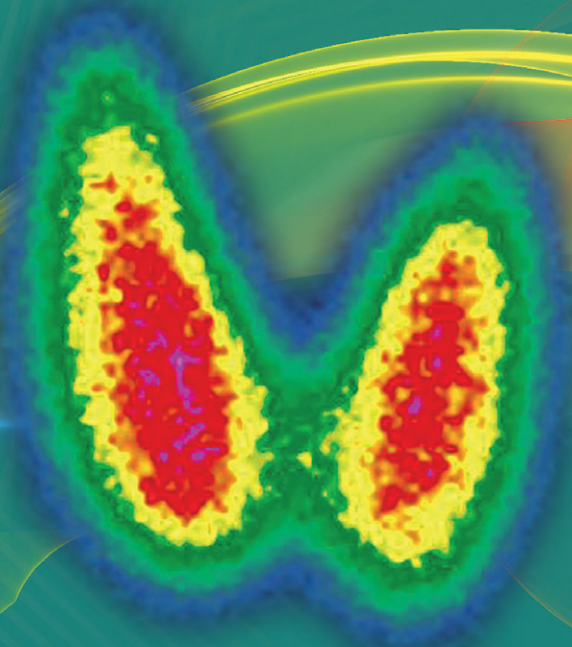


Научно-практический медицинский журнал

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ



Clinical and
experimental
thyroidology

TOM 16
2020
№4



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии" Минздрава России
ОО "Российская ассоциация эндокринологов"

**«КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
ТИРЕОИДОЛОГИЯ»:**

Ежеквартальный научно-практический журнал

ИНДЕКСАЦИЯ:

Russian Science Citation Index (РИНЦ)
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2019

0,853

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: Россия, Москва, ул. 3-я Мытищинская, д.16.
E-mail: ket@endojournals.ru
WEB: <https://www.cet-endojournals.ru/>

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Е.В. Селиверстова

Сдано в набор 04.05.2021 г.
Подписано в печать 14.06.2021 г.
Печать офсетная
Тираж 3400 экз.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций и охране культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-61848
от 18.05.2015

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий, в которых
должны быть опубликованы основные научные результаты
диссертации на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

Клиническая и экспериментальная тиреоидология

Том 16, №4

Октябрь-Декабрь

2020

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., д.м.н., профессор, академик РАН

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., профессор, член-корр. РАН

ЗАВ. РЕДАКЦИЕЙ

МОРГУНОВА Т.Б.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., профессор (Москва)

БЕЛЬЦЕВИЧ Д.Г., д.м.н. (Москва)

ВАНУШКО В.Э., д.м.н. (Москва)

ГЕРАСИМОВ Г.А., д.м.н., профессор (Нью-Йорк, США)

ГРИНЕВА Е.Н., д.м.н., профессор (С.-Петербург)

ДЕДОВ И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

КАНДРОР В.И., д.м.н., профессор (Москва)

МАЛИЕВСКИЙ О.А., д.м.н., профессор (Уфа)

ПЕТЕРКОВА В.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., профессор (Москва)

ПОЛЯКОВ В.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

РУМЯНЦЕВ П.О., д.м.н. (Москва)

СВИРИДЕНКО Н.Ю., д.м.н., профессор (Москва)

ТАРАНУШЕНКО Т.Е., д.м.н., профессор (Красноярск)

ТРОШИНА Е.А., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)

FOUNDERS & PUBLISHER
Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

**«CLINICAL AND EXPERIMENTAL
THYROIDOLOGY»:**
Quarterly peer-review medical journal

INDEXATION
Russian Science Citation Index
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

Impact-Factor RSCI 2019

0.853

EDITORIAL CONTACT

Address: 16, 3rd Mytischinskaya str., Moscow,
Russian Federation, 129626
E-mail: ket@endojournals.ru
WEB: <https://www.cet-endojournals.ru/>

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

Clinical and Experimental Thyroidology

Vol. 16 Issue 4 October-December 2020

**QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL
JOURNAL**

EDITOR-IN-CHIEF

MEL'NICHENKO G.A.,

MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

FADEYEV V.V.,

MD, PhD, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences
(Moscow, Russia)

MANAGING EDITOR

MORGUNOVA T.B., MD, PhD

EDITORIAL BOARD

ANTSIFEROV M.B., MD, PhD (Moscow, Russia)
BELTSEVICH D.G., MD, PhD (Moscow, Russia)
VANUSHKO V.E., MD, PhD (Moscow, Russia)
GERASIMOV G.A., MD, PhD (New-York, USA)
GRINEVA E.N., MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)
DEDOV I.I., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
KANDROR V.I., MD, PhD (Moscow, Russia)
MALIYEVSKIY O.A., MD, PhD (Ufa, Russia)
PETERKOVA V.A., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
PETUNINA N.A., MD, PhD (Moscow, Russia)
RUMYANTSEV P.O., MD, PhD (Moscow, Russia)
POLYAKOV V.G., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
SVIRIDENKO N.YU., MD, PhD (Moscow, Russia)
TARANUSHENKO T.E., MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia)
TROSHINA E.A., MD, PhD, Corresponding member of Russian Academy of Sciences
(Moscow, Russia)

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

ОБЗОРЫ		REVIEWS
--------	--	---------

М.О. Корчагина, А.А. Трухин, Н.Ю. Свириденко
ОРБИТАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

4

Korchagina M.O., Trukhin A.A., Sviridenko N.Y.
ORBITAL MANIFESTATIONS OF HYPERCORTICISM

Е.А. Трошина, М.А. Терехова, Р.Р. Ахматова
**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ЧТО НОВОГО?**

14

Troshina E.A., Terekhova M.A., Akhmatova R.R.
**IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PAPILLARY THYROID
CANCER. WHAT'S NEW?**

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ		ORIGINAL STUDIES
---------------------------	--	------------------

Е.А. Трошина, Ф.М. Абдулхабирова, Н.П. Маколина,
Е.С. Сенюшкина, Л.В. Никанкина, Н.М. Малышева,
И.Н. Репинская, В.А. Дивинская
**ЙОДОДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ТЕКУЩЕЕ
СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ**

19

Troshina E.A., Abdulkhabirova F.M., Makolina N.P.,
Senyushkina E.S., Malysheva N.M., Repinskaya I.N.,
Divinskaya V.A.
**IODINE DEFICIENCY DISORDERS: CURRENT STATE OF
THE PROBLEM IN THE REPUBLIC OF CRIMEA**

Mehmet G. Kılınçarslan, Cihan Çelik, Erkan M. Şahin
**EFFECT OF SATIETY ON TSH AND FREE THYROXIN
LEVELS IN HEALTHY INDIVIDUALS AND PATIENTS WITH
SUBCLINICAL AND OVERT HYPOTHYROIDISM**

28

Kılınçarslan M.G., Çelik C., Şahin E.M.
**EFFECT OF SATIETY ON TSH AND FREE THYROXIN
LEVELS IN HEALTHY INDIVIDUALS AND PATIENTS WITH
SUBCLINICAL AND OVERT HYPOTHYROIDISM**

ОРБИТАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

© М.О. Корчагина^{1*}, А.А. Трухин², Н.Ю. Свириденко²¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В настоящее время синдром Кушинга и его проявления хорошо изучены. При этом основными симптомами гиперкортицизма остаются ожирение, остеопороз, кардиомиопатия, атрофия мышц, истончение кожного покрова и образование багровых полос (стрий) на теле.

На практике самые частые из них — ожирение и остеопороз — встречаются в 90% случаев. Однако есть ряд пациентов с неявной клинической картиной гиперкортицизма. Часть изменений, наблюдаемых у них, затрагивает глаза. В данной обзорной статье рассматривается редкий симптом гиперкортицизма — экзофтальм. Экзофтальм — это патологическое смещение глазного яблока вперед. Этот симптом известен нам в рамках эндокринной орбитопатии, развивающейся при аутоиммунной патологии щитовидной железы. В статье проводится сравнение механизмов развития глазных симптомов при синдроме Кушинга и болезнях щитовидной железы, в особенности при болезни Грейвса. Обсуждаются возможные молекулярные механизмы, приводящие к экзофтальму у пациентов с синдромом Кушинга. Изучаются факторы, влияющие на адипогенез *in vitro* и *in vivo*, в частности факторы, приводящие к увеличению жировой клетчатки орбит на фоне повышенного уровня кортизола. Представлены гормональные сигнальные и транскрипционные каскады, отвечающие за дифференцировку адипоцитов в зрелые жировые клетки. Также в статье рассмотрены другие орбитальные проявления гиперкортицизма, встречающиеся на практике относительно редко. К ним относятся глаукома, а также катаракта, узелки Лиша и центральная серозная хориоретинопатия. Рассмотрены клинические случаи синдрома Кушинга с различными глазными проявлениями и сделаны соответствующие выводы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Кушинга; гиперкортицизм; экзофтальм; адипогенез.

ORBITAL MANIFESTATIONS OF HYPERCORTICISM

© Maria O. Korchagina^{1*}, Alexey A. Trukhin², Natalya Yu. Sviridenko²¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Nowadays, Cushing's syndrome (hypercortisolism) and its manifestations are well studied. The main symptoms of hypercortisolism are obesity, osteoporosis, cardiomyopathy, muscle atrophy, skin thinning and purple stretch marks (striae) on the body. In practice, obesity and osteoporosis are the most frequent symptoms that are found in 90% of cases. However, there are some patients with an implicit clinical picture of hypercorticism. Some cases might concomitant with exophthalmos. This review describes a rare symptom of hypercortisolism — exophthalmos. Exophthalmos is a pathological protruding of eyeballs. This symptom is known in the context of TED that occurs most commonly in patients with Graves' disease. The article compares the mechanisms of development of eye symptoms in Cushing's syndrome and thyroid diseases, especially the Graves' disease. It discusses possible molecular mechanisms leading to exophthalmia in patients with Cushing's syndrome. Factors affecting adipogenesis *in vitro* and *in vivo* are studied, in particular factors leading to an increase of orbital fatty tissue against of elevated cortisol levels. Hormonal signaling and transcription cascades responsible for adipocyte differentiation into mature fat cells are presented. Other orbital manifestations of hypercortisolism, which occur relatively rare in practice, are also discussed in the article. These include glaucoma as well as cataract, Lisha nodules and central serous chorioretinopathy. Clinical cases of Cushing's syndrome with different ocular manifestations are considered and appropriate conclusions have been drawn.

KEYWORDS: Cushing's syndrome; hypercortisolism; exophthalmos; adipogenesis.



ВВЕДЕНИЕ

Гиперкортицизм — это синдром, обусловленный эндогенной гиперпродукцией кортизола или длительным приемом препаратов кортикостероидов. Болезнь Иценко–Кушинга — наиболее частая причина (60–70%) эндогенного гиперкортицизма. В 20–30% случаев заболевание развивается из-за первичной патологии надпочечников (кортикостерома, первичная двусторонняя макронодулярная гиперплазия при мутациях в гене *ARMC5*). В 5–10% случаев аденокортикотропный гормон (АКТГ) синтезирует карциноидная опухоль внегипофизарной локализации (медуллярный рак щитовидной железы, рак клеток островков Лангерганса, хромоффинома, рак яичников, яичек, предстательной железы; карциноид легких, бронхов, тимуса, аппендикса, опухоли желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, околоушных и слюнных желез) [1]. Распространенность болезни Иценко–Кушинга составляет 39,1 случая на 1 млн, а заболеваемость — 1,2–2,4 случая на 1 млн [2, 3]. В РФ на 2020 г. зарегистрировано 448 пациентов с гиперкортицизмом [4]. Есть ряд исследований, доказывающих более высокую распространенность заболевания в группах потенциального риска (пациенты с ожирением, артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) 2 типа) [1, 3]. Кроме того, во всем мире отмечается значительное увеличение числа пациентов с гиперкортицизмом (до 3,9 случая на 1 млн).

Основные проявления заболевания — ожирение, атрофия мышц, истончение кожного покрова и появление стрий из-за распада коллагена и отложения жировой клетчатки в области талии, остеопороз, сопровождаемый компрессионными переломами, кардиомиопатия, стероидный СД, аменорея/эректильная дисфункция и гирсутизм. Также синдром Кушинга связан с целым рядом психических и когнитивных проблем. Большинство пациентов, страдающих синдромом

Кушинга, соответствуют критериям депрессии, а некоторые пациенты имеют и другие проявления, включая манию, чувство тревоги [3]. Могут развиваться психозы, а у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом часто отмечаются суицидальные наклонности. У детей с синдромом Кушинга часто наблюдается обсессивно-компульсивное поведение.

Менее распространенный и недооцененный клинический признак затрагивает глаза. На практике поражение орбит встречается лишь у 30–45% пациентов с синдромом Кушинга и в ряде случаев даже служит основанием для поиска поражения щитовидной железы и ассоциированной с ним офтальмопатии.

Чтобы описать глазные симптомы, наблюдаемые при болезни Грейвса и синдроме Кушинга, используются разные термины. Термин «эндокринная офтальмопатия» (ЭОП) употребляется в настоящее время как основной для обозначения поражения тканей орбиты при заболеваниях щитовидной железы.

Термином «экзофтальм» обозначают патологическое смещение глазного яблока вперед. Экзофтальм возникает при аутоиммунном поражении тканей орбиты и является одним из клинических проявлений ЭОП. При синдроме Кушинга экзофтальм является отдельным симптомом, возникающим вторично в условиях гиперкортизолемии (рис. 1).

ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ОРБИТ ПРИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

По современным представлениям, ЭОП — это аутоиммунное заболевание, тесно связанное с аутоиммунной патологией щитовидной железы [6]. Предполагается, что щитовидная железа и орбитальные ткани имеют одинаковые антигены, и ЭОП может развиваться вследствие перекрестного реагирования антител к антигенам щитовидной железы с тканями орбиты. Экспрессия рецептора тиреотропного гормона (рТТГ) в орбитах может играть ключевую роль в развитии аутоиммунных реакций в орбитальных тканях. Установлено, что у больных с болезнью Грейвса и ЭОП имеется более высокий уровень антител к рТТГ по сравнению с больными болезнью Грейвса без офтальмопатии. Помимо рТТГ существуют и другие кандидаты на рассмотрение в качестве возможных аутоантигенов. Одним из таких кандидатов является рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (РИФ-1). Он экспрессируется в орбите и в щитовидной железе. Показано, что его уровень коррелирует с активностью и тяжестью ЭОП. *In vitro* антитела к РИФ-1, как и антитела к рТТГ, стимулируют дифференцировку орбитальных преадипоцитов в зрелые адипоциты, приводя к увеличению объема ретробульбарной клетчатки (РБК). Симптомы ЭОП чрезвычайно разнообразны. Известно, что экстраокулярные мышцы (ЭОМ) и РБК могут вовлекаться в процесс асимметрично. Увеличение ЭОМ и (или) РБК может приводить к возникновению экзофтальма (проптоза). Установить причину экзофтальма можно с помощью визуализирующих методов исследования — КТ или МРТ. Вовлечение в процесс ЭОМ обнаруживается у большинства пациентов при проведении КТ или МРТ. Увеличение объема РБК при нормальных размерах мышц или их незначительном увеличении

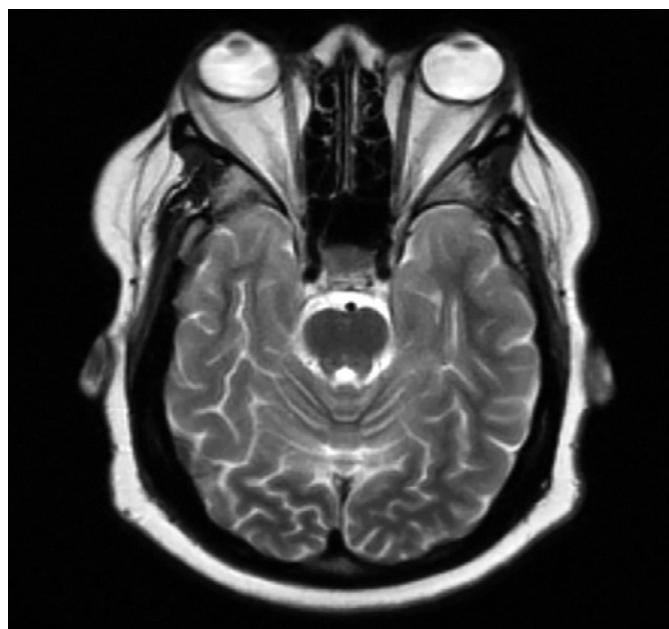


Рисунок 1. Билатеральный экзофтальм по данным магнитно-резонансной томографии у пациента с синдромом Кушинга [5].



А



В

Рисунок 2. «Липогенный» вариант эндокринной офтальмопатии: (А) фото пациента с экзофтальмом; (В) мультиспиральная компьютерная томография орбит, аксиальная проекция (задний полюс глазного яблока расположен на межскуловой линии — белая линия).

наблюдается значительно реже. Это так называемый «липогенный» вариант ЭОП (рис. 2).

Основной характеристикой «липогенного» варианта является отсутствие увеличения ЭОМ при выраженной пролиферации РБК. Он протекает более доброкачественно и не приводит к ухудшению остроты зрения, кроме того, отсутствуют такие симптомы активности воспаления, как гиперемия конъюнктивы, век, хемоз, отеки век. Патогенез «липогенного» варианта неизвестен. Преобладание процессов адипогенеза предполагает участие иных механизмов аутоиммунного процесса. Ключевую роль в опосредовании глюкокортикоидных реакций в жировой ткани и воспалении играет 11β -гидроксистероиддегидрогеназа 1 типа (11β -HSD1), которая повышает биодоступность кортизола в жировых клетках. Индукция активности и экспрессии 11β -HSD1 воспалительными цитокинами может усиливать дифференцировку орбитальных адипоцитов (адипогенез) и ограничивать пролиферацию других клеток при ЭОП. Предполагается, что 11β -HSD1 может играть определенную роль в регуляции местной орбитальной воспалительной реакции [7].

Какие же изменения в ткани орбиты развиваются при гиперкортицизме?

Патогенез экзофтальма при гиперкортицизме никак не связан с аутоиммунным воспалением ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц, как при болезни Грейвса. Первый случай экзофтальма при гиперкортицизме был упомянут американским нейрохирургом Harvey Williams Cushing в 1932 г. (4 пациента из 12) [8]. В 1987 и 1994 гг. также были описаны клинические случаи синдрома Кушинга, сопровождаемые тяжелым экзофтальмом, требующим оперативного лечения [9]. Далее, в 1996 г., W. Kelly в своих исследованиях изучил группу пациентов с синдромом Кушинга, у 18 из которых отмечались внешние изменения, типичные для офтальмопатии Грейвса. При этом экзофтальм чаще наблюдался у больных с активным синдромом Кушинга (45% по сравнению с 21% при ятрогенном генезе заболевания и 20% больных, получающих терапию) [10].

Как уже говорилось ранее, генез орбитопатии при гиперкортицизме отличается от такового при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. Чтобы разобраться в истинной причине экзофтальма, следует вспомнить о влиянии гормона надпочечников на организм. Кортизол стимулирует распад белка, что ведет к атрофии мышечной ткани, в том числе с развитием миопатии глазодвигательных мышц. Причина ожирения — активный липогенез в одних местах (лицо, туловище) и липолиз в других (конечности) [11]. Под влиянием кортизола отмечается увеличение жировой клетчатки орбит (гормон стимулирует пролиферацию преадипоцитов), что в дальнейшем наравне с гиперпродукцией водянистой влаги приводит к повышению внутриглазного давления. Именно повышенный липогенез в орбитальной области — основная причина экзофтальма при гиперкортицизме. Кроме того, возможно сочетание гиперкортицизма и болезни щитовидной железы (тиреотоксикоз, гипотиреоз). В последнем случае причина орбитопатии — аутоиммунная патология.

Внутриклеточные уровни кортизола регулируются 11β -HSD1 и 11β -HSD2. 11β -HSD1, фермент, зависимый от НАДФ, определяется во многих тканях, в том числе в печени и жировой ткани, и действует преимущественно как редуктаза, генерируя кортизол *in vivo*. 11β -HSD2, высокоактивная в почках и толстой кишке, инактивирует кортизол, защищая минералокортикоидный рецептор (MR) от активации [11].

11β -HSD1 расположена на люминальной стороне эндоплазматического ретикулума (ЭР), а ее N-концевая часть вставлена в мембрану ЭР [14]. Система, состоящая из транспортера глюкозы-6-фосфата (G6PT) и дегидрогеназы-гексоза-6-фосфата (H6PDH), имеет решающее значение для транспорта G6P к ферменту H6PDH. G6P связывается с H6PDH, в результате чего образуется 6-фосфо-глюконалактон (6PGL), а внутри просвета ER генерируется NADPH. Полученный NADPH используется 11β -HSD1 для восстановления 11 -DHC (В) до кортизола (А). Кортизол взаимодействует со своим рецептором (GR/MR), что не только активирует факторы и гены, отвечающие за адипогенез, но и увеличивает экспрессию 11β -HSD1 (рис. 3) [15].

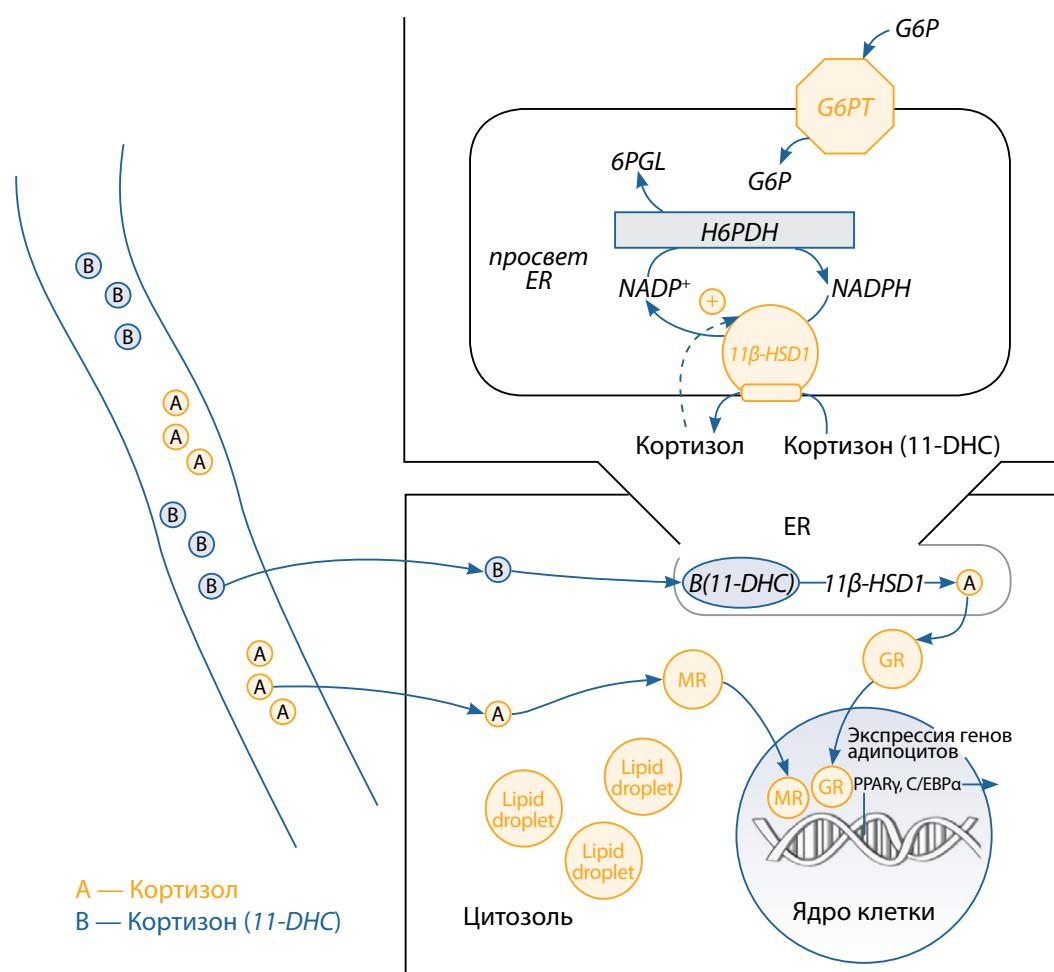


Рисунок 3. Роль кортизола в адипогенезе.

Расположение 11β-гидроксистероидной дегидрогеназы 1-го типа (11β-HSD1) в ЭР и ее связь с H6PDH. При синдроме Кушинга цитозольный рецептор минералокортикоидов (MR) активируется именно кортизолом. Большая часть (90%) циркулирующего кортизола (A) связана с кортикостероидсвязывающим белком (CBG), около 4–5% — с альбумином, оставшаяся часть гормона свободно диффундирует в адипоцит [12]. Кортизон (B) не так сильно связан с CBG и также диффундирует в клетку, где восстанавливается 11β-гидроксистероидной дегидрогеназой I (11β-HSD1) до A, увеличивая внутриклеточную концентрацию A. Кортизол (A) связывается с MR и глюкокортикоидным рецептором (GR). Эти рецепторы, связавшись с лигандом, транслоцируются в ядро, где стимулируют транскрипцию генов, отвечающих за дифференцировку преадипоцитов в адипоциты и накопление липидных капель (lipid droplet). Из-за низкой активности 11β-HSD2 — фермента, инактивирующего эндогенный кортизол в клетках, большая часть наблюдаемого эффекта кортизола обусловлена его влиянием на MR, а не на GR [13]. При этом роль GR до конца не известна.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АДИПОГЕНЕЗА.

РОЛЬ ГИПЕРКОРТИЗОЛЕМИИ В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ

Исследование плюрипотентных стволовых клеток показало, что миобласты, хондроциты, остеобласты и адипоциты возникают из одних и тех же клеток (стромальных). Дифференцировка преадипоцитов в зрелые жировые клетки происходит во время эмбриогенеза и последующей жизни — в частности, в условиях, ведущих к ожирению, как при гиперкортицизме.

Образовавшиеся из мезенхимальных клеток-предшественников преадипоциты морфологически неотличимы от фибробластов, хотя они уже преддетерминированы к развитию в адипоциты. При воздействии на них про-дифференцирующими агентами (например, инсулином и глюкокортикоидами) они дифференцируются в зрелые клетки спустя 4–6 дней [15].

Весь адипогенный процесс можно разделить на две «волны». Первая инициируется адипогенными стимулами (глюкокортикоиды, инсулин, ИФР1, гормон роста и т.д.) и включает в себя такие факторы, как CCAAT-enhancer-

binding protein β (C/EBPβ) и CCAAT-enhancer-binding protein δ (C/EBPδ), Krüppel-подобные факторы (например, KLF4 и KLF5) и CREB (cAMP response element-binding protein). Известно, что индукция адипогенеза приводит к быстрому фосфорилированию CAMP (cyclic adenosine monophosphate), CREB, C/EBPβ через регуляторные элементы CREB внутри промотора гена C/EBPβ. Сначала C/EBPβ не обладает ДНК-связывающей активностью. Однако после длительного периода остановки клеточного роста преадипоциты вновь входят в клеточный цикл и завершают два раунда деления (митотическая клональная экспансия) [15]. В этот момент C/EBPβ приобретает ДНК-связывающую активность, совпадающую с входом клеток в S-фазу [16, 17]. C/EBPβ подвергается фосфорилированию (MAP-киназой и/или киназой GSK-3β), что индуцирует конформационное изменение C/EBPβ, позволяя ему активировать два ключевых адипогенных транскрипционных фактора второй волны — C/EBPα и PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) [17]. Главная роль в дифференцировке жировых клеток принадлежит PPARγ. PPARγ — мощный активатор адипогенеза,

он не только превращает фибробласты в адипоциты, но и трансдифференцирует коммитированные миообласты и гепатоциты в адипоциты.

Экспериментально подтверждено, что клетки с нокаутом по C/EBP α способны дифференцироваться только при эктопической экспрессии PPAR γ , в то время как клетки с нокаутом по PPAR γ вообще не способны к дифференцировке [17, 18].

Активируясь, PPAR γ формирует гетеродимер с ретиноидным X-рецептором (RXR) и запускает экспрессию генов, отвечающих за фенотип зрелых жировых клеток. Кроме того, существует положительная петля обратной связи между C/EBP α и PPAR γ , она необходима для поддержания дифференцировки адипоцитов (рис. 4) [19, 20].

Лигандами PPAR γ служат синтетические антидиабетические TZD (розиглитазон, пиоглитазон, троглитазон) и некоторые их метаболиты. Также роль лигандов могут выполнять ADD1 (alpha-adducin) и SREBP1 (sterol regulatory element-binding protein 1) [19]. Выявлено, что эктопическая экспрессия ADD1/SREBP1 в фибробластах способствует адипогенезу путем усиления активности PPAR γ . Другие же исследования свидетельствуют о том, что ADD1/SREBP1 и C/EBP β лишь повышают продукцию лигандов PPAR γ [20]. При этом сам лиганд все еще не известен.

C/EBP α отвечает за уровни инсулиновых рецепторов и одного из их первичных субстратов (Insulin receptor substrate-1), а также за пострецепторную передачу сигналов инсулина. Отсутствие этого фактора приводит к резистентности к инсулину *in vitro* и препятствует образованию белых жировых клеток *in vivo* [17].

РОЛЬ ИНСУЛИНА, ИФР И ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В РЕГУЛЯЦИИ АДИПОГЕНЕЗА

Инсулин, связываясь со своим рецептором, запускает внутриклеточный сигнальный каскад, приводящий

к активации киназы Akt и фосфорилированию антиадипогенных транскрипционных факторов FOXO1 (forkhead box protein O1) и FOXA2 (forkhead box protein A2), что вызывает их выход из ядра и деактивацию [20]. Также инсулин является индуктором адипогенеза, он запускает фосфорилирование CREB, белка первой волны. ИФР1 (инсулиноподобный фактор роста 1) стимулирует дифференцировку преадипоцитов. Он связывается со своим рецептором и активирует MAP-киназу, запуская процесс фосфорилирования C/EBP β .

Кортизол активирует глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы, которые являются ядерными гормональными рецепторами. Он индуцирует C/EBP α и уменьшает экспрессию preadipocyte factor-1 (pref-1) — фактора, ингибирующего адипогенез [17]. Недавние исследования определили LMO3 (LIM Domain Only 3) как участок, с которым взаимодействуют глюкокортикоиды. Выявлено, что область промотора LMO3 содержит два полусайта GRE, с которыми связывается кортизол. Механизм, с помощью которого LMO3 регулирует дифференцировку адипоцитов, также известен. LMO3 напрямую ингибирует ERK-опосредованное фосфорилирование PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) на Ser112 — сайте, блокирующем активацию PPAR γ -зависимой адипогенной программы [21].

Глюкокортикоиды и бурая жировая ткань

Считается, что метаболически активная бурая жировая ткань присутствует у взрослых людей и может играть роль в энергетическом гомеостазе и контроле веса. Кортизол способствует дифференцировке преадипоцитов, но подавляет экспрессию разобщающего белка 1 (UCP1) в бурых жировых клетках. Снижая термогенетическую активность UCP1 и увеличивая накопление липидов внутри клеток, кортизол нарушает основную функцию бурой жировой ткани и способствует ее переходу к «белому» фенотипу [22].

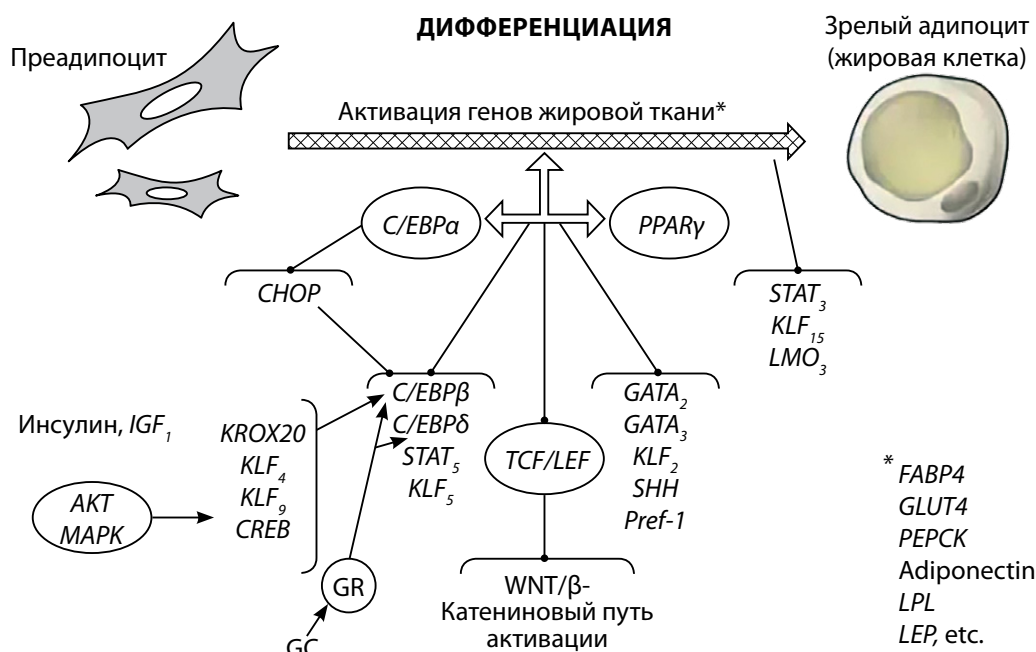


Рисунок 4. Набросок транскрипционного каскада, управляющего дифференцировкой адипоцитов.

Главные адипогенные стимулы включают в себя глюкокортикоиды и инсулин. Действуя синергически с инсулином, глюкокортикоиды увеличивают экспрессию многочисленных генов, участвующих в отложении жира [11]. Эти гормоны активируют первую волну адипогенных транскрипционных факторов. Хорошо изучены два из них — C/EBP β и C/EBP δ . Они индуцируют вторую волну, в которой PPAR γ и C/EBP α играют важную роль [17, 18].

Индукторы и ингибиторы адипогенеза

Формирование преадипоцитов, а потом и адипоцитов из мезенхимальных стволовых клеток основано на ингибировании других программ развития (хондроцитов, остеоцитов и миоцитов). Транскрипционный фактор 2 (Runx2) и костный морфогенетический белок (КМБ)-2 являются остеогенными факторами. При активации адипоцитарного пути развития под влиянием кортизола и других стимулов они подавляются микроРНК [20]. Известно, что 204 и 30 микроРНК ингибируют Runx2, а 17-5p и 106a — КМБ-2. Хондрогенез контролируется TGF- β (transforming growth factor beta), который блокируется miR-21. Экспрессия этой микроРНК увеличивается при ожирении, сахарном диабете 2-го типа, метаболическом синдроме [12]. Проадипогенные микроРНК, такие как miR-148 и 124, ингибируют Wnt1 и Sox9 (SRY-Box Transcription Factor 9), белки, участвующие в хондрогенезе [22]. Проадипогенные miR-143 и -103 увеличиваются при дифференцировке адипоцитов и играют важную роль в накоплении липидов, а ингибирование PPAR α miR-519d снижает окисление жирных кислот [18].

Известными антиадипогенными микроРНК являются miR-130 и miR-27 [22]. Они ингибируют PPAR γ , главный активатор адипогенеза.

Также микроРНК регулируют передачу инсулинового сигнала в адипоцитах. Они могут ослаблять инсулиновую сигнализацию, воздействуя на инсулиновый рецептор, IRS1 и GLUT4. Стабильность инсулинового рецептора частично зависит от белка caveolin-1, являющегося мишенью для проадипогенной miR-103. Таким образом, ингибирование miR-103 повышает стабильность инсулинового рецептора и увеличивает чувствительности к инсулину. IRS1 снижается при помощи микроРНК-139-5 и -144, а поглощение глюкозы через GLUT4 уменьшается при высокой экспрессии микроРНК-93 и -223 [18, 22].

Хоть PPAR γ и C/EBP α являются неотъемлемой частью транскрипционного каскада, контролирующего адипогенез, другие факторы, такие как signal transducer and activator of transcription 3,5 (STAT3, STAT5) и Kruppel-like factor 15 (KLF15), также регулируют этот процесс (рис. 4). Они были предложены в качестве положительных регуляторов дифференцировки жировых клеток на основании вывода о том, что запуск РНК-интерференции этих факторов ингибирует адипогенез в культуре клеток. Предполагается, что GATA2/3 и KLF2 являются отрицательными регуляторами адипогенеза, так как чрезмерная экспрессия этих факторов ингибирует адипогенез в 3T3-L1, линии клеток, используемой для изучения жировой ткани [15]. Однако большинство этих факторов не было подтверждено в качестве регуляторов адипогенеза в физиологических условиях с использованием животных моделей, и их гены-мишени точно неизвестны.

PPAR γ и C/EBP α индуцируют экспрессию генов, участвующих в регуляции инсулиновой чувствительности, липогенезе и липолизе. К ним относят ген, отвечающий за экспрессию GLUT4 (известный как SLC2A4), ген ЛПЛ (липопротеинлипазы), AGPAT2 (1-Acylglycerol-3-Phosphate O-Acyltransferase 2), FABP4 (Fatty Acid Binding Protein 4) и гены ADIPOQ и LEP, отвечающие за синтез адипонектина и лептина соответственно [18, 19]. Другие положительные регуляторы адипогенеза включают факторы

EGR2 (ген EGR2), EBF1 (ген EBF1). Для простоты указывается только подмножество транскрипционных факторов и взаимосвязей.

Wnt и ожирение

Пути Wnt представляют собой группу сигнальных путей трансдукции, которые начинаются с белков, передающих сигналы внутрь клетки. Название Wnt является словом-гибридом и дословно расшифровывается как «сайт интеграции безымянных».

Путь Wnt — это древний путь, регулирующий судьбу клеток, их пролиферацию и миграцию, полярность, а также аспекты органогенеза в процессе эмбрионального развития. Сигналы Wnt активны во многих случаях, участвуя сначала на ранних стадиях развития, а затем в процессе роста и самообновления различных тканей. Белки Wnt связываются со специфическими рецепторами (рецепторами семейств Frizzled и LRP) на поверхности клетки. Далее, в каноническом пути, сигнал передается на β -катенин [4]. При активации этого пути накапливающийся свободный β -катенин проникает в ядро, где он связывается с LEF/TCF (lymphoid enhancer binding factor/T-cell specific transcription factor) и запускает транскрипцию генов-мишеней Wnt [23, 24]. Wnt/ β -catenin pathway ингибирует адипогенез (блокируя PPAR γ и CEBPA). И наоборот, нарушение сигнализации Wnt приводит к спонтанной дифференцировке адипоцитов. Кроме того, активация Wnt/ β -catenin pathway способствует коммитированию MSC (multipotent stem cells) с их развитием в миоциты и остециты, тем самым подавляя адипоцитарную линию и ингибируя терминальные стадии дифференцировки адипоцитов [24].

Различные исследования демонстрируют важность сигнального пути Wnt в развитии адипоцитов как *in vitro*, так и *in vivo*, а также то, что подавление этого пути необходимо для продолжения дифференцировки жировых клеток. Похожим образом сигнальный путь Sonic hedgehog (SHH) ингибирует адипогенез, хотя конкретные механизмы мало изучены [19]. Предполагается, что рецепторы, которые иницируют пути сигнализации Wnt и HH, находятся на первичных ресничках, сенсорной органелле, временно присутствующих на дифференцирующихся адипоцитах. Повреждение ресничек в процессе адипогенеза приводит к повышенной экспрессии PPAR γ [18].

SFRP1 также участвует в регуляции адипогенеза у человека. Белок, кодируемый этим геном, функционирует как модулятор сигнализации Wnt (является антагонистом) и регулирует рост и дифференцировку клеток, снижая внутриклеточный уровень бета-катенина. Анализируя экспрессию генов, контролирующих адипогенез, Kumar и соавт. определили SFRP1 как один из наиболее высокорегулируемых транскриптов в жировых клетках орбит у пациентов с тяжелой ЭОП. Рекombинантный SFRP1 *in vitro* усиливал дифференцировку преадипоцитов орбит при орбитопатии Грейвса, что указывало на его патогенетическую роль в развитии данной патологии [24].

Другие регуляторы адипогенеза

Транскрипционные коактиваторы, такие как белки-медиаторы и SRC, функционируют как адаптеры, которые соединяют транскрипционные факторы с Pol II или гистонацетилаз для активации экспрессии генов. Показано, что для адипогенеза в культуре клеток

требуется несколько медиаторов, в том числе Med1, Med14 и Med23, а также несколько компонентов семейства SRC, в том числе SRC-2 и SRC-3 [16]. Однако роль этих коактиваторов в адипогенезе до конца не определена.

Важно отметить, что данные, полученные *in vitro* с использованием экспериментальных моделей, следует интерпретировать с осторожностью. К примеру, ряд исследований исключают EGR2, KLF4 из списка адипогенных факторов *in vivo*, объясняя это тем, что их положительное влияние на адипогенез было подтверждено лишь *in vitro* на 3T3-линии [16, 23].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЭКСОФТАЛЬМА КАК ОДНОГО ИЗ СИМПТОМОВ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ

Интересные наблюдения были сделаны Robert G. Peyster и соавт. в области дифференциальной диагностики экзофтальма по данным КТ. Была изучена группа пациентов с проптозом, у части пациентов диагностировали орбитопатию Грейвса, часть — имели болезнь/синдром Кушинга, а остальные — проптоз вследствие ожирения (без эндокринопатии). Проводились измерения орбитального объема и процентного объема орбитального жира с помощью КТ у данных пациентов и в контрольной группе из 16 человек без пропозии. Кроме того, проводилось измерение толщины подкожножировой клетчатки головы на уровне волосных луковиц. Большой объем орбитального жира был обнаружен в группе пациентов с проптозом по сравнению с контрольной группой. Отмечалось, что степень проптоза прямо пропорциональна увеличению орбитальной жировой клетчатки. Орбитальный объем существенно не изменялся у пациентов с проптозом по сравнению с контрольной группой. Толщина жирового слоя волосистой части головы на уровне луковиц была значительно больше у пациентов с ожирением и синдромом/болезнью Кушинга, чем у контрольной группы и у пациентов с болезнью Грейвса (в последнем случае изменения незначительны). Результаты данного исследования подтвердили, что причина проптоза у разных групп пациентов — в увеличении орбитального жира. Другие параметры, использовавшиеся в исследовании, могут помочь в дифференциальной диагностике в случае, если нет других клинических данных. При этом важно помнить, что пациенты с болезнью Грейвса также могут страдать ожирением, а пациенты с ожирением при необходимости (если есть другие симптомы) могут быть обследованы на наличие эндокринной патологии [25].

Возникает еще один вопрос: почему ожирение при синдроме Кушинга встречается почти всегда, а экзофтальм — нет? Скорее всего, причина в разном строении адипоцитов орбит и клеток подкожножировой клетчатки. Существует мнение, что орбитальный жир имеет ряд характеристик бурой жировой ткани [26].

По данным Ouyimba C. и соавт., адипоциты орбитального жира мельче и менее дифференцированы, чем аналогичные клетки подкожной жировой клетчатки. Кроме того, уровень экспрессии 11 β -HSD1 у них ниже, а GR, H6PDH — выше [27]. Большая плотность глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов, высокий уровень экспрессии H6PDH и повышение активности липопротеиновой липазы объясняют увеличение орбитальной жировой клетчатки при гиперкортицизме,

а отличное количество 11 β -HSD1, фермента, способствующего превращению кортизона в кортизол, может быть причиной не столь стремительных изменений.

ДРУГИЕ ОРБИТАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

Кроме экзофтальма у ряда пациентов с длительным течением заболевания возможно развитие глаукомы (5% случаев) с характерными нарушениями зрительных функций и состоянием глазного дна (глаукоматозная экскавация диска зрительного нерва). Особенности глаукомы при болезни Иценко–Кушинга — симметричность показателей гидродинамики и дистрофических изменений в тканях глаза, сохранность зрительных функций длительное время. Ниже описан клинический случай, в котором орбитальные проявления и некоторые другие неспецифические симптомы послужили поводом для обследования пациента на наличие синдрома Кушинга.

Глазная гипертензия может быть симптомом болезни Кушинга, вызванным длительным воздействием высокого уровня кортизола. В 2019 г. в Великобритании группа исследователей представила случай 35-летнего мужчины с высоким внутриглазным давлением, обнаруженным во время планового обследования. Пациенту, имеющему нормальное зрение, был поставлен диагноз «глазная гипертензия с риском глаукомы». Из анамнеза известно, что пациент страдает ожирением в течение 5 лет. Кроме того, за последние годы у него изменились черты лица и отмечалось повышенное артериальное давление. Также мужчина жаловался на общую слабость и беспричинное образование синяков. Врач заподозрил болезнь Кушинга и направил пациента к эндокринологу. Анализы крови показали, что у пациента повышен уровень сахара до значений, характерных для сахарного диабета. Кроме того, отмечались высокий уровень холестерина в крови и повышенный уровень кортизола в моче. В ходе дальнейшей диагностики врачи обнаружили повышенный уровень АКТГ. При МРТ гипофиза была найдена микроаденома, и диагноз был подтвержден. На период до проведения транссфеноидальной аденомэктомии пациенту был выписан метирапон. Сообщалось также о трех других случаях болезни Кушинга у молодых пациентов, где в результате гиперкортизолемии развивалось повышение внутриглазного давления с риском возникновения глаукомы [28].

Катаракта как следствие синдрома Кушинга

В 1993 г. Evridiki A. Bouzas и соавт. решили рассмотреть группу пациентов с синдромом Кушинга на предмет орбитальной патологии. Дело в том, что известным осложнением длительной глюкокортикоидной терапии является задняя подкапсулярная катаракта. Целью этого исследования было изучение влияния хронического эндогенного гиперкортицизма на хрусталик человека. Были изучены 60 пациентов (от 8 до 67 лет, 46 женщин, 14 мужчин) с подтвержденным эндогенным синдромом Кушинга. Только у двух из 60 пациентов (3,3%) была выявлена задняя подкапсулярная катаракта. Такая низкая распространенность контрастирует с высокой распространенностью, обусловленной глюкокортикоидной терапией с эквивалентной дозой глюкокортикоидов. На основании этого можно сделать вывод, что задняя

подкапсульная катаракта является редким осложнением эндогенного гиперкортицизма по сравнению с экзогенным синдромом Кушинга. Поскольку общее воздействие эндогенных глюкокортикоидов было не ниже, чем при экзогенной глюкокортикоидной терапии, потенциальным объяснением этой разницы могут быть фармакокинетические различия синтетических глюкокортикоидов и кортизола человека [29].

Узелки Лиша и центральная серозная хориоретинопатия у пациентов с гиперкортицизмом

Два других уникальных офтальмологических признака были также обнаружены у пациентов с синдромом Кушинга. Узелки Лиша, специфические для нейрофиброматоза 1 типа, редко встречаются при других заболеваниях. Они являются меланоцитарной гамармой радужной оболочки глаза. Эти желто-коричневые куполообразные возвышения, выступающие над поверхностью радужки, были найдены у 2 из 14 пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Предполагается, что основным механизмом, приводящим к их появлению в радужной оболочке глаза, похож на механизм возникновения кортикотрофных аденоматозных изменений в гипофизе. В тех же исследованиях сообщалось о наличии центральной серозной хориоретинопатии (ЦСХ) у 3 из 60 пациентов с синдромом Кушинга. ЦСХ представляет собой заболевание, характеризующиеся накоплением субретинальной жидкости на заднем полюсе глазного дна (за сетчаткой). В результате этого у пациентов возникают зоны отслоения сетчатки и ухудшается зрение. Известно, что мужчины страдают этим заболеванием чаще, чем женщины, но хориоретинопатии довольно редко встречаются даже у пациентов с синдромом Кушинга, у которых распространенность этого заболевания, вероятно, составляет менее 5%. Хориоретинопатия связана с повышенным уровнем эндогенных или экзогенных глюкокортикоидов. Ниже представлены случаи ЦСХ у пациентов с синдромом Кушинга.

40-летний мужчина с нарушением зрения на фоне центральной серозной ретинопатии был направлен офтальмологом для диагностики гипоталамо-гипофизарной патологии. МРТ гипофиза выявила наличие крупной макроаденомы гипофиза с компрессией зрительного нерва на уровне хиазмы и с вовлечением кавернозного синуса. Дальнейшая диагностика подтвердила болезнь Кушинга с АКТГ в 9:00 утра более 1000. Пациенту была произведена транссфеноидальная декомпрессионная операция, в результате которой острота зрения улучшилась, а АКТГ снизился до 360 [30].

В следующем случае 39-летний мужчина с двусторонней хориоретинопатией (с 1999 г.) провел собственный поиск в интернете и нашел связь между ЦСХ и синдромом Кушинга. На визите у терапевта пациент стал настаивать на том, чтобы его проверили на наличие синдрома Кушинга. Несмотря на то что у него не было явных признаков заболевания, диагностика эндокринной системы, включая селективный забор крови из нижних каменистых синусов и МРТ, подтвердила наличие аденомы гипофиза. Впоследствии пациент был направлен на транссфеноидальную аденомэктомию [30].

Кроме того, пациенты с ЦСХ были описаны в работах Suri N. Appa и Cameron Clarke. В обоих случаях был диагностирован АКТГ-зависимый синдром Кушинга (микро- и макроаденома соответственно) [31, 32].

Опираясь на приведенные исследования, можно сделать вывод, что основные глазные проявления гиперкортицизма включают повышение внутриглазного давления и экзофтальм, причем последний развивается из-за активного адипогенеза в области орбит. Катаракта возникает как осложнение длительной терапии кортикостероидами и в основном наблюдается при ятрогенном синдроме Кушинга [33]. ЦСХ может быть следствием длительной гиперкортизолемии, поэтому пациенты с данным заболеванием должны быть опрошены на предмет наличия у них признаков синдрома Кушинга. Кроме того, пациенты с синдромом Кушинга могут страдать диабетом, а изменения в сетчатке могут быть вызваны повышенным уровнем глюкозы в крови.

В настоящее время не разработана единая схема оценки тяжести орбитальных изменений при гиперкортицизме. Но это и не является первоначальной задачей. Дело в том, что изменения мягких тканей глазницы при гиперкортицизме характеризуются относительно скудными клиническими проявлениями. Нередко пациенты не предъявляют жалобы, при этом экзофтальм выражен незначительно [8, 9]. Кроме того, лечение основного заболевания и нормализация уровня кортизола приводят к снижению выраженности экзофтальма и исчезновению глазных симптомов [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Причина развития экзофтальма при гиперкортицизме еще мало изучена. Это объясняется тем, что экзофтальм относительно редко встречается как отдельный симптом при синдроме Кушинга. Несмотря на это, все данные свидетельствуют о связи экзофтальма с повышенным уровнем кортизола в организме (особенно локально) и активностью ферментов, участвующих в реализации его эффектов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Данная работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант РНФ №17-75-30035).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Корчагина М.О. — набор и изучение материала, написание статьи, создание схематических изображений; Трухин А.А. — редактирование статьи, оцифровка схематических изображений; Свириденко Н.Ю. — набор материала, написание статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

Благодарности. Мельниченко Г.А. — за подбор темы для обзора, наставничество, редактирование статьи; Пигаровой Е.А. — за руководство, подачу идей для раскрытия темы, помощь на первоначальных этапах написания статьи; Рыбиной Е.С. — за работу над английской частью рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Российская ассоциация эндокринологов и нейрохирургов. *Болезнь Иценко–Кушинга*. Клинические рекомендации. — М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2016. [Rossijskaja asociacija endokrinologov i neirohirurgov. *Bolezn' Icenko–Kushinga*. *Klinicheskie rekomendacii*. Moscow: Ministerstvo zdravooohranenija Rossijskoj Federacii; 2016. (In Russ.)].
2. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., и др. Болезнь Иценко–Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №2. — С. 55-77. [Melnichenko GA, Dedov II, Belaya ZE, et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(2):55-77. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561255-77>
3. Findling JW, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34(2):385-x. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2005.02.001>
4. Clinicaltrials [Internet]: U.S. National Library of Medicine; 2020 — Hypercorticism, Russia. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Hypercorticism&term=&cntry=RU&state=&city=&dist=&Search=Search>
5. Giugni AS, Mani S, Kannan S, Hatipoglu B. Exophthalmos: A Forgotten Clinical Sign of Cushing's Syndrome. *Case Rep Endocrinol*. 2013;2013(2):1-3. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/205208>
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №1. — С. 61-74. [Dedov II, Melnichenko GA, Sviridenko NY, et al. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of endocrine ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid pathology. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(1):61-74. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561161-74>
7. Durrani O.M, Onyimba CU, Bujalska IJ, et al. Thyroid Associated Ophthalmopathy — Cushing's Disease of the Orbit? *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2007;48(13):3573.
8. Cushing H. *The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestation*. Bulletin Johns Hopkins Hospital. 1932;50:173–195.
9. Giugni AS, Mani S, Kannan S, et al. Exophthalmos: A Forgotten Clinical Sign of Cushing's Syndrome. *Case Rep Endocrinol*. 2013;2013:205-208. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/205208>
10. Kelly W. Exophthalmos in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;45(2):167-170. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.d01-1559.x>
11. Lee M-J, Pramyothin P, Karastergiou K, Fried SK. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2014;1842(3):473-481. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2013.05.029>
12. Paredes S, Ribeiro L. Cortisol: the villain in Metabolic Syndrome? *Rev Assoc Med Bras*. 2014;60(1):84-92. doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.60.01.017>
13. Gomez-Sanchez CE. What is the role of the adipocyte mineralocorticoid receptor in the metabolic syndrome? *Hypertension*. 2015;66(1):17-19. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05148>
14. Артемова Е.В. Особенности синтеза, активации и дезактивации глюкокортикоидов. Биологическая роль кортизола в метаболических нарушениях // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — №2. — С. 48-52. [Artemova EV. Synthesis, activation and deactivation of glucocorticoids. The biological role of cortisol in metabolic disorders. *Obesity and metabolism*. 2017;14(2):48-52. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2017248-52>
15. Morgan S, McCabe E, Gathercole L, et al. 11-HSD1 is the major regulator of the tissue-specific effects of circulating glucocorticoid excess. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(24):E2482-E2491. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1323681111>
16. Lee J-E, Schmidt H, Lai B, Ge K. Transcriptional and Epigenomic Regulation of Adipogenesis. *Mol Cell Biol*. 2019;39(11). doi: <https://doi.org/10.1128/MCB.00601-18>
17. Rosen E, MacDougald O. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2006;7(12):885-896. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm2066>
18. Lowe C, O'Rahilly S, Rochford J. Adipogenesis at a glance. *J Cell Sci*. 2011;124(21):3726-3726. doi: <https://doi.org/10.1242/jcs.101741>
19. Moseti D, Regassa A, Kim W-K. Molecular Regulation of Adipogenesis and Potential Anti-Adipogenic Bioactive Molecules. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):124. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms17010124>
20. Егоров А.Д., Пеньков Д.Н., Ткачук В.А. Молекулярные и клеточные механизмы адипогенеза // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — №2. — С. 12-19. [Egorov AD, Penkov DN, Tkachuk VA. Molecular and cellular mechanisms of adipogenesis. *Diabetes mellitus*. 2015;18(2):12-19. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2015212-19>
21. Galitzky J, Bouloumié A. Human Visceral-Fat-Specific Glucocorticoid Tuning of Adipogenesis. *Cell Metab*. 2013;18(1):3-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.06.008>
22. Luong Q, Huang J, Lee KY. Deciphering White Adipose Tissue Heterogeneity. *Biology (Basel)*. 2019;8(2):23. doi: <https://doi.org/10.3390/biology8020023>
23. Chen J, Yang Y, Li S, et al. E2F1 Regulates Adipocyte Differentiation and Adipogenesis by Activating ICAT. *Cells*. 2020;9(4):1024. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9041024>
24. Christodoulides C, Lagathu C, Sethi J, et al. Adipogenesis and WNT signalling. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2009;20(1):16-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.09.002>
25. Peyster R, Ginsberg F, Silber J, et al. Exophthalmos caused by excessive fat: CT volumetric analysis and differential diagnosis. *American Journal of Roentgenology*. 1986;146(3):459-464.
26. Борзенко С.А., Гущина М.Б., Афанасьева Д.С., и др. Орбитальная жировая клетчатка — новый ресурс для трансплантологии // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2015. — Т. 17. — №4. — С. 118-123. [Borzenok SA, Gushchina MB, Afanasyeva DS, et al. Orbital adipose tissue is a new resource for transplantology. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2015;17(4):118-123. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-4-118-123>
27. Onyimba C, Bujalska I, Durrani O, et al. Glucocorticoid metabolic pathways in human orbital adipose tissue: a comparison with subcutaneous and omental depots. *Endocrine Abstracts*. 2007;13:115.
28. Habib SN, Lin Z, Puvanachandra N. Ocular hypertension secondary to high endogenous steroid load in Cushing's disease. *BMJ Case Rep*. 2019;12(1):bcr-2018-226738. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226738>
29. Bouzas EA, Mastorakos G, Friedman TC et al. Posterior subcapsular cataract in endogenous Cushing syndrome: an uncommon manifestation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34(13):3497-3500.
30. Ibrahim IM, Al-Bermani A, James RA. Ophthalmic presentations of Cushing's syndrome. Presented at Society for Endocrinology BES, Glasgow, UK. *Endocrine Abstracts* 2006;11:79.
31. Appa S. Subclinical hypercortisolism in central serous chorioretinopathy. *Retin Cases Brief Rep*. 2014;8(4):310-313. doi: <https://doi.org/10.1097/icb.0000000000000036>
32. Clarke C, Smith SV, Lee AG. A rare association: Cushing disease and central serous chorioretinopathy. *Can J Ophthalmol*. 2017;52(2):e77-e79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2016.09.002>
33. Jacob J, Chopra R, Chander A. The eye as a window to rare endocrine disorders. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(3):331. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.95659>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Корчагина Мария Олеговна [Maria O. Korchagina]**; адрес: Россия, 117186, Москва, ул. Нагорная, д. 17, к. 3 [Nagornaya street 17/3, 117186, Moscow, Russia]; телефон: 89153375125; ORCID: 0000-0002-6954-1126; eLibrary SPIN:7834-5652; e-mail: kmylavender@gmail.com

Трухин Алексей Андреевич [Alexey A. Trukhin]; ORCID: 0000-0001-5592-4727; eLibrary SPIN: 4398-9536; e-mail: Alexey.trukhin12@gmail.com

Свириденко Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор [Natalya Yu. Sviridenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8538-5354>; eLibrary SPIN: 5889-6484; e-mail: natsvir@inbox.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Корчагина М.О., Трухин А.А., Свириденко Н.Ю. Орбитальные проявления гиперкортицизма // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2020. — Т. 16. — №4. — С. 4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12699>

Рукопись получена: 01.02.2021. Одобрена к публикации: 07.04.2021

TO CITE THIS ARTICLE

Korchagina MO, Trukhin AA, Sviridenko NYu. Orbital manifestations of hypercorticism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(4):4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12699>

Received: 01.02.2021. Accepted: 07.04.2021

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ЧТО НОВОГО?



© Е.А. Трошина¹, М.А. Терехова², Р.Р. Ахматова^{1*}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

Известно, что щитовидная железа (ЩЖ) из всех органов эндокринной системы чаще всего подвергается аутоиммунным поражениям за счет особенностей эмбриогенеза, в связи с чем зоной интересов исследователей из всех стран мирового сообщества является изучение аутоиммунных звеньев патогенеза рака щитовидной железы. Понимание очевидно возможных взаимовлияний молекулярно-генетических, гормональных, иммунных факторов, лежащих в основе развития и прогрессирования эндокринных опухолей, в первую очередь рака ЩЖ, исключительно важно для создания и применения инновационных методов лечения в онкоэндокринологии. Сегодня дискуссионным остается вопрос о том, считать ли аутоиммунные заболевания потенциальной причиной онкологических процессов или, напротив, в ряде случаев рассматривать их в качестве протективных состояний при некоторых видах злокачественных опухолей. В частности, интересной моделью для изучения этих сложных взаимоотношений являются аутоиммунные тиреопатии и папиллярный рак ЩЖ. Целью данной статьи являются обсуждение накопленного опыта, рассмотрение обзора литературы, посвященного изучению иммунологических аспектов в патогенезе папиллярного рака ЩЖ, переосмысление полученного материала и формирование вывода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа; папиллярный рак щитовидной железы; аутоиммунные тиреопатии; интерлейкин; сигнальные пути.

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PAPILLARY THYROID CANCER. WHAT'S NEW?

© Ekaterina A. Troshina*, Maria A. Terekhova², Ravida R. Akhmatova^{1*}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Studying of the common links of pathogenesis of endocrine, autoimmune and oncological diseases is the area of interest of researchers from all countries of the world. Comprehension of artificially created mutual influences of molecular-genetic, immune factors that underlie the development and progression of endocrine tumors, primarily thyroid cancer, is important for creation and application of innovative treatment methods in oncoendocrinology.

Today, the question of considering autoimmune diseases as a potential cause of oncological processes or on the contrary to consider them as protective conditions in some types of malignant tumors, remains controversial.

In particular, autoimmune thyropathies and papillary thyroid cancer is an interesting model for studying these complex relationships. The purpose of this article is to discuss accumulated experience, review the literature devoted to the study of immunological aspects in the pathogenesis of papillary thyroid cancer, reconsider obtained material and form a conclusion.

KEYWORDS: Thyroid; papillary thyroid carcinoma; thyroid autoimmunity; interleukin; signalling pathway.

ВВЕДЕНИЕ

Дифференцированный рак щитовидной железы (ЩЖ) составляет 90–95% всех случаев рака щитовидной железы (РЩЖ), имеет низкий потенциал опухолевой агрессии, благоприятный прогноз, 10-летняя выживаемость при котором составляет более 90%, а отдаленные метастазы при данном виде РЩЖ встречаются крайне редко; в структуре узловых образований РЩЖ составляет 5% [1].

Известно, что ЩЖ значительно подвержена аутоиммунным атакам за счет наличия в клетках ЩЖ тиреоглобулина (ТГ), самого распространенного белка ЩЖ, и тиреопероксидазы (ТПО), которые в совокупности представляют собой антигены-мишени для аутореактив-

ных Т-клеток [2]. В случае нарушения иммунорегуляции в сочетании с органической дисфункцией развиваются аутоиммунные заболевания ЩЖ. Органическая дисфункция является следствием антигенспецифической атаки, дополняемой недостаточной супрессией (и, следовательно, активацией) лимфоцитов, действие которых направлено на антиген на клетках-мишенях — тиреоцитах, а также в сочетании с выработкой различных цитокинов (например, интерферона гамма (ИФН-γ)), воздействующих на клетки-мишени с близкого расстояния. Определенно, антиген должен присутствовать и должен быть презентируван Т-лимфоцитам. В случае нарушения по каким-либо причинам баланса в механизме иммунной толерантности могут развиваться не только аутоиммунные, но и онкологические заболевания [3].

ПАТОГЕНЕЗ

Казалось бы, иммунная система способна распознавать собственные и чужие антигены, предотвращая аутоиммунные процессы, однако злокачественные новообразования в ЩЖ, в частности папиллярный рак ЩЖ (ПРЩЖ), могут возникать из-за механизма «ускользания» от иммунного надзора по следующим механизмам:

1. повышенный уровень противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), которые снижают пролиферацию и нарушают функцию цитотоксических CD8⁺ Т-клеток за счет снижения экспрессии CD127;
2. синтез на опухолевых клетках иммунорегуляторных молекул HLA-G (молекула HLA класса I, которая подавляет цитолитическую активность NK-клеток), B7H1 (связывание клеток иммунной системы с рецептором B7H1 приводит к апоптозу клеток), FasL (запускает апоптоз иммунорегуляторных молекул). Совокупность этих механизмов позволяет подавлять иммунную систему на уровне антигенпрезентирующих клеток, CD4⁺ Т-хелперных клеток, CD8⁺ Т-клеток и В-клеток, способствуя развитию и росту опухолевого узла, несмотря на иммунный ответ [2].

ЧТО ИЗВЕСТНО НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ?

Известно, что, помимо заболеваний, строго соответствующих критериям «аутоиммунные заболевания ЩЖ», выделяют и целый ряд других (подострый тиреоидит, нетоксический узловый зоб и ПРЩЖ), в патогенез которых вовлечены вторичные иммунологические механизмы.

Результаты многих молекулярных исследований показывают, что перестановки RET/PTC имеют место в 3–60% случаев при ПРЩЖ. О роли RET/PTC в качестве связующего звена между ПРЩЖ и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) существует несколько гипотез. Согласно первой из них, онкогены, ответственные за неопластические трансформации клеток, создают воспалительную протуморогенную микросреду. Borrello и соавт. продемонстрировали, что онкоген RET/PTC1, экспрессируемый в изначально нормальных тироцитах человека, стимулирует экспрессию обширного набора генов, участвующих в процессах воспаления и опухолевой инвазии, включая хемокины (CCL2, CCL20, CXCL8 и CXCL12), рецепторы хемокинов (CXCR4), цитокины (интерлейкин 1В (ИЛ-1В)), колониестимулирующий фактор 1 (КСФ-1), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ)), матрикс-деградирующие ферменты (металлопротеазы, активатор плазминогена урокиназного типа и его рецептор), а также молекулы клеточной адгезии [4].

Особенностью опухолевых клеток является способность к прогрессивному и неограниченному росту. В основе этого лежит взаимодействие между опухолевыми клетками, элементами стромы, регуляторными сигналами, а также с неизмененными тканями, которые окружают опухолевый очаг. При межклеточном взаимодействии изменяются адгезивные свойства опухолевых клеток, благодаря чему имеется возможность взаимодействия «клетка–клетка» и «клетка–матрикс», также происходит модификация интегриновых рецепторов, нарушается синтез компонентов внеклеточного матрикса [5].

В настоящее время известно несколько семейств адгезивных молекул: интегрины — гетеродимерные молекулы, функционирующие как клеточно-субстратные, так и межклеточные адгезивные рецепторы; адгезивные рецепторы суперсемейства иммуноглобулинов; селектины, участвующие в адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам; кадгерины — кальцийзависимые гомофильные межклеточные адгезивные белки; хоминговые рецепторы — молекулы, обеспечивающие попадание лимфоцитов в специфическую лимфоидную ткань. Было продемонстрировано, что в 90% случаев ПРЩЖ на поверхности тироцита расположены молекулы гликопротеина CD44, которые являются семейством мембранных поверхностных протеогликанов и гликопротеинов, которые обеспечивают адгезию клеток, активацию лимфоцитов и, вследствие этого, прогрессивный рост опухоли и ее метастазирование. Молекулы CD44 участвуют в процессах клеточно-клеточных и клеточно-матриксных взаимодействий, увеличивают лимфоцитарную активность, клеточную миграцию и способствуют привлечению лимфоцитов в лимфатические узлы [6].

Известно влияние цитокинов на течение онкологического процесса: ИЛ-1 и ИЛ-8 в физиологической концентрации имеют рост-стимулирующий эффект, а трансформирующий фактор роста бета подавляет функцию тиреоидных клеток. В данном контексте было показано, что RET/PTC3-тиреоциты в больших количествах экспрессируют провоспалительные цитокины и белки, участвующие в иммунном ответе, что говорит о том, что онкопротеины RET/PTC могут быть напрямую задействованы в ранней модуляции иммунного ответа и являться причиной возникновения хронического тиреоидита, наблюдаемого в 20–50% случаев при ПРЩЖ. Кроме того, исследования экспрессии генов на клеточных системах показали, что не только RET/PTC, но также белки RAS и BRAF, которые относятся к сигнальному пути RET-PTC/RAS/BRAF/ERK, мутации которых отмечаются при фолликулярном и ПРЩЖ, способны индуцировать усиление экспрессии хемокинов, что, в свою очередь, может способствовать пролиферации, выживаемости и миграции опухолевых клеток [7].

Вторая гипотеза состоит в том, что воспаление само по себе может содействовать перестановке RET/PTC через выработку свободных радикалов, секрецию цитокинов, клеточную пролиферацию и другие связанные с воспалением явления, которые могут благоприятствовать перестройке фолликулярных клеток. На роль связующего звена между РЩЖ и АИТ предлагаются и другие изменения генов. Так, Svaton и соавт. показали, что экспрессия белка p63 — физиологического регулятора фенотипа стволовых клеток в сквамозном эпителии — распространенное явление при ПРЩЖ и АИТ, т.е. экспрессия p63 может выступать в качестве потенциального патобиологического связующего звена между этими двумя заболеваниями [8].

Многие исследователи отмечают, что АИТ сопряжен с ВДРЩЖ (высокодифференцированным РЩЖ). При этом сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы В (РВК/Akt) играет важнейшую роль в регулировании баланса между жизнестойкостью клеток, апоптозом и воспалительной реакцией через активацию хемокиновых рецепторов и стимулирование миграции лейкоцитов. В ткани ЩЖ при АИТ и при ПРЩЖ наблюдается более высокая экспрессия p-Akt, Akt1 и Akt2, чем в нормальной

ткани ЩЖ, что указывает на вовлеченность PI3K/Akt в развитие обоих этих заболеваний [9].

Известно, что при опухолевой трансформации любого органа возникает нарушение механизмов нормальной клеточной пролиферации, что связано с изменениями в регуляторных процессах обычного клеточного цикла. Общим молекулярным изменением для любой опухоли является повышенная экспрессия онкогенов семейства RAS, нарушение физиологической супрессивной функции генов-супрессоров роста опухоли, большое количество протеогликанов, негативно влияющих на процессы пролиферации. При увеличении чувствительности тиреоидных клеток к тиреотропному гормону (ТТГ) на фоне дефицита йода увеличивается содержание внутриклеточных посредников взаимодействия ТТГ с рецептором при помощи аденилатциклазной системы: циклического АМФ (цАМФ) и кальция, что приводит к повышенной чувствительности к стимулирующему действию ТТГ тиреоцитов. В свою очередь, повышенный уровень ТТГ лежит в основе связи между ПРЩЖ и АИТ, являясь основным фактором роста тиреоцитов. Множество исследований продемонстрировало тесную взаимосвязь между уровнем ТТГ в сыворотке крови и риском развития рака ЩЖ, причем эта связь была подтверждена для повышающихся уровней ТТГ, которые, тем не менее, соответствуют диапазону нормы, что характерно и для условий, создающихся при хроническом дефиците йода в питании. Считается, что для индивидуумов, являющихся носителями антител к ткани ЩЖ, испытывающих хронический дефицит йода, увеличение количества антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) играет протективную роль в отношении развития ПРЩЖ, тогда как антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) могут являться фактором риска ПРЩЖ. Кроме того, обсуждая разные мнения исследователей относительно существующей взаимосвязи между аутоиммунными тиреопатиями и РЩЖ, нужно принимать во внимание наличие разных эпитопных составов АТ-ТГ, а также прочие механизмы, лежащие в основе лимфоцитарной инфильтрации ткани ЩЖ [10].

И для ПРЩЖ, и для аутоиммунных тиреопатий характерна сильная лимфоцитарная инфильтрация ткани ЩЖ. При АИТ дендритные клетки (ДК) первыми инфильтрируют железу, за ними следуют лейкоциты. ДК также практически всегда обнаруживаются при ПРЩЖ либо изолированно, либо совместно с опухолевыми клетками. Считается, что ДК играют центральную роль в аутоиммунных и неопластических заболеваниях ЩЖ. Можно выделить два типа ДК: плазмцитоидные, регулирующие выработку и функционирование Т-клеток, и миелоидные, основная функция которых заключается в стимулировании функционирования Т-хелперов и индуцировании секреции ИЛ-12 и ИЛ-23. Увеличение количества ДК в инфильтратах ЩЖ регистрируется при всех основных аутоиммунных заболеваниях ЩЖ, причем выявляются как зрелые ДК, локализованные в соединительной ткани, так и незрелые ДК, группирующиеся вокруг фолликулов ЩЖ. Установлено, что у пациентов с аутоиммунными тиреопатиями показатели концентрации субпопуляций ДК в периферической крови значительно ниже, чем у здоровых людей, а сами ДК характеризуются повышенной выработкой ИФН α в условиях *in vitro* под воздействием стимуляции. В отличие от периферических плазмцитоидных ДК, ДК ЩЖ демонстрируют более высокую экспрессию Fas-лиганда [11, 12].

Согласно некоторым утверждениям, молекулы, вызывающие хроническое воспаление, могут играть первостепенную роль в индуцировании и развитии опухолей, следовательно, можно считать, что ДК участвуют в развитии РЩЖ. При ПРЩЖ ДК характеризуются четким распределением в опухоли: незрелые клетки, как правило, локализуются внутри узлов ПРЩЖ, тогда как зрелые — вокруг опухоли. Спорным по-прежнему остается вопрос, свидетельствует ли присутствие ДК о благоприятном или неблагоприятном прогнозе РЩЖ. Считается, что при ПРЩЖ ДК не выполняют защитной функции, но могут участвовать в процессе «ускользания» опухоли от иммунного ответа. Таким образом, ДК определенно оказываются вовлеченными в патогенез ПРЩЖ, однако их роль и прогностическая значимость все еще требуют выяснения.

Хроническая лимфоцитарная инфильтрация ЩЖ значительно чаще регистрируется у пациентов с ПРЩЖ, чем у лиц, имеющих узловой коллоидный зоб. Присутствие лимфоцитов может трактоваться либо как активный иммунный ответ организма, либо как сопутствующее явление. Kim и соавт. сделали вывод о том, что лимфоцитарная инфильтрация является предиктором низкой частоты случаев распространения опухоли за пределы ЩЖ и метастазирования, независимо от статуса мутации BRAF [13]. Однако среди пациентов с РЩЖ и сопутствующей лимфоцитарной инфильтрацией чаще выявлялись многоочаговые поражения. Данные же Iliadou и соавт. показали, что у детей с лимфоцитарной инфильтрацией и РЩЖ чаще имела место его семейная форма [14].

Поскольку ПРЩЖ и АИТ могут протекать одновременно, было выдвинуто предположение, что неоплазия может индуцироваться аутоиммунным воспалением, при этом пациенты с длительным анамнезом АИТ входят в группу высокого риска развития рака. Эта гипотеза была подтверждена рядом наблюдений, свидетельствующих о том, что повышенная концентрация провоспалительных цитокинов со свойствами факторов роста (т.е. ИЛ-17, ИФН- γ и фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α)) характерна для АИТ. Более того, клетки ЩЖ содержат перекись водорода (H_2O_2), одну из естественных активных форм кислорода, способную индуцировать повреждение ДНК. Воспаление может быть причиной дисбаланса между нейтрализованной и не нейтрализованной H_2O_2 , подтверждая гипотезу о зависимости РЩЖ от воспаления, индуцированного активными формами кислорода, и объясняя тот факт, что «менее деструктивный тиреоидит» (сопровождающийся нормальным функционированием ЩЖ или субклиническим гипотиреозом) связан с более высоким риском развития РЩЖ, чем тиреоидит с выраженной деструкцией.

Поскольку инфильтрация иммунными клетками при РЩЖ ассоциируется с более благоприятным прогнозом, можно предполагать, что все-таки существует определенный противоопухолевый иммунный ответ. Это предположение может подтверждаться также наблюдением, что в периферической крови пациентов с РЩЖ обнаруживается примерно двойная концентрация антител к ТГ и ТПО по сравнению с общей популяцией [15].

Любопытно, что противоопухолевый иммунный ответ изучают и в контексте фетального микрохимеризма. Так, наличие клеток двух разных людей в одном организме обозначается термином «микрохимеризм»; данное

явление преимущественно имеет место при беременности. Переход клеток плода к матери и называется «фетальным микрохимеризмом». Cirello и соавт. выявили фетальный микрохимеризм у 47,5% женщин с ПРЩЖ, в предыдущую беременность вынашивавших мальчиков, причем микрохимеризм был в большей степени представлен в опухолевой ткани, а не в нормальных срезах. Интересен тот факт, что фетальный микрохимеризм в опухолевых и нормальных тканях экспрессировал тиреоглобулин. Наконец, авторами было выполнено окрашивание клеток Tg⁺ и CD45⁺ на главный комплекс гистосовместимости II (ГКГСИ), являющийся маркером антигенпрезентирующих клеток, с целью выявления их функций. Результаты для мужских клеток Tg⁺ и CD45⁺ по антигену МНСII были отрицательными, на основании чего авторами был сделан вывод о том, что мужские клетки Tg⁺/МНСII могут играть определенную роль в восстановлении тканей, а мужские клетки CD45⁺/МНСII могут выступать в качестве естественных клеток-киллеров и инициировать цитотоксическую реакцию в ответ на материнские злокачественные клетки, что указывает на защитную функцию микрохимеризма при РЩЖ.

Тем не менее авторы подчеркивают, что нельзя исключать возможность индуцирующей роли фетального микрохимеризма в патогенезе РЩЖ, поскольку мужские клетки CD45⁺/МНСII могут, наоборот, оказаться опухоль-ассоциированными макрофагами, плотность которых считается маркером снижения выживаемости при РЩЖ [15–17].

Исходя из вышесказанного, иммунная система в ряде случаев способствует прогрессивному течению опухолевого процесса в большинстве случаев из-за нарушения баланса цитокиновых молекул. Примером тому является дисфункция клеточного звена иммунитета при ПРЩЖ, связанная с нарушением функции «регуляторных» цитокинов, оказывающих протоонкогенное или антионкогенное действие, в частности, ПРЩЖ ассоциирован с выраженным увеличением содержания в крови таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1, -6, ФНО-α.

Исследование Зяблова Е.В. и соавт. посвящено роли цитокинов в патогенезе РЩЖ. Авторы показали, что повышение продукции ИЛ-1 и ИЛ-6 потенцирует метастазирование опухоли путем стимуляции ангиогенеза в области неоплазии, увеличения синтеза ростовых факторов и активации иммунологических механизмов защиты против опухолевых клеток. Кроме того, ИЛ-1 снижает экспрессию на поверхности клеток антигенов ГКГСИ, что препятствует реализации противоопухолевого иммунитета. А ФНО-α является единственным цитокином, обладающим прямым цитотоксическим эффектом в отношении опухолевых клеток. Однако несмотря на то, что на всех клетках обнаруживается ФНО-α-рецептор, только опухолевые клетки связываются с ФНО-α и разрушаются. Есть взаимосвязь между высокими концентрациями ФНО-α у больных при распространенных злокачественных опухолях, что является проявлением защитной реакции иммунной системы, но в большинстве случаев повышение концентрации ФНО-α приводит к его полимеризации и снижению противоопухолевого эффекта [18]. Так, Zhang P. и соавт. предлагают рассматривать ИЛ-34 — недавно открытый провоспалительный цитокин — как потенциальную мишень для терапии. ИЛ-34 является важным регулятором при различных типах опухолей. При изучении экспрессии

ИЛ-34 в образцах сыворотки и тканей пациентов с ПРЩЖ было выявлено, что ИЛ-34 значительно повышается у пациентов с ПРЩЖ, способствует пролиферации и подавляет апоптоз в клетках опухоли [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нобелевская премия в области медицины, полученная в 2018 г. иммунологами Джеймсом А. Эллисоном и Тасуку Хондзе за исследования иммунотерапии рака, не только стала итогом многолетних исследований иммунобиологии опухолей, но, по сути, дала «зеленый свет» применению в клинической практике принципиально инновационного метода терапии рака. Сегодня иммуно- и таргетная терапия применяются в первую очередь у пациентов с агрессивными опухолями, у тех, кому не помогают прочие методы лечения, в том числе классическая химиотерапия. Становится очевидным, что будущее в лечении онкологических заболеваний — за использованием комбинаций иммунопрепаратов, в результате чего ряд антител будут активировать иммунную систему, ряд антител — влиять на большую уязвимость для терапии самих опухолевых клеток, изменять биологические свойства опухоли. Пока не все виды рака можно лечить этими методами, но активные исследования в этой области продолжаются, и существует большая вероятность распространения иммунотерапии на все локализации рака, в том числе на РЩЖ.

Не секрет, что, несмотря на большое количество исследований, направленных на изучение вероятной функциональной взаимосвязи между иммунной системой и развитием РЩЖ, на сегодняшний день остается множество нерешенных вопросов.

Однако нам уже стало известно, что опухолевая трансформация тиреоцитов может индуцироваться аутоиммунным воспалением в рамках АИТ, а пациенты с РЩЖ имеют в крови высокие титры антител к ТПО и ТГ по сравнению с общей популяцией, поэтому пациенты с длительным анамнезом АИТ входят в группу риска развития ПРЩЖ.

Стали известны не только генетические аспекты ВДРЩЖ (мутации в системе сигнальных путей RET-PTC/RAS/BRAF/ERK), но и некоторые аутоиммунные аспекты ПРЩЖ, в частности, цитокиновые молекулы: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, которые обнаруживаются в высоких концентрациях у пациентов с ПРЩЖ и снижают противоопухолевый ответ, стимулируют ангиогенез, тем самым потенцируя метастазирование опухоли. А недавно открытый цитокин ИЛ-34, который также значительно повышается в крови у пациентов с ПРЩЖ, способствует пролиферации опухолевых клеток и подавляет процессы их апоптоза.

Вышеперечисленные данные свидетельствуют о том, что исследования цитокинов и их свойств могут стать основанием для разработки лекарственных препаратов, эффективных в отношении ПРЩЖ, а сами цитокины смогут стать мощной терапевтической мишенью для лечения ПРЩЖ. Это только начало пути для поиска и расшифровки биологических механизмов данного процесса, безусловно, это приведет к расширению спектра таргетных мишеней для иммунотерапии, в том числе РЩЖ, представляющего собой уникальную модель клеточной пролиферации и являющегося самым частым эндокринным онкологическим заболеванием.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках Государственного задания «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики осложнений и персонализации лечения». Рег. № АААА-А20-120011790180-4.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Качко В.А. Клинические, иммунологические и генетические факторы прогноза высокодифференцированного рака щитовидной железы: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва; 2019. [Kachko VA. Klinicheskie, immunologicheskie i geneticheskie faktory prognoza vysokodifferencirovannogo raka shhitovidnoj zhelezy. [dissertation]. Moskva; 2006. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.endocrincentr.ru/specialists/science/dissertacionnyy-sovet/dissertacii/klinicheskie-immunologicheskie-i-geneticheskie-faktory-prognoza>.
2. Ehlers M, Schott M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(12):656-664. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.09.001>
3. Nagayama Y. Thyroid Autoimmunity and Thyroid Cancer — The Pathogenic Connection: A 2018 Update. *Horm Metab Res.* 2018;50(12):922-931. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0648-4593>
4. Borrello I, Imus PH. BCMA CART cells: the winding path to success. *J Clin Invest.* 2019;129(6):2175-2177. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI128372>
5. Giannini R, Moretti S, Ugolini C, et al. Immune Profiling of Thyroid Carcinomas Suggests the Existence of Two Major Phenotypes: An ATC-Like and a PDTC-Like. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(8):3557-3575. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-01167>
6. Han SA, Jang JH, Won KY, et al. Prognostic value of putative cancer stem cell markers (CD24, CD44, CD133, and ALDH1) in human papillary thyroid carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2017;213(8):956-963. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.05.002>
7. Xi C, Zhang GQ, Sun ZK, et al. Interleukins in Thyroid Cancer: From Basic Researches to Applications in Clinical Practice. *Front Immunol.* 2020;11:1124. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01124>
8. Svaton M, Fiala O, Krakorova G, et al. Thyroid transcription factor 1 and p63 expression is associated with survival outcome in patients with non-small cell lung cancer treated with erlotinib. *Oncol Lett.* 2020;20(2):1376-1382. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11663>
9. Yang X, Sun J, Han J, et al. Iodine promotes thyroid cancer development via SPANXA1 through the PI3K/AKT signalling pathway. *Oncol Lett.* 2019;18(1):637-644. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10391>
10. Ferrari SM, Fallahi P, Galdiero MR, et al. Immune and Inflammatory Cells in Thyroid Cancer Microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4413. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20184413>
11. Трошина Е.А., Никонова Т.В., Свитич О.А. Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Troshina EA, Nikonova TV, Svitich OA. Autoimmunnyy poliglanduljarnyy sindrom vzroslykh. — М.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.)].
12. Bergdorf K, Ferguson DC, Mehrad M, et al. Papillary thyroid carcinoma behavior: clues in the tumor microenvironment. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(6):601-614. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0074>
13. Kim EY, Kim WB, Chung JH, et al. Tertiary Care Experience of Sorafenib in the Treatment of Progressive Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma: A Korean Multicenter Study. *Thyroid.* 2018;28(3):340-348. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0356>
14. O'Brien JM. Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343:78-84. *Surv Ophthalmol.* 2000;45(2):167-168. doi: [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(00\)00165-x](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(00)00165-x)
15. Na KJ, Choi H. Immune landscape of papillary thyroid cancer and immunotherapeutic implications. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(5):523-531. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0532>
16. Cirello V, Fugazzola L. Novel insights into the link between fetal cell microchimerism and maternal cancers. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142(8):1697-1704. doi: <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2110-3>
17. Cirello V, Fugazzola L. Positive effect of fetal cell microchimerism on tumor presentation and outcome in papillary thyroid cancer. *Chimerism.* 2014;5(3-4):106-108. doi: <https://doi.org/10.1080/19381956.2015.1107254>
18. Зяблов Е.В., Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю. Рак щитовидной железы: современные концепции этиологии и патогенеза // Научное обозрение. Медицинские науки. — 2016. — № 3. — С. 37-61. [Zyablov EV, Chesnokov NP, Barsukov VYu. Thyroid cancer: modern concepts of etiology and pathogenesis. Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki. 2016;3:37-61 (in Russ.)].
19. Zhang P, Zhang H, Dong W, et al. IL-34 is a potential biomarker for the treatment of papillary thyroid cancer. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(8):e23335. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.23335>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ахматова Равида Радионовна**, клинический ординатор [Ravida R. Akhmatova]; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8242-3415>; eLibrary SPIN:5238-9956; e-mail: ravida.akhmatova@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Терехова Мария Александровна, студент [Maria A. Terekhova, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6420-8674>; eLibrary SPIN: 1619-0505; e-mail: terekhova@list.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Трошина Е.А., Терехова М.А., Ахматова Р.Р. Иммунологические аспекты папиллярного рака щитовидной железы. Что нового? // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2020. — Т.16. — №4. — С. XXX-XXX. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12695>

Рукопись получена: 08.12.2020. Одобрена к публикации: 16.02.2021

TO CITE THIS ARTICLE

Troshina EA, Terekhova MA, Akhmatova RR. Immunological aspects of papillary thyroid cancer. What's new? *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(4):XXX-XXX. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12695>

Received: 08.12.2020. Accepted: 16.02.2021

ЙОДОДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ



© Е.А. Трошина¹, Ф.М. Абдулхабирова¹, Н.П. Маколина¹, Е.С. Сенюшкина^{1*}, Л.В. Никанкина¹, Н.М. Малышева¹,
И.Н. Репинская², В.А. Дивинская²

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Министерство здравоохранения Республики Крым, Симферополь, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. В статье представлены результаты проведенного в сентябре 2020 г. специалистами ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России контрольно-эпидемиологического исследования, направленного на оценку современного состояния йодной обеспеченности населения Республики Крым. Исследование в Крыму входит в ряд мероприятий и работ, выполняемых по поручению Министерства здравоохранения РФ в рамках государственных заданий «Научная оценка необходимости принятия дополнительных нормативных правовых и иных мер по ликвидации йодного дефицита в пилотных регионах с тяжелым йодным дефицитом» и «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики осложнений и персонализации лечения».

Полученные данные отображают состояние проблемы потребления йода на территории Крымского полуострова и свидетельствуют об актуальности принятия региональной профилактической программы, направленной на устранение дефицита йода в питании населения и связанных с ним заболеваний.

ЦЕЛЬ. Оценка йодной обеспеченности населения Республики Крым.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проводилось в общеобразовательных школах четырех районов Республики Крым — в гг. Симферополь, Белогорск, Бахчисарай и Саки.

Объем исследования — 356 школьников 8–10 лет, всем было выполнено: сбор анамнеза и антропометрических показателей (рост, вес), осмотр врача-эндокринолога с пальпацией щитовидной железы (ЩЖ), ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ, получение разовых порций мочи и образцов пищевой поваренной соли (5–10 г), которая ежедневно используется в питании в их семьях. Измерения роста и веса детей стандартной методикой проводились во время осмотра специалистом. УЗИ ЩЖ выполнялось в положении лежа с использованием портативного ультразвукового аппарата LOGIQe (China) с мультисекторным линейным датчиком 10–15 МГц. Все образцы мочи (n=356) в одноразовых микропробирках типа Эппендорф сразу же после получения подвергались заморозке при температуре –20–25°C для дальнейшего определения концентрации йода в моче с помощью церий-арсенитного метода (на базе клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России). Качественное исследование на наличие йодата калия в образцах пищевой поваренной соли (n=203) осуществлялось на месте экспресс-методом.

От всех родителей/опекунов детей получены информированные согласия на проведение обследования и обработку персональных данных. Разрешение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России получено 25 марта 2020 г., №5.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По результатам обследования 356 детей младшего школьного возраста медианная концентрация йода в моче (мКЙМ) составляет 97 мкг/л и варьирует от 78 до 98 мкг/л в обследованных районах, доля проб мочи со сниженной концентрацией йода составила 51,2%. Доля использования в семьях школьников йодированной соли составила 12,3% (диапазон значений от 10 до 15%). Средняя частота распространенности зоба у детей по данным УЗИ — 9,5% (диапазон значений от 1,7 до 16,3%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

1. Показатель медианной концентрации йода в моче свидетельствует о недостаточной йодной обеспеченности населения Республики Крым.
2. Распространенность зоба у детей младшего школьного возраста по данным УЗИ ЩЖ соответствует легкой степени тяжести йодного дефицита в регионе.
3. Доля домохозяйств, использующих йодированную соль, крайне низкая, и составляет 12,3%, что не соответствует рекомендациям ВОЗ для регионов с природным дефицитом йода (от 90% и более).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: йодный дефицит; зоб; йододефицитные заболевания; йодированная соль.

IODINE DEFICIENCY DISORDERS: CURRENT STATE OF THE PROBLEM IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

Ekaterina A. Troshina¹, Fatima M. Abdulkhairova¹, Natalya P. Makolina¹, Evgeniya S. Senyushkina^{1*}, Natalia M. Malysheva¹, Irina N. Repinskaya², Valentyna A. Divinskaya²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Ministry of Health of the Republic of Crimea

BACKGROUND: The article presents the results of a control and epidemiological study conducted in September 2020 by specialists of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Endocrinology» of the Ministry of Health of Russia, aimed at assessing the current state of iodine provision in the population of the Republic of Crimea. The study in Crimea is part of a number of activities and work carried out on behalf of the Ministry of Health of the Russian Federation within the framework of state assignments «Scientific assessment of the need for additional regulatory legal and other measures to eliminate iodine deficiency in pilot regions with severe iodine deficiency» and «Epidemiological and molecular-cellular characteristics of tumor, autoimmune and iodine deficiency thyropathies as a basis for prevention of complications and personalization of treatment.

The data obtained reflect the state of the problem of iodine consumption on the territory of the Crimean Peninsula and indicate the relevance of the adoption of a regional preventive program aimed at eliminating iodine deficiency in the diet of the population and related diseases.

AIM: Assessment of iodine supply of the population of the Republic of Crimea

MATERIALS AND METHODS: The research was carried out in secondary schools of four districts of the Republic of Crimea — in the years. Simferopol, Belogorsk, Bakhchisarai and Saki.

The volume of the study — 356 schoolchildren of 8–10 years old, all were completed: taking anamnesis and anthropometric parameters (height, weight), examination by an endocrinologist with palpation of the thyroid gland (thyroid gland), ultrasound examination of the thyroid gland (thyroid ultrasound), obtaining single portions of urine and samples of table salt (5–10 grams), which is used daily in the diet in their families. The measurements of the height and weight of the children by the standard method were carried out during the examination by a specialist. Thyroid ultrasound was performed in the supine position using a portable LOGIQe ultrasound machine (China) with a 10–15 MHz multifrequency linear transducer. All urine samples (n = 356) in disposable Eppendorf microtubes were immediately frozen at a temperature of minus 20–25°! for further determination of the concentration of iodine in urine using the cerium-arsenite method (based on the clinical diagnostic laboratory of the Federal State Budgetary Institution NMICs endocrinology «of the Ministry of Health of Russia). A qualitative study for the presence of potassium iodate in food table salt samples (n = 203) was carried out on site by the express method.

Informed consent was obtained from all parents / guardians of children for the examination and processing of personal data. The permission of the local ethical committee of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Endocrinology» of the Ministry of Health of Russia was received on March 25, 2020, No. 5.

RESULTS: According to the results of a survey of 356 children of primary school age, the median concentration of iodine in urine (mCIM) is 97 µg / l and varies from 78 to 98 µg / l in the surveyed areas, the proportion of urine samples with a reduced iodine concentration was 51.2%. The share of iodized salt use in the families of schoolchildren was 12.3% (values range from 10% to 15%). The average incidence of goiter in children according to ultrasound data is 9.5% (range of values from 1.7% to 16.3%).

CONCLUSION.

1. The indicator of the median concentration of iodine in urine indicates an insufficient iodine supply of the population of the Republic of Crimea.
2. The prevalence of goiter in children of primary school age according to the ultrasound examination of the thyroid gland corresponds to the mild severity of iodine deficiency in the mild degree of goiter endemic in the region.
3. The share of households using iodized salt is extremely low and amounts to 12.3%, which does not meet the WHO recommendations for regions with natural iodine deficiency (from 90% or more).

KEYWORDS: iodine deficiency; goiter; iodine deficiency diseases; iodized salt.

ОБОСНОВАНИЕ

Йододефицитные заболевания (ЙДЗ) представляют собой серьезную проблему общественного здравоохранения во всем мире. Йодный дефицит является единственной и наиболее распространенной причиной поражения головного мозга и нарушения психического развития (www.who.int/ru). Стоит отметить, что давно известны пути решения данной проблемы, и последствия, связанные с дефицитом йода, можно предупредить. Мировой опыт

показал, что ключевая составляющая в достижении успеха формируется только при содействии в решении проблемы ЙДЗ органов государственной власти и закреплении принятых решений на законодательном уровне [1–3].

Согласно постановлению Правительства Российской Федерации от 05.10.1999 г. №1119 «О мерах по профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода», были разработаны региональные программы профилактики ЙДЗ, но далеко не во всех субъектах страны они обновлены с 2000 г. и действуют по настоящее время. По данным

Глобальной сети по йоду (Iodine Global Network), Российская Федерация относится к районам с умеренным дефицитом йода, медианная концентрация йода в моче (мКЙМ) составляет 78 мкг/л, поэтому проблема йодной обеспеченности населения России остается нерешенной на большей части территории нашей страны [4]. В 2019 г. были внесены изменения в СанПиН 2.4.5.2409–08 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации питания обучающихся в общеобразовательных учреждениях, учреждениях начального и среднего профессионального образования» в части использования при приготовлении блюд и кулинарных изделий соли поваренной пищевой йодированной. Однако этих мер недостаточно, важно, что принятые и реализованные во многих странах законы предусматривают йодирование наиболее широко потребляемых в пищу соевых солей, обязательное использование йодированной соли в пищевой промышленности, прежде всего в хлебопечении. Данные мероприятия ведут к существенному улучшению здоровья населения и устойчивому обеспечению адекватного йодного потребления [1–3].

Оценка выраженности йодного дефицита при проведении эпидемиологических исследований осуществляется по трем основным параметрам [1, 5].

1. Экскреция йода с мочой — основной эпидемиологический показатель, характеризующий обеспеченность йодом населения; является главным критерием оценки тяжести йодного дефицита. Примерно 90% йода выводится с мочой, поэтому концентрация йода в моче достаточно точно отражает величину потребления йода с пищей. Данный показатель имеет важнейшее значение не только для характеристики эпидемиологической ситуации, но и для осуществления контроля программ профилактики ЙДЗ.

Экскреция йода с мочой является количественным и прямым показателем йодной обеспеченности населения в целом. Содержание йода в моче непригодно для оценки индивидуального потребления йода ввиду высокой межиндивидуальной вариабельности. В результате проводимых эпидемиологических исследований определяется мКЙМ (средняя величина в ряду), что позволяет пренебречь очень неравномерным распределением уровня йода в образцах мочи.

2. Распространенность зоба — клинический количественный непрямой показатель выраженности йодного дефицита. Оценка степени распространенности зоба отражает прежнюю (но не существующую в данный момент) обеспеченность населения йодом, так как в условиях йододефицита для развития зоба требуется не менее 2–3 лет. Учитывая низкую чувствительность и специфичность пальпации щитовидной железы (ЩЖ) для определения степени зоба, в рамках эпидемиологических исследований рекомендуется проведение ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ.

3. Надежным критерием эффективности профилактических программ является определение доли населения, потребляющего йодированную соль. Эти сведения часто получают путем опроса населения, но наиболее информативным подходом является качественное (или количественное) определение йода в образцах соли, собранных в домохозяйствах. При превышении данного показателя более 90% профилактические мероприятия признаются эффективными.

Для проведения эпидемиологического исследования важную роль играет выбор репрезентативной группы. Наиболее неблагоприятное воздействие йодный дефицит оказывает на детей и женщин детородного возраста. Наиболее целесообразно как с научной, так и организационной точки зрения проводить эпидемиологическое обследование детей младшего школьного возраста (8–10 лет), так как в этот период наличие зоба связано преимущественно с дефицитом йода. Основой выбора репрезентативной группы является кластерное исследование, проводимое на базе школ.

Распространенность заболеваний ЩЖ продолжает неуклонно увеличиваться, это характерно для Российской Федерации в целом и для Республики Крым в частности. Согласно данным Росстата, общая заболеваемость патологией ЩЖ в Республике Крым составляет 3228,9 случая на 100 тыс. детского населения и 3167,2 случая на 100 тыс. взрослого населения за 2017–2019 гг., на ЙДЗ приходится 2622,8 и 1049,9 случая соответственно; таким образом, в структуре первичной и общей заболеваемости болезнями ЩЖ среди детского населения первое место занимает эндемический зоб, связанный с йодной недостаточностью, второе место — иные формы нетоксического зоба [6–8].

Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) у новорожденных может быть чувствительным маркером йодного дефицита при использовании порогового уровня ТТГ >5 мКЕД/мл. В России ежегодно в результате неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз (ВГ) диагностируется свыше 350 новых случаев заболевания: от 356 случаев в 2006 г. до 534 случаев в 2014 г. Отмечается стойкая тенденция к увеличению вновь выявленных случаев ВГ, связанная как с увеличением рождаемости и возрастающей долей охвата новорожденных скринингом, с одной стороны, так и с сохраняющейся проблемой дефицита йода разной степени выраженности на всей территории страны — с другой стороны [7, 9].

По данным анализа, проведенного ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России за 1997–2015 гг., в Российской Федерации в результате неонатального скрининга выявлено 6867 детей с ВГ (с 1997 г. в среднем в каждом субъекте РФ выявляется 4,76 случая ВГ в год); заболеваемость составила 1:3617 новорожденных. Наибольшая заболеваемость ВГ в России наблюдается в Уральском ФО и составляет 1:2379 (этот показатель в регионе регистрируется практически на протяжении всего периода наблюдения — от 1:1711 в 1999 г. до 1:3231 в 2015 г.) [10]. Обобщенные данные по охвату новорожденных и выявленным случаям заболевания в ФО представлены в табл. 1.

За последние годы ситуация с охватом новорожденных процедурой скрининга на ВГ в Крыму значительно улучшилась: по данным Минздрава России, в 2019 г. доля обследованных новорожденных составила 98,2 и 100% в целом по республике и в городе федерального значения Севастополь соответственно; диагноз ВГ в 2019 г. был установлен одному ребенку [7].

Учитывая отсутствие в РФ закона о всеобщем йодировании соли, многие регионы до сих пор находятся в условиях умеренного или тяжелого йодного дефицита, и использование скрининга неонатального ТТГ в данных регионах возможно для оценки статуса йодного питания населения [9].

Таблица 1. Охват новорожденных скринингом и заболеваемость врожденным гипотиреозом по федеральному округу (совокупно за 1997–2015 гг., исключая 2005 г.)

ФО	Доля охвата скринингом, %	Количество выявленных случаев	Заболеваемость
Уральский	93,3	991	1: 2379
Приволжский	95,6	1533	1:3376
Центральный	99,9	1681	1: 3665
Сибирский	93,9	962	1: 3875
Южный	97,7	560	1:4107
Северо-Западный	96,0	520	1:4271
Дальневосточный	96,0	265	1:4508
Северо-Кавказский	81,7	350	1:4752
Крымский (только 2015 г.)	82,5	5	1:4891

С целью понимания текущей ситуации по йодной обеспеченности населения Республики Крым по поручению Минздрава России ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в сентябре 2020 г. провел контрольно-эпидемиологическое исследование. Исследований подобного рода в Крыму ранее не проводилось.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка текущей йодной обеспеченности населения Республики Крым.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Республика Крым с марта 2014 г. является субъектом Российской Федерации, входящим в настоящее время в состав Южного федерального округа. Площадь территории региона составляет 0,15% (26,1 тыс. кв. км) территории Российской Федерации с населением 2 361 760 постоянных жителей (по данным Росстата на 01.01.2020 г.).

Крымский полуостров отличается особым приморским положением, плодородными почвами, теплым климатом, а также наличием рекреационных ресурсов. Для Крыма характерно неравномерное распределение запасов пресных подземных вод. Так, более высокая (более 70 тыс. м³/сут) насыщенность геологических образований пресными водами установлена в Сакском, Джанкойском, Нижнегорском, Красногвардейском, Раздольненском, Бахчисарайском районах и на территории Севастопольского городского совета, тогда

как в остальных районах запасы их значительно ниже. Йодобромные воды развиты в северной части Крыма на границе с Херсонской областью (Северо-Сивашское месторождение), в Сакском и Красногвардейском районах. По Северо-Сивашскому месторождению утверждены запасы промышленных йодных вод для производства йода, а по Новоселовскому — запасы термальных вод. Йодобромные воды этих месторождений в настоящее время используются в бальнеологических целях [11]. По данным Крымской республиканской ассоциации «Экология и мир», по результатам исследования в рамках проекта «Чистая вода для регионов Крыма», в воде ряда источников Крыма (по всей технологической цепочке обработки воды в Большой Ялте, г. Симферополе, г. Евпатории, г. Севастополе, г. Феодосии) определено низкое содержание фтора и йода. Анализы проб воды из 40 источников водохранилищ Республики Крым показали, что в преобладающем большинстве из них (n=37) низкие значения содержания йода, и только в 3 пробах концентрация йода находится «на нижней отметке физиологической нормы» (предельно допустимая концентрация (ПДК) 0,125 мг/л) [12].

Исследование проводилось с 7 по 11 сентября 2020 г. в следующих городах Республики Крым: Симферополе, Белогорске, Бахчисарае и Саки. Характеристики географического расположения районов исследования представлены в таблице 2.

Обследование детей осуществлялось в шести средних общеобразовательных школах (СОШ) региона: в г. Симферополе на базе МБОУ «СОШ №24», МБОУ «СОШ №7», МБОУ «СОШ №5», в г. Белогорске — МБОУ

Таблица 2. Особенности географического расположения районов исследования

	г. Саки (Сакский район)	г. Бахчисарай (Бахчисарайский район)	г. Симферополь (городской округ)	г. Белогорск (Белогорский район)
Расположение	Западное побережье	Юго-западная часть	Центральная часть	Центральная часть
Высота над уровнем моря, м	От 7 до 33 м	От 97 до 300 м для г. Бахчисарая	От 20 до 445 м, 300 м для г. Симферополя	От 60 до 564 м, 180 м для г. Белогорска
Тип рельефа местности	Равнинный	Холмистый	Холмистый	Холмистый (предгорье)

«Школа-лицей № 2», в г. Бахчисарае — МБОУ «СОШ №7», в г. Саки — МБОУ «Сакская средняя школа №1 им. Героя Советского Союза В.К. Гайнутдинова». Выбор населенных пунктов и учреждений выполнялся с учетом количества обучающихся и возможности обследовать не менее 30 школьников в возрасте 8–10 лет. Выборка была сформирована методом систематического выбора с учетом обучения в школах не только детей, проживающих в данном городе, но и приезжающих из других населенных пунктов региона.

Дизайн исследования: одномоментное популяционное исследование.

МЕТОДЫ

Обследовано 356 детей допубертатного возраста (8–10 лет), всем были выполнены: сбор анамнеза и антропометрических показателей (рост, вес), осмотр врача-эндокринолога с пальпацией ЩЖ, УЗИ ЩЖ, получение разовых порций мочи и образцов пищевой поваренной соли (5–10 г), которая ежедневно используется в питании в их семьях.

Измерения роста и веса детей стандартной методикой проводились во время осмотра специалистом.

УЗИ ЩЖ выполнялось в соответствии с рекомендациями ВОЗ в положении лежа с использованием портативного ультразвукового аппарата LOGIQe (China) с мультисекторным линейным датчиком 10–15 МГц. Объем ЩЖ рассчитывался по формуле:

$V_{\text{ЩЖ}} = [(Ш_{\text{пр.}} \times Д_{\text{пр.}} \times Т_{\text{пр.}}) + (Ш_{\text{л.}} \times Д_{\text{л.}} \times Т_{\text{л.}})] \times 0,479$, где $V_{\text{ЩЖ}}$ — объем щитовидной железы; $Ш_{\text{пр.}}$ — ширина правой доли щитовидной железы; $Ш_{\text{л.}}$ — ширина левой доли щитовидной железы; $Д_{\text{пр.}}$ — длина правой доли щитовидной железы; $Д_{\text{л.}}$ — длина левой доли щитовидной железы; $Т_{\text{пр.}}$ — толщина правой доли щитовидной железы; $Т_{\text{л.}}$ — толщина левой доли щитовидной железы.

У детей соответствие объема ЩЖ нормативным показателям, разработанным Zimmermann M. и соавт., оценивалось с учетом площади поверхности тела и пола [13].

Все образцы мочи ($n=356$) в одноразовых микропробирках типа Эппендорф сразу же после получения подвергались заморозке при температуре -20 – -25°C для дальнейшей транспортировки в лабораторию. Концентрация йода в моче определялась церий-арсенитным

методом на базе клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Данная методика обеспечивает выполнение измерений концентрации общего йода в моче в диапазоне концентраций 20–300 мкг/л (0,16–2,37 мкмоль/л). Общий йод представляет собой сумму связанного йода и свободного йодида [14].

Качественное исследование на наличие йодата калия в образцах пищевой поваренной соли ($n=203$), которая используется в семьях школьников, осуществлялось на месте экспресс-методом. Принцип метода заключается в изменении окраски раствора крахмала при выделении свободного йода из соли после обработки ее тест-раствором. Степень изменения окраски оценивается визуально.

От всех родителей/опекунов детей получены информированные согласия на проведение обследования и обработку персональных данных.

Статистический анализ

Данные представлены в виде абсолютных значений и процентов от общего количества. Для описательного статистического анализа концентрации йода в моче были использованы значения медианы и частотного распределения.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета. Разрешение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России получено 25 марта 2020 г., №5.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведенного в Крыму исследования мКЙМ составляет 97 мкг/л и варьирует от 78 до 98 мкг/л в обследованных районах (табл. 3). Доля проб мочи со сниженной концентрацией йода составила 51,2%, при этом уровень йода 50–49 мкг/л определен в 41,6% проб, а уровень <50 мкг/л — в 9,6%, что не позволяет считать потребление йода достаточным и соответствует йодному дефициту легкой степени. Частотное распределение концентрации йода в моче в обследованной популяции представлено на рисунке 1.

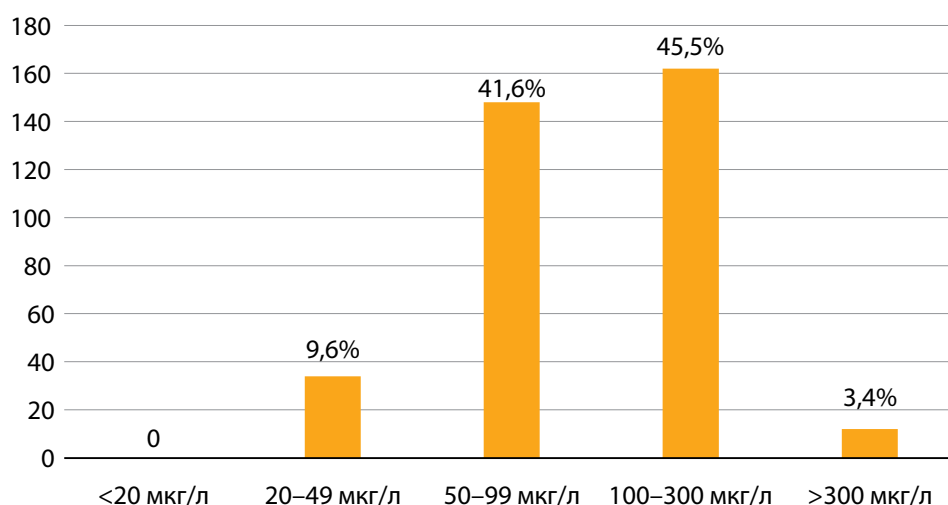


Рисунок 1. Частотное распределение концентрации йода в моче у обследованных школьников.

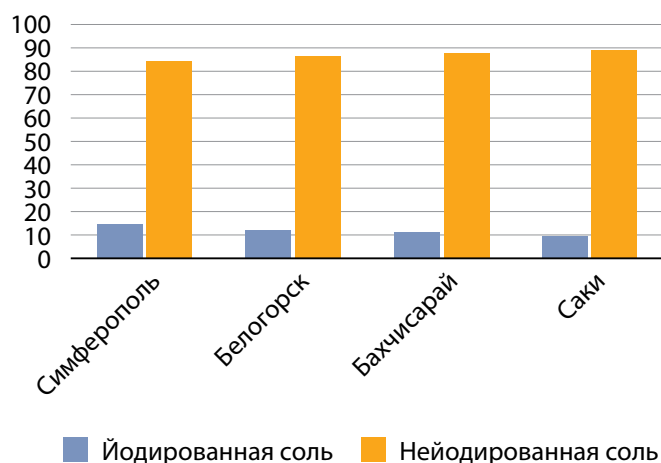


Рисунок 2. Результаты определения наличия йода в пищевой соли из домохозяйств и вид йодированной соли при проведении экспресс-теста (синее окрашивание образцов соли подтверждает наличие йодата калия).

Во всех районах, в которых проводилось исследование, только 12,3% исследуемых образцов соли оказались йодированными (диапазон от 10 до 15%), что свидетельствует о крайне низком уровне потребления йодированной соли населением (рис. 2).

По данным УЗИ ЩЖ у 9,5% обследованных детей был выявлен диффузный зоб, частота зоба в исследуемой выборке варьировала от 1,7 до 16,3%. Результаты проведенных исследований в населенных пунктах Республики Крым представлены в таблице 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

До 1950 г. эндемический зоб на Украине имел достаточно широкое распространение, в первую очередь в западных областях (предгорья Карпатских гор). В период с 1950 по 1980 гг. в стране стали проводиться активные профилактические мероприятия, в результате которых эта проблема перестала быть актуальной [15].

Распад Советского Союза в 1991 г. стимулировал попытки создания законодательной базы в ряде

Таблица 3. Результаты исследований в населенных пунктах Республики Крым

Населенный пункт	Распространенность диффузного зоба, %	мКЙМ, мкг/л	Доля йодированной соли, %
г. Симферополь	1,7	98	15
г. Белогорск	6,6	95	12,7
г. Бахчисарай	10,4	84	11,5
г. Саки	16,3	78	10



Рисунок 3. Сотрудники ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» проводят обследование детей в Республике Крым.

постсоветских стран, в том числе и на Украине. В 1997 г. правительство Украины приняло постановление «О мерах по профилактике йододефицитных заболеваний», однако существовавшие нормативные акты предусматривали добровольную модель, отсутствовали четкие механизмы обеспечения йодированной солью населения, что привело к низкому уровню производства и поставок йодированной соли [16]. Согласно данным общенациональных исследований, проведенных в 2002 и 2005 гг., только 18–20% домохозяйств на Украине использовали в питании качественную йодированную соль [15]. В 2005 г. Министерством здравоохранения АР Крым предпринимались попытки осуществления профилактических мероприятий, направленных на решение проблемы ЙДЗ. Однако в действительности такая профилактика заключалась в применении биологически активных добавок на основе йодированных белков коровьего молока, что в итоге, как и следовало ожидать, не дало никаких результатов [17]. Коммуникационная и информационная деятельность ЮНИСЕФ и Глобальной сети по йоду (GAIN) в Украине привела к тому, что в 2012 г. две зарегистрированные средние и крупные пекарни, расположенные во Львове и Киеве, изменили свои производственные процессы на использование йодированной соли в выпечке хлеба [16]. Объем производства хлеба обеспечивал 19 000 человек (около 0,04% населения), исходя из среднего потребления — 240 г хлеба на душу населения в день, при этом содержание йодированной соли в конечном продукте составило 70% [16].

Крымский полуостров оказался территорией, которую проводимые профилактические мероприятия практически не затронули, и по настоящее время в республике нет действующих программ профилактики ЙДЗ.

Считается, что статус йодной обеспеченности детей школьного возраста является индикативным для всей популяции территории (исключение составляют беременные и кормящие женщины). Однако после принятия в 2019 г. нового СанПиН 2.4.5.2409–08, предусматривающего обязательное использование йодированной соли в школьном питании с начала 2020 г., показатели экскреции йода с мочой у детей школьного возраста могут неточно отражать обеспеченность йода во всей популяции. В этой связи умеренное снижение мКЙМ (97 мкг/л) не позволяет считать потребление йода достаточным для всего населения, особенно на фоне крайне низкого уровня использования пищевой йодированной соли в домохозяйствах — только 12,3%. Четко прослеживается и показательная прямая зависимость возрастания мКЙМ при повышении доли употребления йодированной соли и обратная корреляция этих показателей с частотой выявления зубных изменений ЩЖ по данным УЗИ. Напряженная ситуация с потреблением йода имеет место в Сакском районе, где и были установлены минимальный показатель мКЙМ — 78 мкг/л и максимальная частота распространенности зоба у детей — 16,3% (при этом интересен факт, что данный район относится к равнинной приморской территории), а наиболее благоприятная эпидемиологическая ситуация — в центральной части Республики Крым и г. Симферополе, для которого мКЙМ составляет 98 мкг/л, доля зоба у детей — 1,7%.

Несоответствие «субнормального» значения мКЙМ и низкого процента йодированной соли во всех исследуемых

районах послужит поводом для проведения новых поисково-аналитических и эпидемиологических исследований, включая определение экскреции йода у беременных и женщин репродуктивного возраста и изучение структуры питания городского и сельского населения в этом регионе страны.

Однако очевидно, что для устойчивой ликвидации дефицита йода у всего населения недостаточно полагаться на пропаганду употребления йодированной соли на уровне домохозяйств. Результаты уже упомянутого выше двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования, проведенного в г. Донецке (Украина), показали, что замена в домохозяйствах обычной соли на йодированную уже через 2 нед нормализовала йодный статус у детей (мКЙМ увеличилась со 102 до 169 мкг/л), но не у беременных женщин [15]. Для устойчивой нормализации йодного статуса населения важно также использование йодированной соли в пищевой промышленности, особенно в производстве хлебобулочных изделий.

Согласно данным Глобальной сети по йоду, Украина, наряду с Россией, по-прежнему входит в число стран, имеющих дефицит йода (список которых значительно сократился с 1990 по 2017 гг. — со 113 до 20 соответственно), в которых отсутствуют государственные программы по йодированию соли. В отличие от Беларуси, где с 2001 г. действует государственная программа по профилактике ЙДЗ, по результатам исследований 2018 г. мКЙМ в популяции школьников 9–12 лет составляет 191 мкг/л, и обеспеченность населения йодом на этой территории в настоящее время можно считать оптимальной [4, 18].

ВЫВОДЫ

Полученные результаты исследования свидетельствуют о недостаточной обеспеченности населения Республики Крым йодом. мКЙМ составляет 97 мкг/л, что отражает неадекватное йодное обеспечение и соответствует йодному дефициту легкой степени.

Клиническая значимость результатов

Клиническая значимость полученных результатов состоит в комплексной оценке состояния йодной обеспеченности и зубной эндемии и необходимости принятия программ профилактики ЙДЗ на территории Республики Крым на законодательном уровне.

Ограничения исследования

Проведено пилотное исследование с включением ряда городов и столицы региона, для более точной оценки эпидемиологической ситуации требуется включение большего количества районов при согласовании с Министерством здравоохранения Республики Крым.

Направления дальнейших исследований

В продолжение работы планируются сопоставление полученных данных с результатами неонатального скрининга на ВГ, а также исследования йодной обеспеченности беременных и кормящих женщин на фоне массовой йодной профилактики, уточнение и научное обоснование необходимости дополнительной йодной дотации в виде лекарственных препаратов йода данным группам населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мониторинг ЙДЗ и йодной обеспеченности в Республике Крым показал сохранение йодного дефицита в регионе при отсутствии четких программ йодной профилактики, прежде всего массовой профилактики йодированной солью, даже с учетом географического положения. Таким образом, полученные результаты контрольно-эпидемиологического исследования еще раз подтверждают необходимость принятия и реализации закона о профилактике ЙДЗ в России посредством употребления йодированной соли [19].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственных заданий: «Научная оценка необходимости принятия дополнительных нормативных правовых и иных мер по ликвидации йодного дефицита в пилотных регионах с тяжелым йодным дефицитом», рег. № 860000Ф.99.1.АЕ32АА00001 (фрагмент, посвященный контрольно-эпидемиологическим исследованиям в регионе); «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики осложнений и персонализации лечения», рег. № АААА-А20-120011790180-4 (аналитический обзор мероприятий, предшествующих контрольно-эпидемиологическим исследованиям в регионе).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Трошина Е.А., Абдулхабилова Ф.М., Маколина Н.П., Никанкина Л.В., Малышева Н.М., Репинская И.Н., Дивинская В.А. — концепция и дизайн исследования; Сеньюшкина Е.С. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. За содействие реализации исследования авторы выражают признательность аппарату Правительства Республики Крым в лице заместителя Председателя Совета министров Республики Крым — министру труда и социальной защиты Республики Крым Романовской Елене Васильевне, министру здравоохранения Республики Крым Чемоданову Игорю Геннадьевичу (до 09.2020 г.), министру образования, науки и молодежи Республики Крым Лаврик Валентине Васильевне; за всестороннее участие в подготовке, координации и проведении исследования — главному внештатному специалисту эндокринологу Министерства здравоохранения Республики Крым Репинской Ирине Николаевне и главному внештатному детскому специалисту эндокринологу Министерства здравоохранения Республики Крым Дивинской Валентине Александровне, руководству ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко» в лице главного врача Остапенко Александра Ивановича, руководителям медицинских организаций и директорам общеобразовательных школ в районах проведения исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабилова Ф.М., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ОАО «Конт-Принт»; 2012. 232 с. [Troshina EA, Platonova NM, Abdulkhabirova FM, Gerasimov GA. *Iododeficient diseases in the Russian Federation: time for decision making*. Ed. by Dedov II, Mel'nichenko G. Moscow: OAO «Konti-Print»; 2012. 232 p. (In Russ.)].
2. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М., и др. Осведомленность населения России о йододефицитных заболеваниях и способах их профилактики // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2016. — Т. 12. — №3. — С. 25-30. [Mel'nichenko GA, Troshina EA, Platonova NM, et al. The awareness of Russians about iodine deficiency diseases and methods of its prevention. *Clinical and experimental thyroidology*. 2017;12(3):25-30. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket2016325-30>
3. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю., и др. Йододефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы. — М.: Адаманти; 2002. 168 с. [Gerasimov GA, Fadeev VV, Sviridenko NYu, et al. *Iododeficient diseases in Russia. Simple solution of a complex problem*. Moscow: Adamant'; 2002. 168 p. (In Russ.)].
4. Алферова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д. Йодная обеспеченность в России и мире: что мы имеем на 2019 год? // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2019. — Т. 15. — №2. — 73-82. [Alferova VI, Mustafina SV, Rymar OD. Iodine status of the population in Russia and the world: what do we have for 2019? *Clin Exp Thyroidol*. 2019;15(2):73-82. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket10353>
5. Алферова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д. Рекомендации по мониторингу программ йодирования соли и оценке статуса йодной обеспеченности населения (русскоязычная версия) // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2018. — Т. 14. — №2. — С. 100-112. [Alferova VI, Mustafina SV, Rymar OD. Guidance on the monitoring of salt iodization programmes and determination of population iodine status: Russian language version. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(2):100-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket9734>
6. Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб./Росстат. — М.: 3-46; 2019. 170 с. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf> [Zdravooohran-2019.pdf [Zdravooohraneniye v Rossii. 2019: Stat. sb./Rosstat. Moscow: Z-46; 2019. 170 p. Available from: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf> (In Russ.)].
7. Государственный доклад Межрегионального управления Роспотребнадзора по Республике Крым и городу федерального значения Севастополю «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Крым и городе федерального значения Севастополе в 2019 году». Доступно по: <http://82.rosпотребнадзор.ru/documents/Gosdoklad> [Gosudarstvennyi doklad Mezhtseional'nogo Upravleniya Rospotrebнадзора po Respublike Krym i gorodu federal'nogo znacheniya Sevastopolyu «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Respublike Krym i gorode federal'nogo znacheniya Sevastopole v 2019 godu». Available from: <http://82.rosпотребнадзор.ru/documents/Gosdoklad> (In Russ.)].
8. Энзель Д.А., Славников А.А., Иванов С.В. Распространенность заболеваний щитовидной железы в Судакском районе Республики Крым за период 2016-2018 гг. // *Восточно-Европейский научный журнал. Медицинские науки*. — 2020. — Т. 53. — №2. — С. 27-29. [Enzel' DA, Slavnikov AA, Ivanov SV. Rasprostranennost' zabolevanii shchitovidnoi zhelezy v Sudakskom raione Respubliki Krym za period 2016-2018 gg. *Vostochno Evropeiskii Nauchnyi Zhurnal. Meditsinskie nauki*. 2020;53(2):27-29. (In Russ.)].
9. Трошина Е.А., Рыбакова А.А., Куцев С.И., и др. Информативность эпидемиологических показателей в оценке йодной обеспеченности населения (на примере регионов РФ) // *Архив внутренней медицины*. — 2019. — Т. 9. — №5. — С. 367-372. [Troshina EA, Rybakova AA, Kutsev SI, et al. Epidemiological indicator value in the iodine availability assessment — evidence from the regions of the Russian Federation. *Russ Arch Intern Med*. 2019;9(5):367-372. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-5-367-372>
10. Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вагина Т.А., и др. Скрининг на врожденный гипотиреоз в Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №1. — С. 14-20. [Dedov II, Bezlepkin OA, Vadina TA, et al. Screening for congenital hypothyroidism in the Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(1):14-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl8752>

11. Доклад о состоянии и охране окружающей среды на территории Республики Крым в 2015 г. Министерство экологии и природных ресурсов Республики Крым. Доступно по: https://meco.rk.gov.ru/rus/file/Doklad_o_sostoyanii_i_ohrane_okruzhayushhej_sredy_Respubliki_Krym_v_2015.pdf [Doklad o sostoyanii i okhrane okruzhayushchej sredy na territorii Respubliki Krym v 2015 godu. Ministerstvo ekologii i prirodnykh resursov Respubliki Krym. Available from: https://meco.rk.gov.ru/rus/file/Doklad_o_sostoyanii_i_ohrane_okruzhayushhej_sredy_Respubliki_Krym_v_2015.pdf (In Russ.)].
12. Иванов С.В., Гук М.Г., и др. Взаимосвязь химического состава почвы и поверхностных вод Республики Крым и их влияние на развитие эндемических заболеваний // *Центральный научный вестник*. — 2018. — Т. 3. — №10. — С. 15-19. [Ivanov SV, Guk MG. Relationship of chemical composition of soil and surface waters of the Republic of Crimea and their influence on development of endemic diseases. *Tsentrnyi nauchnyi vestnik*. 2018;3(10):15-19. (In Russ.)].
13. Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(2):231-237. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.2.231>
14. Дедов И.И., Арбузова М.И., Ильин А.В. *Йодная лаборатория. Принципы организации работы*. Пособие для врачей-лаборантов. — М.; 2005. 48 с. [Dedov II, Arbuzova MI, Il'in AV. *Iodnaya laboratoriya. Printsipy organizatsii raboty. (posobie dlya vrachei-laborantov)*. Moscow; 2005. 48 p. (In Russ.)].
15. Фирсова Н.А., ван дер Хаар Ф., Демина Т.Н., и др. Использование йодированной соли в домашнем хозяйстве улучшает обеспечение питания йодом у беременных и детей школьного возраста: двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование в Донецке // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2011. — Т. 7. — №2. — С. 33-42. [Firsova NA, van der Khaar F, Demina TN, et al. Use of iodized salt in the households improves the iodine status of pregnant women and school-age children in Donetsk: a double-blind randomized controlled trial. *Clinical and experimental thyroidology*. 2011;7(2):33-42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket20117233-42>
16. Knowles J, van der Haar F, Shehata M, et al. Iodine Intake through Processed Food: Case Studies from Egypt, Indonesia, the Philippines, the Russian Federation and Ukraine, 2010–2015. *Nutrients*. 2017;9(8):797. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9080797>
17. Донич С.Г., Игнатонис И.П., Дударь Л.В., и др. Метод йодорганической коррекции питания (профилактика и лечение заболеваний, связанных с недостатком йода). Методические рекомендации. Симферополь; 2005. [Donich SG, Ignatonis IP, Dudar' LV, et al. *Metod iodorganicheskoi korektsii pitaniya (profilaktika i lechenie zabolevanii, svyazannykh s nedostatkom ioda)*. Metodicheskie rekomendatsii. Simferopol'; 2005. (In Russ.)].
18. Мохорт Т.В., Петренко С.В., Леушев Б.Ю., и др. Оценка йодного обеспечения детей школьного возраста и беременных женщин в Республике Беларусь в 2017–2018 гг. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2018. — Т. 14. — №3. — С. 149-155. [Mokhort TV, Petrenko SV, Leushev BY, et al. Assessment of iodine status among school age children and pregnant women of Belarus in 2017–2018. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(3):149-155. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket9732>
19. Проект Федерального закона «О профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода». Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/D1%82%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9+%D1%81%D0%BA%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D0%BD%D0%B3+%D1%82%D1%82%D0%B3> [Proekt Federal'nogo zakona «O profilaktike zabolevanii, svyazannykh s defitsitom ioda». Available from: <https://rosstat.gov.ru/D1%82%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9+%D1%81%D0%BA%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D0%BD%D0%B3+%D1%82%D1%82%D0%B3> (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Сенюшкина Евгения Семеновна**, н.с. [Evgeniya S. Senyushkina, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7960-8315>; eLibrary SPIN: 4250-5123; e-mail: EvgeniyaSenyushkina@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., член-корр. РАН, профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Абдулхабилова Фатима Магомедовна, к.м.н. [Fatima M. Abdulkhabirova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8580-2421>; eLibrary SPIN: 2462-1115; e-mail: a-fatima@yandex.ru

Маколина Наталья Павловна, н.с. [Natalya P. Makolina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-7574>;
eLibrary SPIN: 7210-9512; e-mail: makolina.natalia@endocrincentr.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-3825>;
eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: nikankina.larisa@endocrincentr.ru

Малышева Наталья Михайловна, к.б.н. [Natalia M. Malysheva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7321-9052>;
eLibrary SPIN: 5793-2550; e-mail: Malysheva.Natalya@endocrincentr.ru

Репинская Ирина Николаевна, врач-эндокринолог [Irina N. Repinskaya, MD]; ORCID: 0000-0001-6200-1699;
eLibrary SPIN: 8171-9212; e-mail: repinskaya.irina@mail.ru

Дивинская Валентина Александровна, к.м.н., доцент, профессор [Valentyna A. Divinskaya, Ph.D., Professor];
ORCID: 000-0001-5952-937X; eLibrary SPIN: 2063-7214; e-mail: artishenko-valen@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., Маколина Н.П., Абдулхабилова Ф.М., Никанкина Л.В., Малышева Н.М., Репинская И.Н., Дивинская В.А. Йододефицитные заболевания: текущее состояние проблемы в Республике Крым // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2020. — Т.16. — №4. — С. 19-27.
doi: <https://doi.org/10.14341/ket12700>

Рукопись получена: 13.02.2021. Одобрена к публикации: 24.03.2021

TO CITE THIS ARTICLE

Troshina EA, Senyushkina ES, Makolina NP, Abdulkhabirova FM, Nikankina LV, Malysheva NM, Repinskaya IN, Divinskaya VA. Iodine Deficiency Disorders: Current State of the Problem in the Republic of Crimea. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(4):19-27. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12700>

Received: 13.02.2021. Accepted: 24.03.2021

EFFECT OF SATIETY ON TSH AND FREE THYROXINE LEVELS IN HEALTHY INDIVIDUALS AND PATIENTS WITH SUBCLINICAL AND OVERT HYPOTHYROIDISM



© Mehmet G. Kılınçarslan*, Cihan Çelik, Erkan M. Şahin

Department of Family Medicine, Çanakkale Onsekiz Mart University, Çanakkale, Turkey

BACKGROUND: Thyroid stimulating hormone (TSH) and thyroxine levels may change according to fasting — satiety status.

AIM: The aim of this study was to determine the effect of satiety on TSH and free thyroxine levels.

METHODS: This study was conducted in a tertiary hospital. According to previous TSH and thyroxine levels, groups of 30, 30 and 60 participants were designated as subclinical hypothyroidism, hypothyroidism, and control groups respectively. To obtain TSH and thyroxine results first phlebotomy was performed at 8 am while participants were in fasting state. Then participants were allowed to have non-standardized breakfast. Second phlebotomy was performed at 10 am while participants were in non-fasting state. Paired t-test and ANOVA were used to analyze the data.

RESULTS: The fasting TSH levels of the participants (2.57 ± 1.84 mIU/L) were significantly higher than the satiety TSH levels (2.04 ± 1.48 mIU/L) ($t = 8.566$, $p < 0.001$, $d = 0.80$). The fasting free thyroxine values (1.31 ± 0.38 mg/dl) of the participants were significantly lower than the satiety free thyroxine values (1.39 ± 0.35 mg/dl) ($t = -1.988$, $p = 0.049$, $d = 0.20$).

CONCLUSION: Knowing how TSH and free thyroxine tests are affected by satiety has the power to affect treatment of many patients. Our study has shown that both TSH and free thyroxine levels changed significantly according to satiety status.

KEYWORDS: *Thyroid function tests; thyroid hormones; fasting; phlebotomy; breakfast*

BACKGROUND

Thyroid function tests are used to measure and evaluate thyroid functions. Serum Thyroid Stimulating Hormone (TSH) level is the main test used for screening thyroid dysfunction [1].

TSH produced in the pituitary causes release of thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) from the thyroid gland. The circulating thyroid hormones bind to carrier proteins such as thyroxine binding prealbumin, albumin and thyroxine binding globulin. Thyroid hormones bind to nuclear receptors in target tissues and show their effect [2].

TSH is a glycoprotein hormone that is released in a pulsatile manner and can remain in the blood for a long time after release. Therefore, plasma TSH variations are small and relatively moderate [3, 4]. TSH is regulated essentially by T4. Increased T4 in the blood suppresses TSH levels. The degree of TSH suppression directly reflects the level of T4 in the blood. TSH is very sensitive to changes in thyroid function and there is a logarithmic relationship between thyroid function and serum TSH level. For example, 50% decrease in serum T4 levels causes an increase in TSH levels between 100-160%. Small changes in T4 level lead to excessive fluctuations of the serum TSH level. Therefore, TSH test can reflect even the smallest changes in thyroid function [5].

AIM

The aim of this study was to determine the effects of satiety on TSH and free thyroxine (fT4) values. Thus, it may contribute to the standard of measurement of thyroid function tests used for screening, diagnosis and monitoring of thyroid diseases.

METHODS

Study Area and Sampling

This quasi-experimental study was conducted on patients who applied to outpatient clinics of tertiary hospital of Çanakkale Onsekiz Mart (COMU) University Hospital between the dates of 1 August 2017 and 30 November 2017. The COMU University Hospital has 280 physicians and 677 beds and it is the only tertiary hospital in Çanakkale province in Turkey which has 519,793 inhabitants. The population of this study consisted of patients who applied to the outpatient clinics of the tertiary hospital.

The formula for related samples t-test was used to calculate sample size. For calculating the sample size, α error level was accepted as 0.05 and the power of the study was accepted as 90%. Means, standard deviations and correlation of TSH values from two previous studies were used [6, 7]. Sample size was calculated as 15 by G*Power (version 3.1) software [8].

The study was conducted in three groups. The first group was selected from patients without any disease (TSH and fT4 normal), the second group was selected from patients with subclinical hypothyroidism who did not receive thyroid hormone replacement (TSH high, fT4 normal), and the third group was with overt hypothyroidism (TSH high, fT4 low) received thyroid hormone replacement. According to the previous TSH – fT4 results and electronic recordings, patients were assigned into these groups until sufficient number of participants was reached for each group. The number of participants was 60 in the normal group and 30 each in subclinical hypothyroidism and primary hypothyroidism groups.



Individuals older than 18 years who gave their consent were included in the study. Pregnancy, chronic endocrinological disorders, thyroid diseases except those specified in the definition of groups, medicament use (steroid, dopamine, bromocriptine, somatostatin, prolactin inhibitors), history of previous thyroid operation, were the exclusion criteria of the study.

Application

Participants were invited to outpatient clinics of the tertiary hospital by telephone call and they were asked not to take any food or medicine after 12 pm. First phlebotomy was performed at 8 am while patients were at overnight fasting state. Then patients were allowed to have breakfast. Second phlebotomy was performed at 10 am while patients were satiated.

The study data consisted of socio-demographic data, fasting and satiety levels of TSH and fT4. Third generation ultra-sensitive chemi-luminometric method was used to measure TSH while radioimmunoassay method was used to measure fT4.

Informed Consent Statement: All participants' rights were protected, and written informed consents were obtained before the procedures according to the Declaration of Helsinki.

Ethical Approval: The research related to human use has been conducted in compliance with all the relevant national regulations, institutional policies and in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki, and has been approved by the Ethics Committee of Clinical Research of Çanakkale Onsekiz Mart University with the ID of 2017-09.

Statistical Analysis

After descriptive statistics, univariate tests were performed. Linearity was checked by scatter/dot graphs; homogeneity of variance was checked by Levene test. The normal distribution assumption was neglected on the basis of the central limit theorem since there were at least 30 people in each group [9]. Chi-square was used for categorical variables, independent t test, paired t test and ANOVA for continuous variables. In the cases of heteroscedasticity, the corrected t value for t test and Welch value for ANOVA was reported [9]. For hypothesis tests, $p < 0.050$ was accepted as the limit of significance. Test value, absolute p value and effect size were reported for all analyzes.

RESULTS

Of the participants, 94 (78.33%) were female and 26 (21.67%) were male. The mean age of the participants was 45.57 ± 17.64 years, and the mean body mass index was 23.79 ± 3.67 . Of the participants, 18 (15.00%) were primary school graduates, 6 (5.00%) were secondary school graduates, 14 (11.67%) were high school graduates, 61 (50.83%) were university graduates. On the other hand, 21 (17.50%) participants were literate without formal education. The details of the socio-demographic characteristics of the groups are given in Table 1.

The fasting TSH levels of the participants (2.57 ± 1.84 mIU/L) was significantly higher than the satiety TSH levels (2.04 ± 1.48 mIU/L) ($t = 8.566$, $p < 0.001$, $d = 0.80$). The fasting fT4 value (1.31 ± 0.38 mg/dl) of the participants was significantly lower than the satiety fT4 value

Table 1. Socio-demographic characteristics of the participants according to the groups

	Normal	Subclinical hypothyroidism	Hypothyroidism	Test Value, p Value, Effect Size
Age	42.23 $\pm$ 17.31	45.83 $\pm$ 17.12	51.97 $\pm$ 17,58	F: 3.159 p: 0.046 η^2 : 0.051
Female gender	44 (73.33%)	27 (90.00%)	23 (76.67%)	χ^2 : 3.339 p: 0.188
Marital status				
Married	40 (66.67%)	20 (66.67%)	22 (73.33%)	χ^2 : 3.613 p: 0.461
Single	20 (33.33%)	10 (33.33%)	8 (26.67%)	
Education level				
University	37 (61.67%)	13 (43.33%)	11 (36.67%)	χ^2 : 5.902 p: 0.052
Other	23 (38.33%)	17 (56.67%)	19 (63.33%)	
BMI	22.81 $\pm$ 2.91	24.10 $\pm$ 4.76	25.46 $\pm$ 3.25	F: 5.772 p: 0.004 η^2 : 0.090
Chronic disease: +	25 (41.67%)	12 (40.00%)	11 (36.67%)	χ^2 : 0.208 p: 0.901
Family history of thyroid disease: +	9 (15.00%)	10 (33.33%)	10 (33.33%)	χ^2 : 5.502 p: 0.064

BMI: Body mass index, η^2 : eta square

Table 2. Subgroup analysis of TSH

	Fasting TSH (mIU/L)	Satiety TSH (mIU/L)	Statistics* (between fasting and satiety), Effect size
Normal	2.18 ± 1.2	1.78 ± 1.05	t: 8.352, p< 0.001, d: 1.10
Subclinical hypothyroidism	2.43 ± 1.76	2.02 ± 1.42	t: 4.000, p< 0.001, d:0.70
Hypothyroidism	3.50 ± 2.57	2.58 ± 2.07	t: 4.767, p< 0.001 d: 0.90
TOTAL	2.57 ± 1.84	2.04 ± 1.48	t: 8,566, p< 0.001. d: 0.80
Statistics** (between groups), Effect size	F: 3.536, p: 0.037, η²: 0.088	F: 2.092, p: 0.134, η²: 0.049	

d: Cohen's d, η²: eta square, *: Paired sample t test, **: ANOVA

Table 3. Subgroup analysis of fT4

	Fasting fT4 (mg/dl)	Satiety fT4 (mg/dl)	Statistics* (between fasting and satiety), Effect size
Normal	1.26 ± 0.19	1.37 ± 0.27	t: -3.093, p: 0.003, d: 0.40
Subclinical hypothyroidism	1.32 ± 0.44	1.44 ± 0.55	t: -1.453, p: 0.157, d: 0.30
Hypothyroidism	1.41 ± 0.56	1.38 ± 0.24	t: 0.280, p: 0.782, d: 0.05
TOTAL	1.31 ± 0.38	1.39 ± 0.35	t: -1.982, p: 0.049, d: 0.20
Statistics** (between groups). Effect size	F: 1.158, p: 0.324, η²: 0.025	F: 0.356, p: 0.701, η²: 0.006	

d: Cohen's d, η²: eta square, *: Paired sample t test, **: ANOVA

(1.39 ± 0.35 mg/dl) (t = -1.988, p = 0.049, d = 0.20). Statistically significant decrease of TSH levels was observed in all clinical groups, while significant fT4 increase was found only in the healthy group. Fasting and satiety levels of TSH and fT4 are provided in Table 2 and Table 3 respectively.

DISCUSSION

In our study, it was determined that TSH values measured in non-fasting state were significantly lower than fasting TSH values while fT4 values measured in non-fasting state were significantly higher than fasting fT4 values.

Studies in the literature [6, 7, 10–17] have shown that satiety causes a decrease in TSH in general, but this effect isn't seen in children [18]. In our study, the lowering effect

of satiety on TSH was observed in all normal, subclinical hypothyroid and hypothyroid groups as in previous studies [6, 14, 15]. Only for subclinical hypothyroid group the effect size was medium while for all other groups and in total the effect size was high.

One of the most likely reasons why the fasting TSH value is higher than the satiety TSH value is the suppression of TSH by an inhibitory hormone called somatostatin released after meals. Somatostatin, released within 90–120 minutes following food ingestion leads to decrease in plasma TSH [19]. Another confounding factor that may affect the TSH results is the time of phlebotomy. TSH peaks between 11 pm and 5 am due to diurnal and circadian variations. The plasma TSH value decreases in a nonlinear fashion towards the evening hours and reaches its minimum between 5 pm and 8 pm

in the evening. [20]. Kamat et al. have shown that the effect of satiety on TSH is related to the content of the food rather than its stomach-expanding effect [11]. However, in some studies, observations of similar TSH reduction without food suggest that this decrease may not be related to food [7, 16]. These studies suggest that the effects of meal content and diurnal-circadian variations on TSH are complex and intertwined. Although it is thought that the difference of measurement methods may be yet another confounding factor but it has been shown that the effect of satiety on TSH is not affected by measurement methods [16].

In many studies [6, 11, 14–16, 18], there was no significant effect of satiety on fT4 level while in our study it was determined that satiety can increase fT4 level only in the control group. But even this effect has small effect size. In a previous study related to the subject it was found that, similar to this study, satiety caused an increase in fT4 levels [13].

In addition to food intake, the fact that time of phlebotomy may cause changes in TSH levels revealed the necessity of implementing measurement standardization. At least during patient follow-up, performing each measurement at the same time may provide more accurate results.

It is difficult to interpret the results of previous studies because of the lack of effect size. In our study, the effect size was reported and cases with small effect sizes were determined, even if it was statistically significant. Due to the changes in TSH and fT4 measurement techniques over time, it is important that the findings are repeated with current methods.

The results of this study should be generalized with caution because this study was conducted only in a tertiary hospital. The content of breakfast was left to the preference of patients without any standardization and it might

be considered a limitation of our study. But researchers intentionally did not standardize the breakfast because such a restriction was not possible in daily life. Most important confounding factor of the study was time, but it is the general limitation of a quasi-experimental pre-post study.

CONCLUSION

TSH and fT4 tests are used frequently for both diagnostic research and patient follow-up. Knowing how TSH and fT4 tests are affected by daily fluctuation and fasting–satiety status has the power to affect treatment of many patients. Our study showed that both TSH and fT4 levels changed significantly with fasting–satiety status by revealing the effect size. Therefore, it is important to standardize the measurement of TSH and fT4. More studies are needed to determine whether the fasting or non-fasting levels of TSH and fT4 should be used for diagnosis and follow up of thyroid diseases.

ADDITIONAL INFORMATION

Source of funding. The research was conducted with the financial support of The Scientific Research Coordination Foundation of Canakkale Onsekiz Mart University with the project number: TTU-2017-1298.

Conflict of interests. Authors declare no explicit and potential conflicts of interests associated with the publication of this article.

Authors involvement. E.M.Ş. and C.Ç. designed the study. E.M.Ş. arranged the financial funding. C.Ç. and M.G.K. collected the data. M.G.K. and C.Ç. performed the analysis and wrote the manuscript. E.M.Ş. revised the manuscript. M.G.K., C.Ç. and E.M.Ş. approved the final version of the manuscript to be published.

Acknowledgements. None

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Spencer CA. Assay of Thyroid Hormones and Related Substances. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; February 20, 2017. Accessed January 13, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905337>
- Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. *Ganong's review of medical physiology*. 25th ed. McGraw-Hill Education; 2015.
- Hall JE. *Guyton and hall textbook of medical physiology E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2015.
- Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al. *Harrison's principles of internal medicine, (Vol. 1 & Vol. 2)*. McGraw Hill Professional; 2018.
- Cahoreau C, Klett D, Combarnous Y. Structure-function relationships of glycoprotein hormones and their subunits' ancestors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:26. Published 2015 Feb 26. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00026>
- Nair R, Mahadevan S, Muralidharan RS, Madhavan S. Does fasting or postprandial state affect thyroid function testing?. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(5):705–707. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.139237>
- Mirjanic-Azaric B, Stojakovic-Jelisavac T, Vukovic B, et al. The impact of time of sample collection on the measurement of thyroid stimulating hormone values in the serum. *Clin Biochem*. 2015;48(18):1347–1349. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.08.020>
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175–191. doi: <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
- Field AP. *Discovering statistics using IBM SPSS Statistics*. 5th ed. SAGE Publications; 2017.
- Scobbo RR, VonDohlen TW, Hassan M, Islam S. Serum TSH variability in normal individuals: the influence of time of sample collection. *WV Med J*. 2004;100(4):138–142.
- Kamat V, Hecht WL, Rubin RT. Influence of meal composition on the postprandial response of the pituitary-thyroid axis. *Eur J Endocrinol*. 1995;133(1):75–79. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1330075>
- Shibasaki T, Masuda A, Hotta M, et al. Effect of ingestion of glucose on GH and TSH secretion: Evidence for stimulation of somatostatin release from the hypothalamus by acute hyperglycemia in normal man and its impairment in acromegalic patients. *Life Sci*. 1989;44(6):431–438. doi: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(89\)90268-3](https://doi.org/10.1016/0024-3205(89)90268-3)
- Tuhanoğlu B, Erkan SO, Özdaş T, et al. Effects of fasting and satiety on thyroid hormone values. *KBB-Forum*. 2018;17(2):62–67. Accessed January 11, 2020. www.KBB-Forum.net
- Patel VI, Akshay BK. A comparative study on outcomes of preprandial versus postprandial thyroid function test. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2019;5(6):1662. doi: <https://doi.org/10.18203/issn.2454-5929.ijohns20194945>
- Pradeep TS, Varma S, Tirupati S, et al. Postprandial decline in thyroid-stimulating hormone is significant but not its correlation with postprandial change in plasma glucose. *Thyroid Res Pract*. 2018;15(3):113. doi: https://doi.org/10.4103/trp.trp_36_18
- Mahadevan S, Sadacharan D, Kannan S, Suryanarayanan A. Does time of sampling or food intake alter thyroid function test? *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(3):369–372. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_15_17
- Shivaprasad KS, Chaitra DY, Mohan R. The effect of prandial state on thyrotropin levels in pregnancy. In: *2017 AACE Annual Scientific & Clinical Congress*. Vol 23. ; 2017:252–253. doi: <https://doi.org/10.4158/1934-2403-23.s3.1>
- Varadarajan P, Kaliyan A, Sankaran SK, et al. Does fasting and postprandial blood sampling for thyroid evaluation make a difference in children? *J Evol Med Dent Sci*. 2017;6:1515+.

19. Hildebrand P, Ensink JW, Buettiker J, et al. Circulating somatostatin-28 is not a physiologic regulator of gastric acid production in man. *Eur J Clin Invest*. 1994;24(1):50-56. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1994.tb02059.x>

20. Brabant G, Prank K, Ranft U, et al. Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(2):403-409. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-70-2-403>

AUTHORS INFO

***Mehmet Göktaş KILINÇARSLAN**, MD, Dr., Head Physician, Aslanapa State Hospital, Aslanapa İlçe Devlet Hastanesi Hürriyet Mahallesi Şeker Caddesi No:8 43210 Aslanapa/Kütahya/TURKEY, goktugmk@gmail.com, +905066108540, ORCID ID: 0000-0003-4197-1914

Cihan ÇELİK, MD, Dr., Family Physician, Hakkari Family Medicine Center, Hakkari Family Medicine Center 30000 Merkez/Hakkari/TURKEY, drcihan88@gmail.com, +905065127378, ORCID ID: 0000-0002-4122-7485

Erkan Melih ŞAHİN, Professor, Head of the Department, Department of Family Medicine-Canakkale Onsekiz Mart University, Canakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı 17100 Merkez/Canakkale/TURKEY, emsahin@yahoo.com, +905053026571, ORCID ID: 0000-0003-1520-8464

TO CITE THIS ARTICLE

Kılınçarslan MG, Çelik C, Şahin EM. Effect of satiety on TSH and free thyroxin levels in healthy individuals and patients with subclinical and overt hypothyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(4):28-32. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12691>

Received: 12.10.2020. Accepted: 16.02.2021

