УДК 616.12-008.64:616.379-008.61

Игнатенко Г. А.[1], Мухин И. В.[1], Присяжнюк М. В.[2], Паламарчук Ю. С.[1]

[1] ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
[2] ДОНЕЦКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕРРИТОРИАЛЬНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ С ПУРИНОВЫМ ОБМЕНОМ

РЕФЕРАТ. Цель работы заключалась в изучении взаимосвязи пуринового обмена и функции щитовидной железы в эксперименте и при подагре у человека.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 3 группах беспородных крыс-самцов. В 1-ю группу включены 20 интактных крыс (контроль). У животных 2-й группы моделировали нарушения пуринового обмена. Для кормления животных использовали гиперпуриновую диету. У животных 3-й группы также индуцировали развитие заболевания, а с 5-й недели от начала эксперимента начинали лечение аллопуринолом. Продолжительность лечения составила 4 недели. Состояние пуринового обмена у крыс оценивали по уровню мочевой кислоты (МК) крови. Исследование трийодтиронина и тироксина (T_3 и T_4) проводили радиоиммунным методом. Под наблюдением находились 47 мужчин первичной подагрой. В качестве базисной терапии использовали аллопуринол. У них изучено содержание тиреотропного гормона (ТТГ), T_3 и T_4, МК и оксипуринола.

Результаты. Значительное превышение концентрации МК у крыс 2-й группы в сравнении с 1-ой свидетельствует о развитии гиперурикемии. При исследовании T_3 статистически достоверных изменений в группах экспериментальных и интактных животных выявлено не было. Концентрация T_4 в сыворотке крови уменьшалась во 2-й группе, что обратно коррелировало с уровнем МК. Лечение аллопуринолом способствовало статистически достоверному увеличению T_4 в 3-й группе животных.
В крови больных людей установлено достоверное повышение уровня МК и оксипуринола, концентрация которых снижалась до нормальных значений на фоне гипоурикемической терапии. При исходном определении содержание T_3 и T_4 снижено в сравнении со здоровыми. Проводимое лечение способствовало увеличению уровня T_3 до нормы, тогда как T_4 и ТТГ оставались неизменными.

Выводы. Установлены однотипные изменения функции щитовидной железы при экспериментальной гиперурикемии и при подагре у человека, свидетельствующие о развитии вторичного гипотиреоза, зависящего от состояния пуринового обмена. Применение аллопуринола способствует восстановлению функции щитовидной железы.

Ключевые слова: подагра, функция щитовидной железы, экспериментальная гиперурикемия, гипотиреоз.

Накоплены многочисленные данные о высокой распространенности коморбидной патологии среди больных подагрой в целом и подагрическим артритом в частности, в том числе показана высокая заболеваемость артериальной гипертензией (20–60%), ишемической болезнью сердца (до 80%), инсультом, атеросклеротическим поражением сонных артерий, сосудистой деменцией, что позволило рассматривать подагру и бессимптомную гиперурикемию в качестве компонентов метаболического синдрома.

В последние годы отмечена высокая частота сниженной функции щитовидной железы при подагре, которую почти всегда расценивают в качестве сопутствующей патологии [1].

Взаимоотношение системы гипофиз – щитовидная железа и пуринового обмена остается мало изученной. Известно, что тиреотропный гормон (ТТГ) стимулирует аденилатциклазный механизм синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), которая, вступая во взаимодействие с рибозо-5-

фосфатом, является начальным звеном синтеза пуриновых нуклеотидов. В свою очередь, синтез последнего находится под непосредственным контролем тироксина (T_4) [3].

Целью работы явилась оценка взаимосвязи пуринового обмена и функции щитовидной железы при экспериментальной гиперурикемии у крыс и у больных подагрой людей.

Материал и методы

Проведенные исследования отвечают принципам Хельсинкской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1997–2000 гг.), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997 г.), соответствующим положениям ВОЗ, Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики (1983 г.), правилам Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, которые используются в экспериментальных исследованиях и с другой целью (1986 г.) [8] и полностью исключают ограничение интересов пациента и нанесения вреда его здоровью и всем этическим требованием, что подтверждено заключением комиссии по биоэтике ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО № 15 / 5-1 от 11 апреля 2019 г.

Экспериментальное исследование проведено на 3 группах беспородных крыс-самцов массой 150–180 г. В 1-ю группу включены 20 интактных крыс (контроль). У животных 2-й группы (20 особей) моделировали нарушения пуринового обмена по методике Николенко Ю. И. [5]. Однократно в корень хвоста (в две точки) вводили полный адъювант Фрейнда, состоящий из БЦЖ (0,5 мг на 100 г массы животного), ланолина и вазелинового масла в соотношении 1:2, которые смешивали с раствором селезеночной ДНК крупного рогатого скота (1 мг на 100 г массы животного). Общий объем вводимого в условиях эфирного наркоза адъюванта составил 0,6 мл на одно животное (по 0,3 мл в каждое место введения).

Для кормления животных использовали аутолизат, который получали из пекарских дрожжей путем инкубации их на протяжении 2 суток при 60 °С с дальнейшей стерилизацией при 1–1,3 атм., 120–123 °С в течение 30 минут. В аутолизат добавляли 0,3 мг молибдата аммония (стимулятор ксантиноксидазы) и 100 мг инозина (предшественник мочевой кислоты) на одно животное в сутки. На такой диете крыс содержали в течение 4 недель, после чего их декапитировали в условиях эфирного наркоза.

У животных 3-й группы также индуцировали развитие заболевания, а с 5-й недели от начала эксперимента начинали лечение аллопуринолом в суточной дозе 200 мг, который перетирали до состояния порошка, растворяли в воде и в виде суспензии давали животным. Продолжительность лечения составила 4 недели, после чего животных декапитировали в условиях эфирного наркоза и производили одномоментный забор крови для определения мочевой кислоты и тиреоидных гормонов. Состояние пуринового обмена у крыс оценивали по уровню мочевой кислоты (МК) крови. Исследование трийодтиронина (T_3) и тироксина проводили радиоиммунным методом.

Под наблюдением находились 47 мужчин первичной подагрой без сопутствующей патологии и предшествующего недельного приема лекарственных препаратов, которые могли бы оказывать влияние на функциональное состояние щитовидной железы. В качестве базисной терапии использовали аллопуринол в дозе 300–500 мг/сутки, дозу которого изменяли в зависимости от уровня урикемии. Из исследования были исключены пациенты, страдающие подагрической нефропатией и почечной недостаточностью для устранения вероятности получения недостоверных результатов, связанных с нарушением ренального метаболизма гормонов. Средний возраст пациентов составил 46,3 ± 1,60 лет, а длительность заболевания 12,6 ± 1,39 лет.

Контрольную группу составили 30 здоровых мужчин аналогичного возраста. Больные были распределены в зависимости от тяжести течения подагры: лёгкая форма – 1 (2,2%), средней тяжести – 24 (51,0%) и тяжёлая – у 22 (46,8%) пациентов. По форме артрита классифицировали хронический 37 (78,7%) и интермиттирующий 10 (21,3%).

Периферические тофусы выявлены у 19 (40,4%) больных.

Состояние пуринового обмена у людей оценивали по уровню МК и оксипуринола (ОП) крови. Исследование тиреоидных гормонов проводили радиоиммунным методом. Показатели пуринового обмена, функции гипофиза и щитовидной железы исследовали до лечения и спустя 3 месяца от начала терапии.

Статистическую обработку материала проводили при помощи компьютерной программы для статистической обработки «Statistica 5.1» с подсчетом критерия t. Статистически значимыми считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При экспериментальном исследовании было выявлено значительное превышение концентрации МК у крыс 2-й группы в сравнении с контролем, что свидетельствует о развитии гиперурикемии. При исследовании T_3 статистически достоверных изменений в группах экспериментальных и интактных животных выявлено не было (табл. 1). Напротив, концентрация T_4 в сыворотке крови уменьшалась во 2-й группе, что обратно коррелировало с уровнем МК. При этом лечение аллопуринолом способствовало статистически достоверному увеличению T_4 в 3-й группе животных.

Таблица 1. Содержание мочевой кислоты и тиреоидных гормонов в крови животных (M ± m)

Группы животных	Число особей	T_3 (нмоль/л)	T_4 (нмоль/л)	МК крови (ммоль/л)
1-я	20	0,67 ± 0,01	46,97 ± 2,76	0,10 ± 0,01
2-я	20	0,55 ± 0,05	36,45 ± 4,91*)	0,62 ± 0,02*)
3-я	10	0,58 ± 0,12	39,80 ± 5,12*)**)	0,27 ± 0,01

Примечания:
*) различия между аналогичными показателями с 1-й группой статистически достоверны при $p < 0,05$;
**) различия между аналогичными показателями у животных 2-й и 3-й групп статистически достоверны при $p < 0,05$.

В крови больных людей установлено достоверное повышение уровня МК и ОП, концентрация которых снижалась до нормальных значений на фоне гипоурикемической терапии (табл. 2).

При исходном определении у больных уровня гормонов оказалось, что содержание T_3 и T_4 снижено в сравнении со здоровыми. Проводимое лечение способствовало увеличению уровня T_3 до нормы, тогда как уровни T_4 и ТТГ оставались неизменными (см. табл. 2).

В литературе представлены случаи развития подагры у больных с субклиническим и клиническим гипотиреозом [2], однако до сих пор остается не выясненным механизм взаимосвязи этих патологических процессов. В подавляющем числе случаев формирование гипотиреоза при подагре рассматривают с позиции хронического аутоимунного тиреоидита [4]. С другой стороны, считается, что наиболее частой причиной развития субклинического первичного гипотиреоза является токсическое влияние солей свинца и химическое загрязнение окружающей среды выхлопными газами автомобилей, которые оказывают блокирующее воздействие на процессы выделения ТТГ гипофизом [6]. При контакте со свинцом развитие гиперурикемии рассматривается в качестве раннего признака свинцовой нефропатии. Солям свинца отводится роль индуктора нарушений пуринового обмена, особенно в связи с интенсивным ростом заболеваемости подагрой и «бессимптомной» гиперурикемии в индустриально развитых странах [7].

Основными биологическими регуляторами транспортных процессов петли Генле помимо инсулина, паратиреоидных гормонов, являются тиреоидные гормоны, участвующие в регуляции реабсорбции моноурата натрия в проксимальных канальцах, оказывающие влияние на уровень мо-

чевой кислоты (МК) в организме. Следовательно, снижение уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови может гипотетически изменять реабсорбцию МК в проксимальных канальцах, приводить к избыточному накоплению ее в крови с возникновением клинических симптомов подагры.

Известно, что синтез тиреоидных гормонов регулируется ТТГ, а секреция последнего, в свою очередь, зависит от выработки тирелиберина в преоптической области гипоталамуса [9], поэтому в качестве одного из возможных механизмов сниженной функции щитовидной железы следует рассматривать подавление секреции тирелиберина в ядрах гипоталамуса за счет гиперпродукции МК [4]. В настоящее время подтверждено существование AI рецепторов аденозина в аденогипофизе, которые играют роль в регуляции секреции адренокортикотропного и ТТГ [2], посредством которых можно пояснить развитие дисбаланса в функционировании системы гипофиз – щитовидная железа при подагре, зависящей от состояния пуринового обмена. Нельзя недооценивать и роль МК в образовании иодтираминов – предшественников T_3 и T_4, патологическое изменение синтеза которых лежит в основе развития первичного гипотиреоза [6]. Вместе с тем, хорошо известна способность саллицилатов и некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов, применяющихся в лечении подагры снижать, и даже блокировать связь гормонов щитовидной железы с транспортными протеинами, что приводит к относительному изменению уровня гормонов в сыворотке крови и может приводить к развитию вторичного, медикаментозно индуцированного гипотиреоза [7].

Вместе с тем, полученные экспериментальные и клинические данные имеют различия. Так, у экспериментальных животных мы не получили изменений уровня T_3, тогда, как у людей, наблюдался статистически достоверный рост этого показателя. Наоборот, если уровень T_4 у крыс достоверно увеличивался, то у людей статистической разницы до и после лечения получено не было. Различия результатов, возможно, обусловлены и особенностями физиологической тиреоидной регуляции у лабораторных животных, что отличает их от человека, затрудняя трактовку данных, результаты которых не могут быть полностью сопоставимыми между собой.

Таблица 2. Показатели пуринового обмена и содержание тиреоидных гормонов в крови у больных и здоровых людей (M ± m)

Показатели (ед. изм.)	Больные, n = 47		Здоровые, n = 30
	до лечения	после лечения	
МК крови (ммоль/л)	0,45 ± 0,02*)	0,25 ± 0,02**)	0,27 ± 0,02
ОП крови (мкмоль/л)	89,50 ± 10,62*)	63,60 ± 12,30*)	20,40 ± 4,79
T_3 (нмоль/л)	1,13 ± 0,12*)	1,35 ± 0,19**)	1,45 ± 0,05
T_4 (нмоль/л)	96,14 ± 6,87*)	104,29 ± 15,05	148,35 ± 11,24
ТТГ (мЕд/л)	1,90 ± 0,13	1,80 ± 0,11	2,05 ± 0,12

Примечания:
*) различия между показателями у больных и здоровых статистически достоверны при $p < 0,05$;
**) различия между показателями до и после лечения статистически достоверны при $p < 0,05$.

Выполненная работа не прояснила механизмы развития дисфункции щитовидной железы при подагре, поскольку для этого требуются более глубокие биохимические, радиоизотопные, иммунологические исследования, однако полученные результаты дали возможность предположить «вторичность» гормональных нарушений при подагре, зависящие от состояния пуринового обмена. В качестве дополнительного аргумента в пользу данной гипотезы можно привести факт, свидетельствующий об улучшении

функционального состояния щитовидной железы в ответ на адекватную уриконормализующую терапию аллопуринолом.

Выводы

Таким образом, установлены признаки дисфункции щитовидной железы при экспериментальной гиперурикемии и при подагре у человека. Результаты свидетельствуют о вторичности дисгормональных нарушений, которые зависят от состояния пуринового обмена. Применение аллопуринола способствует восстановлению функции щитовидной железы, а обратимость тиреоидного обмена может указывать на угнетение тиреоидного синтеза.

Список литературы

1. *Гипотиреоз в практике терапевта / С. А. Ахмедов [и др.] // Терапевт. – 2017. – № 12. – С. 29–33.*
2. *Губанова, Г. В. Гипотиреоз в общей врачебной практике: современный взгляд на проблему / Г. В. Губанова, Ю. Н. Беляева, Г. Н. Шеметова // Земский врач. – 2015. – № 3 (27). – С. 12–15.*
3. *Долгих, Ю. А. Субклинический гипотиреоз / Ю. А. Долгих, А. Ф. Вербовой, Л. А. Шаронова // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 118–122.*
4. *Мочевая кислота, подагра и аутоимунный тиреоидит: от Е. С. Лондона – до наших дней / Е. С. Гончарова [и др.] // Clinical pathophysiology. – 2018. – №4. – С. 56–67.*
5. *Николенко, Ю. И. Фагоцитарная функция нейтрофилов и перитонеальных макрофагов при гиперурикемии в эксперименте / Ю. И. Николенко // Иммунология. – 1990. – № 5. – С. 74–75.*
6. *Cooper, D. S. Subclinical thyroid disease / D. S. Cooper, B. Biondi // Lancet. – 2012. – № 379 (9821). – P. 1142–1154.*
7. *Esfandiari, N. H. Biochemical Testing in Thyroid Disorders / N. H. Esfandiari, M. Papaleontiou // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2017. – № 46 (3). – P. 631–648.*
8. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.*
9. *Redford, C. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? / C. Redford, B. Vaidya // Post Reprod. Health. – 2017. – № 23 (2). – P. 55–62.*

Ignatenko G. A.[1], Mukhin I. V.[1], Prisyazhnyuk M. V.[2], Palamarchuk Yu. S.[1]

[1] *STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION «M. GORKY DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY»*
[2] *DONETSK CLINICAL TERRITORIAL MEDICAL ASSOCIATION*

MECHANISMS OF INTERCONNECTION OF THYROID DYSFUNCTION WITH PURINE EXCHANGE

SUMMARY. Aim of study – purpose of activity consists of probe of interrelation of purine metabolism and function of thyroid gland in experiment and at gout for the human.

Materials and methods. An experimental study was carried out on 3 groups of outbred male rats weighing. Group 1 included 20 intact rats (control). In animals of the 2nd group, disorders of purine metabolism were modeled. Animals were fed on a hyperpurine diet. In animals of the 3rd group, the development of the disease was also induced, and treatment with allopurinol was started from the 5th week from the start of the experiment. The duration of treatment was 4 weeks. The state of purine metabolism in rats was assessed by the level of uric acid (UA) in the blood. The study of triiodothyronine and thyroxine (T_3) and (T_4) was carried out by radioimmunoassay. 47 men with primary gout were under observation. Allopurinol was used as basic therapy. They studied the content of thyroid-stimulating hormone (TSH), T_3 and T_4, UA and oxypurinol.

Results. A significant excess of the concentration of UA in rats of the 2nd group in comparison with the 1st indicates the development of hyperuricemia. In the study of T_3, no statistically significant changes were found in the groups of experimental and intact animals. The concentration of T_4 in the blood serum decreased in the 2nd group, which inversely correlated with the level of UA. Treatment with allopurinol contributed to a statistically significant increase in T_4 in the 3rd group of animals.
In the blood of sick people, a significant increase in the level of UA and oxypurinol was found, the concentration of which decreased to normal values against the background of hypouricemic therapy. At the initial determination, the content of T_3 and T_4 is reduced in comparison with healthy ones. The ongoing treatment contributed to an increase in the level of T_3 to normal, while the level of T_4 and TSH remained unchanged.

Conclusions. Similar changes in thyroid function were established in experimental hyperuricemia and gout in humans, indicating the development of secondary hypothyroidism, depending on the state of purine metabolism. The use of allopurinol helps to restore thyroid function.

Key words: gout, function of thyroid gland, experimental hyperuricemia, hypothyroidism.