

ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА НА СОСТОЯНИЕ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Муратова Ш.Т., Назарова Ш.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, г. Ташкент

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Reproktiv yoshdagi ayollarda yod tanqisligi bilan bog'liq qalqonsimon bez faoliyati buzilishlarining sut bezlari yaxshi sifatli patologiyasi rivojlanish xavfi va klinik namoyon bo'lishiga ta'sirini baholash.

Materiallar va usullar. Yod tanqisligi fonida qalqonsimon bez kasalliklari aniqlangan 24–44 yoshdagi 27 nafar ayol tekshirildi: eutireozli ($n=5$) va gipotireozli ($n=2$) avtoimmun tireoidit, tireotoksikozli diffuz toksik bo'qoq ($n=8$), eutireozli ($n=6$) va gipotireozli ($n=7$) ko'p tugunli bo'qoq. TSH, erkin tiroksin va prolaktin darajalari aniqlandi, qalqonsimon bez va sut bezlarining ultratovush tekshiruvi o'tkazildi. TSH darajasi bilan mastopatiya mavjudligi o'rtasidagi bog'liqlik logistik regressiya usulida baholandi.

Natijalar. 15 (55,6%) bemorda fibroz-kistoz o'zgarishlar va diffuz mastopatiya aniqlandi; ularda TSHning o'rtacha darajasi $5,1 \pm 1,3$ mME/l, prolaktinning o'rtacha darajasi esa 402 ± 88 mME/l bo'ldi. TSH $> 4,0$ mME/l bo'lganda mastopatiya aniqlanish ehtimoli yuqori bo'ldi (OR=2,41; 95% IO: 1,02–5,71; $p=0,04$); TSHning oshishi sut bezlari to'qimasi zichligining ortishi bilan ham bog'liq bo'ldi ($p=0,03$). Yod tanqisligi korreksiya qilinib, qalqonsimon bez faoliyati me'yorlashtirilgach, 15 nafardan 9 nafar (60,0%) bemorda mastalgiya kamaydi, kistoz hosilalar o'lchami esa o'rtacha $3,8 \pm 1,1$ mm ga kichraydi ($p=0,02$).

Xulosa. Qalqonsimon bez disfunktsiyasi bilan sut bezlaridagi yaxshi sifatli o'zgarishlar o'rtasida bog'liqlik aniqlandi. Sut bezlarining yaxshi sifatli kasalliklari bo'lgan reprovktiv yoshdagi ayollarni kompleks tekshirishda tireoid statusni (TSH, erkin tiroksin) baholash maqsadga muvofiq.

Kalit so'zlar: qalqonsimon bez disfunktsiyasi, fibroz-kistoz mastopatiya, tireotrop gormon, prolaktin, reprovktiv yosh.

Доброкачественные заболевания молочных желез относятся к наиболее распространенным патологическим состояниям у женщин репродуктивного возраста. Клинически они могут проявляться масталгией, диффузными изменениями структуры ткани, формированием кистозных образований и участков фиброзной перестройки.

Развитие заболеваний молочных желез имеет многофакторный характер. Существенную роль

SUMMARY

Objective. To assess the impact of iodine deficiency-related thyroid dysfunction on the risk and clinical manifestations of benign breast disease in women of reproductive age.

Materials and methods. A total of 27 women aged 24–44 years with thyroid disorders associated with iodine deficiency were examined: autoimmune thyroiditis with euthyroidism ($n=5$) or hypothyroidism ($n=2$), diffuse toxic goiter with thyrotoxicosis ($n=8$), and multinodular goiter with euthyroidism ($n=6$) or hypothyroidism ($n=7$). Thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine and prolactin levels were measured, and ultrasound examination of the thyroid and breasts was performed. The association between TSH level and mastopathy was assessed by logistic regression.

Results. Fibrocystic changes and diffuse mastopathy were detected in 15 (55.6%) patients; their mean TSH level was 5.1 ± 1.3 mIU/L and mean prolactin level was 402 ± 88 mIU/L. A TSH level > 4.0 mIU/L was associated with higher odds of mastopathy (OR=2.41; 95% CI: 1.02–5.71; $p=0.04$) and with increased breast tissue density ($p=0.03$). After correction of iodine deficiency and normalization of thyroid function, mastalgia decreased in 9 of 15 (60.0%) patients, and cyst size decreased by a mean of 3.8 ± 1.1 mm ($p=0.02$).

Conclusions. An association between thyroid dysfunction and benign breast changes was identified. Assessment of thyroid status (TSH, free thyroxine) is advisable as part of a comprehensive examination of women of reproductive age with benign breast disease.

Keywords: thyroid dysfunction, fibrocystic mastopathy, iodine deficiency, thyroid-stimulating hormone, prolactin, reproductive age.

играют нарушения гормональной регуляции, включая изменения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Тиреоидные гормоны участвуют в регуляции метаболизма, клеточной дифференцировки и пролиферации тканей, поэтому изменения тиреоидного статуса могут сопровождаться функциональными и структурными изменениями гормонально-зависимых органов.

При гипотиреозе повышение тиреотропин-рилизинг-гормона может стимулировать секрецию пролактина. Изменение пролактинового статуса способно влиять на процессы пролиферации и структурной перестройки ткани молочной железы. В связи с этим изучение тиреоидного статуса представляет интерес у пациенток с доброкачественной патологией молочных желез.

Особое значение проблема приобретает в условиях йодного дефицита. Недостаточное поступление йода может способствовать формированию структурных изменений щитовидной железы и нарушению синтеза тиреоидных гормонов. Таким образом, йодный дефицит потенциально может выступать одним из факторов, связывающих заболевания щитовидной железы с изменениями молочных желез.

Несмотря на наличие данных о взаимосвязи тиреоидной функции и состояния молочных желез, характер этой зависимости остается недостаточно изученным, особенно у женщин репродуктивного возраста, проживающих в условиях йодного дефицита [1–5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние нарушений функции щитовидной железы, связанных с йодным дефицитом, на риск развития и клинические проявления доброкачественной патологии молочных желез у женщин репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 27 женщин в возрасте от 24 до 44 лет с заболеваниями щитовидной железы, выявленными на фоне йодного дефицита.

В зависимости от характера тиреоидной патологии пациентки распределились следующим образом: аутоиммунный тиреоидит с эутиреозом – 5 (18,5%), аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом – 2 (7,4%), диффузный токсический зоб с тиреотоксикозом – 8 (29,6%), многоузловой зоб с эутиреозом – 6 (22,2%), многоузловой зоб с гипотиреозом – 7 (25,9%).

Для оценки функционального состояния щитовидной железы определяли концентрацию ТТГ и свободного тироксина. Уровень пролактина исследовали для оценки гормональных факторов, потенциально связанных с патологией молочных желез.

Всем пациенткам выполняли ультразвуковое исследование щитовидной железы и молочных желез. При УЗИ молочных желез оценивали наличие фиброзно-кистозных изменений, диффузной мастопатии, кистозных образований и изменения плотности ткани.

Статистический анализ проводили с применением непараметрических методов. Для оценки связи между уровнем ТТГ и наличием мастопатии использовали логистическую регрессию с расчетом OR и 95% ДИ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди обследованных женщин наиболее часто выявлялся диффузный токсический зоб с тиреотоксикозом – 8 (29,6%) случаев. Многоузловой зоб с гипотиреозом диагностирован у 7 (25,9%) пациенток, многоузловой зоб с эутиреозом – у 6 (22,2%), аутоиммунный тиреоидит с эутиреозом – у 5 (18,5%), аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом – у 2 (7,4%).

Таблица 1

Распределение пациенток по заболеваниям щитовидной железы

Заболевание щитовидной железы	n	%
Аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз	5	18,5
Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз	2	7,4
Диффузный токсический зоб, тиреотоксикоз	8	29,6
Многоузловой зоб, эутиреоз	6	22,2
Многоузловой зоб, гипотиреоз	7	25,9
Всего	27	100,0

При ультразвуковом исследовании молочных желез фиброзно-кистозные изменения и диффузная мастопатия выявлены у 15 из 27 обследованных жен-

щин, что составило 55,6%. У 12 (44,4%) пациенток патологических изменений молочных желез по данным обследования не выявлено.

Таблица 2

Частота доброкачественных изменений молочных желез

Состояние молочных желез	n	%
Фиброзно-кистозные изменения / диффузная мастопатия	15	55,6
Отсутствие выявленной патологии	12	44,4
Всего	27	100,0

Среди 15 пациенток с выявленной патологией молочных желез аутоиммунный тиреоидит с эутиреозом наблюдался у 3 (20,0%), аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом – у 1 (6,7%), диффузный токсиче-

ский зоб с тиреотоксикозом – у 5 (33,3%), многоузловой зоб с эутиреозом – у 5 (33,3%), многоузловой зоб с гипотиреозом – у 1 (6,7%).

Средний уровень ТТГ у пациенток с фиброзно-кистозными изменениями и диффузной мастопатией составил $5,1 \pm 1,3$ мМЕ/л, а средний уровень пролактина – 402 ± 88 мМЕ/л.

При сравнительном анализе установлено, что повышение уровня ТТГ более 4,0 мМЕ/л ассоциировалось с большей вероятностью выявления мастопатии. Отношение шансов составило $OR=2,41$; 95% ДИ: 1,02–5,71; $p = 0,04$.

Таблица 3

Связь уровня ТТГ >4,0 мМЕ/л с наличием мастопатии

Фактор	OR	95% ДИ	p
ТТГ >4,0 мМЕ/л	2,41	1,02–5,71	0,04

Таким образом, при ТТГ >4,0 мМЕ/л шансы выявления мастопатии были примерно в 2,4 раза выше по сравнению с более низкими значениями ТТГ. Кроме того, повышение уровня ТТГ статистически значимо ассоциировалось с увеличением плотности ткани молочных желез ($p = 0,03$).

После коррекции йодного дефицита и нормализации тиреоидного статуса у 9 из 15 пациенток отмечалось уменьшение выраженности масталгии, что составило 60,0%. При ультразвуковом исследовании выявлено уменьшение размеров кистозных образований в среднем на $3,8 \pm 1,1$ мм ($p = 0,02$). Также отмечалась тенденция к регрессу структурных изменений молочных желез.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о возможной взаимосвязи между тиреоидным статусом и доброкачественной патологией молочных желез у женщин репродуктивного возраста. Более половины обследованных пациенток имели фиброзно-кистозные изменения или диффузную мастопатию.

Особого внимания заслуживает выявленная ассоциация между ТТГ >4,0 мМЕ/л и наличием мастопатии. $OR=2,41$ при 95% ДИ 1,02–5,71 и $p = 0,04$ указывает на статистически значимую связь между повышением ТТГ и вероятностью выявления доброкачественных изменений молочных желез.

Одним из возможных механизмов такой взаимосвязи может быть изменение нейроэндокринной регуляции. При гипотиреозе увеличение секреции тиротропин-рилизинг-гормона способно стимулировать продукцию пролактина. Изменения пролактинового статуса могут влиять на гормонально-зависимые ткани, включая молочную железу, и способствовать развитию функциональных и структурных изменений.

В настоящем исследовании средний уровень пролактина у пациенток с патологией молочных желез составлял 402 ± 88 мМЕ/л. Это позволяет предположить, что пролактин может принимать участие в выявленной взаимосвязи, однако для подтверждения данного механизма необходим анализ уровня пролактина в группах с различными значениями ТТГ и соответствующая статистическая оценка.

Йодный дефицит может рассматриваться как дополнительный фактор, способствующий нарушениям функции щитовидной железы. Коррекция йодного дефицита и нормализация тиреоидного статуса в нашем исследовании сопровождались положитель-

ной динамикой со стороны молочных желез: у 60,0% пациенток уменьшилась масталгия, а размеры кистозных образований снизились в среднем на $3,8 \pm 1,1$ мм.

Однако данные результаты следует интерпретировать с осторожностью. Исследование выполнено на небольшой выборке – 27 пациенток – и не включало отдельную здоровую контрольную группу. Поэтому выявленные взаимосвязи не позволяют утверждать наличие прямой причинно-следственной связи между тиреоидной дисфункцией и развитием мастопатии.

Полученные результаты требуют подтверждения в исследованиях с большей численностью участников, контрольной группой и более длительным периодом наблюдения. Перспективным направлением является также изучение взаимосвязи ТТГ, свободного тироксина и пролактина с ультразвуковыми характеристиками ткани молочных желез.

ВЫВОДЫ

1. Доброкачественные изменения молочных желез выявлены у 15 из 27 женщин репродуктивного возраста с заболеваниями щитовидной железы на фоне йодного дефицита, что составило 55,6%.

2. У пациенток с патологией молочных желез средний уровень ТТГ составил $5,1 \pm 1,3$ мМЕ/л, а уровень пролактина – 402 ± 88 мМЕ/л.

3. Уровень ТТГ >4,0 мМЕ/л был статистически значимо связан с большей вероятностью выявления мастопатии ($OR=2,41$; 95% ДИ: 1,02–5,71; $p=0,04$).

4. Повышение ТТГ также ассоциировалось с увеличением плотности ткани молочных желез ($p=0,03$).

5. После коррекции йодного дефицита и нормализации тиреоидного статуса у 60,0% пациенток отмечалось уменьшение масталгии, а размеры кистозных образований уменьшились в среднем на $3,8 \pm 1,1$ мм ($p = 0,02$).

6. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности оценки тиреоидного статуса, включая определение ТТГ и свободного тироксина, в рамках комплексного обследования женщин репродуктивного возраста с доброкачественными заболеваниями молочных желез.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chopra, S. Thyroid function and benign breast disease / S. Chopra // International Journal of Endocrine Oncology. – 2023. – Vol. 10, № 2. – P.

- 115–124. – DOI 10.2217/ije-2023-0014. Kitahara C.M. et al. Thyroid function and breast-related outcomes. 2023.
2. Prudhvini, P. A prospective observational study of hypothyroidism in benign breast disease in a tertiary care hospital / P. Prudhvini, Y. Chirimala, G. Kavitha, P. Meenakshi // International Journal of Academic Medicine and Pharmacy. – 2024. – Vol. 6, № 1. – P. 721–727. – DOI 10.47009/jamp.2024.6.1.142.
3. Tang et al. Association between thyroid dysfunction and breast tissue changes. 2024.
4. Zheng Y. et al. Thyroid status and proliferative changes in breast tissue. 2024.

УДК 616.441-002:577.21

ГОМОЦИСТЕИН И МИКРОРНК ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ: ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕТАБОЛИЗМА И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Муратова Ш.Т., Сулайманкулова Б.Э.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, г. Ташкент

XULOSA

Autoimmun tireoidit (AIT) – ko'p omilli organospetsifik autoimmun kasallik. Sharhning maqsadi AITda gomosistein (GMC) va mikroRNK (miRNA) ning roli hamda ularning ehtimoliy o'zaro ta'siri haqidagi ma'lumotlarni umumlashtirishdir. Eng ko'p takrorlanuvchi o'zgarishlar miR-146a, miR-142 va miR-301 uchun, funktsional ma'lumotlar esa miR-125a-5p, miR-326 va let-7e uchun olingan. GMC oshishi manifest gipotireoz bilan eng izchil bog'liq bo'lib, eutireoz tiklangach pasayadi. GMCning SAM/SAHga bog'liq metillanish bilan aloqasi bir uglerodli metabolizm va epigenetik regulatsiya o'rtasidagi bog'liqlikni asoslaydi, biroq «gipergomosisteinemiya – muayyan miRNA o'zgarishi – AIT» zanjiri hozircha isbotlanmagan.

Kalit so'zlar: autoimmun tireoidit, Hashimoto tireoiditi, gomosistein, mikroRNK, miRNA, epigenetika, metillanish, bir uglerodli metabolizm.

SUMMARY

Autoimmune thyroiditis (AIT) is a multifactorial organ-specific autoimmune disorder. This review summarizes evidence on homocysteine (Hcy) and microRNAs (miRNAs) in AIT and their potential interaction. The most consistent alterations involve miR-146a, miR-142, and miR-301; functional evidence is also available for miR-125a-5p, miR-326, and let-7e. Elevated Hcy is most consistently associated with overt hypothyroidism and decreases after restoration of euthyroidism. Its relationship with SAM/SAH-dependent methylation supports a link between one-carbon metabolism and epigenetic regulation; however, a direct sequence linking hyperhomocysteinemia, specific miRNA alterations, and AIT has not been established.

Keywords: autoimmune thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis, homocysteine, microRNA, miRNA, epigenetics, methylation, one-carbon metabolism.

Аутоиммунный тиреоидит остается одной из наиболее частых причин приобретенного первичного гипотиреоза. Заболевание связано с утратой иммунологической толерантности к антигенам щитовидной железы, лимфоцитарной инфильтрацией, продукцией АТ-ТПО и антител к тиреоглобулину, а при прогрессировании – повреждением тиреоцитов и снижением функционального резерва железы [1]. Современная модель патогенеза АИТ включает взаимодействие генетической предрасположенности, факторов внешней среды и эпигенетической регуляции.

К эпигенетическим механизмам относят метилирование ДНК, модификации гистонов и действие некодирующих РНК. МикроРНК – короткие некодирующие РНК, регулирующие стабильность и трансляцию мРНК; они участвуют в дифференцировке лимфоцитов, цитокиновом ответе и апоптозе. Систематический обзор 2024 г. выявил 33 дифферен-

циально экспрессируемые микроРНК при АИТ, наиболее воспроизводимые – miR-146a, miR-142 и miR-301 [12]. Другой значимый компонент – гомоцистеин (ГЦ), промежуточный продукт обмена метионина, уровень которого зависит от реметилирования и транссульфурации, обеспеченности фолатами, витаминами В12 и В6, функции почек и тиреоидного статуса [3]. Интерес к совместному рассмотрению ГЦ и микроРНК (miRNA) связан с метиониновым циклом: S-аденозилметионин (SAM) служит донором метильных групп, а S-аденозилгомоцистеин (SAH) – продуктом метилирования и предшественником ГЦ. Поэтому нарушения одноуглеродного обмена потенциально способны менять метилирующий потенциал клетки. Прямых исследований ГЦ и профиля miRNA при АИТ пока недостаточно, и предполагаемая связь остается рабочей гипотезой [8,10].