

УДК [612.11+612.0171+616-097](470.1/2)

## ПРЕДЕЛЫ СОДЕРЖАНИЯ И АДАПТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГИПОФИЗ- ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА АУТОАНТИТЕЛАМИ У ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРА

© 2009 Г.Т. Лютфалиева, А.В. Полетаева, Т.С. Чуркина, Л.К. Добродеева  
Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН, г. Архангельск  
Статья получена 08.10.2009 г.

Непрерывный характер воздействия внешних природно-климатических факторов на организм человека в условиях Севера, не имеющих нозологической специфики, диктует необходимость постоянной коррекции функционирования иммунно-гормональных взаимодействий. У практически здоровых жителей Архангельской области методом иммуноферментного анализа определено содержание тиреотропного гормона гипофиза и антител к рецептору тиреотропного гормона, а также тиреоидных гормонов. Принимая во внимание разностороннюю биологическую активность аутоантител, показано, что участие их в регуляции функции системы гипофиз-щитовидная железа обусловлено необходимостью частичного возмещения функциональной недостаточности тех или иных гормонов или блокирования их активности. Содержание аутоантител отражает активность своеобразных механизмов регуляции, направленных на смягчение нарастающих патологических изменений и поддержание гомеостаза организма в неблагоприятных условиях Севера.

Ключевые слова: аутоантитела к рецептору тиреотропного гормона, иммунно-эндокринные взаимодействия

Сущность адаптационных перестроек у северян заключается в расширении физиологических границ отдельных эндокринных и иммунологических показателей и в напряженности регуляторного иммунно-эндокриноного контроля метаболических процессов [3, 4, 9]. Неблагоприятные климато-географические условия Севера влияют на увеличение концентраций и многообразие продуктов тканевого обмена со свойствами аутоантигенов [2, 5]. Проведенные нами ранее исследования показали, что у жителей Севера Европейской территории РФ определяется широкий спектр аутоантител различной специфичности, регистрируется более высокий уровень средних концентраций и частота повышенного их содержания [5, 7]. Одной из причин расширения лимитов норм являются внутригодовые флуктуации уровней тиреоидных гормонов и аутоантител, связанных с годовой циклической экстремальных природно-климатических факторов [3, 6, 8, 9]. Расширение предела физиологического отклонения делает грань между физиологической реакцией и патологией хрупкой, прозрачной, увеличивая риск для лиц, менее приспособленных к дискомфортным условиям, обуславливает рост аутоиммунной патологии щитовидной железы в регионе. Вопрос о разграничении нормы и патологии

содержания аутоантител, их спектра и концентраций остается открытым, роль аутоантител в механизмах функциональной регуляции активности тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона гипофиза у практически здоровых людей не изучена.

**Цель и задачи настоящего исследования** – определить физиологические условия, пределы содержания и механизмы регуляции функционального состояния системы гипофиз-щитовидная железа аутоантителами у жителей Архангельской области.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования явились практически здоровые лица, родившиеся и постоянно проживающие на территории Архангельской области. Обследовано 182 жителя г. Архангельска от 20 до 80 лет, разделенных на возрастные группы 20-39 лет (22 женщины и 21 мужчина), 40-55 лет (22 женщины и 21 мужчина), 60-69 лет (23 женщины и 23 мужчины) и 70-79 лет (21 женщина и 24 мужчина). Основным методом исследования является «конкурентный» иммуноферментный анализ (ИФА) в микропланшетном формате. Исследования проводились на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Evolis», фирмы «Био-Рад» (Германия). Количественное определение общего тироксина, трийодтиронина, тиреотропного гормона, антител к рецептору тиреотропного гормона проводили с использованием реактивов фирмы Medipan (Германия). Значения антител к рецептору ТТГ, согласно рекомендациям фирмы-производителя, ниже 1 МЕ/л оценивались как отрицательные, от 1 до 1,5 МЕ/л – пограничные, выше 1,5 МЕ/л – положительные. Антитела к тиреоидной пероксидазе определялись реактивами фирмы Orgentec (Германия), при

*Лютфалиева Гюльнара Тельмановна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией экологической иммунологии. E-mail: gulnara.science@mail.ru*  
*Полетаева Анна Васильевна, младший научный сотрудник, аспирантка*  
*Чуркина Татьяна Сергеевна, аспирант*  
*Добродеева Лилия Константиновна, доктор медицинских наук, профессор*

этом, согласно рекомендациям фирмы-производителя, значения до 50 МЕ/мл оценивались как отрицательные, 50-75 МЕ/мл – пограничные, выше 75 МЕ/мл – положительные. Уровень содержания иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE) определяли реактивами фирмы «Вестор-Бест» (Новосибирск). Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – стандартным методом преципитации с использованием 3,75% ПЭГ-6000. Определенные популяционного количественного клеточного состава крови и фенотипирование лимфоцитов проводили в непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием панели моноклональных антител отечественного производства («МедБиоСпектр»). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы «SPSS, version 11», с использованием методов непараметрического анализа. Исследованные количественные показатели представлены в виде Me (L – H), где Me – медиана, L – нижний квартиль, H – верхний квартиль. Достоверность различий между группами определяли по критерию t Стьюдента и с использованием непараметрических тестов – Mann-Whitney Test, Kruskal-Wallis Test. Для выявления взаимосвязи переменных проводили расчет коэффициента ранговой корреляции по Спирмену.

**Результаты исследования.** Уровень содержания антител к рецептору ТТГ гипофиза у взрослых жителей Архангельской области составляет 1,15 (0,56-1,94) МЕ/л, что превышает верхний физиологический предел (до 1 МЕ/л) с частотой выявления повышенных концентраций (выше 1,5МЕ/мл) в 32% случаев. У мужчин содержание антител к рецептору ТТГ выше – 1,33 (0,78-2,19) МЕ/л, чем у женщин 0,68 (0,28-1,29) МЕ/л ( $p < 0,001$ ). При этом уровень содержания тиреотропного гормона у мужчин 1,01 (0,57-1,51) мкМЕ/мл ниже, чем у женщин 1,56 (1,07-2,45) мкМЕ/мл ( $p < 0,001$ ), а содержание общего тироксина – 7,85 (4,41-9,24) мкг/дл и трийодтиронина 1,47 (1,17-1,72) нг/мл выше, чем у женщин – 4,68 (3,77-9,30) мкг/дл и 1,39 (1,19-1,62) нг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

Анализ содержания антител к рецептору ТТГ в исследуемых возрастных группах северян показал, что пик концентраций данных аутоантител регистрируется в 40-55 лет – 2,41 (1,94-2,59) МЕ/л на фоне достоверного снижения концентраций ТТГ – 0,78 (0,43-1,28) мкМЕ/мл и Т3 – 1,38 (1,16-1,58) нг/мл. Обращает внимание снижение содержания антител к рТТГ после 60 лет до значений 0,77 (0,37-1,26) МЕ/л, на фоне повышения уровня тиреотропного гормона – 1,48 (0,89-2,30) мкМЕ/мл и тироксина до 9,09 (7,76-10,66) нг/мл ( $p < 0,001$ ). Зарегистрированная динамика содержания антител к рТТГ в исследуемых возрастных группах идет в зеркальном отражении от уровня содержания тиреотропного

гормона гипофиза, что подтверждается установленной обратной корреляционной взаимосвязью ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,05$ ). Методом множественного сравнения установлено, что выделенные возрастные группы достоверно отличаются по уровню содержания антител к рТТГ ( $\chi^2 = 40,97$ ;  $df = 2$ ,  $sig = 0,000$ ), ТТГ ( $\chi^2 = 26,63$ ;  $df = 3$ ,  $sig = 0,000$ ), Т4 ( $\chi^2 = 52,12$ ;  $df = 3$ ,  $sig = 0,000$ ).

На фоне повышенных концентраций антител к рецептору ТТГ уровни содержания общего тироксина и трийодтиронина и антител к ТПО были достоверно выше, чем в группе лиц с нормальным содержанием антител к ТТГ: Т3 – 1,63 (1,4-1,72) против 1,46 (1,13-1,67) нг/мл ( $p < 0,05$ ); Т4 – 8,81 (7,71-9,63) мкг/дл против 4,88 (3,72-9,1) мкг/дл ( $p < 0,001$ ); антитела к ТПО – 8,17 (4,08-13,51) против 4,78 (2,26-13,51) МЕ/мл ( $p < 0,05$ ).

Установлено, что повышение аутоантител у практически здоровых северян сопряжено с достоверным снижением содержания лимфоцитов ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,01$ ), фенотипов лимфоцитов CD95+ ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,01$ ), HLA DR ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,05$ ) и сочетается с процессами пролиферации в системе моноцитов ( $r = 0,25$ ;  $p < 0,05$ ). Напряжение иммунных механизмов вызывает длительную активизацию гуморального звена, что ведет за собой повышение концентрации и спектра иммуноглобулинов. Как известно, иммуноглобулины являются одним из факторов, регулирующих пролиферацию. В анализируемых группах практически здоровых лиц, регистрируется прямая взаимосвязь уровня и спектра содержания аутоантител с IgG ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ), IgM ( $r = 0,16$ ,  $p < 0,05$ ).

**Обсуждение результатов.** Выявление повышенных концентраций аутоантител в большинстве случаев не считается физиологическим процессом, признается признаком аутоиммунизации и рассматривается в основном с позиции развития аутоиммунных патологических процессов. Вместе с тем установлено, что наличие в организме аутоантител не всегда является фактором, достаточным для запуска аутоиммунного процесса [1, 2, 5, 7, 10, 11]. Увеличение концентраций и многообразия продуктов тканевого обмена со свойствами аутоантигенов под влиянием неблагоприятных климатических факторов известно [2, 4]. Проведенный нами анализ лабораторных исследований практически здоровых жителей Архангельской области от 20 до 80 лет выявил повышение уровня содержания антител к рецептору ТТГ гипофиза (1,15 (0,56-1,94) МЕ/л) с частотой выявления повышенных концентраций в 32% случаев. Установленная большая вариабельность концентраций исследуемых аутоантител у практически здоровых лиц свидетельствует о напряжении иммунных механизмов регуляции в неблагоприятных климатогеографических условиях. Возможно, что именно сокращение границы между нормой и

патологией увеличивает степень риска развития аутоиммунной патологии на Севере. Достоверность мнения о повышенном содержании аутоантител у северян подтверждается сезонными изменениями их концентрации и в зависимости от фотопериодики. Установленные ранее сезонные колебания содержания аутоантител к тиреоглобулину, показали, что среднее содержание аутоантител к тиреоглобулину в период полярной ночи резко возрастает до  $114 \pm 3,57$  МЕ/мл, а количество случаев превышения физиологического их содержания увеличивается с 16,67% летом до 45,68% зимой [2, 3, 7].

Известно, что вследствие контрастных изменений продолжительности светового дня происходит дисбаланс эндокринных функций, прослеживается неоднородность изменений уровней гормонов внутри системы гипофиз-щитовидная железа [8, 9]. Непрерывный характер воздействия внешних природно-климатических факторов на организм человека в условиях Севера, не имеющих нозологической специфики, диктует необходимость постоянной коррекции функционирования иммунно-гормональных взаимодействий. В основе антителообразования в процессе развития иммунной системы лежит процесс регуляции на уровне субстрат-антитело. Механизмы регулирующего влияния аутоантител вряд ли отличаются от таковых при индукции иммунного ответа экзогенными антигенами и зависят от детерминанты аутоантигена. Аутоантитела, как любые антитела, имея происхождение от транспортных белков, едины в одном – они могут специфически, но обратимо связывать антигены, вызвавшие их образование [1, 5]. В этом смысле по механизму влияния аутоантитела могут быть ингибирующими или активирующими.

Анализ содержания антител к рецептору ТТГ у взрослого населения Архангельской области в зависимости от возраста показал, что выделенные возрастные группы достоверно отличаются по уровню содержания тиреотропного гормона, антител к рецептору ТТГ, а также по содержанию общего тироксина ( $p < 0,001$ ). На фоне повышенных концентраций антител к рецептору ТТГ уровни содержания общего тироксина и трийодтиронина и антител к ТПО были достоверно выше, чем в группе лиц с нормальным содержанием антител к ТТГ. Установлено, что пик концентраций аутоантител к рТТГ регистрируется в 40-55 лет на фоне невысоких концентраций ТТГ и Т3. Достоверное снижение содержания антител происходит с 60 лет и сопряжено с повышением уровня тиреотропного гормона и тироксина. Зарегистрированная динамика содержания антител к рТТГ в исследуемых возрастных группах идет в зеркальном отражении от уровня содержания тиреотропного гормона гипофиза. Таким образом, взаимодействие

антител с рецепторами может приводить к стимуляции синтеза и высвобождения тиреоидных гормонов в кровь аналогичного действию, оказываемому ТТГ. Однако, как было представлено, продукция антител к лигандсвязывающему сайту рецептора тиреотропина оказывает и ингибирующее влияние на продукции гормонов щитовидной железы. Ингибирующее действие аутоантител связано с тем, что образующийся комплекс антитело-биологически активное вещество перестает быть активным.

При сравнении уровня содержания и частоты регистрации повышенных концентраций аутоантител у лиц мужского и женского пола вне зависимости от возраста выявлены различия в содержании антител к рецептору ТТГ. Более высокий уровень аутоантител у мужского населения Архангельской области, регистрируется на фоне относительно низких уровней содержания тиреотропного гормона гипофиза и повышенных концентраций тироксина, трийодтиронина по сравнению с данными показателями у женщин ( $p < 0,001$ ). Предполагается, что именно продукция антител к лигандсвязывающему сайту рецептора тиреотропина, функционально «мимикрирующих» под тиреотропный гормон, активируют рецептор и, таким образом, стимулируют синтез и секрецию тиреоидных гормонов клетками железы.

При анализе взаимосвязи особенностей аутоиммунных процессов и состояния иммунной системы человека, проживающего в дискомфортных климато-географических условиях Севера, установлено, что повышение аутоантител к рецептору ТТГ у практически здоровых северян сопряжено с достоверным снижением содержания лимфоцитов, подавлением процессов дифференцировки и апоптоза иммунокомпетентных клеток. Напряжение иммунных механизмов вызывает длительную активизацию гуморального звена, что ведет за собой повышение концентрации и спектра иммуноглобулинов. Как известно, иммуноглобулины являются одним из факторов, регулирующих пролиферацию. В анализируемых группах практически здоровых лиц, регистрируется прямая взаимосвязь уровней и спектра содержания аутоантител с IgG ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ), IgM ( $r = 0,26$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, непрерывный характер воздействия внешних природно-климатических факторов на организм человека в условиях Севера, не имеющих нозологической специфики, диктует необходимость постоянной коррекции функционирования иммунно-гормональных взаимодействий. Принимая во внимание разностороннюю биологическую активность аутоантител, мы показали, что участие их в регуляции адаптационного эндокринного гомеостаза обусловлено необходимостью частичного возмещения функциональной недостаточности тех или иных гормонов или блокирования их активности, и направлено на

повышение компенсаторного потенциала и резервных возможностей функциональной активности системы гипофиз-щитовидная железа.

Аутоиммунитет важен для поддержания нормального функционирования различных функций организма. Способность участвовать в гомеостатических целесообразных межмолекулярных и межклеточных взаимодействиях в рамках целостного организма, а также возможность к свободному пространственному перемещению дает аутоантителам несравненно большие возможности для осуществления межклеточных и межсистемных коммуникационно-регуляторных функций. Мы полагаем, что именно легко детектируемые количественные изменения в содержании аутоантител отражают активность своеобразных механизмов компенсации, направленных на смягчение нарастающих патологических изменений и поддержание гомеостаза организма на молекулярном уровне в неблагоприятных условиях Севера.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Грабар, П.Н. Аутоантигены и возможность образования аутоантител / П.Н. Грабар // *Врачеб. дело.* – 1960. - № 1. – С. 1-12.
2. Добродеева, Л.К. Аутоантитела у практически здоровых людей / Л.К. Добродеева, Г.А. Суслонова // *Иммунология.* – 1990. - № 2. – С. 52-55.
3. Добродеева, Л.К. Иммунологическое районирование // Сыктывкар, 2001. – С. 110.
4. Добродеева, Л.К. Иммунологическая реактивность, состояние здоровья населения Архангельской области // Л.К. Добродеева, Л.П. Жилина. – Екатеринбург, 2004. – С. 230.
5. Добродеева, Л.К. Содержание аутоантител у практически здоровых людей / Л.К. Добродеева, Л.В. Сенькова, Г.Т. Лютфалиева и др. // *Физиология человека.* – 2006. - № 1. – С. 99-107.
6. Лютфалиева, Г.Т. Влияние сезона года и фотопериодичности на частоту регистрации повышенных концентраций аутоантител у практически здоровых людей / Г.Т. Лютфалиева, Л.К. Добродеева // *Научные труды I съезда физиологов СНГ, Дагмыс.* – 2005. - Т. 2. – С. 117.
7. Лютфалиева, Г.Т. Аутоантитела: физиологическое значение в регуляции гомеостаза / Г.Т. Лютфалиева, Л.К. Добродеева // *Экология.* – 2007. - № 8. – С. 38-42.
8. Раменская, Е.Б. Влияние сезонности и фотопериодизма на гормональный профиль жителей Севера // *Адаптация и резистентность организма на Севере.* Сыктывкар: Коми НЦ Уро РАН. – 1992. – С. 35.
9. Ткачев, А.В. Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере. // Сыктывкар: Коми НЦ Уро РАН. – 1992. – С. 156.
10. Abuaf, N. Autoimmunity normale et pathologique: Physiologie et genetique // N. Abuaf isen, A.-M. Rouquette, B. Rajoely // *Eurobiologiste.* – 2001. – № 255-256. – P. 3-13.
11. Hooper, B. Autoimmunity in a real community / B. Hooper, G. Frison, P. Chandra // *Clin. Exp. Immunology.* – 1972. – V.12, № 1. – P. 79-83.

### LIMITS OF THE CONTENTS AND ADAPTIVE MECHANISMS OF REGULATION OF THE FUNCTIONAL CONDITION OF SYSTEM HYPHYSIS - THYROID GLAND BY AUTOANTIBODIES AT INHABITANTS OF THE NORTH

© 2009 G.T. Lyutfaliev, A.V. Poletaeva, T.S. Churkina, L.K. Dobrodeeva  
Institute of Environmental Physiology UB RAS, Arkhangelsk  
Article is received 2009/10/09

Continuous character of influence of external natural and climatic factors on a human body in the conditions of the North, not having specificity, dictates necessity of constant correction of functioning of immuno-hormonal interactions. At almost healthy inhabitants of Arkhangelsk the method of immunophenomen analysis defines the maintenance autoantibodies to a thyrotropin stimulating hormone's receptor, and also thyrotropin stimulating hormone of a hypophysis and thyroid hormones. In view of versatile biological activity of autoantibodies, it is shown that their participation in regulation of function of system a hypophysis - thyroid gland is caused by necessity of partial compensation of functional insufficiency of those or other hormones or blockings of their activity. The maintenance of autoantibodies reflects activity of original mechanisms of indemnification directed on softening of accruing pathological changes and maintenance of a homeostasis of an organism in adverse conditions of the North.

Key words: *autoantibodies to a thyrotropin stimulating hormone's receptor, immuno-hormonal interactions*

Gyulnara Lyutfaliev, Candidate of Biology, Head of the Ecological Immunology Laboratory. E-mail: [gulnara.science@mail.ru](mailto:gulnara.science@mail.ru)

Anna Poletaeva, Senior Research Fellow, Graduate Student

Tatiana Churkina, Graduate Student

Liliya Dibrodeeva, Doctor of Medicine, Professor