

## Изучение Влияния Цинка На Течение Аутоиммунного Тиреоидита В Фазе Эутиреоза И Гипотиреоза

*Урунбаева Д. А., Нажмутдинова Д. К., Садикова Н. Г.,  
Мухамадиева А. Ю., Артикова Д. М.*

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – это хроническое органоспецифическое аутоиммунное заболевание щитовидной железы, характеризующееся лимфоидной инфильтрацией ее ткани и образованием антител к тиреоглобулину и микросомальной фракции-тиреопероксидазе– ТПО.

Распространенность тиреоидита Хашимото составляет 800 случаев на 100000 человек при оценке по обзору опубликованных статей и 4600 случаев на 100000 при оценке по биохимическим признакам гипотиреоза и аутоантител к щитовидной железе [6].

Причиной АИТ является сложное взаимодействие средовых и генетических факторов, характеризующееся реактивностью к аутоиреоидным антигенам, которые проявляются в виде характерных воспалительных или антирецепторных аутоиммунных заболеваний. Среди генетических факторов, обуславливающих возникновение АИТ относится HLA-система гистосовместимости. Аутоиммунные нарушения связаны с определенными аллелями HLA-системы I и II классов.

Основные экологические триггеры АИТ включают йод, лекарства, инфекции, курение, стресс и генетическую предрасположенность к АИТ, которые приводят к новым предполагаемым механизмам, с помощью которых генетические и экологические взаимодействия могут привести к развитию аутоиммунитета к щитовидной железе [3,4,8].

Текущий диагноз основывается на клинических симптомах, коррелирующих с лабораторными результатами повышенного уровня ТТГ при нормальном или низком уровне тироксина. Антитела к ТПО могут фиксировать комплемент и, как было показано *in vitro*, связывают и убивают тироциты. Однако на сегодняшний день в исследованиях на людях не было отмечено корреляции между тяжестью заболевания и уровнем концентрации антител к ТПО в сыворотке, но мы знаем что положительная концентрация антител к ТПО в сыворотке коррелирует с активной фазой заболевания [8,10].

Гистологическим признаком АИТ является локальная или распространенная инфильтрация щитовидной железы лимфоцитами. Инфильтрированные очаги поражения состоят из лимфоцитов, плазматических клеток, а также макрофагов. Лимфоциты внедряются в цитоплазму ацинарных клеток, что не наблюдается в нормальной щитовидной железе. Характерным является также наличие больших оксифильных клеток (Ашкенази и Гюртля). С помощью электронной микроскопии на основной мембране фолликулов выявляются плотные образования, которые представляют собой отложения иммунных комплексов [2,10].

Диагностика АИТ основывается на клинических, лабораторных и инструментальных методах обследования: наличии характерных **клинических и пальпаторных признаков**, показателях **функционального состояния** щитовидной железы, результатах ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы, наличии антител к компонентам ткани щитовидной железы, данных **пункционной биопсии** щитовидной железы.

К лабораторным исследованиям диагностики АИТ относятся ТТГ, свТ4, АТ-ТПО и АТ-ТГ. Обычные результаты у пациентов с гипотиреозом включают высокий уровень ТТГ и низкий уровень свТ4. Пациенты с высоким уровнем ТТГ, но нормальным Т4, имеют состояние, известное как субклинический гипотиреоз. Высокие концентрации АТ-ТПО в сыворотке присутствуют у 90% пациентов, а высокие концентрации АТ-ТГ в сыворотке обнаруживаются у



50–90%, но роль последних в диагностике неясна. Диагноз АИТ может быть поставлен у пациентов с высоким уровнем ТТГ, низким уровнем свТ4 и положительным АТ-ТПО [2,10].

Цинк — является одним из важных микроэлементов организма человека, участвующий в энергетическом обмене. Доказано, что цинк играет важную роль в нормальном функционировании иммунной системы, антиоксидантной активности организма, также является неотъемлемым компонентом белков цинковых пальцев, регулирующих транскрипцию ДНК. [3,5].

Цинк имеет важное значение в метаболизме тиреоидных гормонов. Он входит в структуру многих белков, участвующих в защите от оксидативного стресса. Цинк необходим для правильного функционирования D1; связывает Т3 с рецепторами тиреоидных гормонов и играет ключевую роль во взаимодействии рецепторов тиреоидных гормонов с генами-мишенями [8,9]. Zn<sup>+</sup> может вытеснять Т3 из комплекса связи с рецепторами. Цинк также участвует в образовании и механизме действия тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ) через цинк-зависимую карбоксипептидазу, которая превращает препро-ТРГ в ТРГ [5]. Дефицит цинка подавляет синтез гормонов ЩЖ, а также нарушает связывание Т3 с ядерными рецепторами, что приводит к гипотиреозу. В свою очередь, сами гормоны ЩЖ необходимы для метаболизма цинка, и, следовательно, гипотиреоз может способствовать приобретенному дефициту цинка [10].

Такие микроэлементы, как медь, цинк и селен, не только влияют на функцию ЩЖ, но также взаимодействуют между собой и, возможно, влияют друг на друга. В свою очередь, ряд важных и токсичных элементов, к которым относятся железо, кадмий и ртуть, оказывают влияние на метаболизм цинка, селена и меди. Взаимодействие йода с селеном, железом и цинком хорошо известно, поскольку селен и цинк необходимы для превращения Т4 в метаболически активный Т3, железо необходимо на начальных этапах синтеза гормонов ЩЖ [1,10]. Недостаточность йода, селена, железа, как и недостаточность цинка имеют схожие причинные факторы, а именно недостаточное потребление пищи, употребление преимущественно продуктов растительного происхождения, заболевания, которые либо вызывают чрезмерную потерю питательных веществ, либо ухудшают усвоение жизненно необходимых микроэлементов [7, 10]. Дефицит селена, железа и цинка может снизить эффективность препаратов йода и должен быть скорректирован, чтобы максимизировать данную эффективность [10,20].

Дефицит цинка приводит к увеличению титра антител к ткани ЩЖ [7,9]. У пациентов с хроническим АИТ и нарушением функции ЩЖ, имеющих доказанный дефицит цинка, дополнительный прием микроэлемента восстанавливает уровень тиреоидных гормонов. Влияние гормонов ЩЖ и дефицита цинка на иммунитет связано со снижением внутриклеточных сигналов, координирующих активацию лимфоцитов [1,2]. Большинство сигнальных путей, включая активацию Т-клеток их Т-клеточным рецептором и цитокином ИЛ-2, относится к цинк зависимым сигналам [9,10]. Данные механизмы в настоящее время недостаточно изучены.

## Цель

Целью нашей работы является изучение роли цинка в течении аутоиммунного тиреоидита.

## Методы исследования

Исследование было проведено в отделение 2-терапии и эндокринологии многопрофильной клиники ТМА. В исследование были включены 40 пациенток в возрасте от 18 до 39 лет с аутоиммунным тиреоидитом. Из них впервые выявленный АИТ диагностирован у 14 (35%) женщин, у этих пациенток отмечена высокая частота гипотиреоза при манифестации заболевания (56,3%). 26 (65%) имели анамнез до 7,6 лет. Контрольная группа включала 20 женщин того же возраста без патологий щитовидной железы.

Проводили клиническое обследование, УЗИ ЩЖ с помощью аппарата SonoScape SSI-6000 (Китай) датчиком 7,5 МГц при первичном обращении, затем ежегодно. Полученные значения



объема ЩЖ оценивали по нормативам, рассчитанным относительно площади поверхности тела. Зоб диагностировали в случае превышения верхнего предела нормальных значений (Zimmermann M., 2001). Уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4), а также титры антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов компании «Алкор Био». Биохимический анализ уровня цинка посредством набора реагентов компании «BioSystems». Нормальные значения ТТГ 0,3-4,0 mUI/l, св. Т4 – 0,8-2,2 пг/мл, АТ-ТПО – 0-30МЕ/мл, АТ-ТГ – 0-100 МЕ/мл. Референсные значения цинка составили 12-18мкмоль/л. Сочетание повышенного уровня ТТГ с нормальным Т4 расценивали как субклинический гипотиреоз, а со сниженным – как манифестный гипотиреоз.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием системы «STATISTICA for Windows» в соответствии с типом данных и численностью исследуемых групп. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ .

### Результаты собственных исследований

Исследование функциональной активности исследуемых пациенток показало, что только 8 (20%) женщин имели эутиреоидное состояние, 22 (55%) субклинический гипотиреоз и 10 (25%) женщин манифестный гипотиреоз. По данным лабораторных исследований уровень ТТГ в группе с субклиническим гипотиреозом составлял  $(7,5 \pm 1,5 \text{ mUI/l})$  ( $p < 0,05$ ), что в сравнении с контрольной группой ( $2,3 \pm 1,1 \text{ mUI/l}$ ) был выше на 70%. Тогда как уровень ТТГ у лиц с манифестным гипотиреозом ( $17,5 \pm 2,3 \text{ mUI/l}$ ) ( $p < 0,05$ ) был увеличен в 7,6 раза по сравнению с контрольной группой.

**Таблица 1 Показатели тиреоидного статуса и иммунологических маркёров щитовидной железы у обследованных пациентов**

Параметр	Эутиреоз (n=8)	Субклинический гипотиреоз(n=22)	Манифестный Гипотиреоз (n=10)	Контрольная Группа (n=20)
Св. Т4 (ng/dL)	1,4±0,2	1,35±0,05	0,6±0,03*	1,6±0,15
ТТГ (mUI/l)	2,5±1,2	7,5±1,5	17,5±2,3*	2,3±1,1
АТ-ТПО (МЕ/мл)	100±2,3*	107,8±12,3*	400,6±17,5 <sup>∠</sup>	17,1±4,5
АТ-ТГ (МЕ/мл)	80±5*	104,2±9,9*	111,9±7,3*	57,7±8,5

Примечание: наличие достоверности по отношению к контролю, уровень статистической значимости \*-  $p < 0,05$  -<sup>∠</sup>  $p < 0,001$

Уровень Т4 был в группе с СГ был в пределах нормы, но отличался от контрольной группы и был ниже на 16%. У пациенток с МГ этот гормон был понижен на 25% ( $p < 0,05$ ). Иммунологические маркёры, такие как АТ-ТПО и АТ-ТГ были достоверно увеличены в обеих группах. Так, АТ-ТПО были увеличены в среднем до  $107,8 \pm 12,3 \text{ МЕ/мл}$  в группе с СГ и до  $400,6 \pm 17,5 \text{ МЕ/мл}$  в группе с МГ ( $p < 0,001$ ). При этом, контрольное значение АТ-ТПО в среднем составило  $17,1 \pm 4,5 \text{ МЕ/мл}$ . АТ-ТГ были аналогично увеличены, так в группе СГ этот показатель составил  $104,2 \pm 9,9 \text{ МЕ/мл}$  ( $p < 0,05$ ), с МГ  $111,9 \pm 7,3 \text{ МЕ/мл}$  (в контрольной группе этот показатель составил  $57,7 \pm 8,5 \text{ МЕ/мл}$  ( $p < 0,05$ )).

Результаты лабораторных данных цинка в крови показали, что у 80% пациенток наблюдался дефицит цинка (32 пациента), тогда как 20% имели нормальные значения цинка в крови (8 пациенток). У женщин с дефицитом цинка в исследуемой группе значения отличались от контрольной группы. Но эти значения имели не достоверный характер ( $p > 0,05$ ).



**Таблица 2 Содержание цинка в крови у обследованных пациентов**

Параметр	Эутиреоз (n-8)	Субклинический гипотиреоз (n-22)	Манифестный гипотиреоз (n-10)	Контрольная Группа (n-20)
Zn (mmol/l)	10,5±0,5*	11±1.2*	8,4±1,2*	16,3±3,1

Примечание: наличие достоверности по отношению к контролю, уровень статистической значимости \*- p<0,05

Уровень цинка крови у лиц с субклиническим гипотиреозом был понижен и составлял 11±1,2мкмоль/л. Тогда как, у лиц с манифестным гипотиреозом, показатели цинка (8,4±1,2мкмоль/л) были ниже по сравнению с группой пациенток с эутиреозом на 40% (p<0,05) и на 24% (p<0,05) с субклиническим гипотиреозом. Анализ литературных данных показал, что гипотиреоз связан с иммуносупрессией, а дефицит цинка, в свою очередь, оказывает значимое влияние как на функцию ЩЖ, так и на иммунитет [5,6].

**Таблица 3 Объём щитовидной железы у изучаемых пациентов**

Параметр	Эутиреоз (n-8)	Субклинический гипотиреоз (n-22)	Манифестный Гипотиреоз (n-10)	Контрольная Группа (n-20)
V щж. (см/3)	25,9±3,4*	20,6±9,3*	13,5±3,6	13±2,5

Примечание: наличие достоверности по отношению к контролю, уровень статистической значимости \*- p<0,05

При проведении ультразвукового обследования щитовидной железы объем последней в среднем составил 24,7±3,4см/3 в сравнении с контрольной группой -13,5±2,5см/3. При анализе по функциональным изменениям было выявлено, что у пациенток в группе с эутиреозом составил 25,9±3,4см/3, в группе с субклиническим гипотиреозом 20,6±9,3 см/3 и у пациенток с манифестным гипотиреозом - 13,5±3,6см/3. Сравнивая данные значения с контрольной группой, где средний объем щитовидной железы составил 13±2,5см/3, было выявлено, что у пациенток с манифестным гипотиреозом и у лиц контрольной группой эти значения практически не отличались. Тогда как группы с эутиреозом и субклиническим гипотиреозом, объем щитовидной железы был выше на 48% и 35%, соответственно. При этом, у 13 (32,5%) была выявлена гипертрофическая форма, у 5 (12,5%) – атрофическая и 7(17,5) пациентов диффузно-узловая формы ЩЖ. У остальных пациенток 15 (37,5%) объем ЩЖ был в пределах нормальных значений.

Для сравнения, имеется ли взаимосвязь между изучаемыми параметрами мы провели корреляционный анализ. Исследование корреляционного анализа показал, что между дефицитом цинка в крови и показателями гормонов щитовидной железы - ТТГ и иммунологическими маркерами имеются определенные связи, так, уровень цинка в крови отрицательно коррелировал с ТТГ (-60), со св.Т4 (-0,49) (P<0,05), АТ-ТПО- (-0,89) (P<0,001), АТ-ТГ (-0,76) (P<0,05) крови.

**Таблица 4 Корреляционный анализ между уровнем цинка в крови и гормональными, иммунологическими параметрами у обследованных женщин.**

Параметры	Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R)	
	Дефицит цинка n-32	Нормальное содержание цинка n-8



Св. Т4 (ng/dL)	0,49	0,41
ТТГ (mU/l)	-0,60*	-0,43
АТ-ТПО (МЕ/мл)	-0,89**	-0,29
АТ-ТГ (МЕ/мл)	-0,76*	-0,39

Примечание: уровень статистической значимости \*-  $p < 0,05$ ; \*\*- $p < 0,001$

Имеются данные, которые свидетельствуют, что дефицит цинка может быть вовлечен в патогенез иммунологических нарушений при аутоиммунном тиреоидите [3,10]

В заключении следует отметить, что однозначного ответа на вопрос, является ли дефицит цинка причиной развития АИТ нет, но имеет определенное значение в течении заболевания. На это указывают наличие взаимосвязи между содержанием цинка в крови и гормональными и иммунологическими маркерами щитовидной железы. Необходимо исследовать уровень цинка в крови и при наличии недостатка безбоязненно назначать лечебные дозы этого микроэлемента чтобы максимизировать эффективность терапии аутоиммунного тиреоидита [3].

### Выводы:

1. По данным нашего исследования в исследуемой группе из 40 женщин 8 (20%) пациенток имели эутиреоидное состояние, 22 (55%) субклинический гипотиреоз и 10 (25%) женщин манифестный гипотиреоз.
2. По результатам лабораторных данных было выявлено достоверное снижение уровня цинка в крови в исследуемых группах. У 80% пациенток наблюдался дефицит цинка (32 пациента), тогда как 20% имели его нормальные значения (8 пациенток). В группе с манифестным гипотиреозом Zn был снижен на 48% в сравнении с контрольной группой, тогда как в группе с эутиреозом и субклиническим гипотиреозом эти показатели были снижены на 35% и 33%, соответственно.
3. Дефицит цинка может играть важную роль в течении аутоиммунного тиреоидита. На это указывает показатели корреляционного анализа, при этом уровень цинка в крови отрицательно коррелировал с ТТГ (-60), АТ-ТПО (-0,89) ( $P < 0,001$ ), АТ-ТГ (-0,76) ( $P < 0,05$ ) крови.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Виниченко Д.С., Квиткова Л.В., Зинчук С.Ф., Коростелев А.А. О взаимосвязи развития диффузно-токсического зоба тяжелой и средней степени тяжести с обеспеченностью организма цинком. // Врач-аспирант. – 2016. – Т. 76. – №3. – С. 71–80.
2. Д.А Урунбаева, Х.Т Шодиева, А.Н Жилонова Состояние репродуктивной функции у женщин с гипофункцией щитовидной железы - Science and Education, 2021
3. Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С. Роль цинка в процессах синтеза и метаболизма гормонов щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая наука*. — 2020. — Т. 16. — №3. — С. 25-30. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12697> Рукопись получена: 14.12.2020. Одобрена к публикации: 02.02.2021
4. Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая наука*. — 2018. — Т. 14. — №4. — С. 192-205. [Troshina EA, Senyushkina ES, Terekhova MA. The role of selenium in the pathogenesis of thyroid disease. *Clin Exp Thyroidol*. 2019;14(4):192-205. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket10157>
5. Bailey RL, West KP, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015;66(2):22-33. doi: <https://doi.org/10.1159/000371618>
6. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR (2014). "Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria". *Autoimmun Rev*. 13 (4–5): 391–7. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.007. PMID 24434360.



7. Harada A, Nomura E, Nishimura K, et al. Type 1 and type 2 iodothyronine deiodinases in the thyroid gland of patients with huge goitrous Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01855-7>.
8. Jain RB. Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general U.S. population. *Biological Trace Element Research*.
9. Larsen PR, Zavacki AM. The role of the iodothyronine deiodinases in the physiology and pathophysiology of thyroid hormone action. *Eur Thyroid J*. 2012;1(4):232-242. <https://doi.org/10.1159/000343922>.
10. 2014;159(1-3):87-98. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-014-9992-9>
11. Paulazo MA, Klecha AJ, Sterle HA, et al. Hypothyroidism-related zinc deficiency leads to suppression of T lymphocyte activity. *Endocrine*. 2019;66(2):266-277. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01936-7>

