

# СПОНТАННАЯ АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ ИММУНОЦИТОКИНОВ И ГОРМОНОВ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**И.В. Ральченко**

д.б.н., профессор, Тюменский государственный медицинский университет  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Е.В. Рудзевич**

к.б.н., доцент, Тюменский государственный медицинский университет  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Е.С. Ральченко**

хирург-онколог, ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» (г. Тюмень)

**Е.М. Шаповалова**

д.б.н., профессор, Тюменский государственный медицинский университет  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**М.В. Чепис**

мл. науч. сотрудник, Тюменский государственный медицинский университет  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
E-mail: 89829174553@mail.ru

Исследовано изменение спонтанной агрегации (СА) и влияние на нее уровня иммуноцитоклинов, гормонов тиреотропного и свободного тетрагидротиронина у пациентов с гипотиреозом, нетоксическим одно/многоузловым нетоксическим зобом и у пациентов с сочетанной патологией (одно/многоузловой нетоксический зоб и гипотиреоз). Показано, что у пациентов с патологией щитовидной железы происходит рост СА, достигая максимума у пациентов с сочетанной патологией. Концентрация иммуноцитоклинов (ИЛ-6, ФНО, ИЛ-8, гомоцистеин), за исключением эндотелина-1 у пациентов в группах с гипотиреозом и сочетанной патологией (одно/многоузловой нетоксический зоб и гипотиреоз), достоверно не отличалась от контроля. Выявлено, что СА значимо коррелирует с ИЛ-8, гомоцистеином и эндотелином-1 в зависимости от группы. Уровень СА не зависит от уровня гормонов (ТТГ и Т4 св.), ИЛ-6 и ФНО во всех исследуемых группах, включая контроль.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, зоб, агрегация, тромбоцит, иммуноцитоклин.

**Для цитирования:** Ральченко И.В., Рудзевич Е.В., Ральченко Е.С., Шаповалова Е.М., Чепис М.В. Спонтанная агрегация тромбоцитов и влияние на нее иммуноцитоклинов и гормонов при патологии щитовидной железы. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019; 22(1):13–16. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-01-02>

Система гемостаза представляет собой сложную систему, где регуляция хрупкого равновесия осуществляется многими факторами, в том числе гормонами. На сегодняшний день не существует единого мнения об изменениях в сосудистотромбоцитарном и коагуляционном гемостазе и механизмах их возникновения при нарушениях функции щитовидной железы [1, 2]. Имеются данные, что пациенты с гипер- или гипофункцией щитовидной железы имеют повышенный риск тромбозов и кровотечений соответственно [3].

Повышение спонтанной агрегации (СА), оцениваемой *in vitro*, без добавления экзогенного агониста, является независимым фактором риска развития активных атеросклеротических процессов и сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Цель исследования – изучение спонтанной агрегации и уровня иммуноцитоклинов у пациентов с гипотиреозом, нетоксическим одно/многоузловым нетоксическим зобом и пациентов с сочетанной патологией (одно/многоузловой нетоксический зоб и гипотиреоз).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с требованиями этического комитета ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России. В исследовании участвовали 155 человек: группу контроля (I) составили 35 практически здоровых добровольцев, пациенты с гипотиреозом вошли в количестве 40 человек во вторую группу (II), третья группа (III) представлена 40 пациентами с од-

но/многоузловым нетоксическим зобом, четвертую группу (IV) составили пациенты с сочетанной патологией (одно/многоузловой нетоксический зоб и гипотиреоз). Пациенты с гипотиреозом принимали левотироксин натрия в дозировке, подобранной лечащим врачом.

Взятие крови у пациентов для исследования проводилось утром, натощак из локтевой вены в вакуумные пробирки – для изучения гемостаза с 3,8% раствором цитрата натрия; для исследования концентрации гормонов и иммуноцитокринового состояния использовались вакуумные пробирки для получения сыворотки крови. Чтобы оценить функцию щитовидной железы определяли уровни тиреотропного гормона (ТТГ) в мкМЕ/мл, свободного тетрайодтиронина (Т4 св.) в пмоль/л методом иммуноферментного анализа на анализаторе «ImmunoChem 2100» (США). Уровень гомоцистеина, провоспалительного интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), фактора некроза опухоли альфа

(TNF- $\alpha$ , ФНО) в сыворотке крови оценивали хемолюминесцентным методом на иммуноферментном анализаторе «Immulite 1000» (США). Определение степени агрегационной активности тромбоцитов проводили на лазерном агрегометре «Биола» (Россия), регистрирующим агрегацию турбидометрическим и ФСП методами.

Результаты исследования обрабатывали с помощью программы SPSS. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (25–75%). Для определения связи между изучаемыми параметрами использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости принят равным 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с патологией щитовидной железы отмечается рост спонтанной агрегации (СА) во всех трех исследуемых группах в сравнении с контролем:

Группа.....	I (контроль, N=35)	II (N=40)	III (N=40)	IV (N=40)
СА, %.....	1,15 (1,04–1,30)	2,68* <sup>+</sup> (1,21–8,21)	1,89* <sup>'</sup> (1,11–4,18)	8,09* (2,77–25,80)

Примечание: \* – достоверное отличие от контроля ( $p < 0,05$ ); + – достоверное отличие между II и IV группами ( $p < 0,05$ ); ' – достоверное отличие между III и IV группами ( $p < 0,05$ ); N – число пациентов.

В группах пациентов с гипотиреозом (II и IV) увеличение СА выражено сильнее, чем у пациентов с одно/многоузловым нетоксическим зобом. Максимальное значение СА наблюдается у пациентов, имеющих сочетание морфологических изменений и гипофункции щитовидной железы, что, вероятно, свидетельствует о влиянии на СА функциональных нарушений. Корреляционный анализ, проведенный между СА и уровнем гормонов (ТТГ и Т4 св.) во всех исследуемых группах, не выявил значимой ассоциации между этими показателями.

Повышение спонтанной агрегации связывают с воспалением и образованием в результате тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов [5, 6], увеличением концентрации старых тромбоцитов, разрушение которых в кровеносном русле приводит к выбросу биологически активных веществ тромбоцитов [4]. К повышению активности тромбоцитов может привести дисфункция эндотелия, вызванная увеличением адгезии моноцитов или низкоинтенсивным воспалением в результате ингибирования

продукции NO по ЦОГ-2-зависимому пути у пациентов с гипотиреозом на фоне аутоиммунного тиреоидита [7]. Фактор некроза опухоли- $\alpha$ , стимулирующий выделение таких цитокинов, как IL-6, IL-8 и IL-1, аналогично которым подавляет фибринолитическую активность, принимает участие в регуляции транскрипции GPIIb/IIIa, один или совместно с INF $\gamma$  [8, 9]. На синтез TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6 влияет эндотелин-1 (Эт-1), относящийся к вазоконстрикторам эндогенного происхождения [10].

В результате проведенного исследования (табл. 1), было обнаружено повышение уровня Эт-1 относительно контроля только у пациентов с гипотиреозом (II и IV групп), что может быть связано с наличием воспаления.

Концентрация других цитокинов у пациентов с патологией щитовидной железы достоверно отличалась от контрольных значений. Для изучения влияния провоспалительных цитокинов на изменение СА был проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в табл. 2.

**Таблица 1. Уровень иммуноцитоклинов у пациентов с гипотиреозом, одно/многоузловым нетоксическим зобом и пациентов с гипотиреозом и узловой патологией**

Показатель	Группа			
	I (контроль, N=35)	II (N=40)	III (N=40)	IV (N=40)
IL-6, пг/мл	2,0 (2,0–2,9)	2,1 (2,0–2,8)	2,0 (2,0–2,1)	2,1 (2,0–2,2)
IL-8, пг/мл	8,9 (7,8–10,5)	8,2 (7,8–9,2)	8,7 (8,3–9,3)	8,8 (8,2–8,9)
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,4 (7,1–9,2)	8,2 (6,9–11,2)	8,4 (7,2–8,6)	8,4 (8,2–8,9)
ФНО, пг/мл	6,7 (6,6–7,7)	6,6 (6,5–7,0)	6,8 (6,4–7,7)	6,7 (6,6–6,7)
Эт-1, ммоль/л	0,33 (0,30–0,37)	0,37* (0,37–0,40)	0,37 (0,33–0,37)	0,40* (0,39–0,45)

Примечание: \* – достоверное отличие от контроля ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2. Результаты корреляционного анализа влияния иммуноцитоклинов на спонтанную агрегацию у пациентов с патологией щитовидной железы и группы контроля**

Показатель	Группа			
	I (контроль, N=35)	II (N=40)	III (N=40)	IV (N=40)
IL-6 – СА	$r = -0,265$ $p = 0,130$	$r = 0,282$ $p = 0,228$	$r = 0,242$ $p = 0,215$	$r = 0,258$ $p = 0,742$
IL-8 – СА	$r = -0,343$ $p = 0,047$	$r = -0,051$ $p = 0,830$	$r = -0,592$ $p = 0,001$	$r = -0,105$ $p = 0,895$
Гомоцистеин – СА	$r = -0,415$ $p = 0,015$	$r = -0,203$ $p = 0,390$	$r = 0,300$ $p = 0,129$	$r = 0,365$ $p = 0,043$
ФНО – СА	$r = -0,003$ $p = 0,986$	$r = 0,148$ $p = 0,534$	$r = -0,100$ $p = 0,620$	$r = 0,258$ $p = 0,742$
Эт-1 – СА	$r = 0,162$ $p = 0,361$	$r = 0,003$ $p = 0,900$	$r = -0,459$ $p = 0,016$	$r = 0,258$ $p = 0,742$

Так, IL-6 и ФНО не оказывают влияния на уровень СА. Если в группе контроля корреляция между СА и IL-6 носит обратный характер, то в группах пациентов с патологией щитовидной железы – связь прямая. Концентрация ФНО прямо пропорциональна СА в группах пациентов с гипотиреозом (II и IV), но в группах, где нарушения функции отсутствуют (I и III), зависимость обратная. Рост СА сопровождается снижением IL-8 во всех четырех группах. Отмечена слабая корреляция между СА и гомоцистеином в I и IV группах, однако, если в I группе она обратная, то в IV – прямая. Уровень Эт-1 имеет слабую отрицательную ассоциацию со СА только у пациентов III группы, в остальных группах связь прямая, но значимости не имеет.

## ВЫВОДЫ

У пациентов, имеющих патологию щитовидной железы, происходит рост СА, достигая максимума у пациентов с сочетанной патологией. Концентрация иммуноцитоклинов, за исключением Эт-1 у пациентов групп с гипотиреозом (II и IV), достоверно не отличалась от контроля. Уровень СА значимо коррелирует с IL-8, гомоцистеином и Эт-1 в зависимости от группы. Влияния IL-6 и ФНО на СА ни в одной из групп обнаружено не было.

## ЛИТЕРАТУРА

- Егорова Е.Н., Вавилова Т.В., Иванов А.М., Харитонов М.А., Калинина Н.Л., Татаркин А.А. Система свертывания крови у больных с недостаточной функцией щитовидной железы // Тромбоз, гемостаз и реология. 2013;4(56): 64–69.

2. Yango J., Alexopoulou O., Eeckhoudt S., Hermans C., Daumerie C. Evaluation of the respective influence of thyroid hormones and TSH on blood coagulation parameters after total thyroidectomy // Eur. J. Endocrinol. 2011; 164(4): 599–603.
3. Squizzato A. Romualdi E., Büller H.R. et al. Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92: 2415–20.
4. Козловский В.И., Ковтун О.М., Сероухова О.П. Детковская И.Н., Козловский И.В. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию // Вестник ВГМУ. 2013; 12(4): 79–91.
5. Бурячковская Л.И., Учитель И.А., Сумароков А.Б. и др. Полифункциональность тромбоцитов, их активация и возможности ее оценки // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2007; 8(2):43–50.
6. Морозова И.Ю., Страмбовская Н.Н., Кузник Б.И. Адгезивно-агрегационная активность форменных элементов крови в патогенезе острых нарушений мозгового кровообращения // Забайкальский медицинский вестник. 2014; 3:61–68.
7. Eldor A., Rachmilewitz E.A. The hypercoagulable state in thalassemia // Blood. 2002; 99(1): 36–43.
8. Мельник И.Р. Нарушения в системе гемостаза у больных с тиреотоксикозом // Медицинские новости. 2008; 11: 26–29.
9. Шпак И.Р. Возможности коррекции агрегационной способности тромбоцитов // Рецепт. 2008; 4(60):111–116.
10. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Каня О.В. Дремина Н.Н., Лушников Е.Л., Непомнящих Л.М. Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда // Фундаментальные исследования. 2015; 1:1281–1287.

Поступила 6 ноября 2018 г.

## SPONTANEOUS PLATELET AGGREGATION AND IMMUNOCYTOKINES AND HORMONES INFLUENCE IN THYROID DYSFUNCTION

© Authors, 2019

**I.V. Ralchenko**

Dr.Sc. (Biol.), Professor, Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia

**E.L. Rudzevich**

Ph.D. (Biol.), Associate Professor, Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia

**E.S. Ralchenko**

Oncologist surgeon, Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City" (Tyumen)

**E.M. Shapovalova**

Dr.Sc. (Biol.), Professor, Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia

**M.V. Chepis**

Junior Research Scientist, Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia

E-mail: 89829174553@mail.ru

The change of spontaneous aggregation (SA) was investigated and the influence of the immunocytokines level, the hormones of thyrotropic and free tetraiodothyronine in patients with hypothyroidism, non-toxic single/multinodular goiter and in patients with combined pathology (single/manynodular non-toxic goiter and hypothyroidism).

The aim of our study was to study spontaneous aggregation and immunocytokine levels in patients with hypothyroidism, non-toxic single/multinodular goiter and in patients with combined pathology (single/manynodular non-toxic goiter and hypothyroidism).

Results and conclusions. In patients with thyroid pathology there is a growth of SA reaching its maximum in patients with combined pathology. The concentration of immunocytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8, homocysteine) besides endothelin-1 in patients with hypothyroidism and combined pathology did not differ from the control. SA significantly correlates with IL-8, homocysteine and endothelin-1 due to the group. The level of SA does not depend on the hormone level (TTG and T4 free) and IL-6 and TNF- $\alpha$  in all investigated groups including control.

**Key words:** hypothyroidism, non-toxic goiter, aggregation, platelet, immunocytokines.

**For citation:** Ralchenko I.V., Rudzevich E.L., Ralchenko E.S., Shapovalova E.M., Chepis M.V. Spontaneous platelet aggregation and immunocytokines and hormones influence in thyroid dysfunction. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019; 22(1): 13–16. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-01-02>

### REFERENCES

1. Egorova E.N., Vavilova T.V., Ivanov A.M., Haritonov M.A., Kalinina N.L., Tatarina A.A. Sistema svertyvaniya krovi u bol'nyh s nedostatochnoj funkciej shchitovidnoj zhelezy // Tromboz, gemostaz i reologiya. 2013; 4(56): 64–69.
2. Yango J., Alexopoulou O., Eeckhoudt S., Hermans C., Daumerie C. Evaluation of the respective influence of thyroid hormones and TSH on blood coagulation parameters after total thyroidectomy // Eur. J. Endocrinol. 2011; 164(4): 599–603.
3. Squizzato A. Romualdi E., Büller H.R. et al. Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92: 2415–20.
4. Kozlovskij V.I., Kovtun O.M., Serouhova O.P. Detkovskaya I.N., Kozlovskij I.V. Metody issledovaniya i klinicheskoe znachenie agregacii trombocitov. Fokus na spontannuyu agregaciyu // Vestnik VGMU. 2013; 12(4): 79–91.
5. Buryachkovskaya L.I., Uchitel' I.A., Sumarokov A.B. i dr. Polifunktional'nost' trombocitov, ih aktivaciya i vozmozhnosti ee ocenki // Byulleten' NCCSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN. 2007; 8(2):43–50.
6. Morozova I.YU., Strambovskaia N.N., Kuznik B.I. Adgezivno-agregacionnaya aktivnost' formennyh ehlementov krovi v patogeneze ostryh narushenij mozgovogo krovoobrashcheniya // Zabajkal'skij medicinskij vestnik. 2014; 3:61–68.
7. Eldor A., Rachmilewitz E.A. The hypercoagulable state in thalassemia // Blood. 2002; 99(1): 36–43.
8. Mel'nik I.R. Narusheniya v sisteme gemostaza u bol'nyh s tireotoksikozom // Medicinskie novosti. 2008; 11: 26–29.
9. Shpak I.R. Vozmozhnosti korrekicii agregacionnoj sposobnosti trombocitov // Recept. 2008; 4(60):111–116.
10. Shurygin M.G., Shurygina I.A., Kanya O.V. Dremina N.N., Lushnikova E.L., Nepomnyashchih L.M. Znacheniye povysheniya produkcii ehndotelina pri infarkte miokarda // Fundamental'nye issledovaniya. 2015; 1:1281–1287.