

## ЦИТОКИНЫ КАК НЕГОРМОНАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОКРИНОПАТИЙ

Валикова О.В.<sup>1,2,3</sup>, Здор В.В.<sup>1,3</sup>, Сарычев В.А.<sup>1,4</sup>,  
Тихонов Я.Н.<sup>1</sup>, Борода А.В.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», г. Владивосток, Россия

<sup>3</sup> Клиника диабета и эндокринных заболеваний, г. Владивосток, Россия

<sup>4</sup> ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Владивосток, Россия

<sup>5</sup> ФГБУН «Национальный научный центр морской биологии имени А.В. Жирмунского» Дальневосточного отделения Российской академии наук, Россия

**Резюме.** Цитокины регулируют активность гормональной оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», воздействуют на щитовидную железу и яичники, но точная их роль в патогенезе эндокринных заболеваний до сих пор находится в процессе изучения. Изменение секреции цитокинов при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы и синдрома поликистозных яичников достаточно известно, но основные иммунологические предикторы тяжести течения эндокринопатий и маркеры для назначения таргетной иммунотерапии до сих пор не определены, что актуализирует поставленную нами цель исследования – изучение роли цитокинов во взаимосвязи с гормонами в патогенезе аутоиммунных и не аутоиммунных эндокринопатий – аутоиммунного тиреоидита (АИТ), болезни Грейвса (БГ), узлового и многоузлового зоба, синдрома поликистозных яичников (СПКЯ).

Обследованы 101 пациент с БГ и 105 пациентов с АИТ, 110 пациенток с СПКЯ; 51 пациент с узловым и многоузловым эутиреоидным зобом и 50 здоровых лиц; их средний возраст составил (34,5±2,9 лет). Проведение исследования одобрено Междисциплинарным этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ. Проводилось исследование методом ИФА тиреоидных и половых гормонов, ТТГ, аутоантител к ТПО, рецептору ТТГ, цитокинов в сыворотке крови, фолликулярной жидкости, в культуральной среде (первичная культура кумулюсных клеток) – метод клеточных культур, генетическое исследование методом ПЦР, ультрасонография, для морфологической верификации – инвертированный микроскоп СКХ41 (Olympus) с системой фазового контраста, камера AxioCam5 (Carl Zeiss) с программным обеспечением Zen 2, Blue Edition.

При СПКЯ наиболее существенно были повышены в сыворотке крови пациенток IL-6 и TNFα, было выявлено резкое снижение баланса IFNγ/IL-10 в сыворотке крови и культуре кумулюсных клеток при СПКЯ в сравнении с контролем. Доказано, что значимые изменения в содержании тиреоидных гормонов при БГ и ТТГ при АИТ влияют на гиперпродукцию про- и противовоспалительных цитокинов. Прямые или обратные сильные и умеренные связи обнаружены исходно между показателями цитокинов и тиреоидных гормонов при БГ и ТТГ при АИТ. В дальнейшем, по мере коррекции

### Адрес для переписки:

Валикова Ольга Владимировна  
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ  
690012, Россия, г. Владивосток,  
ул. Фастовская, 14, кв. 184.  
Тел.: 8 (902) 521-77-72.  
E-mail: renalex.99@mail.ru

### Address for correspondence:

Olga V. Valikova  
Pacific State Medical University  
14 Fastovskaya St, Apt 184  
Vladivostok  
690012 Russian Federation  
Phone: +7 (902) 521-77-72.  
E-mail: renalex.99@mail.ru

### Образец цитирования:

О.В. Валикова, В.В. Здор, В.А. Сарычев, Я.Н. Тихонов,  
А.В. Борода «Цитокины как негормональные  
регуляторы в патогенезе эндокринопатий»  
// Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26,  
№ 4. С. 507-514.  
doi: 10.46235/1028-7221-13959-CAN

© Валикова О.В. и соавт., 2023

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

O.V. Valikova, V.V. Zdor, V.A. Sarychev, Ya.N. Tikhonov,  
A.V. Boroda "Cytokines as non-hormonal regulators in  
the pathogenesis of endocrinopathies", Russian Journal  
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023,  
Vol. 26, no. 4, pp. 507-514.  
doi: 10.46235/1028-7221-13959-CAN

© Valikova O.V. et al., 2023

The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-13959-CAN

гормональных нарушений, данные связи ослабевали или вообще не фиксировались. У пациентов с узловым и многоузловым эутиреоидным зобом значимо высоким оказался только уровень  $IFN\gamma$ , который двукратно превышал значения контрольной группы.

Значимый дисбаланс в соотношении Th1/Th2-маркерных цитокинов и их гиперпродукция при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ позволил охарактеризовать систему клеточного реагирования при аутоиммунных тиреопатиях как высоко активную и прямо сопряженную с тиреоидной дисфункцией, выполняющую свою эффекторную функцию на фоне нарушенных иммунорегуляторных механизмов. Выявленные изменения в провоспалительных цитокинах при синдроме поликистозных яичников представляют новые иммунологические маркеры фертильности, что может явиться перспективной мишенью для патогенетической иммунотерапии.

*Ключевые слова:* цитокины, аутоиммунные тиреопатии, узловой эутиреоидный зоб, синдром поликистозных яичников, ожирение, патогенез

## CYTOKINES AS NON-HORMONAL REGULATORS IN THE PATHOGENESIS OF ENDOCRINOPATHIES

Valikova O.V.<sup>a, b, c</sup>, Zdor V.V.<sup>a, c</sup>, Sarychev V.A.<sup>a, d</sup>, Tikhonov Ya.N.<sup>a</sup>, Boroda A.V.<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

<sup>b</sup> Regional Clinical Hospital No. 2 Vladivostok, Russian Federation

<sup>c</sup> Clinics for Diabetes and Endocrine Diseases, Vladivostok, Russian Federation

<sup>d</sup> Clinical Hospital "RZhD-Medicine", Vladivostok, Russian Federation

<sup>e</sup> A. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far East Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

**Abstract.** Cytokines regulate the activity of hypothalamus – pituitary – adrenal hormonal axis, also affecting thyroid gland and ovaries. However, their exact role in pathogenesis of endocrine diseases is still under study. Altered cytokine secretion in autoimmune thyroid diseases and polycystic ovary syndrome is well known. Meanwhile, the main immunological predictors of severe prognosis in endocrinopathies and biomarkers for administration of targeted immunotherapy have not yet been determined. Therefore, our objective was to study the relationships between the cytokines and hormones in pathogenesis of autoimmune and non-autoimmune endocrinopathies, i.e., autoimmune thyroiditis (AIT), Graves' disease (GD), nodular and multinodular goiter, polycystic ovary syndrome (PCOS).

101 patients with GD and 105 patients with AIT, 110 patients with PCOS were examined; 51 patients with nodular and multinodular euthyroid goiter and 50 healthy individuals; their average age was  $34.5 \pm 2.9$  years old. The study was approved by the Interdisciplinary Ethics Committee of the Pacific State Medical University. Clinical examination included ultrasonography. ELISA technique was applied for determination of thyroid and sex hormones, TSH, autoantibodies to TPO, TSH receptor, cytokines in blood serum, in follicular fluid samples, cell culture media (primary cultures of cumulus cells). Genetic studies were carried out with PCR. Morphological verification was performed by inverted microscopy CKX41 (Olympus) with a phase contrast system, camera AxioCam5 (Carl Zeiss) with software Zen 2, Blue Edition.

IL-6 and  $TNF\alpha$  in the blood serum of patients with PCOS were most significantly increased, Sharply decreased  $IFN\gamma/IL-10$  ratio in blood serum and cumulus cell culture was found in PCOS when compared with controls. Significant changes in the content of thyroid hormones in GD and TSH in AIT have been proven to affect the hyperproduction of pro- and anti-inflammatory cytokines. Before treatment, the direct or reverse correlations were found between the levels of cytokines and thyroid hormones in GD, and TSH in AIT. Subsequently, upon correction of hormonal disorders, these associations became weaker, or faded away. In patients with nodular and multinodular euthyroid goiter, only the  $IFN\gamma$  level was significantly increased, being twice as high as in the control group.

A significant imbalance in the ratio of Th1/Th2 marker cytokines and their hyperproduction in autoimmune thyroid diseases made it possible to characterize the cellular response system in autoimmune thyroid disorders as highly active and directly associated with thyroid dysfunction, performing its effector function under the impaired immunoregulation. The revealed changes in pro-inflammatory cytokines in polycystic ovary syndrome represent new immunological markers of fertility, which may be a promising target for pathogenetic immunotherapy.

*Keywords:* cytokines, autoimmune thyroid disease, Grave's disease, nodular euthyroid goiter, polycystic ovary syndrome, obesity, pathogenesis

## Введение

Цитокины регулируют активность гормональной оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», воздействуя на гипоталамус, усиливают синтез либеринов, повышает выработку гормонов гипофиза, в том числе и тиреотропина (ТТГ) [8]. ТТГ, в свою очередь, влияет непосредственно на тироциты щитовидной железы и иммуноциты, так как рецепторы к нему имеются практически на всех клетках иммунной системы. Отношения между гипоталамо-гипофизарно-щитовидной осью и ожирением также сложны и включают различные гормонально-цитокиновые взаимодействия [12].

О взаимосвязи иммунных и эндокринных нарушений при патологии щитовидной железы (ЩЖ), ожирении и других эндокринопатиях свидетельствуют данные о том, что избыток цитокинов и гормонов жировой ткани может инициировать липотоксичность и воспалительный процесс в ЩЖ и других железах внутренней секреции, а лептин играет роль в канцерогенезе ЩЖ, стимулируя рост и инвазию опухолевых клеток [14], изменение секреции адипокинов и цитокинов при абдоминальном ожирении значимо влияет на функцию ЩЖ [1, 12]. Гормоны щитовидной железы (ТГ) и ТТГ, в свою очередь, влияют на массу и функцию жировой ткани в организме человека [5, 12]. В адипоцитах, экспрессирующих рецептор ТТГ, тиреотропин стимулирует секрецию не только лептина, но и IL-6, TNF $\alpha$ , моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), что может играть негативную роль при синдроме поликистозных яичников в сочетании с тиреоидной патологией и ожирением [7, 14]. Более того, исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что высвобождение IL-6 из дифференцированных адипоцитов активируется ТТГ, а значительно повышенные концентрации IL-6, CRP, MCP-1 были обнаружены у субъектов с субклиническим гипотиреозом, более высокие концентрации ТТГ и IL-6 были зафиксированы при метаболическом синдроме [8, 9, 11].

Значение хронического латентного асептического воспаления при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) неоднократно обсуждалось в основе морфофункциональных нарушений фертильности при данной эндокринопатии [4, 7, 10]. Висцеральное ожирение, сопровождающее СПКЯ в 38-88% случаев [7, 10], и избыток андрогенов стимулируют интенсивную дифференцировку преадипоцитов в адипоциты, способствуя дальнейшему прогрессированию ожирения [3, 4]. В исследовании 2021 года при СПКЯ была выявлена прямая связь между повышенным уровнем CRP, IL-18, TNF $\alpha$ , IL-6 и ферритином [4]. В научных трудах, посвященных изучению роли IL-6 как промотора CRP в печени, опубликованные

результаты остаются неоднозначными, часть авторов приходит к выводам о незначительном значении IL-6 в патогенезе СПКЯ [4, 7]. Однако на животных моделях СПКЯ выявлено резкое увеличение уровней IL-6 и IL-1 $\beta$  в крови животных на фоне гиперандрогении, запускающее каскад реакций, приводящих к пироптозной гибели гранулезных клеток яичника, фолликулярной дисфункции и фиброзу интерстициальных клеток яичника [13], что весьма актуализирует изучение системной продукции цитокинов при СПКЯ.

**Целью работы** явилось изучение роли цитокинов во взаимосвязи с гормонами в патогенезе аутоиммунных и неаутоиммунных эндокринопатий – аутоиммунного тиреоидита, болезни Грейвса, узлового и многоузлового зоба, синдрома поликистозных яичников.

## Материалы и методы

Исследование проводилось с 2019 по 2023 гг. на базе Приморской краевой клинической больницы № 1 и № 2; клиник г. Владивостока. Всего обследовано: 101 пациент с болезнью Грейвса и 105 пациентов с АИТ, 110 пациенток с СПКЯ; 51 пациент с узловым и многоузловым эутиреоидным зобом; 50 здоровых лиц составили контрольную группу; средний возраст составил (34,5 $\pm$ 2,9 года). Все участники исследования были сопоставимы по возрасту, полу, без острых и хронических заболеваний, не курящие, не употребляющие каких-либо лекарственных препараты и алкоголь, не беременные, не имели сахарного диабета и другой хронической патологии. Все пациенты и здоровые лица дали письменное согласие на участие в исследовании, которое выполнялось с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Министерства РФ от 19.06.2003 г. № 266. Проведение исследования одобрено Междисциплинарным этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 4, 2019 г. и № 9, 2022 г.). Принцип формирования групп – параллельный, открытый, стратифицированный.

У пациентов с БГ и АИТ, узловыми образованиями ЩЖ исследовали тиреоидные гормоны, ТТГ, антитела к рецептору ТТГ и антитела к тиреопероксидазе, кальцитонин. Пациентки с СПКЯ были разделены на 2 группы: I – женщины с ожирением (ИМТ 30,75 $\pm$ 0,18 кг/м<sup>2</sup>), II – с СПКЯ и нормальным ИМТ 23,2 $\pm$ 0,3 кг/м<sup>2</sup>, всем исследовали половые и гонадотропные гормоны, ТТГ. Всем пациентам исследовали цитокины в сыворотке крови и при СПКЯ, изучали содержание цитокинов в фолликулярной жидкости

(ФЖ) и культуральной среде – методом ИФА с иммунохемилюминисцентной и электрохемилюминисцентной детекцией. Генетическое исследование проводилось методом ПЦР лаборатория BGG, ультрасонография ШЖ и трансвагинальное исследование органов малого таза на аппарате LOGIQ S8 датчиком 10 МГц. Метод клеточных культур с ежедневным наблюдением за клетками при помощи инвертированного микроскопа СКХ41 (Olympus, Япония), оснащенного системой фазового контраста. Съемку проводили камерой AxioCam5 (Carl Zeiss, Германия) с помощью лицензионного программного обеспечения Zen 2, Blue Edition (Carl Zeiss).

## Результаты и обсуждение

Показатели содержания в крови ЛГ, прогестерона, андростендиона и IL-6, IL-10, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , маркеры ожирения (ИМТ, ОТ) при СПКЯ представлены в таблице 1. Была выявлена умеренной силы прямая связь между степенью ожирения (ИМТ), наличием висцерального жира (ОТ) и содержанием IL-6 в крови ( $r_{\text{имт}} = 0,6$ ;  $r_{\text{от}} = 0,5$ ;  $p < 0,05$ ) и зафиксирована положительная умеренной силы корреляция между ИМТ и содержанием TNF $\alpha$  в крови ( $r < 0,5$ ;  $p < 0,05$ ) при СПКЯ с ожирением. Наиболее значимым из провоспалительных цитокинов при СПКЯ в нашем исследовании получился IL-6 и TNF $\alpha$  (табл. 1, 2). Кроме того, зафиксирована прямая умеренной силы связь между показателем ЛГ и IL-6 ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,05$ ) при СПКЯ с абдоминальным ожирением, что, на наш взгляд, связано с прогрессированием асептического воспаления яичников и во многом объясняет дисбаланс в синтезе эстрогенов и прогестина [7]. Были выявлены и другие корреляции, подтверждающие связь СПКЯ и латентного воспаления, прогрессирующие на фоне ожирения [7, 10].

Проведение экспериментальной части исследования на культуре кумулюсных клеток (КК) яичника было необходимо для исключения воздействия коморбидности гинекологических заболеваний с СПКЯ. IL-6 в фолликулярной жидкости при СПКЯ значительно превышал ( $16,6 \pm 0,4$  нг/мл, против  $6,61 \pm 0,3$  нг/мл;  $p < 0,05$ ) показатель здоровых лиц, что также дополнительно свидетельствует об органном инфламационном его генезе. В культуральной среде КК боль-

ше

**ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТОЧНОГО УРОВНЯ ГОРМОНОВ, ЦИТОКИНОВ, МАРКЕРОВ ОЖИРЕНИЯ ПРИ СПКЯ И ГРУППЫ КОНТРОЛЯ**

TABLE 1. INDICATORS OF SERUM LEVELS OF HORMONES, CYTOKINES, MARKERS OF OBESITY IN PCOS AND CONTROL GROUPS

Наименование показателя Name of the indicator	I группа Group I n = 60	II группа Group II n = 50	Контрольная группа Control group n = 50	Значение p Value p
<b>ИМТ (кг/м<sup>2</sup>)</b> BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30,75 $\pm$ 0,18	23,2 $\pm$ 0,3	22,9 $\pm$ 0,2	$p_I < 0,05$ ; $p_{II} < 0,05$
<b>ОТ (см)</b> WC (cm)	102,8 $\pm$ 0,7	86,7 $\pm$ 0,4	78,6 $\pm$ 0,5	$p_I < 0,05$ ; $p_{II} < 0,05$
<b>Прогестерон (нг/мл)</b> Progesterone (ng/mL)	6,34 $\pm$ 0,34	6,20 $\pm$ 1,01	25,6 $\pm$ 2,3	$p_I = 0,05$ ; $p_{II} > 0,05$
<b>Андростендион (нг/мл)</b> Androstenedione (ng/mL)	6,16 $\pm$ 0,21	6,51 $\pm$ 0,16	2,20 $\pm$ 0,12	$p_I > 0,05$ ; $p_{II} < 0,05$
<b>ЛГ (мМЕ/л)</b> LH (mIU/L)	17,41 $\pm$ 0,81	18,04 $\pm$ 0,74	4,75 $\pm$ 0,20	$p_I = 0,05$ ; $p_{II} < 0,05$
<b>IL-6 (нг/мл)</b> IL-6 (ng/mL)	11,10 $\pm$ 0,29	8,65 $\pm$ 0,31	0,93 $\pm$ 0,13	$p_I < 0,05$ ; $p_{II} < 0,05$
<b>IFN<math>\gamma</math> (нг/мл)</b> IFN $\gamma$ (ng/mL)	2,26 $\pm$ 0,11	1,71 $\pm$ 0,09	3,70 $\pm$ 0,19	$p_I < 0,05$ ; $p_{II} > 0,05$
<b>TNF<math>\alpha</math> (нг/мл)</b> TNF $\alpha$ (ng/mL)	6,00 $\pm$ 0,29	3,22 $\pm$ 0,21	2,55 $\pm$ 0,13	$p_I < 0,05$ ; $p_{II} < 0,05$
<b>IL-10 (нг/мл)</b> IL-10 (ng/mL)	10,00 $\pm$ 0,27	8,12 $\pm$ 0,22	4,41 $\pm$ 0,18	$p_I < 0,05$ ; $p_{II} < 0,05$

Примечание.  $p_I, p_{II}$  – статистическая значимость различий ( $p < 0,05$  по t-критерию Стьюдента) между показателями у женщин при СПКЯ и у здоровых лиц.

Note.  $p_I, p_{II}$ , statistical significance of differences ( $p < 0.05$  according to Student's t-test) between indicators in women with PCOS and in healthy individuals.

ных СПКЯ исходно также зафиксирован значимо высокий уровень IL-6 ( $20,4 \pm 0,52$  нг/мл против  $6,34 \pm 0,3$  нг/мл в контроле;  $p < 0,05$ ), который на 7-е сутки увеличился (до  $45,6 \pm 0,423$  нг/мл), но стал достоверно ниже, чем в культуре здоровых КК ( $187,53 \pm 0,65$  нг/мл;  $p < 0,05$ ), в которой исходно было достоверно меньше цитокина, что говорит об активационном истощении клеток кумулюса яичников при СПКЯ.

При СПКЯ в крови выявлено резкое снижение баланса  $IFN\gamma/IL-10$  до 0,226 против 1,2 у здоровых женщин. Такой же феномен выявлялся в культуре кумулюсных клеток пациенток с СПКЯ, там зафиксировано значимое снижение баланса  $IFN\gamma/IL-10$  до 0,27 против 2,38 у здоровых клеток, что достоверно свидетельствует о дисфункции иммунной системы при СПКЯ и сниженном ее противовоспалительном резерве.

У здоровых женщин в 100% случаев возникла беременность после ЭКО, а у пациенток с СПКЯ в 40% случаев при уровне IL-6  $\geq 15,0$  нг/мл в ФЖ – беременность не наступила, у 20% пациенток при IL-6  $\geq 12,0$  нг/мл в ФЖ – беременность прервалась на малых сроках, при IL-6 менее 8,0 нг/мл беременность завершилась родами у всех женщин (40% пациенток с СПКЯ), что, конечно, характеризует цитокин как один из важнейших иммунологических маркеров фертильности при СПКЯ.

Выявлено, кроме того, превалирование гетерозиготного носительства C/G rs1800795 в обеих группах с СПКЯ (табл. 2); в сочетании с ожирением наличие гена ухудшает течение заболевания, способствуя гиперпродукции IL-6 [2, 3]. Гомозиготное патологическое носительство G/G rs1800795 встречается чаще у пациенток с СПКЯ, чем в контроле ( $p < 0,05$ ). Гомозиготное носительство C/C rs1800795 является протективным [2, 3] и достаточно веско аргументирует за включение указанных генетических маркеров при подготовке пациенток с СПКЯ к проведению ЭКО, а при повторных и ранее неудачных попытках ЭКО рекомендуем исследовать их как важные

прогностические предикторы фертильности и, в дальнейшем, для решения вопроса о применении таргетной иммунотерапии СПКЯ.

В нашем исследовании было также доказано, что значимые изменения в содержании тиреоидных гормонов при БГ и ТТГ при АИТ влияют на гиперпродукцию про- и противовоспалительных цитокинов (табл. 3). Прямые или обратные сильные и умеренные связи обнаружены между показателями цитокинов и гормонов в период активной гиперпродукции ТГ при болезни Грейвса (БГ) и ТТГ при аутоиммунном гипотиреозе (АИТ). В дальнейшем, по мере коррекции гормональных нарушений, данные связи ослабевали или вообще не фиксировались, что указывает с одной стороны на значимое участие избыточной активации иммунной системы при аутоиммунной патологии ЩЖ (рис. 1), но с другой стороны, на первичное приоритетное нарушение в синтезе ТГ или ТТГ. Динамическое развитие аутоиммунного заболевания во многом, как известно, зависит от генетически обусловленных механизмов иммунорегуляции активационных процессов [1, 9].

Как при БГ, так и при гипотиреозе на фоне АИТ были значимо повышены цитокины: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-17,  $IFN\gamma$  и  $TNF\alpha$  (табл. 3). Кардинальные отличия между двумя аутоиммунными тиреопатиями, как известно, наблюдаются в уровне ТТГ и тиреоидных гормонов. Концентрации IL-6 и IL-17 в сыворотке крови прямо коррелировали ( $r = 0,75$ ;  $p < 0,05$ ) с клиническим исходом БГ. Кроме того, при БГ была обнаружена прямая умеренной силы связь между объемом ЩЖ по данным ультразвукографии и системным уровнем  $IFN\gamma$  ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,029$ ) и IL-1 $\alpha$  была также умеренная прямая связь ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ), что может дополнительно указывать на гиперпродукцию цитокинов непосредственно активированными тиреоцитами (табл. 3) [15]. Такие данные существуют, но на сегодняшний день они не имеют четкой интерпретации и практического применения в плане патогенетической иммунотерапии тиреотоксикоза.

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL-6 rs1800795 У ПАЦИЕНТОК С СПКЯ И ГРУППОЙ КОНТРОЛЯ

TABLE 2. INDICATORS OF IL-6 GENE POLYMORPHISM rs1800795 IN PATIENTS WITH PCOS AND THE CONTROL GROUP

IL-6 rs1800795	I группа Group I n = 60	II группа Group II n = 50	Контрольная группа Control group n = 50	Значение p Value p
G/G	15 (25%)	12 (24%)	11 (22%)	$p_I < 0,05$ ; $p_{II} < 0,05$
C/G	35 (58%)	24 (48%)	20 (40%)	$p_I < 0,05$ ; $p_{II} < 0,05$
C/C	10 (17%)	14 (28%)	19 (38%)	$p_I > 0,05$ ; $p_{II} < 0,05$

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

IL-1 $\beta$  совместно с IL-6 участвуют в дифференцировке Treg в Th17-клетки. При АИТ баланс Treg/Th17-маркерных цитокинов был достоверно нарушен, что позволяет рекомендовать исследовать IL-1 $\beta$  в комплексе с ТГ, цитокинами (TNF $\alpha$ , IL-6) и тиреоидными аутоантителами для идентификации популяции активированных иммунцитов на каждой стадии аутоиммунного воспаления. Содержание IL-6 у пациентов с АИТ и БГ в 10-8 раз превышало значения контроля и коррелировало с тяжестью течения тиреопатий. При БГ и АИТ абсолютные показатели цитокина и его удельный вес практически не отличались, что делает цитокин универсальным маркером при эндокринопатиях, учитывая данные нашего исследования при СПКЯ.

Пациенты с узловым и многоузловым эутиреоидным зобом, верифицированные с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии как доброкачественный процесс, согласно классификации Bethesda II категория являлись группой сравнения, они имели нормальные показатели ТТГ, ТГ, кальцитонина, не отличавшиеся от контроля ( $p > 0,05$ ). Значимо высоким оказался у этой когорты эутиреоидных пациентов только уровень IFN $\gamma$ , который двукратно превышал значения контрольной группы ( $27,25 \pm 2,86$  против  $12,35 \pm 0,88$  пг/мл,  $p < 0,01$ ), но был значимо ниже показателей в группах с аутоиммунным тиреотоксикозом и гипотиреозом ( $p < 0,01$ ; табл. 3). Показатели IL-10, TNF $\alpha$ , IL-17 в сыворотке крови при

эутиреоидной патологии ЩЖ были сравнимы с группой контроля, в отличие от содержания данных цитокинов при аутоиммунных тиреопатиях (табл. 3).

Доля TNF $\alpha$  при АИТ превышала контрольные значения в 2,7 раза.

При АИТ зафиксирован значимый дисбаланс в соотношении IFN $\gamma$ /IL-10 – индекс возрастал в полтора раза (1,9 против 1,2) по сравнению с группой контроля; и отличался от БГ, где показатель, наоборот, незначительно снижался до 1,04 (рис. 1). В группе сравнения (узловые тиреопатии) зафиксировано повышение соотношения IFN $\gamma$ /IL-10 до 1,4; но не настолько значимое, как при АИТ. Учитывая, что IFN $\gamma$  обладает противовирусными, иммунорегуляторными и противоопухолевыми свойствами, влияет на транскрипцию около 30 генов, вызывая различные клеточные реакции, его повышение в крови при узловых эутиреоидных тиреопатиях в абсолютных значениях и долевым соотношении цитокинов, сравнимом с аутоиммунными тиреопатиями, позволяет сделать предположение о ведущей роли IFN $\gamma$  развитии и прогрессировании патологии щитовидной железы.

Кроме того, установленный дисбаланс в продукции ключевых иммунорегуляторных цитокинов может являться перспективной мишенью для лечения и рационального дизайна терапии в случаях осложненного тиреотоксикоза или гипотиреоза, когда необходимо применять большие

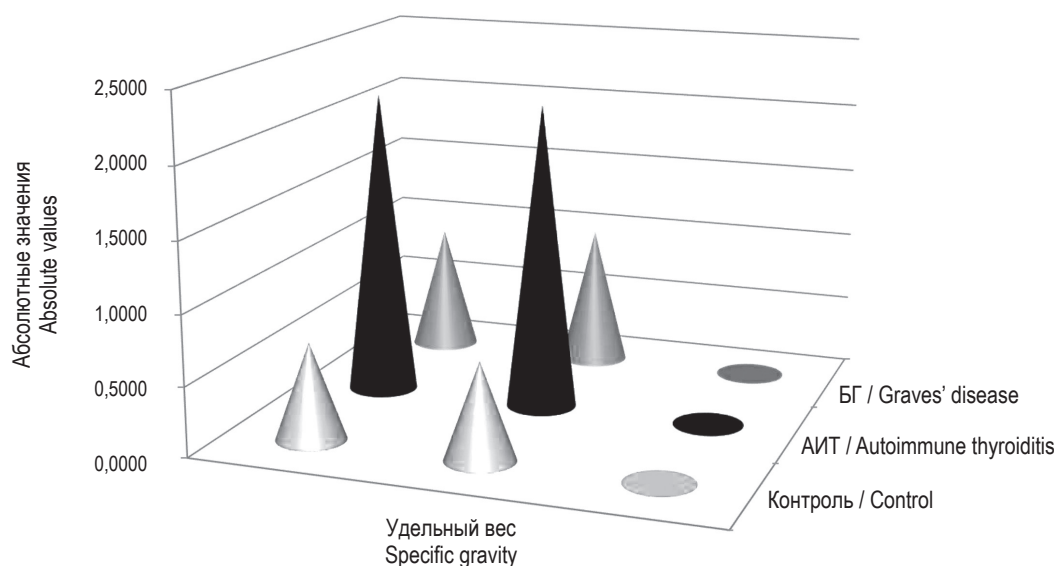
**ТАБЛИЦА 3. КОНЦЕНТРАЦИЯ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И ПРИ АУТОИММУННЫХ ТИРЕОПАТИЯХ ДО КОРРЕКЦИИ ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ, М $\pm$ м**

TABLE 3. CONCENTRATION OF SERUM CYTOKINES IN HEALTHY INDIVIDUALS AND IN AUTOIMMUNE THYROID DISORDERS BEFORE CORRECTION OF THYROID DYSFUNCTION, M $\pm$ m

Наименование показателя, пг/мл Name of the indicator, pg/mL	Контингент Contingent		
	Контрольная группа Control group n = 50	Пациенты с БГ Patients with GD n = 101	Пациенты с АИТ Patients with AITD n = 105
IL-1 $\alpha$	1,61 $\pm$ 0,05	21,18 $\pm$ 4,26**	27,58 $\pm$ 6,99**
IL-1 $\beta$	1,37 $\pm$ 0,18	5,12 $\pm$ 1,50**	3,21 $\pm$ 0,29*
IL-6	0,93 $\pm$ 0,13	8,59 $\pm$ 2,70**	10,17 $\pm$ 2,37**
IL-10	10,39 $\pm$ 0,30	69,15 $\pm$ 7,31*** #	39,14 $\pm$ 9,72*
IFN $\gamma$	12,35 $\pm$ 0,88	72,39 $\pm$ 6,58**	74,74 $\pm$ 23,20**
TNF $\alpha$	5,30 $\pm$ 1,29	23,79 $\pm$ 4,71**	42,49 $\pm$ 10,27** #
IL-17	10,13 $\pm$ 2,19	35,73 $\pm$ 5,17**	24,92 $\pm$ 2,65**

Примечание. \* – статистическая значимость различий ( $p < 0,05$  по t-критерию Стьюдента) между показателями при АИТЩЖ и у здоровых лиц; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  по t-критерию Стьюдента; # – ( $p < 0,05$  по t-критерию Стьюдента) статистическая значимость различий в показателях цитокинов у пациентов с БГ и при АИТ.

Note. \*, statistical significance of differences ( $p < 0.05$  according to Student's t-test) between indicators in AITD and in healthy individuals; \*\*,  $p < 0.01$ ; \*\*\*,  $p < 0.001$  according to Student's t-test; #, ( $p < 0.05$  according to Student's t-test) statistical significance of differences in cytokine levels in patients with GD and AITD.



**Рисунок 1. Соотношение Th1/Th2-маркерных цитокинов в норме и при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ (аутоиммунный тиреодит, болезнь Грейвса)**

Figure 1. Ratio of Th1/Th2 marker cytokines in normal conditions and in autoimmune diseases of the thyroid gland (autoimmune thyroiditis, Graves' disease)

дозы тиамазола, глюкокортикостероидных или тиреоидных гормональных препаратов.

## Заключение

Выявленное нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов при СПКЯ в сочетании с ожирением и наличием гена C/G rs1800795 резко ухудшает течение заболевания, способствуя гиперпродукции IL-6. Полиморфизм гена IL-6 C/G rs1800795 на фоне ожирения позволяет рекомендовать оба маркера для исследования у женщин с неудачными попытками ЭКО, как важный предиктор фертильности и возможная перспектива в применении таргетной иммунотерапии СПКЯ.

Значимое увеличение и существенный дисбаланс в соотношении Th1/Th2-маркерных цитокинов при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ

позволил охарактеризовать систему клеточного реагирования при аутоиммунных тиреопатиях как высоко активную и прямо сопряженную с тиреоидной дисфункцией, выполняющую свою эффекторную функцию на фоне нарушенных иммунорегуляторных механизмов. Учитывая, что в «цитокиновой сети» действует принцип избыточности, а взаимодействие и взаимосвязь цитокинов и гормонов проявляется как на уровне их синтеза, так и при реализации ими своих функций, можно утверждать об определяющем, многофакторном и разнонаправленном влиянии цитокинов на течение патологического процесса при аутоиммунных тиреопатиях и синдроме поликистозных яичников. Учитывая наши данные, цитокины и их рецепторы могут служить перспективной мишенью для таргетной иммунотерапии при изученных эндокринопатиях.

## Список литературы / References

1. Antunes T.T., Gagnon A., Bell A., Sorisky A. Thyroid-stimulating hormone stimulates interleukin-6 release from 3T3-L1 adipocytes through a cAMP-protein kinase A pathway. *Obes. Res.*, 2005, Vol. 13, no. 12, pp. 2066-2071.
2. Chen L., Zhang Z., Huang J., Jin M. Association between rs1800795 polymorphism in the interleukin-6 gene and the risk of polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018, Vol. 97, no. 29, e11558. doi: 10.1097/MD.00000000000011558.
3. de Alencar J.B., Alves H.V., Elpidio L.N., Visentainer J.E., Sell A.M. Polymorphisms of cytokine genes and polycystic ovary syndrome: a review. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2016, Vol. 14, no. 10, pp. 468-474.
4. Escobar-Morreale H.F., Carmina E., Dewailly D., Gambineri A., Kelestimur F., Moghetti P., Pugeat M., Qiao J., Wijeyaratne C.N., Witchel S.F., Norman R.J. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Hum. Reprod. Update*, 2012, Vol. 18, no. 2, pp. 146-170.
5. Jiang D., Ma S., Jing F., Xu C., Yan F., Wang A., Zhao J. Thyroid-stimulating hormone inhibits adipose triglyceride lipase in 3T3-L1 adipocytes through the PKA pathway. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 1, e0116439. doi: 10.1371/journal.pone.0116439.

6. Ma S., Jing F., Xu C., Zhou L., Song Y., Yu C., Jiang D., Gao L., Li Y., Guan Q., Zhao J. Thyrotropin and obesity: increased adipose triglyceride content through glycerol-3-phosphate acyltransferase 3. *Sci. Rep.*, 2015, Vol. 5, 7633. doi: 10.1038/srep07633.
7. Maiorino M.I., Bellastella G., Giugliano D., Esposito K. From inflammation to sexual dysfunctions: a journey through diabetes, obesity, and metabolic syndrome. *J. Endocrinol. Invest.*, 2018, Vol. 41, no. 11, pp. 1249-1258.
8. Mariotti S., Beck-Peccoz P. Physiology of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. 2021 Apr 20. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R., Boyce A., Chrousos G., Corpas E., de Herder W.W., Dhatariya K., Dungan K., Hofland J., Kalra S., Kaltsas G., Kapoor N., Koch C., Kopp P., Korbonits M., Kovacs C.S., Kuohung W., Laferrère B., Levy M., McGee E.A., McLachlan R., New M., Purnell J., Sahay R., Shah A.S., Singer F., Sperling M.A., Stratakis C.A., Trencé D.L., Wilson D.P., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. ID: NBK278958.
9. Mueller S., Kleinau G., Szkudlinski M.W., Jaeschke H., Krause G., Paschke R. The superagonistic activity of bovine thyroid-stimulating hormone (TSH) and the human TR1401 TSH analog is determined by specific amino acids in the hinge region of the human TSH receptor. *J. Biol. Chem.*, 2009, Vol. 284, no. 24, pp. 16317-16324.
10. Rudnicka E., Suchta K., Grymowicz M., Calik-Ksepka A., Smolarczyk K., Duszewska A.M., Smolarczyk R., Meczekalski B. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 7, 3789. doi: 10.3390/ijms22073789.
11. Siemińska L., Wojciechowska C., Walczak K., Borowski A., Marek B., Nowak M., Kajdaniuk D., Foltyn W., Kos-Kudła B. Associations between metabolic syndrome, serum thyrotropin, and thyroid antibodies status in postmenopausal women, and the role of interleukin-6. *Endokrynol. Pol.*, 2015, Vol. 66, no. 5, pp. 394-403.
12. Walczak K., Sieminska L. Obesity and thyroid axis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, Vol. 18, no. 18, 9434. doi: 10.3390/ijerph18189434.
13. Wang D., Weng Y., Zhang Y., Wang R., Wang T., Zhou J., Shen S., Wang H., Wang Y. Exposure to hyperandrogen drives ovarian dysfunction and fibrosis by activating the NLRP3 inflammasome in mice. *Sci. Total Environ.*, 2020, Vol. 745, 141049. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.141049.
14. Yang C., He Z., Zhang Q., Lu M., Zhao J., Chen W., Gao L. TSH activates macrophage inflammation by G13- and G15-dependent Pathways. *Endocrinology*, 2021, Vol. 162, no. 8, bqab077. doi: 10.1210/endo/bqab077.
15. Zdor V.V., Geltser B.I., Eliseikina M.G., Markelova E.V., Tikhonov Y.N., Plekhova N.G., Karaulov A.V. Roles of thyroid hormones, mast cells, and inflammatory mediators in the initiation and progression of autoimmune thyroid diseases. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2020, Vol. 181, no. 9, pp. 715-726.

**Авторы:**

**Валикова О.В.** — младший научный сотрудник ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач-эндокринолог ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; врач-эндокринолог Клиники диабета и эндокринных заболеваний, г. Владивосток, Россия

**Здор В.В.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач-эндокринолог, Клиника диабета и эндокринных заболеваний, г. Владивосток, Россия

**Сарычев В.А.** — аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач-хирург, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Владивосток, Россия

**Тихонов Я.Н.** — старший преподаватель кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Борода А.В.** — к.б.н., старший научный сотрудник, заместитель директора по научной работе ФГБУН «Национальный научный центр морской биологии имени А.В. Жирмунского» Дальневосточного отделения Российской академии наук, Россия

**Authors:**

**Valikova O.V.**, Junior Research Associate, Pacific State Medical University; Clinical Endocrinologist, Regional Clinical Hospital No. 2; Clinical Endocrinologist, Clinics for Diabetes and Endocrine Diseases, Vladivostok, Russian Federation

**Zdor V.V.**, PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Central Research Laboratory, Pacific State Medical University; Clinical Endocrinologist, Clinics for Diabetes and Endocrine Diseases, Vladivostok, Russian Federation

**Sarychev V.A.**, Postgraduate Student, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University; Surgeon, Clinical Hospital "RZHD-Medicine", Vladivostok, Russian Federation

**Tikhonov Ya.N.**, Senior Lecturer, Department of Pathological Anatomy, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Boroda A.V.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Deputy Director for Research, A. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far East Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation