05 P2>0,05	46,7±5,92 P1>0,05

Примечания: 1. n - количество пациентов в группе;

2. P1 - вероятность изменений относительно показателей до лечения;

3. P2 - вероятность изменений по отношению к группе сравнения.

Аутоиммунные процессы развиваются в результате повреждения ткани щитовидной железы при нарушении системы аутоиммунной защиты с подавлением продукции Т-супрессоров на фоне увеличения активности Т-хелперов. Прием препаратов селена способствует подавлению перекисного окисления липидов путем повышения активности ферментов антиокси-

дантной защиты и восстановления баланса иммунной системы, в частности, за счет угнетающего эффекта на систему HLA-DR тиреоцитов, ведь известно, что некоторые антигены системы HLA стимулируют выделение Т-хелперов с последующей стимуляцией выделения антител В-лимфоцитами [1, 15].

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с метаболическим синдромом наблюдается увеличение титров антитиреоидных антител с ростом экспрессии лептина.
2. Рост титров антитиреоидных антител у пациентов с метаболическим синдромом связан с увеличением уровня лептина и проявлениями инсулинорезистентности.
3. На фоне назначения селенита натрия наблюдается достоверное снижение титров антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе у пациентов с метаболическим синдромом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гончарова О.А. Характеристика імунотропного впливу препарату Цефасель у жінок з аутоімунним тиреоїдитом постменопаузального віку [Текст] / О.А. Гончарова, І.М. Ільїна /// Матеріали ІІ Конгресу асоціації ендокринологів України, Київ, 18–19 квітня 2012 р. Ендокринологія. — 2012. — Т. 17, № 1. — С. 22-23.
2. Исаева Е.Н. Распространённость метаболического синдрома в неорганизованной популяции с учётом различных критериев его диагностики / Е.Н. Исаева // Казанский медицинский журнал. — 2012. — Т. 93, № 3. — С. 517–519.
3. Кравченко В.І. Дослідження впливу дефіциту селену на розвиток дифузного зоба в дітей Чернігівської області [Текст] / В.І. Кравченко, О.І. Осадців, І.М. Андрусишина // Ендокринологія. — 2012. — Т. 17, № 3. — С. 7-12.
4. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу. — Наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012.
5. Салихова А. Ф. О роли цитокинов в патогенезе ожирения /А. Ф. Салихова, Л. М. Фархутдинова // Цитокины и воспаление.— 2013. — Т. 12, № 3. — С. 21–23.
6. Chen L. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives / L. Chen, D. J. Magliano, P. Z. Zimmet [et al.] // Nature Reviews Endocrinology. — 2012. — № 8. — P. 228 – 236.
7. Coimbra S. Adiponectin, Leptin, and Chemerin in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Close Linkage with Obesity and Length of the Disease / S. Coimbra, J. B. Proença, A. Santos-Silva // BioMed Research International. — 2014. — Vol. 14. — Режим доступу до журн.: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/701915>
8. Das P. Association of obesity and leptin with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus in indian population / P. Das, D. Bhattacharjee, S. Kumar // Indian J Physiol Pharmacol. — 2013. — Vol. 57(1). — P. 45 – 50.
9. Duntas L. H. Selenium and the thyroid: a close-knit connection / L. H. Duntas // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. —Vol. 95, № 12. — P. 5180 – 5188.
10. Ginter E. Diabetes type 2 pandemic in 21st century / E. Ginter and V. Simko // Bratislavské lekárske listy. — 2010. — Vol. 111, № 3. — P. 134–137.
11. Hajieh S. Prevalence of thyroid dysfunction and thyroid auto antibodies in type 2 diabetic patients / S. Hajieh, M. Behbahani, A. Mohtashami // Pak J Med Sci. — 2011. — Vol. 27, № 5. — P. 1169 – 1172.
12. Kostitska I.O. Autoimmune thyroiditis associated with metabolic syndrome in postmenopausal women / I. O. Kostitska, I. G. Babenko // Maturitas. — 2012. — Vol. 71, Supplement 1. — Pages S78–S79.
13. Marzullo P. Investigations of Thyroid Hormones and Antibodies in Obesity: Leptin Levels Are Associated with Thyroid Autoimmunity Independent of Bioanthropometric, Hormonal, and Weight-Related Determinants / P. Marzullo, A. Minocci, M. A. Tagliaferri // Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2010. — Vol. 95, №8. — P. 3965 – 3972.
14. Palma C. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus / C. Palma, M. Pavesi, V. Guedes Nogueira //Diabetology & Metabolic Syndrome. — 2013. — Vol. 5, № 58. — Режим доступу до журн.: <http://www.dmsjournal.com/content/5/1/58>
15. Selenium status alters the immune response and expulsion of adult *Heligmosomoides bakeri* in mice / A. D. Smith, L. Cheung, E. Beshah, T. Shea-Donohue, J. F. Urban // Infection and immunity. — 2014. — Vol. 82, № 1. — Режим доступу до журн.: <http://iaa.asm.org/content/early/2013/04/30/IAI.01047-12>.
16. Serum selenium and glutathione peroxidase concentrations in type 2 diabetes mellitus patients / C. Kornhauser, J. R. Garcia-Ramirez, K. Wrobel [et al.] // Prim. Care. Diabetes. — 2008. — Vol. 2, № 2. — P. 81 – 85.
17. Tamer G. Effects of thyroid autoimmunity on abdominal obesity and hyperlipidaemia / G. Tamer, M. Mert, I. Tamer // Endokrynologia Polska (Polish Journal of Endocrinology). — 2011. — Vol. 62, № 5. — P. 421 – 428.



**РЕЗЮМЕ**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ  
АНТИТИРЕОЇДНОГО АВТОІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ  
З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД  
РІВНЯ ЛЕПТИНЕМІЇ ТА ЇХ ДИНАМІКА В РЕЗУЛЬТАТІ  
ЛІКУВАННЯ СЕЛЕНІТОМ НАТРІЮ**

*Абрамова Н.О., Пашковська Н.В., Курченко А.И.*

Буковинський державний медичний університет

Обстежено 46 хворих з метаболічним синдромом на предмет наявності аутоімунних процесів, спрямованих проти тканини щитоподібної залози і залежність цих змін від рівня лептину в сироватці крові. Встановлено, що у пацієнтів з високим рівнем лептинемії зростає титр антитиреоїдних антитіл. З метою корекції рівнів антитиреоїдних антитіл призначався препарат селеніту натрію на тлі стандартної терапії. Встановлено статистично значуще зниження експресії антитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидази в результаті лікування селенітом натрію в дозі 50 мкг через 1 місяць.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, лептин, антитиреоїдні антитіла, селен.

**SUMMARY**

**PECULIARITIES OF ANTITHYROID AUTOIMMUNITY  
INDICATORS IN PATIENTS WITH METABOLIC  
SYNDROME DEPENDING ON LEPTIN LEVEL IN  
BLOOD SERUM AND THEIR DYNAMICS AS A RESULT  
OF SODIUM SELENITE TREATMENT**

*Abramova N.O., Pashkovska N.V., Kurchenko A.I.*

Bukovynian state medical university

The study involved 46 patients with metabolic syndrome to identify the autoimmune processes directed against thyroid tissue and dependence of these changes on the level of leptin in the blood serum. It was established that in patients with high leptin level in serum antithyroid antibodies titer increases. In order to adjust the levels of antithyroid antibodies sodium selenite was prescribed against the background of standard therapy. Statistically significant reduction in thyroglobulin and thyroperoxidase antibodies expression resulting from treatment of sodium selenite at a dose of 50 mg after 1 month has been found.

**Key words:** metabolic syndrome, leptin, antithyroid antibodies, selenium.

УДК 616.523-036.12-097:577.115

**КЛИНИКО- ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С  
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИПЕПТИД ГАММА-D-ГЛУТАМИНИЛ-L-ТРИПТОФАНА У  
БОЛЬНЫХ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

*РУДЕНКО М.Ю.<sup>2</sup>, КУРЧЕНКО А.И.<sup>1</sup>, ДРИЯНСКАЯ В.В.<sup>3</sup>, ЛИТУС В.И.*

Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца, Киев, Украина<sup>1</sup>;

клиника ЕвроДон, Ростов-на-Дону, РФ<sup>2</sup>;

ГНУ «НПЦПКМ» ГУД, Киев, Украина<sup>3</sup>

Данные эпидемиологов и инфекционистов последних лет свидетельствуют, что вирусами простого герпеса (*Herpes virus simplex – HVS*) инфицировано до 80-90% населения, что осложняет как состояние таких людей, так и течение сопутствующих заболеваний, не в последнюю очередь благодаря нарушениям иммунитета [2, 3, 12]. В то же время, нормализация функций иммунной системы может существенно улучшить течение вирусных инфекций, в том числе персистирующей часто рецидивирующей герпесвирусной инфекции (ПЧРГВИ), и повысить эффективность терапии таких пациентов [1, 5, 7, 13].

При этом выявлена способность вируса герпеса подавлять способность лимфоцитов *in vitro* вырабатывать альфа интерферон при применении индукторов интерферона (ИФН), что ограничивает эффективность применение данного метода. Монотерапия индукторами синтеза ИФН может вызывать гипореактивность его клеток-продуцентов, также было выявлено, что

монотерапия ИФН- $\alpha$  может с течением времени угнетать нейтрофилы/фагоциты и систему интерфероногенеза [4, 11].

На фоне современных иммуноотропных препаратов привлекает внимание синтетический дипептид гамма-D-глутаминил-L-триптофан (препарат Бестим, РФ), после введения которого у мышей наблюдается стимуляция лимфопоэза, что проявляется увеличением доли c-kit - и Thy1 -клеток в костном мозге, изменением субпопуляционного состава и функциональной активности тимоцитов, влиянием на Т-хелперы 1-го типа [6, 8, 9]. На основании клинических испытаний этого препарата показано его влияние на активацию функций Т клеток, и фагоцитарного звена с усилением фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов и умеренное стимулирующее влияние на функциональную активность NK клеток [9].

Учитывая свойства этого препарата, представляет интерес изучение возможности использовать гамма-D-глутаминил-L-триптофан