

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

УДК 616.441-006.6-092:612.017.1

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кадилова З.С.¹, Халимова З.Ю.², Мухамедова Ш.Т.¹

¹Бухарский государственный медицинский институт,

²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
эндокринологии имени академика Я. Х. Туракулова ²

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Papillary qalqonsimon bez saratoni, autoimmun tireoidit va tugunli buqoq bilan kasallangan bemorlarda IL-1 β , IL-6, IL-8 va TNF- α yallig'lanishga xos sitokinlar darajasini baholash va taqqoslash.

Materiallar va usullar. Tadqiqotga qalqonsimon bez kasalliklari bilan og'rigan 90 nafar bemor kiritildi. Bemorlar uch guruhga taqsimlandi: papillary qalqonsimon bez saratoni, autoimmun tireoidit va tugunli buqoq bilan kasallangan bemorlar (har bir guruhda 30 nafardan). Tireoid status ko'rsatkichlari (TTG, erkin T4), AT-TPO va AT-TG darajalari, qalqonsimon bezning ultratovush tekshiruv natijalari, shuningdek IL-1 β , IL-6, IL-8 va TNF- α yallig'lanishga xos sitokinlarining zardobdagi darajalari baholandi. Statistik tahlil noparametrik usullar yordamida olib borildi; $p < 0,05$ qiymatlar statistik ahamiyatli deb qabul qilindi.

Natijalar. Tadqiqot guruhlari o'rtasida yallig'lanishga xos sitokinlar darajasida statistik jihatdan ahamiyatli farqlar aniqlandi ($p < 0,001$). IL-1 β , IL-6, IL-8 va TNF- α ning eng yuqori ko'rsatkichlari papillary qalqonsimon bez saratoni bo'lgan bemorlarda, o'rta ko'rsatkichlar autoimmun tireoiditda, eng past ko'rsatkichlar esa tugunli buqoqda kuzatildi. Shuningdek, yallig'lanishga xos sitokinlar va tireoid autoantitanachalar o'rtasida ijobiy korrelyatsion bog'liqlik aniqlandi, jumladan IL-6 va AT-TPO ($r = 0,41$; $p = 0,004$), TNF- α va AT-TPO ($r = 0,46$; $p = 0,002$).

Xulosa. Olingan natijalar qalqonsimon bez kasalliklarida immun-yallig'lanish mexanizmlarining faollashganligini, ayniqsa papillary qalqonsimon bez saratoni bo'lgan bemorlarda yaqqolroq namoyon bo'lishini ko'rsatdi. Sitokin profili o'zgarishlari yallig'lanishga xos sitokinlarning autoimmun va neoplastik jarayonlar rivojlanishidagi mumkin bo'lgan rolini tasdiqlaydi.

Kalit so'zlar: papillary qalqonsimon bez saratoni, autoimmun tireoidit, tugunli buqoq, interleykinlar, sitokinlar, yallig'lanish.

SUMMARY

Objective. To evaluate and compare the levels of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF- α in patients with papillary thyroid carcinoma (PTC), autoimmune thyroiditis (AIT), and nodular goiter (NG).

Materials and methods. The study included 90 patients with thyroid diseases divided into three equal groups ($n = 30$ each): PTC, AIT, and NG. Thyroid status parameters (TSH, free T4), anti-TPO and anti-TG antibody levels, thyroid ultrasound findings, and serum levels of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF- α were evaluated. Statistical analysis was performed using non-parametric methods. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Comparative analysis revealed statistically significant differences in pro-inflammatory cytokine levels among the study groups ($p < 0.001$). The highest levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF- α were observed in patients with PTC, intermediate levels in AIT, and the lowest levels in NG.

Positive correlations were identified between pro-inflammatory cytokines and thyroid autoantibodies, including IL-6 and anti-TPO ($r = 0.41$; $p = 0.004$), as well as TNF- α and anti-TPO ($r = 0.46$; $p = 0.002$).

Conclusion. The findings indicate the activation of immune-inflammatory mechanisms in thyroid diseases, which is most pronounced in patients with PTC.

Changes in the cytokine profile confirm the potential role of pro-inflammatory cytokines in the development of autoimmune and neoplastic processes in thyroid tissue.

Keywords: papillary thyroid carcinoma, autoimmune thyroiditis, nodular goiter, interleukins, cytokines, inflammation.

Заболевания щитовидной железы остаются одной из наиболее распространённых патологий эндокринной системы и представляют важную медико-социальную проблему [4,5]. В последние годы отмечается рост распространённости папиллярного рака щитовидной железы, аутоиммунного тиреоидита и узловых образований щитовидной железы [4,5]. Папиллярный рак является наиболее частой формой злокачественных новообразований щитовидной железы и составляет до 80–85% всех случаев тиреоидного рака [5]. Аутоиммунный тиреоидит относится к наиболее распространённым аутоиммунным заболеваниям и сопровождается хроническим воспалением ткани щитовидной железы [1,4]. Узловой зоб также широко распространён среди взрослого населения и представляет значительный клинический интерес в связи с необходимостью дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных изменений [5]. В последние годы значительное внимание уделяется роли иммуновоспалительных механизмов в патогенезе заболеваний щитовидной железы [2,7]. Хроническое воспаление рассматривается как один из ключевых факторов, участвующих в развитии аутоиммунных и неопластических процессов в ткани щитовидной железы [2,7]. Провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α участвуют в регуляции иммунного ответа, поддержании воспалительной реакции, процессах клеточной пролиферации, ангиогенеза и опухолевой трансформации [2,7]. Ряд исследований показал повышение уровней IL-6 и IL-8 у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы, что свидетельствует об участии хронического воспаления в опухолевом процессе [3]. При аутоиммунном тиреоидите также выявляется активация цитокинового звена иммунитета [1,6]. Несмотря на имеющиеся данные, сравнительная характеристика цитокинового профиля при папиллярном раке щитовидной железы, аутоиммунном тиреоидите и узловом зобе остаётся недостаточно изученной, что определяет актуальность настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить и сравнить уровни провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы, аутоиммунным тиреоидитом и узловым зобом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 90 пациентов с заболеваниями щитовидной железы, которые были распределены на три группы: первую группу составили 30 пациентов с папиллярным раком щитовидной железы, вторую – 30 пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, третью – 30 пациентов с узловым зобом. Диагноз папиллярного рака щитовидной железы верифицировался на основании данных клинико-инструментального обследования, ультразвукового исследования щитовидной железы и последующего гистологического исследования после оперативного вмешательства. Диагноз аутоиммунного тиреоидита

устанавливался на основании клинических данных, ультразвуковых признаков аутоиммунного поражения щитовидной железы, а также повышения уровня антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и/или тиреоглобулину (АТ-ТГ). В группу узлового зоба включались пациенты с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы без признаков аутоиммунного процесса и злокачественного поражения. Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее оценку тиреоидного статуса: тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Св.Т4), антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину. Лабораторное исследование тиреоидного статуса и тиреоидных аутоантител выполнялось методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) на автоматическом анализаторе Mindray CL-1000i (Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Китай) с использованием оригинальных тест-систем производителя. Ультразвуковое исследование щитовидной железы выполнялось с оценкой объёма железы, эхогенности, однородности структуры, наличия узловых образований и их ультразвуковых характеристик. Исследование уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α в сыворотке крови выполнялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов реагентов «Вектор-Бест» (Россия) на микропланшетном ридере Mindray MR-96A (Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Китай) в соответствии с протоколом производителя. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics. Проверка распределения количественных показателей осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При ненормальном распределении данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me (IQR). Для сравнения количественных показателей между тремя независимыми группами использовали критерий Краскела–Уоллиса с последующим post-hoc анализом Dunn. Корреляционный анализ проводился методом Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе выявлены статистически значимые различия между группами по большинству исследуемых параметров. Возраст пациентов был выше в группе папиллярного рака щитовидной железы по сравнению с пациентами с аутоиммунным тиреоидитом и узловым зобом ($p < 0,001$). Уровень ТТГ также различался между группами и был наиболее высоким у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом ($p = 0,039$). При оценке свободного Т4 выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ($p < 0,001$). Наиболее высокие значения свободного Т4 наблюдались у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы. Анализ тиреоидных аутоантител показал статистически зна-

чимые различия между группами как для АТ-ТПО, так и для АТ-ТГ ($p < 0,001$). Наиболее высокие уровни АТ-ТГ определялись у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, что отражает выраженность аутоиммунного воспалительного процесса. Несмотря на наличие ультразвуковых признаков аутоиммунного

тиреоидита у части пациентов первой группы, уровни АТ-ТПО варьировали в широких пределах, включая нормальные значения, что согласуется с данными литературы о существовании серонегативных форм АИТ. Основные клиничко-лабораторные показатели исследуемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные клиничко-лабораторные показатели у пациентов исследуемых групп

Показатель	ПРЩЖ (n = 30)	АИТ (n = 30)	Узловой зоб (n = 30)	p- value
Возраст, лет	48,0 [39,3–58,3]	37,0 [25,3–47,3]	33,0 [26,5–40,3]	< 0,001
ТТГ, мМЕ/л	2,05 [1,26–2,95]	2,38 [1,55–3,54]	1,46 [1,01–2,37]	0,039
Свободный Т4, пмоль/л	1,5 [1,225–1,9]	1,25 [0,942–1,43]	1,28 [1,05–1,58]	< 0,001
АТ-ТПО, МЕ/мл	18,4 [14,3–23,2]	6,26 [2,43–45,3]	3,10 [2,18–4,19]	< 0,001
АТ-ТГ, МЕ/мл	40,0 [23,0–51,5]	208 [136–340]	8,64 [1,07–87,9]	< 0,001

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Ме [Q1–Q3], в связи с ненормальным распределением большинства исследуемых показателей (критерий Шапиро-Уилка). Для показателей с $p > 0,05$ распределение считалось близким к нормальному. Сравнение количественных показателей между тремя независимыми группами проводилось с использованием критерия Краскела–Уоллиса.

Результаты сравнительного анализа уровней провоспалительных цитокинов в исследуемых группах представлены в таблице 2. При оценке сывороточных уровней IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α выявлены статистически значимые различия между группами пациентов ($p < 0,001$). Наиболее высокие значения всех исследуемых цитокинов наблюдались у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы. Уровни IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α в группе папиллярного рака были значительно выше по сравнению как с группой аутоиммунного тиреоидита, так и с пациентами с узловым зобом. У пациентов с аутоиммунным тиреоидитом показатели провоспалительных цитокинов

также превышали значения группы узлового зоба, однако были ниже по сравнению с группой папиллярного рака щитовидной железы. Таким образом, для всех исследуемых цитокинов отмечался последовательный градиент изменений: ПРЩЖ > АИТ > узловой зоб. Полученные результаты свидетельствуют об активации системного иммунновоспалительного ответа при папиллярном раке щитовидной железы и подтверждают важную роль провоспалительных цитокинов в формировании опухолевого микроокружения. Повышение уровней цитокинов при аутоиммунном тиреоидите, вероятно, связано с хроническим аутоиммунным воспалением ткани щитовидной железы.

Таблица 2

Сравнительная характеристика уровней провоспалительных цитокинов у пациентов исследуемых групп

Показатель	ПРЩЖ Ме [Q1-Q3]	АИТ Ме [Q1-Q3]	Узловой зоб Ме [Q1-Q3]	P
IL-1 β пг/мл	48,50 [43,0-60,1]	26,1 [22,1-29,8]	14,5 [11,3-19,8]	<0.001
IL-6 пг/мл	67,0 [61,5-79,1]	32,3 [25,3-37,8]	13,8 [11,0-17,8]	<0.001
IL-8 пг/мл	51,9 [47,1-56,5]	24,2 [22,5-29,8]	14,2 [11,0-16,8]	<0.001
TNF- α пг/мл	23,0 [20,0-28,9]	13,0 [12,1-16,2]	7,0 [5,2-9,5]	<0.001

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Ме [Q1–Q3].

Для сравнения количественных показателей между исследуемыми группами использовали критерий Краскела–Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Апостериорный анализ выявил статистически значимые различия между группами ПРЩЖ и АИТ, а также между ПРЩЖ и узловым зобом по всем исследуемым цитокинам ($p < 0,001$). Наиболее высокие

уровни провоспалительных цитокинов наблюдались у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы.

Таблица 3

Корреляционные связи между уровнями провоспалительных цитокинов и тиреоидных аутоантител

Корреляционные показатели	r Spearman	P
IL-6 $\leftrightarrow$ АТ-ТПО	0,41	0,004
TNF- α $\leftrightarrow$ АТ-ТПО	0,46	0,002
IL-1 β $\leftrightarrow$ АТ-ТГ	0,38	0,011
IL-8 $\leftrightarrow$ АТ-ТГ	0,35	0,018

Примечание: r – коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

При проведении корреляционного анализа выявлены умеренные положительные взаимосвязи между уровнями провоспалительных цитокинов и тиреоидных аутоантител. Наиболее выраженные корреляции наблюдались между IL-6 и АТ-ТПО ($r = 0,41$; $p = 0,004$), а также между TNF- α и АТ-ТПО ($r = 0,46$; $p = 0,002$). Полученные данные могут свидетельствовать о взаимосвязи иммуновоспалительной активности и аутоиммунного поражения щитовидной железы.

ВЫВОДЫ

Таким образом, у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы, аутоиммунным тиреоидитом и узловым зобом выявлены статистически значимые различия уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α . Наиболее высокие значения исследуемых цитокинов определялись у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы, промежуточные – при аутоиммунном тиреоидите, а минимальные – у пациентов с узловым зобом, что отражает различную степень иммуновоспалительной активности при данных заболеваниях. Повышение уровней IL-6, IL-8 и TNF- α при папиллярном раке щитовидной железы может свидетельствовать об участии провоспалительных цитокинов в формировании опухолевого микроокружения и прогрессировании неопластического процесса. Выявленные положительные корреляционные связи между уровнями провоспалительных цитокинов и тиреоидных аутоантител подтверждают взаимосвязь иммуновоспалительных и аутоиммунных механизмов при патологии щитовидной железы. Полученные результаты подтверждают перспективность дальнейшего изуче-

ния цитокинового профиля как потенциального дополнительного маркера иммуновоспалительной активности при заболеваниях щитовидной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадирова, З. С. Влияние дефицита витамина D на развитие иммунопатологии аутоиммунного тиреоидита / З. С. Кадирова, З. Ю. Халимова // Новый день в медицине. – 2025. – № 11 (85). – С. 156–162.
2. Кадирова З.С., Халимова З.Ю., Мухамедова Ш.Т., Мустафаева М.Р. Иммунологический ландшафт папиллярного рака щитовидной железы (обзор литературы) // Новый день в медицине. 2025. № 7 (81). С. 34–40.
3. Beksac K. et al. International Journal of Biological Markers. – 2017. – Vol. 31, № 4. – P. 446–450.
4. Jankovic, B. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? / B. Jankovic, K. T. Le, J. M. Hershman // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – Vol. 98, No. 2. – P. 474–482.
5. Limaiem F., Rehman A. Papillary Thyroid Carcinoma // StatPearls Publishing. – 2024. – NBK536943.
6. Tang, Q. Association between Hashimoto thyroiditis and clinical outcomes of papillary thyroid carcinoma / Q. Tang [et al.] // PLOS One. – 2022. – Vol. 17, No. 6. – P. e0269995.
7. Xi C., Zhang G., Sun Z. et al. Interleukins in thyroid cancer: from basic researches to applications in clinical practice // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. 11. – Article 1124.