

УДК 577.175.1+616.441-008.64+616-056.52

## ЗНАЧЕННЯ ЦИТОКІНОВОГО ДИСБАЛАНСУ У ФОРМУВАННІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ПЕРВИННИЙ ГІПОТИРЕОЗ

Вацеба Т. С., Скрипник Н. В., Дідушко О. М.

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна, tamara.vatseba@gmail.com* ■

**Резюме.** Метою дослідження було вивчення активності імунзапальної системи організму при гіпотиреозі, з'ясування особливостей цитокінового дисбалансу та його ролі у формуванні стану інсулінорезистентності в хворих з гіпофункцією щитоподібної залози. У вказаній категорії пацієнтів проводилось вивчення рівнів прозапальних цитокінів: туморнекротичного фактора- $\alpha$ , інтерлейкіну-6 та адипонектину крові – для дослідження їх асоціативних взаємозв'язків та впливу на формування інсулінорезистентності у хворих з первинним гіпотиреозом. У статті представлені літературні та особисті дані про роль туморнекротичного фактора- $\alpha$ , інтерлейкіну-6 та адипонектину у патогенетичних механізмах розвитку резистентності до інсуліну. Обстежено 120 хворих із первинним гіпотиреозом. Між показниками HOMA IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) і рівнем тиреотропного гормону встановлений прямий лінійний кореляційний зв'язок, що доводить залежність формування ІР від вираженості гіпофункції ЩЗ. Виявлений вірогідно низький рівень адипонектину і підвищені рівні туморнекротичного фактора- $\alpha$  та інтерлейкіну-6 у всіх обстежених хворих з явним та субклінічним гіпотиреозом порівняно з групою контролю. Цитокіновий дисбаланс може бути незалежним чинником розвитку інсулінорезистентності та маркером підвищеного ризику серцево-судинних захворювань при гіпотиреозі.

**Ключові слова:** гіпотиреоз, інсулінорезистентність, ожиріння, адипонектин, туморнекротичний фактор- $\alpha$ , інтерлейкін-6.

**Вступ.** Гіпотиреоз – актуальна проблема клінічної ендокринології. Вивчення особливостей цього захворювання надзвичайно важливе в умовах йодного дефіциту, який є одним із основних причинних факторів цієї патології. Враховуючи регулюючий вплив гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) на метаболічні процеси в організмі, зрозумілим є спектр загрозливих наслідків тиреоїдної дисфункції. Сьогодні гіпотиреоз, в т. ч. і субкліні-

чний, визнаний незалежним чинником підвищеного кардіо-васкулярного ризику [4]. Новітні дослідження доводять наявність кореляційного зв'язку між рівнем тиреоїдних гормонів і ТТГ та частотою порушень вуглеводного обміну у пацієнтів з гіпофункцією ЩЗ [7]. Проте механізми цієї асоціації вивчені недостатньо.

**Обґрунтування дослідження.** Дослідженнями останніх років встановлений вплив гормонів ЩЗ на дію інсуліну, взаємозв'язок між функцією ЩЗ та ІР [6, 7]. Яким же чином гіпотиреоз сприяє розвитку інсулінорезистентності? (ІР). Відповідь на запитання слід шукати у факторах, які формують ІР: вісцеральне ожиріння, дисліпідемія, запалення, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, артеріальна гіпертензія, активація симпатoadреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, генетична зумовленість, порушення системи гемостазу [3, 5, 6]. Дослідження чинників ІР у пацієнтів із гіпотиреозом та ожирінням зумовлює особливий науково-практичний інтерес.

Погляд на жирову тканину в останні десятиліття значно змінився. Вісцеральна жирова тканина визнана ендокринним органом із плеiotропною функцією. Ряд авторів вивчають роль адипоцитокінів у регуляції основного обміну у пацієнтів на фоні зниженої функції ЩЗ. Однак, вивчення питання безпосередньої участі туморнекротичного фактора- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), інтерлейкіну-6 (IL-6) та адипонектину (AN) у формуванні асоційованої з ожирінням резистентності до інсуліну є складним завданням через наявність низки суперечливих даних. Результати досліджень про участь адипоцитокінів у патогенетичних процесах, як при маніфестному, так і при субклінічному гіпотиреозі (СТ), не дають однозначної відповіді [3, 5, 6].

Вивчається питання, через які механізми посилюється продукція цих речовин. Одним з пояснень є стимуляція їх синтезу через ендотеліальну дисфункцію (ЕД), яка є в хворих з гіпотиреозом і зумовлена, насамперед, недостатньою продукцією або зниженням бі

доступності оксиду азоту в стінці артерій. Окрім того, ЕД в хворих з гіпотиреозом, потенційована гіперхолестеринемією, яка стимулює синтез ендогенного інгібітора NO – диметиларгініну. Артеріальна гіпертензія (АГ) при гіпотиреозі, зумовлена набряком судинної стінки, атеросклерозом, синтезом вазоконстрикторних субстанцій, активацією РААС, також негативно впливає на синтез вазодилатуючих речовин [1]. При гіпертензії в поєднанні з атеросклеротичними судинними змінами, ламінарний кровотік змінюється на турбулентний, через що знижується активність ендотеліальної NO-синтетази [8]. В умовах оксидативного

блокують дію оксиду азоту на стінку судини, через що зростають її тонус, експресія молекул адгезії та агрегація тромбоцитів, прогресують гіпертрофія та проліферація гладеньком'язових клітин, персистерують хронічне запалення та прокоагулянтний стан. Зростає продукція вазоконстрикторів: ендотеліну-1 та ангіотензину II. У таких умовах відбувається атерогенна модифікація ЛПНГ, які лише після модифікації набирають атерогенних і прозапальних властивостей. Модифіковані ЛПНГ зв'язуються із СРБ (який синтезується в самих атеросклеротичних бляшках і в печінці), що сприяє персистенції запалення [8, 9, 10]. Надлишок більш окислених ЛПНГ поглинають макрофаги, що надалі трансформуються в «пінисті» клітини. Інші макрофаги під впливом М-CSF (макрофагального колоніестимулюючого фактора) продукують прозапальні цитокіни (TNF- $\alpha$ , IL-1 та 6 тощо), що сприяє активації та міграції гладеньком'язових клітин до інтими, їх проліферації, а також деградації позаклітинного матриксу під впливом металопротеаз [10]. Отже, таким складним каскадом змін патогенетичні механізми гіпотиреозу стимулюють синтез TNF- $\alpha$ , IL-6 та СРБ, які спричиняють розвиток хронічного неспецифічного запального процесу в організмі. Причому замісна гормональна терапія не завжди нормалізує вміст цитокінів [2].

Окрім того, новітні дослідження доводять, що і сам ТТГ індукує продукцію TNF- $\alpha$  клітинами кісткового мозку [5, 7, 10]. TNF- $\alpha$  впливає на внутрішньоклітинні переносники глюкози (GLUT-4) як в адипоцитах, так і в м'язовій тканині, активує макрофаги, нейтрофіли, стимулює білки гострої фази запалення [5, 10]. Отже, при підвищенні рівня ТТГ зростає рівень TNF- $\alpha$ , активується каскад послідовних реакцій, які спричиняють запальний атеросклеротичний процес, порушення вуглеводного обміну, які є складовими інсулінорезис-

тентного синдрому. Існування вказаних метаболічних змін доводить стан ІР при гіпотиреозі. Тому рекомендовано розглядати TNF- $\alpha$  не лише як ранній маркер системної запальної реакції, а й як фактор ризику розвитку метаболічного синдрому МС [5, 8].

Сьогодні доведений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем TNF- $\alpha$  та ІЛ-6, який, крім локального й системного пригнічення чутливості до інсуліну, значною мірою відповідає за хронічну активацію синтезу білків гострої фази печінкою, запускаючи послідовні механізми формування ЕД, гіперкоагуляції, а також сприяючи розвитку неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [3].

Результати епідеміологічних досліджень доводять, що гіпоадипонектинемія є предиктором розвитку ІР, порушення толерантності до вуглеводів і цукрового діабету 2 типу. Дослідники наголошують, що зниження вмісту адипонектину потрібно розглядати не як маркер об'єму жирової маси, а як важливий та ранній фактор розвитку ІР [5, 8].

Проведені дослідження не дають повної картини цитокинового дисбалансу при порушеннях функціональної активності ЩЗ і, зокрема, при гіпотиреозі різного ступеня важкості. Таким чином, дослідження вмісту адипоцитокінів та їх ролі у формуванні ІР та кардіоваскулярного ризику у хворих на гіпотиреоз представляє актуальну задачу ендокринології.

**Метою дослідження** було вивчити особливості цитокинового дисбалансу та показники інсулінорезистентності у хворих на явний та субклінічний гіпотиреоз, а також дослідити асоціативні взаємозв'язки між показниками функціональної активності щитоподібної залози, адипоцитокінами та маркерами інсулінорезистентності.

**Матеріали і методи.** У дослідженні брали участь 120 хворих з первинним гіпотиреозом. Методи дослідження включали загальноприйняте клінічне обстеження, визначення обводу талії (ОТ) (см), індексу маси тіла. ОТ вважали нормальним, якщо він не перевищував 88 см у жінок і 102 см у чоловіків. Проводилось визначення глюкози натще та постпрандіальної глікемії (через 2 години після прийому їжі). Глюкоза в капілярній крові визначалась за допомогою аналізатора АГКМ-01 (фірма «Кверті-Мед», Україна). Ступінь ІР встановлювали за індексами ІР: НОМА-ІР та Саго. Показник НОМА ІР обчислювався за формулою:  $\text{НОМА-ІР} = \text{глюкоза крові натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін крові натще (мкОД/л)} / 22,5$ . Індекс Саго обчислювався за формулою:  $\text{Індекс Саго} = \text{глюкоза (ммоль/л)} / \text{інсулін (мкОД/л)}$ . Пока

ник HOMA IR в нормі не перевищує 2,77. Індекс Саго в нормі перевищує 0,33. Визначення концентрації ендogenous інсуліну (EI), ТТГ, TNF $\alpha$ , IL-6 та AN проводилось імуноферментним методом із використанням автоматичного аналізатора “Stat Fax-303” та набору реактивів DRG (USA).

Усі хворі на первинний гіпотиреоз були розділені на 4 групи. I група – хворі з явним гіпотиреозом з ожирінням (n = 45); II група – хворі з явним гіпотиреозом без ожиріння (n = 40); III група – хворі з субклінічним гіпотиреозом з ожирінням (n = 15); IV група – хворі з субклінічним гіпотиреозом без ожиріння (n = 20).

Середній вік пацієнтів становив 56,3 роки (від 42 до 65 років). Кількість жінок сумарно у досліджуваних групах становила 65 (54,2%), чоловіків – 55 (45,8%). Контрольну групу обстеження складала 15 здорових донорів відповідного віку.

При проведенні статистичної обробки використовували параметричні та непараметричні методи аналізу: обчислювали середню арифметичну величину (M), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), середню похибку ( $\tau$ ), вірогідність різниць результатів дослідження (p). Поряд з одномірною статистикою проводили двовибірковий (t критерій Стьюдента). Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ . Кореляційні зв'язки між вивченими показниками вираховували за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

**Результати дослідження та їх обговорення.** За результатами дослідження виявлено достовірну гіперінсулінемію в пацієнтів усіх груп:  $39,68 \pm 1,77$  мкМО/мл в хворих I групи;  $30,90 \pm 1,24$  мкМО/мл в обстежених II групи;  $28,33 \pm 2,61$  мкМО/мл в III групі;  $25,81 \pm 1,19$  мкМО/мл в осіб IV групи порівняно з ПЗО ( $p < 0,05$ ). У групі контролю рівень EI становив  $12,22 \pm 0,32$  мкМО/мл ( $p < 0,05$ ). У хворих I групи EI був найвищий і перевищував показник ПЗО в 3 рази ( $p < 0,05$ ).

Індекс HOMA IR виявився підвищеним у хворих всіх груп порівняно з ПЗО ( $p < 0,05$ ). У групі ПЗО цей показник визначений в межах  $2,52 \pm 0,05$ . У хворих I групи індекс HOMA IR мав найбільше значення  $8,70 \pm 0,41$ , перевищував рівень ПЗО осіб майже в 3,5 рази; в II групі пацієнтів показник визначений в межах  $6,62 \pm 0,35$ , у обстежених III групи індекс IP становив  $5,83 \pm 0,65$ , в IV групі  $5,09 \pm 0,29$ . Виявлено достовірну різницю значень індексу HOMA IR та EI в II, III, IV групах порівняно з I групою ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

У хворих всіх груп індекс Саго був знижений у 1,5-2,0 рази порівняно із здорови-

ми, достовірно відрізнявся від значень ПЗО в усіх групах обстежених пацієнтів з гіпотиреозом ( $p < 0,05$ ). Виявлено достовірну різницю значень індексу Саго в II, III, IV групах порівняно з I групою ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

З метою пошуку взаємозалежних зв'язків між показниками функції ЩЗ, станом вуглеводного обміну та показниками IP при гіпотиреозі, проводився кореляційний аналіз за Pearson.

Встановлений прямий кореляційний зв'язок помірної сили між HOMA IR і ТТГ ( $r = 0,3369$ ,  $p = 0,0136$ ), прямий кореляційний зв'язок середньої сили між HOMA IR та ОТ у чоловіків ( $r = 0,5812$ ,  $p = 0,0036$ ) та жінок ( $r = 0,5197$ ,  $p = 0,0012$ ), між HOMA IR та ІМТ ( $r = 0,5282$ ,  $p = 0,00002$ ), між ТТГ та EI ( $r = 0,5175$ ,  $p = 0,0001$ ), зворотній зв'язок помірної сили між ТТГ та індексом Саго ( $r = -0,4133$ ,  $p = 0,00003$ ).

Таблиця 1

Показники IP у хворих на первинний гіпотиреоз, (M $\pm$ m)

| Показник                  | ПЗО<br>n=15         | I<br>група<br>n=45       | II<br>група<br>n=40        | III<br>група<br>n=15       | IV<br>група<br>n=20        |
|---------------------------|---------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| ІМТ,<br>кг/м <sup>2</sup> | 22,4 $\pm$<br>0,20  | 35,4 $\pm$<br>0,59<br>*  | 22,8 $\pm$<br>0,26<br>#    | 33,5 $\pm$<br>0,47<br>*/#  | 21,6 $\pm$<br>0,23<br>*/#  |
| ОТ, см,<br>ж              | 72,9 $\pm$<br>0,62  | 99,8 $\pm$<br>1,64<br>*  | 78,8 $\pm$<br>0,96<br>*/#  | 96,4 $\pm$<br>1,01<br>*    | 75,6 $\pm$<br>1,00<br>*/#  |
| ч                         | 88,6 $\pm$<br>0,57  | 105,2 $\pm$<br>1,75<br>* | 91,2 $\pm$<br>1,7<br>#     | 104,2 $\pm$<br>3,11<br>*   | 89,1 $\pm$<br>0,73<br>#    |
| ЕІ,<br>мкМ<br>О/мл        | 12,22 $\pm$<br>0,32 | 39,68 $\pm$<br>1,77<br>* | 30,90 $\pm$<br>1,24<br>*/# | 28,33 $\pm$<br>2,61<br>*/# | 25,81 $\pm$<br>1,19<br>*/# |
| Індекс<br>НОМА<br>А ІР    | 2,52 $\pm$<br>0,05  | 8,70 $\pm$<br>0,41<br>*  | 6,62 $\pm$<br>0,35<br>*/#  | 5,83 $\pm$<br>0,65<br>*/#  | 5,09 $\pm$<br>0,29<br>*/#  |
| Індекс<br>Саго            | 0,39 $\pm$<br>0,02  | 0,14 $\pm$<br>0,01<br>*  | 0,16 $\pm$<br>0,01<br>*/#  | 0,19 $\pm$<br>0,02<br>*/#  | 0,18 $\pm$<br>0,01<br>*/#  |

**Примітки:** 1.\* – різниця вірогідна у відношенні до показників ПЗО ( $p < 0,05$ ); 2.# – різниця вірогідна у відношенні до показників хворих I групи ( $p < 0,05$ )

Отримані результати вказують на наявні патогенетичні чинники формування IP при гіпотиреозі, підкреслюють важливість вісцера-

збільшення показника HOMA IR від рівня ТТГ демонструє найбільш виражену IP при явному гіпотиреозі, але вказує водночас на IP у всіх групах пацієнтів.

Таким чином, зміни маркерів IP (підвищення індексу HOMA-

Саго) у хворих на гіпотиреоз вказують на взаємозалежні зв'язки між гіпофункцією ЩЗ та порушенням чутливості тканин до інсуліну.

За отриманими результатами обстеження, виявлено підвищення рівня прозапальних цитокінів крові у пацієнтів з первинним гіпотиреозом. Рівні TNF- $\alpha$  у обстежених всіх груп перевищували показник ПЗО ( $p < 0,05$ ). При концентрації TNF- $\alpha$  в здорових осіб  $8,39 \pm 0,47$  пг/мл, його рівень в I групі становив  $36,00 \pm 1,21$  пг/мл, в II групі  $30,93 \pm 1,30$  пг/мл, перевищуючи показники ПЗО в 4 і в 3,7 раза. В III і в IV групах хворих із СГ показник TNF- $\alpha$  визначений в межах  $30,94 \pm 0,43$  пг/мл і  $22,54 \pm 0,99$  пг/мл відповідно, вказані рівні перевищували значення в ПЗО в 3,7 і в 2,7 раза. Рівні TNF- $\alpha$  в II, III і в IV групах були достовірно нижчими від показника I групи ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Аналізуючи значення цитокіну в різних групах, відмічено відсутність вираженої різниці між показниками TNF- $\alpha$  в II групі (явний гіпотиреоз без ожиріння) і в III групі (СГ з ожирінням), що вказує на важливу роль самої гіпофункції ЩЗ, а також ожиріння в активації імунзапальної системи при гіпотиреозі.

Рівень IL-6 у пацієнтів з первинним гіпотиреозом був достовірно вищим у всіх групах обстежених порівняно з ПЗО ( $p < 0,05$ ). У I групі рівень вказаного цитокіну становив  $34,80 \pm 1,80$  пг/мл, в II групі  $27,88 \pm 1,54$  пг/мл,

відповідно. В III групі при показнику  $31,11 \pm 1,44$  пг/мл, IL-6 був вищим, ніж в групі ПЗО, в 2,3 раза, в пацієнтів IV групи рівень IL-6 визначений в межах  $24,61 \pm 0,93$  пг/мл, що в 1,8 раза більше від значення ПЗО. Рівні IL-6 в I і в III групах в хворих з ожирінням були найвищими, що доводить важливу роль ожиріння в активації імунзапальної відповіді організму (табл. 2).

При обстеженні пацієнтів отримали дані, які вказують на знижений рівень адипонектину в усіх групах пацієнтів з гіпотиреозом порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). В I групі пацієнтів з явним гіпотиреозом та ожирінням рівень адипонектину був визначений в межах  $4,42 \pm 0,34$  мкг/мл, в II групі хворих з явним гіпотиреозом без ожиріння –  $5,13 \pm 0,37$  мкг/мл, порівняно з ПЗО показники знижені в 1,8 раза і в 1,6 раза відповідно. У пацієнтів із СГ адипонектин також був знижений в 1,8 раза в III групі і в 1,4 раза в IV групі, що підтверджено значеннями показників  $4,58 \pm 0,35$  мкг/мл і  $5,93 \pm 0,16$  мкг/мл в цих групах відповідно. Лише в IV групі рівень адипонектину був вищим від показника в I групі обстежених ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблиця 2  
Рівні прозапальних цитокінів: TNF- $\alpha$ , IL-6 та адипонектину у хворих з гіпотиреозом (M $\pm$ m)

| Показник                 | ПЗО<br>n=15      | I група<br>n=45       | II група<br>n=40        | III група<br>n=15       | IV група<br>n=20        |
|--------------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| TNF- $\alpha$ ,<br>пг/мл | $8,39 \pm 0,47$  | $36,00 \pm 1,21$<br>* | $30,93 \pm 1,30$<br>*/# | $30,94 \pm 0,43$<br>*/# | $22,54 \pm 0,99$<br>*/# |
| IL-6,<br>пг/мл           | $13,36 \pm 2,01$ | $34,80 \pm 1,80$<br>* | $27,88 \pm 1,54$<br>*/# | $31,11 \pm 1,44$<br>*   | $24,61 \pm 0,93$<br>*/# |
| Адипонектин,<br>мкг/мл   | $8,16 \pm 0,32$  | $4,42 \pm 0,34$<br>*  | $5,13 \pm 0,37$<br>*    | $4,58 \pm 0,35$<br>*    | $5,93 \pm 0,16$<br>*/#  |

Примітки: 1. \* – різниця вірогідна у відношенні до показників ПЗО ( $p < 0,05$ ); 2. # – різниця вірогідна у відношенні до показників I групи ( $p < 0,05$ )

Отримані результати підтверджують активацію імунзапальної відповіді при гіпотиреозі, вираженість якої залежить від важкості гіпотиреозу і від ІМТ.

Кореляційний аналіз доводить наявність прямих кореляційних зв'язків помірної сили між TNF- $\alpha$  і ТТГ ( $r=0,4811$ ,  $p=0,0002$ ), між IL-6 і ТТГ ( $r=0,3575$ ,  $p=0,0026$ ), зворотній зв'язок помірної сили виявлений між адипонектином і ТТГ ( $r=-0,4742$ ,  $p=0,0318$ ). Кореляційні взаємовідношення між рівнями прозапальних цитокінів та показниками ІР засвідчують наявність прямих зв'язків середньої сили між TNF- $\alpha$  та індексом НОМА ІР ( $r=0,5851$ ,  $p=0,0002$ ), між IL-6 та індексом НОМА ІР ( $r=0,6403$ ,  $p=0,00005$ ). Виявлений зворотній кореляційний зв'язок між адипонектином та індексом НОМА ІР у хворих на гіпотиреоз. В I групі хворих з явним гіпотиреозом та ожирінням нами встановлений зворотній сильний зв'язок між адипонектином і НОМА ІР ( $r=-0,8763$ ,  $p=0,042$ ). Зворотній зв'язок помірної сили доведений між адипонектином та ОТ у чоловіків ( $r=-0,3728$ ,  $p=0,0461$ ) та жінок ( $r=-0,3257$ ,  $p=0,0481$ ).

Нами не знайдено достовірних кореляційних взаємозв'язків між адипонектином та ІМТ, це підтверджує висновки вчених, що рівень адипонектину в плазмі крові, в основному, визначається кількістю вісцерального жиру.

Таким чином, рівні TNF- $\alpha$  та IL-6 позитивно корелюють із показником НОМА ІР і ТТГ. Рівень адипонектину крові негативно корелює з показником НОМА ІР, ступенем вісцерального ожиріння (ОТ) і

**Висновки:** 1. Визначення рівня ендогенного інсуліну, розрахунок індексів HOMA-IR та Саго є методами діагностики інсулінорезистентності у хворих на первинний гіпотиреоз.

2. Гіпотиреоз супроводжується активацією імунозапальної системи організму з підвищенням продукції TNF- $\alpha$ , IL-6 та зниженням синтезу адипонектину крові.

3. Цитокиновий дисбаланс корелює з важкістю гіпотиреозу.

4. Ожиріння – додатковий чинник цитокинового дисбалансу при гіпотиреозі.

5. Цитокиновий дисбаланс у пацієнтів із гіпотиреозом можливо розглядати як один із маркерів інсулінорезистентності.

**Перспективи подальших досліджень.**

Подальші зусилля необхідно спрямувати на вивчення впливу замісної терапії гіпотиреозу на показники цитокинового дисбалансу та інсулінорезистентності залежно від форми та важкості гіпофункції щитоподібної залози.

**Література:**

1. Амбросова Т.М. Прогностичні маркери формування і прогресування ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію / Т.М. Амбросова, О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова // Актуал. пробл. сучас. мед. – 2012. – Т. 12, № 3 (39). – С. 4-7.

2. Вацеба Т. С. Спосіб оптимізації лікування гіпотиреозу в умовах йодної недостатності шляхом впливу на інсулінорезистентність / Т. С. Вацеба, Н. В. Скрипник // Ліки України. – 2013. – № 8(174) – С.62– 66.

3. Дідушко О.М. Особливості ліпідного обміну у хворих на гіпотиреоз / О.М. Дідушко: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю [«Проблеми атеросклерозу як системної патології»]. – Харків, 2014. – С. 40.

4. Мітченко О.І. Серцево-судинний ризик на тлі дисфункції щитоподібної залози / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, А.О. Логвиненко, М.В. Гвоздик І.В. Чулаєвська // Укр. кардіол. журнал. – 2011. – №5. – С.23-29.

5. Присяжнюк І.В., Пашковская Н.В. Особенности цитокинового профиля у больных гипотиреозом с сопутствующим хроническим холециститом / И.В. Присяжнюк, Н.В. Пашковская // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – №9 (56). – С. 130-134.

6. Скрипник Н.В. Роль гіпотиреозу у формуванні інсулінорезистентності / Н. В. Скрипник // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2009. – № 4 (29). – С. 47-53.

7. Скрипник Н.В., Вацеба Т.С. Метаболічний синдром і гіпотиреоз: патогенетичні взаємозв'язки, діагностика, лікування / Н.В. Скрипник, Т.С. Вацеба //

Діабетологія, тиреологія, метаболічні розлади. – 2017. – № 1 (37). – С. 60-63.

8. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease / D.S. Cooper, B. Biondi // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P.1142-1154.

9. Franklyn J.A. The Thyroid-too much and too little across the ages. The consequences of subclinical thyroid dysfunction / J.A. Franklyn. // Clin. Endocrinol. – 2013. – Vol.78. – P.1-8.

10. Hanna M., Marcin M, Monika O. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease / M.Hanna, M. Marcin, O. Monika // Endocrin Polska. – 2014. – Vol.65. – P.150-155.

УДК 577.175.1+616.441-008.64+616-056.52

## ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ДИСБАЛАНСА В ФОРМИРОВАНИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Вацеба Т.С., Скрипник Н.В., Дідушко О.Н.

*ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет» г. Ивано-Франковск, Украина, tamara.vatseba@gmail.com*

**Резюме.** Целью исследования было изучение активности иммунновоспалительной системы организма при гипотиреозе, выяснение особенностей цитокинового дисбаланса и его роли в формировании состояния инсулинорезистентности у больных с гипопункцией

пациентов проводилось определение уровней провоспалительных цитокинов: туморнекротического фактора- $\alpha$ , интерлейкина-6 и адипонектина крови для исследования их ассоциативных взаимосвязей и влияния на формирование инсулинорезистентности у больных с первичным гипотиреозом. В статье представлены литературные и личные данные о роли туморнекротического фактора- $\alpha$ , интерлейкина-6 и адипонектина в патогенетических механизмах развития резистентности к инсулину. Обследовано 120 больных с первичным гипотиреозом. Между показателями HOMA IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) и уровнем тиреотропного гормона установлена прямая линейная корреляционная связь, что доказывает зависимость формирования

вания ИР от выраженности гиподисфункции щитовидной железы. Обнаружен достоверно низкий уровень адипонектина и повышенные уровни туморнекротического фактора- $\alpha$  и интерлейкина-6 во всех обследованных больных с явным и субклиническим гипотиреозом по сравнению с группой контроля. Цитокиновый дисбаланс может быть независимым фактором развития инсулинорезистентности и маркером повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний при гипотиреозе.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, инсулинорезистентность, ожирение, адипонектин, туморнекротический фактор- $\alpha$ , интерлейкин-6.

UDC 577.175.1+616.441-008.64+616-056.52

## THE VALUE OF CYTOKINE IMBALANCE IN THE FORMATION OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPOTHYROIDISM

T.S. Vatseba, N.V. Skrypnyk, O.M. Didushko

*SHEI "Ivano-Frankivsk National Medical University", Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk, Ukraine, tamara.vatseba@gmail.com*

**Abstract.** The purpose of the study was to reveal the activity of the immune system of the body in hypothyroidism, to investigate the nature of the cytokine imbalance and its role in shaping the state of insulin resistance in patients with hypothyroidism of the thyroid gland. In this category of patients, the levels of proinflammatory cytokines: tumor necrotic factor -  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) and adiponectin (AN) blood were taken for studying their associative interactions and role in the formation of IP in patients with primary hypothyroidism. The article presents literary and personal data on the role of TNF, IL-6, AN in the pathogenetic mechanisms of development of insulin resistance. 120 patients with primary hypothyroidism were examined, among them patients of different groups: with obvious hypothyroidism with obesity

subclinical hypothyroidism with obesity and without overweight. In all groups of patients there is a significant hyperinsulinemia. Between the indices of HOMA IR and the level of TSH, a direct linear correlation dependence was

formation of IR on the severity of the hypofunction of the thyroid gland. The increase in the level of proinflammatory blood cytokines in patients with clear and hypoglycaemic episodes in comparison with the control group has been revealed. Levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 in all groups

highest value of cytokines was found in patients of the I group ( $p < 0.05$ ), which proves the excessive production of these "mediators" in patients with apparent hypothyroidism and obesity. Correlation analysis showed the presence of direct correlation bonds between TNF- $\alpha$  and IL-6 with TTG, the index HOMA IR and OT. We found the reduced level of adiponectin in all

( $p < 0.05$ ). The smallest values of this cytokine were obtained in groups I and III, that is, in people with excessive body weight ( $p < 0.05$ ). Adiponectin was also decreased in patients with CG ( $p < 0.05$ ). The highest level of adiponectin in the blood was detected in patients of the group IV without obesity. The adiponectin content in serum of patients examined negatively correlated with the indicator of HOMA IR, OT and the level of TSH. Thus, the results of our study prove that the determination of the level of EI in the blood, the calculation of the Sago index and HOMA-IR may serve as a method for diagnosis of IP in patients with primary hypothyroidism. It has been proved that hypothyroidism is accompanied by the activation of the immune system of the body with an increase in TNF- $\alpha$ , IL-6 production and a reduction in the synthesis of adiponectin in the blood. Cytokine imbalance correlates with the severity of hypothyroidism. Obesity is an additional, but not unique factor in the hypothyroidism of the IR. Cytokine imbalance can be considered as a factor of the IP and a marker of increased risk of cardiovascular disease in hypothyroidism.

**Key words:** hypothyroidism, insulin resistance, obesity, adiponectin, tumor necrotic factor -  $\alpha$ , interleukin - 6.

Стаття надійшла до редакції 29.09.2017 р.