

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОЦЕНКЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Л.Н. Лухверчик, Н.В. Пивень

*Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск, Беларусь,
piven@iboch.bas-net.by*

Прогресс в диагностике и профилактике различных заболеваний человека в последние годы стал возможен благодаря созданию универсальных, специфичных и высокочувствительных средств современного иммунохимического анализа (ИХА), среди которых основное место заняли иммуноферментный и радиоиммунный анализ (ИФА и РИА). ИХА позволяет проводить изучение концентраций различных биорегуляторов, гормонов, транспортных белков, опухолевых маркеров, эффекторных молекул и др. с высоким уровнем чувствительности (10^{-9} - 10^{-12} моль/л) и тем самым оценивать функциональное состояние различных регуляторных систем организма в норме и патологии. Однако, широкое внедрение методов ИХА в практику сдерживается отсутствием научно-обоснованных рекомендаций по их применению при конкретных формах патологии.

Особое место среди основных заболеваний человека занимает патология щитовидной железы (ЩЖ). Результаты проводимых исследований показывают, что в последние годы среди населения нашей Республики возросло количество заболеваний ЩЖ. Так, заболеваемость гипотиреозом за последние пять лет возросла в 3,8 раза, а количество тиреоидитов, которые могут приводить к развитию гипотиреоза, увеличилось в 2 раза. Таким образом можно предположить, что тенденция к росту заболеваемости гипотиреозом в дальнейшем будет сохраняться.

Важным аспектом этой проблемы является изучение роли молекулярных механизмов патогенеза заболеваний ЩЖ. Разработка и использование для этих целей высокочувствительных и специфичных методов ИХА позволяет приблизиться к решению этой проблемы.

Целью нашей работы было оценить возможность использования средств ИХА для изучения и оценки патогенетической и прогностической значимости молекулярных механизмов аутосенсibilизации, иммунореактивности и апоптоза в тиреоидной патологии на примере субклинического и клинически выраженного гипотиреоза.

При количественной оценке аутоантител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), предшественнику синтезируемых из него периферических гормонов ЩЖ и тиреопероксидазе (АТ-ТПО), ключевому ферменту гормоногенеза, методами РИА и ИФА обнаружено повышение их концентрации при субклиническом и клинически выраженном гипотиреозе, которое нарастает по мере развития гипотиреоза. Такая динамика концентраций аутоантител доказывает сочетанное прогрессирование аутоиммунизации и гипофункции ЩЖ по мере развития патологии.

Анализ распределения АТ-ТГ и АТ-ТПО среди обследованных лиц показал, что у лиц с субклиническим гипотиреозом в большем числе случаев присутствуют АТ-ТГ, в то время как при клинически выраженном гипотиреозе преобладают лица с повышением концентрации двух типов аутоантител (АТ-ТГ и АТ-ТПО). В то же время в обеих изучаемых группах у 10% обследуемых не обнаружено повышения концентрации АТ-ТГ и АТ-ТПО, что, вероятно, может быть проявлением индивидуальной гипореактивности иммунной системы на конкретный аутоантиген, опосредуемой в некоторых случаях дефектами Ig-генов – генов иммунного ответа (Immune response). Исходя из полученных результатов можно заключить, что

сочетанный ИХА двух и более видов антитиреоидных аутоантител существенно повышает эффективность лабораторной верификации аутоиммунного поражения ЩЖ.

При определении принадлежности изученных аутоантител к подклассам иммуноглобулинов G - IgG (G1-G4) модифицированным нами методом ИФА установлено, что у здоровых лиц большая часть АТ-ТГ была представлена IgG2 и IgG3. У лиц с субклиническим гипотиреозом увеличивалось количество IgG4, а уровень IgG2 имел тенденцию к снижению. В то же время у лиц с клинически выраженным гипотиреозом основная масса АТ-ТГ была представлена IgG2 и IgG4. В целом с нарастанием гипофункции ЩЖ возрастал удельный вес IgG4 на фоне снижения количества IgG2 и IgG3. Таким образом, результаты исследования показали, что АТ-ТГ, в основном, представлены IgG2 и IgG4, которые не способны активировать комплемент, и в связи с этим, возможно, они не оказывают серьезного повреждающего действия на клетки ЩЖ.

У лиц с различными формами гипотиреоза среди АТ-ТПО преобладали IgG1 и IgG4. По сравнению с распределением по подклассам АТ-ТГ шло увеличение доли IgG1, на фоне незначительной тенденции к снижению других подклассов – IgG2 – IgG4. И по мере развития гипотиреоза увеличивался удельный вес IgG1 на фоне достаточно высокого уровня IgG4. Таким образом, значительную долю АТ-ТПО составляли IgG1, которые как известно, активируют комплемент по классическому пути и осуществляют “антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность”. В силу этого можно предположить, что именно этими факторами обусловлены более выраженные деструктивные свойства АТ-ТПО по сравнению с АТ-ТГ. Обнаруженные различия в распределении АТ-ТГ и АТ-ТПО по подклассам IgG могут быть одним из патогенетических механизмов аутоиммунных нарушений в силу различного повреждающего действия подклассов IgG на ткань ЩЖ.

Для оценки патогенетической роли Fas-рецептора – маркера апоптоза в развитии тиреоидной патологии нами разработан метод твердофазного ИФА растворимой формы Fas-рецептора (sFasR). С помощью разработанного метода была изучена концентрация sFasR у лиц с различными формами гипотиреоза и у больных, прооперированных по поводу рака ЩЖ (группа сравнения). Установлено, что концентрация sFasR повышается при гипотиреозе, причем степень этого повышения зависит от стадии гипотиреоза: если при субклиническом гипотиреозе экспрессия sFasR достаточно высока, то при клинически выраженном она снижается, однако, остается существенно выше, чем у здоровых лиц. В то же время у больных раком ЩЖ уровень sFasR в крови значительно снижен по сравнению с контролем. Все вышеизложенное позволяет говорить о взаимосвязи характера патологических нарушений в ЩЖ с уровнем экспрессии Fas-рецептора и, тем самым, с функционированием системы Fas-рецептор - Fas-лиганд, которая является, по современным воззрениям, пусковым сигналом апоптоза. Кроме того, снижение уровня FasR по мере прогрессирования гипофункции ЩЖ может служить важным патогенетическим маркером глубоких нарушений механизмов апоптоза при гипотиреозе и, вероятно, прогностическим критерием риска возникновения опухолевого поражения ЩЖ. Полученные результаты доказывают возможность использования ИФА FasR в качестве дифференциально-диагностического, патогенетического и прогностического критерия при патологии ЩЖ различного генеза.

Таким образом полученные результаты доказывают, что ИХА является современным адекватным методом для разработки количественных критериев оценки функционирования различных звеньев иммуноэндокринного статуса в норме и при патологии (субклиническом и клинически выраженном гипотиреозе) и использовании их в изучении молекулярных механизмов патогенеза различных заболеваний ЩЖ и

диктует необходимость внедрения данной методологии не только в клинической практике, но и для доклинических стадий развития тиреоидной патологии.