

ВЫРАБОТКА АДИПОКАИНА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Мурадов Шерзод Бахадирович

Сафаров Диёр Сухробович

Бахронова Сабрина Дилруховна

Самаркандский государственный медицинский университет

Республика Узбекистан, Самарканд

Аннотация: *Заболевания щитовидной железы очень распространены среди населения, и в настоящее время наблюдается рост их распространенности, связанный как со стойким дефицитом йода, дисбалансом других микроэлементов в окружающей среде, так и с различными инфекционными агентами [5, 7, 13, 14, 16]. Спектр патологии щитовидной железы очень разнообразен и варьируется от минимальных структурных изменений до выраженных функциональных и морфологических нарушений [17, 15]. Помимо классических симптомов дисфункции щитовидной железы, связанных с поражением сердечно-сосудистой системы и изменением уровня основного обмена, описаны нарушения углеводного и липидного обмена, а также их взаимосвязь с развитием метаболического синдрома [6]. У людей с тиреотоксикозом выявлена высокая распространенность дислипидемии, нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентности, а также установлен значительный вклад инсулинорезистентности в развитие дислипидемии [10]. Было обнаружено, что сочетание бессимптомного тиреотоксикоза и сердечной недостаточности характеризуется повышением уровня общего холестерина, снижением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, коэффициентов атерогенеза и снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности [8].*

В этой статье представлены результаты обследования 204 человек. Критерии включения: В исследование были включены пациенты с лабораторно подтвержденной функцией щитовидной железы обоего пола в возрасте от 18 до 66 лет, которые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В 3-ю группу вошли пациенты из 1-й и 2-й групп, а также люди с состояниями гипотиреоза, сопоставимыми по полу и возрасту, которые также подписали информированное согласие.

Ключевые слова: *гипотиреоз, гипертиреоз, лептин, резистин, адипсин, адипонектин, тироксин.*

**QALQONSIMON BEZ DISFUNKTSIYASI BILAN OG‘RIGAN
BEMORLARDA ADIPOKAIN ISHLAB CHIQISH.**

Muradov Sherzod Bahadirovich
Safarov Diyor Suxrobovich
Baxronova Sabrina Dilruxovna
Samarqand davlat tibbiyot universiteti
O'zbekiston Respublikasi, Samarqand

Annotatsiya: *Qalqonsimon bez kasalliklari aholi orasida juda keng tarqalgan bo'lib, hozirgi vaqtda yodning doimiy tanqisligi, atrof-muhitdagi boshqa mikroelementlarning nomutanosibligi va turli yuqumli kasalliklar bilan bog'liq bo'lgan ularning tarqalishi ortib bormoqda [16, 5, 7, 13, 14]. Qalqonsimon bez patologiyasi spektri juda xilma-xil bo'lib, minimal strukturaviy o'zgarishlardan aniq funktsional va morfologik kasalliklarga qadar o'zgarib turadi [17, 15]. Yurak-qon tomir tizimining shikastlanishi va bazal metabolizm darajasining o'zgarishi bilan bog'liq qalqonsimon bez disfunktsiyasining klassik belgilaridan tashqari, uglevod va lipid almashinuvining buzilishi, shuningdek ularning metabolik sindromning rivojlanishi bilan bog'liqligi tasvirlangan [6]. Tirotoksikozli odamlarda dislipidemiya, buzilgan uglevod almashinuvi va insulin qarshiligining yuqori tarqalishi aniqlangan va dislipidemiya rivojlanishiga insulin qarshiligining muhim hissasi aniqlangan [10]. Aseptomatik tirotoksikoz va yurak yetishmovchiligining kombinatsiyasi umumiy xolesterinning ko'payishi, past zichlikdagi lipoprotein xolesterin, aterogenez nisbati va yuqori zichlikdagi lipoprotein xolesterinning kamayishi bilan tavsiflanadi [8].*

Ushbu maqolada 204 kishi ishtirok etgan so'rov natijalari keltirilgan. Qo'shilish mezonlari: Tadqiqotda 18 yoshdan 66 yoshgacha bo'lgan ikkala jinsdagi laboratoriya tomonidan tasdiqlangan qalqonsimon funktsiyasi bo'lgan bemorlar ishtirok etdi, ular tadqiqotda ishtirok etish uchun ixtiyoriy ravishda xabardor qilingan rozilikni imzoladilar. 3-guruhga 1 va 2-guruhlardagi bemorlar, shuningdek, jinsi va yoshi bo'yicha taqqoslanadigan gipotiroidizm bilan og'rikan odamlar, ular ham xabardor qilingan rozilikni imzoladilar.

Kalit so'zlar: *hipotiroidizm, hipertiroidizm, leptin, rezistin, adipsin, adiponektin, tiroksin.*

ADIPOCAIN PRODUCTION IN PATIENTS WITH THYROID DYSFUNCTION.

Muradov Sherzod Bahadirovich
Safarov Diyor Suxrobovich

Bakhronova Sabrina Dilruxovna
Samarkand State Medical University
Republic of Uzbekistan, Samarkand

Annotation: *Thyroid diseases are very common among the population, and currently there is an increase in their prevalence associated with both persistent iodine deficiency, imbalance of other microelements in the environment, and various infectious agents [16, 5, 7, 13, 14]. The spectrum of thyroid pathology is very diverse and varies from minimal structural changes to pronounced functional and morphological disorders [17, 15]. In addition to the classic symptoms of thyroid dysfunction associated with damage to the cardiovascular system and changes in the level of basal metabolism, disorders of carbohydrate and lipid metabolism, as well as their relationship with the development of metabolic syndrome have been described [6]. In people with thyrotoxicosis, a high prevalence of dyslipidemia, carbohydrate metabolism disorders and insulin resistance has been revealed, and a significant contribution of insulin resistance to the development of dyslipidemia has been established [10]. It was found that the combination of asymptomatic thyrotoxicosis and heart failure is characterized by an increase in total cholesterol, a decrease in low-density lipoprotein cholesterol, atherogenesis coefficients, and a decrease in high-density lipoprotein cholesterol [8].*

This article presents the results of a survey of 204 people. Inclusion criteria: The study included patients with laboratory-confirmed thyroid function of both sexes aged 18 to 66 years who signed voluntary informed consent to participate in the study. Group 3 included patients from groups 1 and 2, as well as people with hypothyroidism conditions comparable in gender and age, who also signed informed consent.

Key words: *hypothyroidism, hyperthyroidism, leptin, resistin, adiponectin, thyroxine.*

Введение

Заболевания щитовидной железы очень распространены среди населения, и в настоящее время наблюдается рост их распространенности, связанный как со стойким дефицитом йода, дисбалансом других микроэлементов в окружающей среде, так и с различными инфекционными агентами [16, 5, 7, 13, 14]. Спектр патологии щитовидной железы очень разнообразен и варьируется от минимальных структурных изменений до выраженных функциональных и морфологических нарушений [17, 15]. Помимо классических симптомов дисфункции щитовидной железы, связанных с поражением сердечно-сосудистой системы и изменением

уровня основного обмена, описаны нарушения углеводного и липидного обмена, а также их взаимосвязь с развитием метаболического синдрома [6]. У людей с тиреотоксикозом выявлена высокая распространенность дислипидемии, нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентности, а также установлен значительный вклад инсулинорезистентности в развитие дислипидемии [10]. Было обнаружено, что сочетание бессимптомного тиреотоксикоза и сердечной недостаточности характеризуется повышением уровня общего холестерина, снижением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, коэффициентов атерогенеза и снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности [8]. Добавление тирозола к лечению пациентов этой категории приводит к нормализации липидного профиля [8]. Описано 10 случаев тиреогенного сахарного диабета (СД) среди 59 молодых пациентов с тяжелым тиреотоксикозом [1]. У 16,7% беременных женщин бессимптомно протекал тиреотоксикоз в течение $9,4 \pm 2,0$ недель. Гестационный диабет диагностируется чаще, и с учетом скрининга на 24-26 неделе распространенность гестационного диабета составляет уже 22,2% [3].

Регуляторы липидного обмена, основного обмена веществ и метаболического статуса включают адипокин-лептин, адипсин, резистин и адипонектин. Лептин - это белок в жировой ткани, который усиливает чувство насыщения и регулирует образование и накопление жировой ткани, ее распределение, а также участвует в регуляции синтеза различных пептидов в гипоталамусе [12]. С одной стороны, адипсин является фактором d системы комплемента, поскольку он непосредственно участвует в поддержании функционирования иммунной системы, с другой стороны, он обеспечивает секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы в ответ на повышение уровня глюкозы [9, 18]. Резистин - это адипокин, относящийся к классу белков, богатых цистеином [4]. Некоторые авторы считают его одним из звеньев, связывающих ожирение и сахарный диабет 2 типа [4]. Адипонектин является одним из регуляторов энергетического обмена и активирует поглощение глюкозы и жирных кислот жировыми клетками с одновременным подавлением процессов липолиза, способствует снижению резистентности к инсулину и фактически действует как "фактор насыщения" [11]. Принимая во внимание изменения основного, углеводного и липидного обмена, описанные при гипертиреозе, можно рассматривать изменения в "адипокиновой системе" и изменения в "адипокиновой системе" у пациентов этой категории.

Цель исследования. Целью нашего исследования было изучение концентрации адипокаина и их взаимосвязи у пациентов с гипотиреозом и тиреотоксическим синдромом.

Материал и методы.

В этой статье представлены результаты обследования 204 человек. Критерии включения: В исследование были включены пациенты с лабораторно подтвержденной функцией щитовидной железы обоего пола в возрасте от 18 до 66 лет, которые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В 3-ю группу вошли пациенты из 1-й и 2-й групп, а также люди с состояниями гипотиреоза, сопоставимыми по полу и возрасту, которые также подписали информированное согласие.

Критериями исключения являются: возраст до 18 лет; сахарный диабет 1-го или 2-го типа; заболевания надпочечников или гипофиза; беременность; период лактации; перенесенные в анамнезе бариатрические операции; обострение хронических заболеваний; острые заболевания; тяжелые сопутствующие патологии: хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса; артериальная гипертензия III-IV функционального класса. 1-я степень; дыхательная недостаточность 2-3 степени; анемия средней и тяжелой степени; текущие или перенесенные онкологические заболевания; тяжелая печеночная недостаточность; хроническая болезнь почек 3b-5 стадии; психические заболевания.

Участники исследования были разделены на 3 группы:

Группа 1 - Люди с тиреотоксикозом (страдающие диффузным токсическим зобом, узловым/многоузловым токсическим зобом) (n=58);

Группа 2 - Люди с гипотиреозом (аутоиммунный тиреоидит, результаты тиреоидэктомии) (n=54);

3-я группа (контрольная группа) представляет собой практически здоровую группу из 1-й и 2-й групп, состоящую из 92 человек с лабораторно подтвержденным гипотиреозом, сопоставимую с членами группы по полу и возрасту.

Полные лабораторные анализы включают сбор жалоб, анамнеза, анализ медицинских документов (амбулаторных карт и/или истории болезни), физикальный осмотр, расчет индекса массы тела (ИМТ), определение профиля щитовидной железы (комплексные лабораторные и инструментальные тесты, включая тиреотропный гормон (ТТГ), уровень тироксина (svt4), антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО), биохимические анализы крови (уровень глюкозы). Уровни адипонектина, адипсина, резистина и лептина определяли с помощью набора BioLegend LEGENDPLEX.

Статистическая обработка материалов проводилась в программе SPSS Statistics 21.0. Результаты представлены в виде медианы (Me), нижнего квартиля и верхнего квартиля [Q1;Q3]. Для сравнения трех или более групп использовался непараметрический статистический метод с использованием критерия Краскела—Уоллиса, а при выявлении различий проводилось попарное сравнение групп с использованием критерия Манна—Уитни. Для выявления связей использовался коэффициент корреляции Пирсона. При анализе качественных характеристик разница между всеми группами определяется с помощью критерия хи-квадрат (χ^2), и при определении разницы применялось сравнение пар групп или пар сходных групп с поправкой Йейтса (для таблицы 2×2) при ожидаемой частоте <10. Считалось, что разница значима при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследуемая группа была сопоставима по полу, возрасту, ИМТ и уровню глюкозы (таблица 1).

Таб.1 Клинические характеристики, тиреоидный статус и показатели липидного спектра участников исследования

Параметр	1-я группа (n=58)	2-я группа (n=54)	3-я группа (n=92)	P
Женщины, n(%)	47 (81)	42 (77,8)	73 (79,4)	p=0,99
Возраст, годы	31 [23; 46]	33[25; 49]	30[22; 50]	p=0,61
ИМТ, кг/м ² ?	25 [22; 26]	26 [22; 27]	24[21; 27]	p=0,38
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,6; 5,4]	5,1 [4,6; 5,4]	4,9 [4,3; 5,4]	p=0,88
ТТГ, мкМЕ/мл	0,03 [0,01; 0,1]	11,1 [8,55; 18]	2,01 [0,7; 3,1]	p=0,001 p ₁₋₃ =0,01 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₂ =0,0001
свТ ₄ , пмоль/л	26,8 [20,6; 35,6]	12,2 [5,8; 13,6]	14,1 [12,3; 16,1]	p=0,001 p ₁₋₃ =0,01 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋

					$p_2=0,0001$
АТ к ТПО, Ед/мл	46 [15,8; 157]	492 [304,2; 720]	10,1 [7,2; 14,0]		$p=0,001$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=0,001$

Различия в содержании адипонектина, адипсина и лептина были выявлены у пациентов с дисфункцией щитовидной железы, но концентрация резистина не зависела от состояния щитовидной железы (табл. 2).

Таб.2 Уровни адипокинов у здоровых добровольцев и пациентов с дисфункцией щитовидной железы

Адипокин	1-я группа (n-58)	2-я группа (n-54)	3-я группа (n-92)	P
Адипонектин, мкг/мл	42,72 [20,0; 55,13]	47,59 [30,34; 60,43]	25,59 [15,83; 48,32]	$p=0,048$ $p_{1-3}=0,019$ $p_{2-3}=0,006$ $p_{1-2}>0,05$
Адипсин, мкг/мл	3,67 [2,50; 7,33]	2,39 [2,01; 4,10]	2,15 [1,73; 3,02]	$p=0,02$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{1-2}=0,008$
Лептин, нг/мл	11,93 [6,49; 19,22]	13,33 [8,56; 25,23]	7,49 (5,43; 11,39]	$p=0,01$ $p_{1-3}=0,007$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=0,049$
Резистин, нг/мл	2,90 [2,41; 3,79]	3,29 [2,62; 3,90]	2,53 [1,61; 3,26]	$p=0,12$

Пациенты с гипотиреозом имели более высокий уровень адипонектина при гипотиреозе (85,9%) и тиреотоксикозе (66,9%) по сравнению с пациентами с гипотиреозом. Не было выявлено различий в содержании адипонектина между группами с гипотиреозом и тиреотоксикозом (табл. 2).

Концентрации адипсина в сыворотке крови у пациентов с тиреотоксическим синдромом были одинаковыми в группах с гипотиреозом и без него - 70,7 и 53,6% соответственно. Не было выявлено различий в концентрации адипсина у пациентов с гипотиреозом по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Концентрация лептина была наибольшей у пациентов с синдромом гипотиреоза, превышая показатели в контрольной группе на 78% и в основной группе с тиреотоксическим синдромом на 11,7%. Содержание лептина у пациентов с повышенной функцией щитовидной железы превышало контрольные значения на 59,3% (табл. 2).

Корреляционный анализ проводился независимо в каждой группе с учетом U-образного распределения концентрации адипокина в зависимости от функции щитовидной железы.

Корреляционный анализ в группе с гипотиреозом выявил прямую слабую взаимосвязь между концентрациями адипсина и ИМТ ($r=0,381$, $p=0,05$) и прямую интенсивную взаимосвязь между концентрациями лептина и резистина ($r=0,708$, $p<0,001$). У пациентов с тиреотоксикозом наблюдалась прямая слабая взаимосвязь между концентрацией лептина и ИМТ ($r=0,422$, $p=0,023$) и концентрацией лептина и svt4 ($r=-0,381$, $p=0,042$).

В нашем исследовании не было обнаружено связи между концентрацией лептина и ИМТ, как отмечалось в других исследованиях, возможно, для более молодой когорты, изучаемой с более низкими значениями ИМТ [12, 2]. Повышение концентрации лептина было обнаружено как при тиреотоксическом синдроме, так и при синдроме гипотиреоза. Есть данные, что при медикаментозном тиреотоксикозе оно сохраняется в течение 1 недели. (На фоне применения 1 мкг трийодтиронина в течение 100 дней) не было обнаружено изменения концентрации лептина [21], и аналогичные результаты были получены другими авторами [20]. В случае синдрома гипотиреоза, независимо от его причины, было обнаружено повышение уровня лептина [4, 2, 22], что согласуется с нашими данными. Взаимосвязь между концентрацией адипсина и ИМТ была описана в исследованиях у пациентов с ожирением и сахарным диабетом, но не была обнаружена на животных моделях [9]. Некоторые авторы указывают на увеличение выработки адипсина на фоне

повышенного расхода энергии при физической нагрузке [19]. Увеличение концентрации азипсина при тиреотоксическом синдроме, вероятно, связано с повышенным потреблением энергии из-за разделения процессов окислительного фосфорилирования.

Мы выявили наличие прямой высокоинтенсивной зависимости у пациентов с гипотиреозом между концентрацией резистина и лептина, аналогичные данные при максимальном содержании резистина и лептина у пациентов с гипотиреозом, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, T.V.It описан Ломоной [4]. Повышение концентрации резистина при гипотиреозе, которое не достигло уровня статистической значимости, согласуется с данными имеющихся публикаций [4].

Выводы

Синдром гипотиреоза характеризуется повышенной концентрацией адипонектина и лептина по сравнению с лицами с гипотиреозом (85,9 и 78% соответственно), при этом уровень лептина превышает пороговый уровень для лиц с тиреотоксикозом на 11,7%. Тиреотоксический синдром характеризовался повышением концентрации адипонектина, адипсина и лептина (66,9, 70,7 и 59,3% соответственно) по сравнению с контрольной группой, причем концентрация адипсина превышала значение группы с гипотиреозом на 53,6%. Существует слабая прямая зависимость между уровнем адипсина и ИМТ, и сильная прямая зависимость между концентрацией лептина и резистина у людей с гипотиреозом.

В группе пациентов с тиреотоксикозом наблюдалась слабая прямая взаимосвязь между уровнем лептина и ИМТ, а также обратная слабая взаимосвязь между концентрацией лептина и свободного тироксина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Булгакова А. З., Фазлыева Э. А. Нарушение углеводного обмена при транзиторном гестационном тиреотоксикозе // Репродуктивное здоровье женщин и мужчин. – 2020. – С. 17-17.
2. Волкова А. Р., Фишман М. Б., Семикова Г. В. Тиреотропный гормон, лептин и показатели инсулинорезистентности у пациентов с ожирением после бариатрических вмешательств // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №. 2. – С. 187-192.
3. Герус А. Ю. и др. Особенности течения тяжелого тиреотоксикоза у молодых пациентов // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58. – №. 4-2. – С. 12-13.

4. Ломонова Т.В. Роль адипокинов в развитии гормонально-метаболических нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом : дис. ... канд. мед. наук. Самара; 2021.
5. Лубская Н. С. и др. Варианты дисфункции щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С (на материале Алтайского края) //Инженерные технологии и системы. – 2017. – Т. 27. – №. 3. – С. 304-314.
6. Магомедова И. М. Взаимосвязь нарушений углеводного обмена и заболеваний щитовидной железы // Znanstvena misel journal. – 2020. – №. 48. – С. 19.
7. Пешева Е. Д., Моргунова Т. Б., Фадеев В. В. Современные подходы к ведению пациентов с болезнью Грейвса // Лечебное дело. – 2022. – №. 1. – С. 48-56.
8. Рахматуллов Р. Ф. и др. Влияние тирозола, биспролола и соталола на структуру и функцию щитовидной железы, липиды крови при сочетании субклинического тиреотоксикоза с фибрилляцией предсердий // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – №. 1 (45). – С. 101-114.
9. Салухов В. В., Лопатин Я. Р., Минаков А. А. Адипсин-подводя масштабные итоги // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24. – №. 5. – С. 317-323.
10. Серкин Д. М. и др. Роль инсулинорезистентности в формировании дислипидемий у пациентов с дисфункциями щитовидной железы // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – №. 1. – С. 1-10.
11. Таянский Д. А., Денисенко А. Д. Влияние адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов: анализ сигнальных механизмов // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – №. 2. – С. 103-111.
12. Терещенко И. В. Лептин и его роль в организме // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47. – №. 4. – С. 40-46.
13. Терещенко И. В. Роль инфекции в возникновении, течении, результатах лечения токсического зоба // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23. – №. 2. – С. 195-200.
14. Трошина Е. А. и др. Клинические рекомендации" Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит)" // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67. – №. 2. – С. 57-83.
15. Фадеев В. В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению тиреотоксикоза при болезни Грейвса 2018 года // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2020. – Т. 16. – №. 1. – С. 4-20.

16. Хамнуева Л. Ю., Гома Т. В., Климов В. Т. Патогенные иерсинии и болезнь Грейвса // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2018. – Т. 14. – №. 1. – С. 11-18.
17. Якубовский С. В. и др. Эпидемиология доброкачественных заболеваний щитовидной железы у взрослого населения республики беларусь: анализ общенациональных статистических данных за период 2009-2019 ГГ // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68. – №. 3. – С. 30-43.
18. Lenz M. et al. Long-term physical activity modulates adiponin and ANGPTL4 serum levels, a potential link to exercise-induced metabolic changes //Panminerva Medica. – 2021.
19. Lenz M. et al. Long-term physical activity modulates adiponin and ANGPTL4 serum levels, a potential link to exercise-induced metabolic changes // Panminerva Medica. – 2021.
20. Leonhardt U. et al. Serum leptin levels in hypo-and hyperthyroidism // Journal of Endocrinology. – 1998. – Т. 157. – №. 1. – С. 75-80.
21. Mantzoros C. S. et al. Short-term hyperthyroidism has no effect on leptin levels in man // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1997. – Т. 82. – №. 2. – С. 497-499.
22. Yoshida T. et al. Serum leptin concentrations in patients with thyroid disorders // Clinical Endocrinology. – 1998. – Т. 48. – №. 3. – С. 299-302.