

ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

©Н. В. Пасечко, В. М. Кульчінська

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Останніми роками в Україні та інших країнах світу спостерігається збільшення частоти тиреопатій автоімунного генезу. Патологічне розуміння особливостей автоімунних порушень при автоімунному тиреоїдиті дасть змогу обґрунтувати необхідність призначення тих чи інших препаратів.

Мета – визначити рівень ФНПа, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17, ІЛ-23 у пацієнтів із автоімунним тиреоїдитом, а також встановити взаємозв'язок між рівнем інтерлейкінів та функцією щитоподібної залози при автоімунному тиреоїдиті.

Матеріал і методи. Нами обстежено 98 пацієток віком 18–43 роки із автоімунним тиреоїдитом та 30 жінок контрольної групи. Функціональний стан щитоподібної залози досліджували за допомогою визначення рівнів тиреотропного гормону, тироксину вільного, трийодтироніну вільного у сироватці крові, визначали рівень антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну. Стан системного та місцевого запального процесу оцінювали за параметрами ФНП-α, ІЛ-6, та ІЛ-10, ІЛ-17, ІЛ-23.

Результати та висновки. У всіх хворих з автоімунним тиреоїдитом було виявлено зміни у цитокіновому статусі, при цьому були деякі відмінності цитокінового статусу залежно від клінічного варіанта автоімунного захворювання щитоподібної залози. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ФНП-α та рівнем АТПО ($r=0,62$, $p<0,05$), між рівнем ІЛ-6 та рівнем АТПО ($r=0,44$, $p<0,05$), рівнем ІЛ-10 та АТПО ($r=0,36$, $p<0,05$), рівнем ІЛ-17 та рівнем АТПО ($r=0,42$, $p<0,05$), рівнем ІЛ-23 та рівнем АТПО ($r=0,42$, $p<0,05$). Досліджено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ФНП-α та рівнем ТТГ ($r=0,58$, $p<0,05$), між рівнем ІЛ-6 та рівнем ТТГ ($r=0,41$, $p<0,05$), рівнем ІЛ-10 та ТТГ ($r=0,32$, $p<0,05$), рівнем ІЛ-17 та рівнем ТТГ ($r=0,37$, $p<0,05$), рівнем ІЛ-23 та рівнем ТТГ ($r=0,39$, $p<0,05$).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: автоімунний тиреоїдит; цитокіновий статус; жінки.

Вступ. Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) на сьогодні займають перше місце серед усієї ендокринної патології і залишаються однією з найскладніших проблем [1].

Останніми роками в Україні та інших країнах світу спостерігається підвищення частоти тиреопатій автоімунного генезу, серед яких переважають гіпофункціональні стани [2]. Причини вбачають у погіршенні екологічної ситуації, зростанні стресових ситуацій соціогенної природи, кращій діагностиці захворювань [3].

Серед осіб працездатного віку автоімунний тиреоїдит у 4–8 разів частіше спостерігається в жінок, ніж у чоловіків, а також відмічається тенденція до зростання захворюваності в молодших вікових групах [3].

Останніми роками активно вивчаються механізми впливу імунної системи на функціональний стан ЩЗ [4]. Установлено, що ураження тиреоцитів при автоімунному тиреоїдиті відбувається внаслідок впливу комплементфіксуєчих антитіл до тиреопероксидази. Крім цього, патологічні процеси, які відбуваються за умов АІТ у ЩЗ, не є органоспецифічними. Вони, окрім ЩЗ, одночасно спричиняють метаболічні, морфологічні і функціональні зміни в інших органах і системах організму [5]. Патологічне розуміння особливостей автоімунних порушень при АІТ дасть змогу обґрунтувати необхідність призначення тих чи інших препаратів.

Мета – визначити рівень ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17, ІЛ-23 у пацієнтів із автоімунним тиреоїдитом, а також встановити взаємозв'язок між рівнем інтерлейкінів та функцією щитоподібної залози при автоімунному тиреоїдиті.

Матеріал і методи дослідження. Нами обстежено 98 пацієток віком 18–43 роки із автоімунним тиреоїдитом та 30 жінок контрольної групи. З дослідження виключали пацієток із супутніми хронічними соматичними захворювання з тяжким чи прогресуючим перебігом.

Включеним у дослідження пацієнткам проводили клінічне, антропометричне та біохімічне обстеження. Вимірювали зріст (см), масу тіла (кг), індекс маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$). Функціональний стан щитоподібної залози досліджували за допомогою визначення рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину вільного (Т4в), трийодтироніну вільного (Т3в) у сироватці крові за допомогою електрохемілюмінесцентного методу на автоматичному аналізаторі Roche «Cobas-411» із використанням реактивів компанії Roshe Diagnostics (Germany). Рівень антитіл до тиреопероксидази (АТПО) та антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) визначали за допомогою набору Orgentec GmbH (Germany). Діагноз автоімунного тиреоїдиту встановлювали на основі підвищеного рівня ТТГ, збільшеного принаймні вдвічі титру антитіл до ТПО і даних ультразвукової діагностики щитоподібної залози (ЩЗ).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Стан системного та місцевого запального процесу оцінювали за параметрами ФНП-а, ІЛ-6, та ІЛ-10, ІЛ-17, ІЛ-23. Концентрацію цитокінів вивчали методом твердофазового імуноферментного аналізу за допомогою реагентів виробництва ТОВ «Укрмедсервіс» (Україна).

Концентрацію ФНП-а, ІЛ-1β, ІЛ-6, та ІЛ-10, ІЛ-17, ІЛ-23 виражали у пг/мл.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням пакета програм для статистичного аналізу STATISTICA 12. Для оцінки ступеня взаємозв'язку проводили кореляційний аналіз із розрахунком лінійного коефіцієнта кореляції (r) та його достовірності (p). Метод Пірсона вважають найточнішим для вивчення кореляції, оскільки одночасно отримуємо інформацію про напрямок взаємодії (пряма +, зворотна -) та силу зв'язку (від 0 до 1). Якщо $r=0$ – вважають, що зв'язок відсутній, інтервал 0–0,3 вказує на слабку кореляцію, проміжок 0,3–0,7 свідчить про асоціацію середньої сили, а відрізок від 0,7 до 1,0 – про сильний зв'язок. Значимість відмінностей між величинами вважали достовірними при $p<0,05$.

Результати й обговорення. У 50 з обстежених 98 пацієнток із аутоімунним тиреоїдитом відмічалась знижена функція залози, а у 48 функція щитоподібної залози була збережена. Рівень ТТГ у пацієнток з гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту становив (6,8±1,24) мМо/л, рівень АТПО – 598,4±118,8, а рівень АТТГ перебував у межах 464,4±96,8. У жінок з еутиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту рівень ТТГ становив (2,7±1,65) мМо/л, рівень АТПО – 498±120,2, рівень АТТГ – 410,4±88,6. У жінок контрольної групи рівень ТТГ перебував у

межах (2,4±1,15) мМо/л, рівень АТПО – 38±10,2, рівень АТТГ – 42,6±16,8.

Слід зазначити, що у всіх хворих з аутоімунним тиреоїдитом було виявлено зміни у цитокіновому статусі, при цьому були деякі відмінності цитокінового статусу залежно від клінічного варіанта аутоімунного захворювання щитоподібної залози.

При визначенні рівня ФНП-а в плазмі крові встановлено, що його рівень був у межах 7,2±2,46 у жінок з гіпотиреозом на тлі АІТ; та 6,5±1,24 у жінок з еутиреозом на тлі АІТ, у жінок контрольної групи цей показник становив 1,46±0,26.

Показник результату досліджень рівня ІЛ-6 в плазмі крові був у межах 23,12±3,78 у жінок з гіпотиреозом на тлі АІТ; та 18,44±2,32 у жінок з еутиреозом на тлі АІТ, у жінок контрольної групи рівень ІЛ-6 становив 6,46±0,24.

При дослідженні показника ІЛ-10 у плазмі крові виявлено, що у жінок з гіпотиреозом на тлі АІТ його рівень перебував у межах 41,2±2,34; у жінок з еутиреозом на тлі АІТ – у межах 36,4±2,24, у жінок контрольної групи – 6,88±1,88.

Досліджуваний ІЛ-17 в плазмі крові був у межах 22,86±3,12 у жінок з гіпотиреозом на тлі АІТ; та 17,64±2,73 у жінок з еутиреозом на тлі АІТ, у жінок контрольної групи 12,14±1,34.

Рівень ІЛ-23 в плазмі крові був у межах 4,2±1,02 у жінок з гіпотиреозом на тлі АІТ; 3,98±0,96 у жінок з еутиреозом на тлі АІТ; у жінок контрольної групи цей показник дорівнював 2,89±0,68.

Результати дослідження цитокінового статусу наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Цитокіновий статус у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

Показник	I група (АІТ+гіпотиреоз)	II група (АІТ+еутиреоз)	Контрольна група
ФНП-а	7,2±2,46	6,5±1,24	1,46±0,26
ІЛ-6	23,12±3,78	18,44±2,32	6,46±0,24
ІЛ-10	41,2±2,34	36,4±2,24	6,88±1,88
ІЛ-17	22,86±3,12	17,64±2,73	12,14±1,34
ІЛ-23	4,2±1,02	3,98±0,96	2,89±0,68

Під час дослідження взаємозв'язків між тиреоїдною функцією та цитокінами у жінок з аутоімунним тиреоїдитом було виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ФНП-а та рівнем АТПО ($r=0,62$, $p<0,05$), між рівнем ІЛ-6 та рівнем АТПО ($r=0,44$, $p<0,05$), між рівнем ІЛ-10 та АТПО ($r=0,36$, $p<0,05$), між рівнем ІЛ-17 та АТПО ($r=0,42$, $p<0,05$), між рівнем ІЛ-23 та АТПО ($r=0,42$, $p<0,05$).

У жінок з гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту було виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ФНП-а та рівнем ТТГ ($r=0,58$, $p<0,05$), між рівнем ІЛ-6 та рівнем ТТГ ($r=0,41$,

$p<0,05$), між рівнем ІЛ-10 та ТТГ ($r=0,3$, $p<0,05$), між рівнем ІЛ-17 та ТТГ ($r=0,37$, $p<0,05$), між рівнем ІЛ-23 та ТТГ ($r=0,39$, $p<0,05$).

Вищеперераховані зміни дозволяють стверджувати про участь ФНП-а, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17, ІЛ-23 у патогенезі аутоімунного тиреоїдиту і є предиктором прогресування гіпотиреозу на тлі аутоімунного тиреоїдиту в жінок репродуктивного віку.

Проведені за останні роки дослідження продемонстрували наявність прозапальних факторів реагентів ІЛ-1а, ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10,

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення ІЛ-12, ІЛ-13, ІЛ-14, TNF- α та IFN γ у фолікулярних клітинах щитоподібної залози.

Останні розробки на молекулярному рівні революціонізували розуміння основних клітинних компонентів імунної системи, які визначають долю імунної відповіді. Ці методи виявили наявність різних підмножин лімфоцитів, кожна з яких має певну функцію, специфічні маркери клітинної поверхні, профілі цитокінів і диференційні вимоги до розвитку [6].

Клітини лімфоцити Th17 є нещодавно відкритою унікальною лінійкою CD4+ Т-клітин. Ідентифікація цих клітин, які мають як наступальну, так і захисну здатність, дає нове розуміння патогенезу автоімунних захворювань, особливо тих, які вважаються результатом аномальних відповідей Th1 [7]. Вони є основним джерелом ІЛ-17А, ІЛ-22, ІЛ-23, і відіграють ключову роль у їх розвитку [7]. Таким чином, кількісне визначення цитокінів є важливим для розуміння складних молекулярних механізмів, що лежать в основі автоімунного тиреоїдиту.

Результати дослідження Fatemeh Esfahanian et al. демонструють значне підвищення рівня ІЛ-17 у сироватці пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом, що свідчить про суттєву роль цього цитокіну в патогенезі захворювання [6]. Це також корелює з результатами нашого дослідження, оскільки у пацієнтів обох досліджених груп було виявлено підвищення рівня ІЛ-17, причому в жінок з гіпотиреозом на тлі АІТ цей показник був на 30 % вищим, ніж у жінок з еутиреозом на тлі АІТ.

Слід зазначити, що ІЛ-17 є прозапальним цитокіном і може також індукувати експресію різноманітних прозапальних цитокінів і хемокінів [8]. Ці запальні молекули відповідають за формування запального середовища, яке посилює прогресування захворювання різними шляхами, наприклад, такими як розвиток фіброзу [8]. Взаємозв'язок між фіброзом щитоподібної залози та підвищеною кількістю медіаторів запалення підтверджено такими вченими, як Li et al. [9]. Вони вказали на зв'язок між експресією ІЛ-17 і стромальним фіброзом щитоподібної залози. Важливість ІЛ-17 у патогенезі автоімунного тиреоїдиту була підтверджена різними клінічними дослідженнями, а також підтверджена експериментальними моделями захворювання. Наприклад, накопичення клітин Th17 в щитоподібній залозі в мишачій експериментальній моделі тиреоїдиту Хашимото людини з ІЛ-17+/+ Т-клітинами, але не в тих, що мають ІЛ-17-/Т-клітини, вказує на роль ІЛ-17 у патофізіології тиреоїдиту Хашимото [9].

Qin et al. вказали на підвищену експресію ІЛ-23 у тканинах щитоподібної залози автоімунного ураження, що супроводжувалося відповідним

збільшенням ІЛ-17А [10], що зіставно із результатами нашого дослідження, рівень ІЛ-23 у пацієнтів із автоімунним тиреоїдитом був на 30 % вищим, ніж у жінок контрольної групи.

Подібним чином, підвищені рівні ІЛ-17 та ІЛ-23 у сироватці крові були продемонстровані у пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом, порівняно з хворобою Грейвса [11]. Ці результати підтверджують важливість ІЛ-17 та ІЛ-23 у патогенезі автоімунного тиреоїдиту. Тим не менш, деякі дослідники вважають, що активність інтерлейкінів залежить від стадії захворювання [11], а інші припускають змішану відповідь Th17 і Th1 при автоімунному тиреоїдиті, а не одну з них [10].

Добре відомо, що ІЛ-23 не єдиний цитокін, який індукує розвиток Th17, інші запальні цитокіни (наприклад, ІЛ-6, ІЛ-1 і трансформуючий фактор росту β) також відіграють певну роль у диференціації цих клітин [12]. В результаті одночасна оцінка цих цитокінів покращує наше розуміння механізмів, що лежать в основі прогресування автоімунного тиреоїдиту за допомогою Th17-залежних механізмів.

Yu et al. повідомили, що ІЛ-10 відіграє вирішальну роль у сприйнятливості до автоімунного тиреоїдиту [13]. Мета-аналіз, проведений J. H. Jung et al. показує, що ІЛ-10 сприяє розвитку АІТ. Було виявлено значні зв'язки між поліморфізмом ІЛ-10-1082 G/A та АІТ. Проведено мета-аналіз гаплотипів ІЛ-10 і визначено, що гаплотип ІЛ-10 АТА був пов'язаний із сприйнятливістю до АІТ. Асоціації поліморфізму ІЛ-10 з АІТ залежали від етнічної належності, результат, який може бути наслідком відмінностей у частоті алелів поліморфізму ІЛ-10 серед різних етнічних груп. Асоціації між поліморфізмом ІЛ-10 і ризиками АІТ, які спостерігаються в цьому мета-аналізі, припускають, що ІЛ-10 може відігравати певну роль у сприйнятливості до АІТ [14]. У нашому дослідженні рівень ІЛ-10 на 12 % вищий у жінок з гіпотиреозом на тлі АІТ у порівнянні з еутиреїдними жінками.

Щодо TNF α , то дані літератури свідчать, що у пацієнтів з гіпотиреозом сироваткові концентрації TNF-альфа і sTNFR-I були значно вищими, ніж у контрольній групі, $p < 0,05$, $p < 0,01$ відповідно, що також підтверджено у нашому дослідженні. Нормалізація функції щитоподібної залози за допомогою терапії L-тироксинам істотно не змінила рівні TNF-альфа або sTNFR-I. Не було відмінностей у значеннях TNF-альфа та sTNFR-I до та після терапії у пацієнтів з автоімунним ($n=14$) гіпотиреозом [15].

У дослідженні Lucyna Siemińska et al. виявлено, що тиреоїдит Хашимото характеризується підвищеним виробленням ІЛ-6, але не має прямої залежності між рівнем лептину чи адипонектину

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення в сироватці крові. Кореляції між ТТГ і лептином, продемонстровані в цьому дослідженні, підкреслюють необхідність майбутніх досліджень [16].

Дослідження El-Shehawey et al. показало значні збільшення рівня ІЛ-6 у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом, порівняно з контрольною групою [17]. Крім того, Marchioli et al. показали, що рівень ІЛ-6 підвищений у пацієнтів з некомпенсованим гіпотиреозом на тлі аутоімунного захворювання і поступово зменшується після лікування [18], що збігається із результатами нашого дослідження, де рівень ІЛ-6 на 20 % вищий у жінок з гіпотиреозом на тлі АІТ, порівняно з жінками з еутиреозом.

Подібні дані підтверджує дослідження Sahar H. A. Al-Hindawi, яке показало значне збільшення ($p < 0,01$) рівня ІЛ-6 і СРБ при гіпотиреозі аутоімунного генезу, що свідчить про вплив аутоімунного захворювання щитоподібної залози на маркери запалення [19].

Слід зазначити, що багато дослідників вказують на те, що інші клітини імунної системи (такі як Th1, Th2, регуляторні) також беруть участь у патогенезі аутоімунного тиреоїдиту. Таким чином, необхідні подальші дослідження для з'ясування

участі різних субпопуляцій Т-клітин та їх цитокінів у патогенезі захворювання.

Висновки. У всіх пацієток із аутоімунним тиреоїдитом було виявлено порушення у цитокіновому статусі, причому більш вираженими вони були у групі жінок із гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту.

Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ФНП-а та рівнем АТПО ($r=0,62$, $p < 0,05$), між рівнем ІЛ-6 та рівнем АТПО ($r=0,44$, $p < 0,05$), між рівнем ІЛ-10 та АТПО ($r=0,36$, $p < 0,05$), між рівнем ІЛ-17 та АТПО ($r=0,42$, $p < 0,05$), між рівнем ІЛ-23 та АТПО ($r=0,42$, $p < 0,05$).

Досліджено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ФНП-а та рівнем ТТГ ($r=0,58$, $p < 0,05$), між рівнем ІЛ-6 та рівнем ТТГ ($r=0,41$, $p < 0,05$), між рівнем ІЛ-10 та ТТГ ($r=0,32$, $p < 0,05$), між рівнем ІЛ-17 та ТТГ ($r=0,37$, $p < 0,05$), між рівнем ІЛ-23 та ТТГ ($r=0,39$, $p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується дослідити вплив комплексного лікування, включаючи препарати міоінозитолу та вітаміну D, на цитокіновий статус у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аналіз поширеності тиреоїдної патології та захворюваності на неї серед населення Київської області та України за 2007 – 2017 рр. / В. І. Ткаченко, Я. А. Максимець, Н. В. Видиборець, О. Ф. Коваленко // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2018. – № 14 (3). – С. 279–284. DOI: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136426

2. Шляхи удосконалення надання медичної допомоги хворим на тиреопатії із супутньою патологією / В. І. Паньків, Т. Ю. Юзвенко, О. О. Коритко [та ін.] // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2014. – № 7; 63. – С. 106–109.

3. Власенко М. В. Аутоиммунный тиреоидит у подростков : 100 избранных лекций по эндокринологии; под ред. Ю. И. Караченцева, А. В. Казакова, Н. А. Кравчун, И. М. Ильиной. – Харьков, 2009. – С. 372–378.

4. Brix T. Twin studies as a model for exploring the etiology of autoimmune thyroid disease / T. Brix, L. Hegehus // Clin. Endocrinol. – 2012. – Vol. 76. – P. 457–464.

5. Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study / G. Effraimidis, T. G. Strieder, J. G. Tijssen, W. M. Wiersinga // Eur. J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 164. – P. 107–113.

6. Increased Levels of Serum Interleukin-17 in Patients with Hashimoto's Thyroiditis / Fatemeh Esfahanian, Roghayeh Ghelich, Hoda Rashidian, Zohreh Jadali // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2017. – Vol. 21 (4). – P. 551–554. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_412_16.

7. Diani M. T helper cell subsets in clinical manifestations of psoriasis / M. Diani, G. Altomare, E. Reali // J. Immunol. Res. – 2016. – P. 7692024.

8. Beringer A. IL-17 in chronic inflammation: From discovery to targeting / A. Beringer, M. Noack, P. Miossec // Trends Mol. Med. – 2016. – Vol. 22. – P. 230–241.

9. Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients / D. Li, W. Cai, R. Gu [et al.] // Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 149. – P. 411–420.

10. The increased but non-predominant expression of Th17- and Th1-specific cytokines in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease / Q. Qin, P. Liu, L. Liu [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2012. – Vol. 45. – P. 1202–1208.

11. Circulating Th17 cytokine levels are altered in Hashimoto's thyroiditis / C. Konca Degertekin, B. Aktas Yilmaz, F. Balos Toruner [et al.] // Cytokine. – 2016. – Vol. 80. – P. 13–17.

12. Interleukin-17-producing T helper cells in autoimmunity / N. Y. Hemdan, G. Birkenmeier, G. Wichmann [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2010. – Vol. 9. – P. 785–792.

13. Interleukin-10 influences susceptibility to experimental autoimmune thyroiditis independently of the H-2 gene / Z. Yu, T. Liu, S. Liu [et al.] // Int. J. Mol. Med. – 2015. – Vol. 35. – P. 413–424.

14. Association of Interleukin 10 Gene Polymorphisms with Autoimmune Thyroid Disease: Meta-Analysis / J. H. Jung, G. G. Song, J-H. Kim, S. J. Choi // Human Immunology. – 2016. – Vol. 84 (5). – P. 272–277. DOI: 10.1111/sji.12470.

15. Serum concentrations of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF-alpha receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function / Juan J. Díez,

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Angel Hernanz, Sonia Medina, Carmen Bayón, Pedro Iglesias // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2002. – Vol. 57 (4). – P. 515–521. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2002.01629.x.

16. Serum concentrations of leptin, adiponectin, and interleukin-6 in postmenopausal women with Hashimoto's thyroiditis / Lucyna Siemińska, Celina Wojciechowska, Beata Kos-Kudła [et al.] // *Endokrynol. Pol.* – 2010. – Vol. 61 (1). – P. 112–116.

17. El-Shenawy S. Z. Serum Levels of Proinflammatory Cytokines (Interleukin 6 & Interleukin 15) and Adiponectin in Hashimoto's Thyroiditis with Different Thyroid Function

States / S. Z. El-Shenawy, M. H. Hemi, H. Attia // *J. American Science*. – 2011. – Vol. 7 (6). – P. 1156–1162.

18. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment / R. C. Marchiori, L. A. Pereira, A. Naujorks [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* – 2015. – Vol. 15 (32). – P. 1–9.

19. Sahar H. A. Al-Hindawi Analysis of Serum Il-6 and CRP Levels among Autoimmune and Non-Autoimmune Hypothyroid Patients / Sahar H. A. Al-Hindawi // *Indian Journal of Public Health Research and Development*. – 2019. – Vol. 10 (4). – P. 1439–1445.

REFERENCES

1. Tkachenko, V.I., Maksymets, Ya.A., Vydyborets, N.V., & Kovalenko, O.F. (2018). Analiz poshyrenosti tyreoidnoi patolohii ta zakhvoriuvanosti na nei sered naselennia Kyivskoi oblasti ta Ukrainy za 2007–2017 rr. [Analysis of the prevalence of thyroid pathology and its incidence among the population of Kyiv region and Ukraine for 2007–2017]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal – International Journal of Endocrinology*, 14(3), 279-284. DOI: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136426 [in Ukrainian].

2. Pankiv, V.I., Yuzvenko, T.Iu., Korytko, O.O., & Sadvoyak, I.D. (2014). Shliakhy udoskonalennia nadannia medychnoi dopomohy khvorym na tyreopatii iz suputnoiu patolohiieiu [The way to improve the provision of medical care to patients with thyropathies with accompanying pathology]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal – International Journal of Endocrinology*, 7(63), 106-109 [in Ukrainian].

3. Vlasenko, M.V. (2009). Autoymunnyi tyreoydyt u podrostkov [Autoimmune thyroiditis in adolescents]. *V: 100 yzbrannykh lektsyi po endokrynolohyy pod red. Yu.Y. Karachentseva, A.V. Kazakova, N.A. Kravchun, Y.M. Ylynnoi. Kharkiv – In: 100 selected lectures on endocrinology, ed. Yu. I. Karachentseva, A. V. Kazakova, N. A. Kravchun, I. M. Ilyina. Kharkiv, 372-378 [in Russian].*

4. Brix, T., & Hegedus, L. (2012). Twin studies as a model for exploring the etiology of autoimmune thyroid disease. *Clin. Endocrinol.*, 76, 457-464.

5. Effraimidis, G., Strieder, T.G., Tijssen, J.G., & Wiersinga, W.M. (2011). Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study. *Eur. J. Endocrinol.*, 164, 107-113.

6. Fatemeh Esfahanian, Roghayeh Ghelich, Hoda Rashidian, Zohreh Jadali (2017). Increased Levels of Serum Interleukin-17 in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 21(4), 551-554. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_412_16.

7. Diani, M., Altomare, G., & Reali, E. (2016). T helper cell subsets in clinical manifestations of psoriasis. *J. Immunol. Res.*, 7692024.

8. Beringer, A., Noack, M., & Miossec, P. (2016). IL-17 in chronic inflammation: From discovery to targeting. *Trends Mol. Med.*, 22, 230-241.

9. Li, D., Cai, W., Gu, R., Zhang, Y., Zhang, H., & Tang, K. (2013). Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients. *Clin. Immunol.*, 149, 411-420.

10. Qin, Q., Liu, P., Liu, L., Wang, R., Yan, N., & Yang, J. (2012). The increased but non-predominant expression of Th17- and Th1-specific cytokines in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 45, 1202-1208.

11. Konca, D. C., Aktas, Y. B., Balos, T. F., Kalkanci, A., & Turhan, I. O., & Fidan, I. (2016). Circulating Th17 cytokine levels are altered in Hashimoto's thyroiditis. *Cytokine*, 80, 13-17.

12. Hemdan, N.Y., Birkenmeier, G., Wichmann, G., Abu El-Saad, A.M., Krieger, T., & Conrad, K. (2010). Interleukin-17-producing T helper cells in autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*, 9, 785-792.

13. Yu, Z., Liu, T., & Liu, S. (2015). Interleukin-10 influences susceptibility to experimental autoimmune thyroiditis independently of the H-2 gene. *Int. J. Mol. Med.*, 35, 413-424.

14. Jung, J.H., Song, G.G., Kim, J.-H., & Choi, S.J. (2016). Association of Interleukin 10 Gene Polymorphisms with Autoimmune Thyroid Disease: Meta-Analysis. *Human Immunology*, 84(5), 272-277. DOI: 10.1111/sji.12470.

15. Díez, J.J., Hernanz, A., Medina, S., Bayón, C., & Iglesias, P. (2002). Serum concentrations of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF-alpha receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 57(4), 515-521. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2002.01629.x.

16. Siemińska, Lucyna, Wojciechowska, Celina, Kos-Kudła, Beata, Kajdaniuk, Marek Bogdan, Dariusz, Nowak, Mariusz, Głogowska-Szelag, Joanna, ... Strzelczyk, Janusz (2010). Serum concentrations of leptin, adiponectin, and interleukin-6 in postmenopausal women with Hashimoto's thyroiditis. *Endokrynol. Pol.*, 61(1), 112-116.

17. El-Shenawy, S.Z., Hemi, M.H., & Attia, H. (2011). Serum Levels of Proinflammatory Cytokines (Interleukin 6 & Interleukin 15) and Adiponectin in Hashimoto's Thyroiditis with Different Thyroid Function States. *J. American Science*, 7(6), 1156-1162.

18. Marchiori, R.C., Pereira, L.A., & Naujorks, A. (2015). Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocr. Disord.*, 15(32), 1-9.

19. Sahar, H.A. Al-Hindawi (2019). Analysis of Serum Il-6 and CRP Levels among Autoimmune and Non-Autoimmune Hypothyroid Patients. *Indian Journal of Public Health Research and Development*, 10(4), 1439-1445.

CYTOKINE STATUS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

©N. V. Pasyechko, V. M. Kulchinska

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. In recent years, in Ukraine and other countries of the world, an increase in the frequency of thyroid diseases of autoimmune origin has been observed. Pathophysiological understanding of the features of autoimmune disorders in autoimmune thyroiditis will make it possible to justify the need to prescribe certain drugs.

The aim – to determine the level of TNF α , IL-6, IL-10, IL-17, IL-23 in patients with autoimmune thyroiditis, as well as to establish the relationship between the level of interleukins and the function of the thyroid gland in autoimmune thyroiditis.

Material and Methods. We examined 98 patients aged 18–43 with autoimmune thyroiditis and 30 women of the control group. The functional state of the thyroid gland was studied by determining the levels of thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, and free triiodothyronine in blood serum, and the level of thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies were determined. The state of the systemic and local inflammatory process was assessed by the parameters of TNF α , IL-6, and IL-10, IL-17, and IL-23.

Results and Conclusions. In all patients with autoimmune thyroiditis, changes in cytokine status were detected, while there were some differences in cytokine status depending on the clinical variant of autoimmune thyroid disease. A positive correlation was found between the level of TNF- α and the level of ATPO ($r=0.62$, $p<0.05$), between the level of IL-6 and the level of ATPO ($r=0.44$, $p<0.05$), between the level of IL-10 and ATPO ($r=0.36$, $p<0.05$), the level of IL-17 and the level of ATPO ($r=0.42$, $p<0.05$), the level of IL-23 and the level of ATPO ($r=0.42$, $p<0.05$). A positive correlation between the level of TNF- α and the level of TSH ($r=0.58$, $p<0.05$), between the level of IL-6 and the level of TSH ($r=0.41$, $p<0.05$) was studied. the level of IL-10 and ATPO ($r=0.32$, $p<0.05$), the level of IL-17 and the level of TSH ($r=0.37$, $p<0.05$), the level of IL-23 and the level of TSH ($r=0.39$, $p<0.05$).

KEY WORDS: autoimmune thyroiditis; cytokine status; women.

Отримано 11.10.2022

Електронна адреса для листування: pasyechko@tdmu.edu.ua