JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE OF KAZAKHSTAN

Озық Мақала / Оригинальная Статья / Original Article DOI: 10.23950/1812-2892-JCMK-00443

Influence of resveratrol on the structural and functional state of the thyroid gland in patients with autoimmune thyroiditis combined with stable ischemic heart disease

Natalia Chekalina[1]

[1] *Department of Internal Medicine, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine*

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received: 18-04-2017
Accepted: 25-05-2017
UDC:616.441-002 616.12-008-08/615.332

J Clin Med Kaz 2017; 1(43):48-55

Автор для корреспонденции: Чекалина Н.И., кафедра пропедевтики внутренней медицины с уходом за больными, общей практики (семейной медицины) ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Адрес: 36000 Украина, г. Полтава, ул. Шевченко, 23.
Тел.: +380532688390.
E-mail: chekalina.ni.med@mail.ru

Abstract

Objective: to study the influence of resveratrol on the structural and functional state of the thyroid gland by levels of thyroid hormones, antibodies and ultrasound data of the thyroid gland in patients with stable coronary heart disease (IHD) in combination with autoimmune thyroiditis (AIT).

Methods: 110 patients took part in the study: 60 patients with IHD: stable angina pectoris, FCII, 30 of whom had concomitant AIT, euthyroid, 20 patients with AIT and 30 healthy volunteers. On the background of standard therapy (β-blockers, statins, aspirin), patients with IHD and IHD in combination with AIT were assigned resveratrol at a dose of 100 mg per day for 2 months. Before and after the course of therapy, patients were diagnosed with free thyroxine (T4 free), thyroid stimulating hormone (TSH) and antibodies to thyroperoxidase (AT-TPO). To all participants were made ultrasound of the thyroid gland with pulse-wave dopplerography.

Results: In patients with IHD and AIT under the influence of resveratrol, the level in the blood of TSH decreased, T4 free increased, AT-TPO did not change significantly. The same dynamics of the studied indicators was found in patients with IHD. All patients with AIT had an increase in the values of the arterial thyroid blood flow. The use of resveratrol contributed to a decrease the velocity and index of blood flow resistance in the thyroid arteries, which may be associated with its anti-inflammatory, endothelioprotective, thyroprotective effects. There was no evidence of the effect of resveratrol on normal thyroid blood flow in patients with IHD.

Conclusion: In patients with IHD in combination with AIT, the use of resveratrol improves thyroid functional status and thyroid blood flow parameters, which makes the relevance to use of resveratrol in treatment of AIT and IHD in combination with AIT.

Keywords: resveratrol - autoimmune thyroiditis - ischemic heart disease -thyroid function - blood flow thyroid parameters.

ТҰРАҚТЫ ЖҮРЕКТІҢ ИШЕМИЯЛЫҚ АУРУЫ ҰШТАСТЫРА АУТОИММУНДЫ ТИРЕОИДИТ БАР НАУҚАСТАРДА ҚАЛҚАНША БЕЗІНІҢ ҚҰРЫЛЫМДЫҚ ЖӘНЕ ФУНКЦИОНАЛДЫҚ ЖАЙ-КҮЙІ ТУРАЛЫ РЕСВЕРАТРОЛ ӘСЕРІ

Чекалина Н.И.[1]

[1]Украин медициналық, стоматологиялық академиясы», ішкі аурулар пропедевтикасы және жалпы практика кафедрасы, Полтава, Украина

ТҰЖЫРЫМДАМА

Мақсаты: Қалқанша безінің гормондары, антиденелер және аутоиммунды тиреоидит (АИТ) бірге тұрақты жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) бар науқастарда қалқанша безінің УДЗ деректер деңгейлері бойынша қалқанша безінің құрылымдық және функционалдық жай-күйі туралы ресвератрол әсерін зерттеу.

Зерттеудің әдістері: 110 пациенттер зерттеуге қатысты: ЖИА ауыратын 60: тұрақты стенокардия, FCII, айт бір мезгілде АИТ, euthyroid, 20 науқас және 30 салауатты еріктілерді болды 30 олардың. стандартты терапия (β-блокаторларға, статины, аспирин) фонында, АИТ ұштастыра ЖИА және ЖИА ауыратын науқастарға 2 ай бойы тәулігіне 100 мг дозада ресвератрол берілді. Алдында және терапия курсынан кейін, науқастар тегін тироксина (Т4 тегін), қалқанша (AT-TPO) thyroperoxidase үшін гормонын (ТТГ) және антиденелер ынталандыру диагно-

зы қойылды. барлық қатысушыларға импульстік толқыны допплерографию бар қалқанша безінің УДЗ жүргізілді.

Нәтижелері: ресватрол әсерінен ЖИА мен Азиялық бар науқастарда, ТТГ қандағы деңгейінде-ККО айтарлықтай өзгерген жоқ, Т4 тегін өсті, төмендеді. зерттелген көрсеткіштердің сол динамикасы ЖИА бар науқастарда анықталды. АИТ Барлық науқастар артериялық қалқанша қан мәндері ұлғайту болды. ресватрол пайдалану төмендеуіне оның қабынуға қарсы, endothelioprotective, thyroprotective әсерлер байланысты болуы мүмкін қалқанша артерияның, қан ағыны қарсылық жылдамдығы мен индексі үлес қосты. ЖИА бар науқастарда қалыпты қалқанша қан қозғалысы туралы ресватрол әсерін ешқандай дәлел болды.

Қорытынды: АИТ ұштастыра отырып ЖИА бар науқастарда, ресватрол пайдалану өзектілігі АИТ ұштастыра айт пен ЖИА емдеу ресватрол пайдалануға береді қалқанша функционалдық жағдайы мен қалқанша қан параметрлерін, жақсартады.

Маңызды сөздер: ресватрол - аутоиммунды тиреоидит - жүректің ишемиялық ауруы - қалқанша без функциясының - қан қалқанша параметрлері.

ВЛИЯНИЕ РЕСВЕРАТРОЛА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ В СОЧЕТАНИИ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Чекалина Н.И.[1]

[1]Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», кафедра пропедевтики внутренней медицины с уходом за больными, общей практики, г. Полтава, Украина

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить влияние ресватрола на структурно-функциональное состояние щитовидной железы по уровням тиреоидных гормонов, антител и данным ультразвукового исследования щитовидной железы (ЩЖ) у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ).

Методы: В исследовании приняли участие 110 пациентов: 60 больных с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения стабильная, ФК II, 30 из которых имели сопутствующий АИТ, эутиреоидный вариант течения, 20 больных АИТ и 30 здоровых добровольцев. На фоне стандартной терапии стабильной ИБС (β-блокаторы, статины, аспирин), больным ИБС и ИБС в сочетании с АИТ назначили ресватрол в дозе 100 мг в сутки в течение 2 месяцев. До и после курса терапии больным определили уровни свободного тироксина (Т4 своб.), тиреотропного гормона (ТТГ) и антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО). Всем пациентам провели ультразвуковое исследование ЩЖ с определением скоростных показателей тиреоидного кровотока путём импульсной допплерографии.

Результаты: У больных стабильной ИБС в сочетании с АИТ под влиянием ресватрола уровень в крови ТТГ достоверно снизился, Т4 своб. — повысился, АТ к ТПО — достоверно не изменился. Такая же динамика исследуемых показателей выявлена и у больных ИБС. При этом значения оставались в пределах физиологической нормы.

У всех больных АИТ отмечалось повышение значений скоростных показателей артериального тиреоидного кровотока. Применение ресватрола способствовало снижению скорости и индекса резистентности кровотока в тиреоидных артериях, что может быть связано с противовоспалительным, эндотелиопротекторным, тиреопротекторным и рядом других его эффектов. Влияния ресватрола на нормальные показатели тиреоидного кровотока у больных ИБС без коморбидности не выявлено.

Выводы: у больных ИБС в сочетании с АИТ применение ресватрола улучшает функциональное состояние ЩЖ и показатели тиреоидного кровотока, что обосновывает целесообразность разработки терапевтических стратегий с использованием ресватрола при АИТ, а также в условиях коморбидности ИБС и АИТ.

Ключевые слова: ресватрол - аутоиммунный тиреоидит - ишемическая болезнь сердца - тиреоидная функция - показатели кровотока в тиреоидных артериях.

Введение

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) в последнее время занимают одно из ведущих мест в структуре эндокринных заболеваний во всем мире, в Украине этот показатель достигает 51%, 20-30% тиреоидной патологии приходится на аутоимунный тиреоидит (АИТ) [1, 2]. Хотя манифестные формы АИТ составляют лишь 1%, именно эта патология является причиной 70-80% случаев гипотиреоза [3]. Распространенность АИТ в мире составляет 0,3-1,2%, что в два раза превышает этот показатель относительно диабета I типа [4]. АИТ формируется путём сложных взаимодействий между экологическими и генетическими факторами, вклад которых в развитие заболевания составляет 20-30 % и 70-80 % соответственно [5].

На сегодня в мире отсутствует консенсус относительно лечения АИТ, основной целью терапевтического воздействия является коррекция функции ЩЖ и симптоматическая терапия [2, 6, 7]. Однако научный поиск в этом направлении активно продолжается.

Современными исследованиями установлено, что АИТ является Т-лимфоцит-зависимым процессом с активацией Т-хелперного ответа I типа (Th1). Учитывая, что ведущим патогенетическим механизмом АИТ, приводящим к апоптозу тиреоцитов с последующим развитием гипотиреоза, является хроническое системное воспаление (ХСВ), в настоящее время проводятся исследования по изучению влияния лекарственных средств с противовоспалительной активностью в условиях АИТ, среди которых высокий интерес привлекает ресватрол [8].

Ресватрол — 3,4,5-тригидрокси-транс-стильбен, фитоалексин, который в природных условиях продуцируется растениями при их инфицировании бактериями или грибами [9]. Ресватрол обладает противовоспалительными, антиоксидантными, иммуномодулирующими, ангиопротекторными свойствами, наряду с другими позитивными эффектами, что подтверждено в условиях различной патологии [9, 10, 11]. В ряде экспериментальных исследований ресватрол продемонстрировал тиреопротекторный эффект и безопасность в широком диапазоне доз [8, 12, 13].

Вышеизложенное обосновывает актуальность клинического изучения влияния ресватрола в условиях АИТ.

Наши предыдущие исследования показали наличие у ресватрола противовоспалительного и эндотелиопротекторного эффектов при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) в сочетании с АИТ [11, 14]. Как известно, ХСВ является важнейшим патогенетическим компонентом атерогенеза и, соответственно, ИБС. Частота коморбдных состояний по данным нозологиям и общность

указанных патогенетических звеньев обусловливает целесообразность поиска общих лечебных подходов. Данное исследование является продолжением изучения эффективности ресвератрола у больных стабильной ИБС в сочетании с АИТ.

Цель исследования - изучение влияния ресвератрола на структурно-функциональное состояние щитовидной железы (ЩЖ) по уровням тиреоидных гормонов, антител и данным ультразвукового исследования ЩЖ у больных стабильной ИБС в сочетании с АИТ.

Материалы и методы

Проведено проспективное открытое нерандомизированное клиническое исследование в параллельных группах, контролируемое, а также, с контролем исходного состояния. В исследовании приняли участие 60 пациентов (24 мужчины и 36 женщин в возрасте 56+7,6 лет) с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия напряжения, II функциональный класс, артериальная гипертензия I-II стадии, 30 из которых (23 женщины и 7 мужчин в возрасте 54+6,2 года) имели, также, диагноз АИТ, эутиреоидный вариант течения (группа исследования I), остальные больные ИБС составили группу исследования II. 20 больных с диагнозом АИТ вошли в группу сравнения и 30 здоровых добровольцев составили контрольную группу. Характеристика больных групп исследования представлена в таблице 1.

Накануне проведения обследования все участники собственноручно подписали информированное согласие на участие в исследовании, в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации 1975 года. Этические и морально-правовые аспекты проведения исследования были согласованы с комиссией по биоэтике Украинской медицинской стоматологической академии (протокол № 80 от 16.03.2010 г.).

Диагноз ИБС устанавливали в соответствии со стандартным протоколом Министерства здоровья Украины, базирующемся на директивах Европейского общества кардиологов 2013 года, диагноз АИТ устанавливали по стандартам Европейской тиреоидологической ассоциации 2013 года [6, 15]. Критериями включения в исследование были возраст мужчин и женщин 25-70 лет, эутиреоз, отсутствие дестабилизации течения ИБС в течение двух и более месяцев, информированное согласие пациента на участие в исследовании и его готовность к сотрудничеству. Критериями невключения были наличие артериальной гипертензии выше II стадии, сердечной недостаточности выше II стадии, врожденные и приобретенные пороки сердца, ревматические заболевания, анемия, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания, хронические заболевания печени и почек с недостаточностью функции, онкологические заболевания.

Все больные ИБС, а также ИБС в сочетании с АИТ, получали стандартную терапию — β-блокаторы (бисопролол 5-10 мг в сутки), статины (аторвастатин 10 мг в сутки), ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки, нитраты короткого действия (изосорбида динитрат в виде орального спрея) — по необходимости [15]. Больные АИТ в условиях эутиреоза, согласно рекомендациям, дополнительного лечения не получали [6].

Группам исследования I и II на фоне стандартной терапии ИБС был назначен ресвератрол в дозе 100 мг в сутки утром после еды per os в течение двух месяцев. До назначения ресвератрола и по окончании курса терапии больным проведены лабораторные и инструментальные исследования. Также, для верификации данных ультразвукового исследования (УЗИ) однократно обследованы пациенты группы сравнения и контрольной группы.

Для определения тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4 своб.) и антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) проводили забор крови утром натощак из локтевой вены, исследование осуществляли ex tempore, применяли иммуноферментный метод с использованием микрополоскового считывателя «Stat Fax 303 Plus» и наборов реагентов фирмы «Хема-Медика» (Россия) [16].

.Для определения ТТГ применяли метод твердофазного иммуноферментного «сандвич»-анализа с использованием мышиных и козьих моноклональных антител.

Т4 своб. определяли с помощью энзимного конъюгата, конкурентно связывающего антитела овцы, измерения оптической плотности окрашенного раствора и расчета концентрации Т4 своб. на основе калибровочной кривой.

АТ к ТПО определяли путем выявления в сыворотке крови антител (иммуноглобулинов G (IgG)), специфичных к адсорбированному на твердой фазе антигену, которые идентифицировали с помощью антиглобулинового конъюгата анти-IgG и оценивали по интенсивности окраски субстрат-хромогенной смеси [16].

УЗИ щитовидной железы проводили на ультразвуковом сканере «Fukuda UF 750-XT» (Япония) с помощью линейного мультичастотного датчика (6,0/7,5/9,0 МГц) с применением В-режима, режима цветового доплеровского картирования (CDI), импульсно-волнового допплеровского режима (PWD), а также дуплексного режима (CDI+PWD). УЗИ ЩЖ выполняли по стандартной методике [17]. В В-режиме измеряли линейные размеры долей ЩЖ с расчетом объема, оценивали ультразвуковые характеристики тканей ЩЖ. При CDI оценивали васкуляризацию паренхимы. В режиме CDI+PWD определяли пиковую (систолическую) скорость кровотока (ПСК) в нижних тиреоидных артериях (НТА) и, посредством определения диастолической скорости кровотока (ДСК), индекс резистентности (IR) (индекс Pourcelot) по формуле: IR = (ПСК - ДСК) / ПСК [17]. Согласно данным различных исследователей, скоростные показатели кровотока в нижних и верхних тиреоидных артериях существенно не отличаются, потому для измерения скоростей и производных показателей мы ограничились правой и левой НТА [18].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием лицензионной программы KyPlot (KyensLab Inc., версия 2.0 beta 15). Гипотезу о нормальности распределения проверяли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Принадлежность выборок к одной совокупности верифицировали с помощью рангового критерия Краскела — Уоллиса. Для сравнения данных обследования больных до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента, в условиях ненормального распределения — непараметрический парный критерий Уилкоксона, а также Стилл-тест для парных наблюдений. При сравнении данных между двумя независимыми группами при нормальном распределении использовали непарный t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферони,

при ненормальном распределении — критерий Стилл-Дваcс (непараметрический аналог Тьюки). Данные статистического анализа представляли в виде X + σ, где X — среднее значение, σ — среднее квадратическое отклонение. Также указывалась ошибка среднего значения — sX. При неправильном распределении и признаках прерывистого ряда, данные представлялись в виде Me (Q1 - Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — первый и третий квартили и sMe — погрешность медианы. Различия данных считали достоверными, если уровень значимости p составлял < 0,05.

Материалы и методы

Уровень ТТГ в крови больных ИБС в сочетании с АИТ был достоверно выше такового в группе ИБС (в 2,4 раза), однако, среднее значение этого показателя находилось в пределах физиологической нормы, что можно пояснить эутиреоидным вариантом течения АИТ (Таблица 1). Под влиянием ресвератрола произошло снижение уровня ТТГ в группе исследования II на 28,2% и в группе исследования I на 8,2%, но изменения не были достоверными (p>0,05) (Таблица 1).

Таблица 1 Клинико-демографическая характеристика больных

Клинико-демографическая характеристика больных Показатель	Больные стабильной ИБС		Больные стабильной ИБС и АИТ		Больные АИТ	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Мужчины	17	56,7	7	23,3	4	20
Женщины	13	43,3	23	76,7	16	80
Возраст	58+4,2	-	54+6,2	-		-
Длительность ИБС	9+5,2	-	7+3,2	-		-
Длительность АИТ	-	-	4+2,4	-		-
Курильщики	12	40	6	20	4	20
Длительность						
курения, годы	28+11,7	-	27+10,4	-	21+6,7	-
Наличие СН I стадии	23	76,7	17	56,7	-	-
Наличие АГ I стадии	20	66,7	14	46,7	-	-
Наличие АГ II стадии	3	10	2	6,7	-	-
Избыточная маса тела						
(ИМТ 25 – 29,9 кг/м2)	19	63,3	19	63,3	5	25
Ожирение (I степени - ИМТ 30 – 34,9 кг/м2)	3	10	2	1,7	-	-

Примечания: ИБС — ишемическая болезнь сердца; АИТ — аутоиммунный тиреоидит; АГ — артериальная гипертензия; СН — сердечная недостаточность; ИМТ — индекс массы тела.

Несмотря на то, что уровень Т4 своб. в крови больных ИБС в сочетании с АИТ соответствовал значению физиологической нормы, применение ресвератрола способствовало достоверному повышению значения этого показателя (на 30,7%) (Таблица 2).

Таблица 2 Уровни гормонов и антител у больных стабильной ИБС и ИБС в сочетании с АИТ под влиянием ресвератрола

Группа / Показатель	Статистический показатель	Группа исследования I (больные ИБС), n=30		Группа исследования II (больные ИБС и АИТ), n=30	
		до лечения	поле лечения	до лечения	поле лечения
ТТГ, ммоль/л	X	1,33	1,21	3,15*	2,26
	σ	+0,72	+0,49	+2,22	+1,16
	sx	0,21	0,14	0,67	0,35
	p	0,529		0,097	
Т4 своб., пмоль/л	X	15,77	17,18	14,75	19,28
	σ	+2,98	+4,07	+4,05	+3,19
	sx	0,86	1,77	1,22	0,92
	p	0,212		0,011	
АТ к ТПО, мМЕ/мл	Me	4,70	2,95	209,70*	323,0*
	sMe	+3,89	+3,50	+304,59	+274,65
	Q1- Q3	(2,25-8,60)	(1,70-5,05)	(82,7-540,9)	(123,3-526,9)
	p	0,097		0,549	

Примечания: ИБС — ишемическая болезнь сердца; АИТ — аутоиммунный тиреоидит; ТТГ — тиреотропный гормон; АТ к ТПО — антитела к тиреопероксидазе; Т4 своб. — свободный тироксин. * - достоверное различие между значениями показателей I и II групп исследования: p<0,05.

В группе ИБС под влиянием ресвератрола уровень Т4 своб. увеличился на 8,7%, достоверного отличия до и после лечения не выявлено (p>0,05) (Таблица 2). Учитывая, что при АИТ в результате апоптоза тиреоцитов функция ЩЖ прогрессивно снижается, повышение уровня Т4 своб. является позитивным эффектом ресвератрола и проявлением его тиреопротекторного действия.

У больных ИБС в сочетании с АИТ уровень АТ к ТПО был существенно выше, чем у больных ИБС, у которых он не превышал границы физиологической нормы (Таблица 2). Под влиянием ресвератрола уровень АТ к ТПО в группах исследования достоверно не изменился (p=0,549) (Таблица 2). Поскольку уровень АТ к ТПО является одним из непременных диагностических маркеров АИТ, однако не отражает степени прогрессирования заболевания и активности системного воспалительного процесса, отсутствие достоверного влияния ресвератрола на этот показатель не является значимым в оценке его эффективности [19].

У больных АИТ верифицировали характерные ультразвуковые признаки этого заболевания [17]. В В-режиме определялись утолщение перешейка, снижение эхогенности и диффузная неоднородность паренхимы за счет мелких нечётких гипоэхогенных участков, в некоторых случаях — сливного характера, выраженный стромальный компонент — множественные линейные, «точечные» включения в структуре железы, уплотнение капсулы. У больных АИТ обеих групп объём ЩЖ достоверно не отличался от такового у больных ИБС и здоровых лиц, применение ресвератрола не повлияло на этот показатель (p>0,05) (Таблица 3). В режиме CDI определялась умеренная диффузная гиперваскуляризация за счёт артериального компонента.

Таблица 3 Показатели ультразвукового исследования щитовидной железы стабильной ИБС и ИБС в сочетании с АИТ под влиянием ресвератрола

Группа / Показатель, X + σ	Группа здоровых лиц, n=30	Группа сравнения (АИТ), n=20	Группа I (ИБС) (ресвератрол) n=30		Группа II (ИБС+АИТ) (ресвератрол) n=30	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
V прав. доли ЩЖ, см3	4,95 +1,51	5,99 +1,58	5,42 +1,57	5,29 +1,49	5,29 +1,52	5,23 +1,39
p			0,405		0,393	
V лев. доли ЩЖ, см3	4,35 +1,00	5,19 +1,35	4,31 +1,02	4,34 +1,04	4,65 +1,94	4,76 +1,77
p			0,708		0,149	
ПСК в прав. НТА, м/с	0,17 +0,02	0,28* +0,03	0,17 +0,03	0,17 +0,03	0,27* +0,04	0,22*▫ +0,03
p			0,782		0,0000002	
ПСК в лев. НТА, м/с	0,15 +0,03	0,26* +0,03	0,17 +0,03	0,17 +0,03	0,25* +0,04	0,20*▫ +0,02
p			1,00		0,00004	
IR, правая НТА, усл. ед.	0,54 +0,04	0,66* +0,04	0,55 +0,05	0,53 +0,05	0,66* +0,04	0,58▫ +0,03
p			0,200		0,0000002	
IR, левая НТА, усл. ед.	0,53 +0,05	0,64* +0,04	0,54 +0,05	0,55 +0,05	0,63* +0,03	0,57▫ +0,03
p			0,808		0,000001	

Примечания: ИБС — ишемическая болезнь сердца; АИТ — аутоиммунный тиреоидит; НТА — нижняя тиреоидная артерия; ПСК — пиковая скорость кровотока; IR — индекс резистентности; * – достоверное отличие по сравнению с данными здоровых лиц (p<0,001); ▫ – достоверное отличие по сравнению с данными больных АИТ (p<0,001).

У всех больных АИТ при ультразвуковой допплерографии в режиме PWD было выявлено повышение скоростных показателей кровотока в тиреоидных артериях, чего не отмечалось у здорових лиц и у больных ИБС (Таблица 3; Рисунок 1).

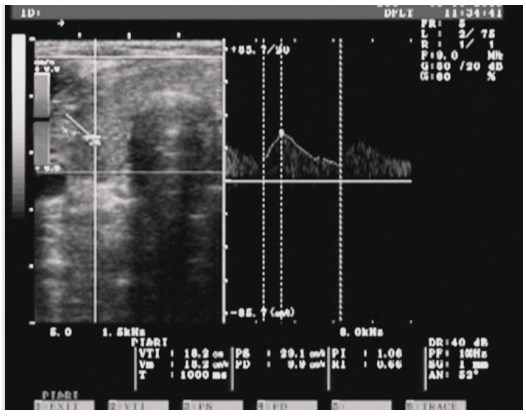

Рисунок 1- Кровоток в правой нижней тиреоидной артерии у больного ИБС в сочетании с АИТ до лечения ресвератролом. Режим CDI + PWD.

Под воздействием ресвератрола у больных группы исследования II ПСК снизилась в правой НТА на 18,5 %, в левой — на 20 %, отличия имели высокую достоверность (Таблица 3; Рисунок 2). Значение этих показателей после приема ресвератрола были достоверно ниже, чем у больных АИТ, которые лечения не получали (p<0,001) (Таблица 3). Значения IR обеих НТА после применения ресвератрола снизились и существенно не отличались от таковых в группе здоровых лиц (p<0,05) (Таблица 3; Рисунок 2).

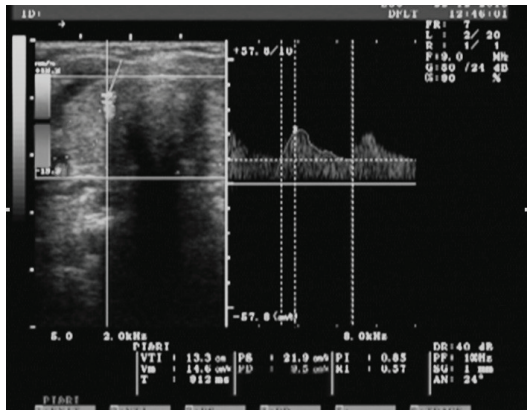

Рисунок 1- Кровоток в правой нижней тиреоидной артерии у больного ИБС в сочетании с АИТ после лечения ресвератролом. Режим CDI + PWD.

Скоростные показатели тиреоидного кровотока при отсутствии АИТ достоверной разницы значений между группами испытуемых не имели. Применение ресвератрола у больных стабильной ИБС не имело достоверного влияния на показатели кровотока, которые не были предварительно изменены (табл. 3).

Обсуждение

Анализ полученных результатов влияния ресвератрола на тиреоидный статус в условиях АИТ и неизмененной функции ЩЖ у больных ИБС демонстрирует его тиреопротекторные свойства. Наши выводы согласуются с данными других исследователей.

По данным Duntas L.H., ресвератрол способствует усилению поступления йода в ЩЖ, вызывает увеличение секреции ТТГ посредством активации сиртуина 1 (SIRT1) и сигнального пути с участием фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназы γ (PIP5Kγ), что положительно влияет на обмен веществ [8, 20]. В совокупности такие эффекты способствуют образованию тиреоидных гормонов.

По данным Giuliani C. и коллег, здоровые крысы, получавшие высокие дозы ресвератрола (25 мг/кг) внутрибрюшинно в течение 60 дней, имели более высокие значения ТТГ и бóльшие размеры щитовидной железы, по сравнению с контрольными крысами. Однако клинических признаков гипотиреоза обнаружено не было, и гормоны ЩЖ были в пределах нормы, что подтверждает результаты Duntas L.H. относительно механизма тиреопротекторного действия ресвератрола [21].

Ge J.F. и соавторы, которые исследовали влияние ресвератрола на способность пространственного обучения и запоминания на крысиной модели гипотиреоза с использованием водного лабиринта Морриса, установили, что применение ресвератрола в дозе 15 мг/кг в течение 16 дней привело к восстановлению мнестических процессов. Кроме того, произошло снижение экспрессии мРНК тиреолиберина в гипоталамусе, интегрального белка синаптотагмина (SYT-1) в гиппокампе и уменьшение уровня ТТГ в крови [12].

Результаты нашего исследования согласуются с таковыми, полученными Ge J.F. с соавторами относительно снижения уровня ТТГ, и в тоже время демонстрируют повышение тиреоидной функции по показателю Т4 своб. Противоречивые результаты влияния ресвератрола на уровень ТТГ, вероятно, связаны с отличиями его активности в условиях нормы и патологии.

Например, по данным Falchetti R. и коллег, ресвератрол блокирует активацию важнейшего фактора транскрипции, запускающего провоспалительные каскады в клетке — ядерного фактора каппа B (NF-kB), не влияя на базальную активность NF-kB, которая необходима для поддержания гомеостаза клеток [22]. Эти данные могут объяснять отсутствие влияния ресвератрола на сигнальную трансдукцию по NF-kB пути в отдельных исследованиях с участием здоровых лиц, но и определяют профиль его безопасности [23].

Cheserek M.J. и соавторы изучали кардиопротекторные эффекты ресвератрола при длительном ожирении, котрое воспроизводили в крысином эксперименте в течение 26 недель, оценивая его влияние на показатели свободо-радикального окисления и уровни тиреоидных гормонов. Ресвератрол способствовал уменьшению массы тела, снижению экспрессии тиреолиберина, ангиотензин-превращающего фермента и генов ангиотензина, увеличению общего антиоксидантного потенциала, повышению активности ферментов системы глутатиона и каталазы, повышению плазменных уровней трийодтиронина и снижению артериального давления. Авторы предполагают, что ресвератрол восстанавливает уровень гормонов ЩЖ и уменьшает оксидативный стресс за счёт уменьшения степени ожирения и снижения уровня сопутствующего ему ХСВ [24]. Wang B. с соавторами на мышиных моделях ожирения обнаружили, что ресвератрол предупреждал супрессию регуляторных Т-клеток, оксидативный стресс и воспаление [25].

Эти результаты являются веским обоснованием применения ресвератрола при ИБС в сочетании с АИТ, в патогенезе которых важную роль играют указанные процессы. Ранее полученные нами данные о противовоспалительной и иммуномодулирующей активности ресвератрола могут опосредовать его тиреопротекторные эффекты [14, 26].

У больных АИТ выявлены гиперваскуляризация паренхимы ЩЖ за счёт артериального компонента и повышение скоростных показателей кровотока в тиреоидных артериях (Таблица 3; Рисунок 1). На наш взгляд, это может быть следствием взаимодействия АТ к ТПО с эндотелиальным Fc-рецептором иммуноглобулина II типа (FcγRII), что приводит к развитию локального васкулита. Этот рецептор участвует в транспорте IgG через эпителий [27]. АТ к ТПО, образуемые, преимущественно, В-лимфоцитами, инфильтрирующими ЩЖ, представляют собой подклассы IgG, а соответственно, являются лигандами FcγRII [28]. При этом FcγRII экспрессируют и тироциты [27, 28]. Ряд ученых выдвигает предположение, что FcγRII тироцитов является ключевым звеном реализации патогенных эффектов АТ к ТПО в формировании АИТ [3, 28].

На активированных эндотелиоцитах значительно повышается экспрессия молекул CD32, представляющих собой FcγRII [27]. Контакт FcγRII эндотелия с С-реактивным белком, который также является его лигандом, реализует проатерогенные эффекты — активацию моноцитарно-эндотелиальной адгезии, повышение NF-kB-сигналинга с экспрессией провоспалительных молекул [27]. Наши предыдущие исследования продемонстрировали существенное повышение в кровотоке количества циркулирующих эндотелиальных микрочастиц с экспрессией CD32 у больных ИБС, при этом, у больных ИБС в сочетании с АИТ этот показатель был достоверно выше [14]. Возможно, АТ к ТПО влияют и на FcγRII эндотелия и других клеток, моделируя опосредуемые им процессы. Таким образом, FcγRII (CD32) является перспективной терапевтической мишенью, как при атеросклерозе, так и при АИТ.

У больных ИБС в сочетании с АИТ под воздействием ресвератрола скоростные показатели кровотока в тиреоидных артериях существенно снизились (Таблица 3; Рисунок 2). При этом у больных ИБС эти показатели находились на уровне здоровых лиц и не имели динамики при лечении ресвератролом.

Ранее нами выявлено, что ресвератрол способствовал уменьшению пула эндотелиальных микрочастиц, презентирующих CD32, и более существенно — у больных ИБС в сочетании с АИТ [14, 26]. Эти результаты являются подтверждением его эндотелиопротекторного, противовоспалительного действия, а также поясняют тиреопротекторный эффект ресвератрола, реализующегося путём снижения патогенного действия АТ к ТПО посредством подавления экспрессии FcγRII [28].

По данным Кайдашева И.П., ресвератрол активирует SIRT1, который усиливает транслокацию в ядро факторов транскрипции FOXO, участвующих в противовоспалительной сигнализации [20]. Ресвератрол блокирует NF-kB-сигналинг и снижает экспрессию генов воспаления [11, 22, 29]. Данные эффекты ресвератрола могут обусловливать нормализацию тиреоидного кровотока в настоящем исследовании [11, 14, 26].

Выводы

Таким образом, у больных ИБС в сочетании с АИТ применение ресвератрола в дозе 100 мг в сутки в течение двух месяцев способствовало нормализации функционального состояния щитовидной железы — повышению уровня Т4 своб. и снижению уровня ТТГ в крови. Ресвератрол может быть рекомендован в комплексной терапии тиреопатий, приводящих к развитию гипотиреоза, в частности, АИТ.

АИТ характеризуется повышением значений скоростных показателей артериального тиреоидного кровотока. Применение ресвератрола в указанном режиме приводило к снижению скорости и индекса резистентности кровотока в тиреоидных артериях, что может быть связано с противовоспалительным, эндотелиопротекторным, тиреопротекторным и рядом других эффектов ресвератрола.

Полученные нами результаты являются веским обоснованием целесообразности разработки терапевтических стратегий с использованием ресвератрола при АИТ, а также при коморбидности ИБС и АИТ.

Литература

1. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin.* 2011;99(1):39-51.
2. Bobyryova LY, Muravlyova OV, Gorodynska OY. Autoimmune Thyroiditis: Clinical Course Features and Principles of Differential Therapy. *International journal of endocrinology.* 2014;1(57):17-24.
3. Braverman LE, Cooper D. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. *Lippincott Williams & Wilkins;* 2012 Jul 12.
4. Staii A, Mirocha S, Todorova-Koteva K, Glinberg S, Jaume JC. Hashimoto thyroiditis is more frequent than expected when diagnosed by cytology which uncovers a pre-clinical state. *Thyroid research*. 2010;3(1):11.
5. Brent GA. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. Thyroid. 2010;20(7):755-761.
6. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *European thyroid journal.* 2013;2(4):215-28.
7. Tronko ND. Standards of diagnosis and treatment of endocrine diseases. Textbook» VADEMECUM info DOCTOR Endocrinologist». Kyiv: TOV» GIRA»» *Zdorovia Ukrainy.* 2005.
8. Duntas LH. Resveratrol and its impact on aging and thyroid function. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(10):788-92.
9. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. Nature reviews. *Drug discovery.* 2006;5(6):493.
10. Bhullar KS, Hubbard BP. Lifespan and healthspan extension by resveratrol. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease.* 2015;1852(6):1209-1218.
11. Chekalina NI. Anti-inflammatory effects of resveratrol in stable coronary artery disease and concomitant autoimmune thyroiditis. *S'rdechno-s' dovi Zabolyavaniya/Medical Review-Cardiovascular Diseases.* 2016;47(3):3-8.
12. Ge JF, Xu YY, Li N, Zhang Y, Qiu GL, Chu CH, Wang CY, Qin G, Chen FH. Resveratrol improved the spatial learning and memory in subclinical hypothyroidism rat induced by hemi-thyroid electrocauterization. *Endocrine journal.* 2015;62(10):927-938.
13. Tang PC, Ng YF, Ho S, Gyda M, Chan SW. Resveratrol and cardiovascular health–promising therapeutic or hopeless illusion?. *Pharmacological research.* 2014;90:88-115.
14. Chekalina N. Resveratrol reduces the inflammatory activation of endothelum in patients with coronary heart disease combined with autoimmune thyroiditis. *J Clin Med Kaz.* 2016;3(41):21-26. doi: 10.23950/1812-2892-2016-3-21-26
15. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal.* 2013;34(38):2949-3003.
16. Egorov AM, Osipov AP, Dzantiev BB, Gavrilova EM. Teoriya i praktika immunofermentnogo analiza (Theory and practice of enzyme immunoassay). *Moscow. Izdatel'stvo «Vysshaya shkola».* 1991; 288 pp.
17. Chaudhary V, Bano S. Thyroid ultrasound. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2013;17(2):219.
18. Caruso G, Attard M, Caronia A, Lagalla R. Color Doppler measurement of blood flow in the inferior thyroid artery in patients with autoimmune thyroid diseases. *European journal of radiology.* 2000;36(1):5-10.
19. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, Braverman LE. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002;87(7):3221-3226.
20. Kaidashev I.P. Sistema sirtuinov i vozmozhnosti regulirovaniya eyo sostoyaniya v klinicheskoy praktike (obzor literaturyi) (System of sirtuins and possibilities of regulation of its statein the clinical practice (literature review)). *Zhurnal NAMN Ukrai'ny.* 2012;18(4):418-429.
21. Giuliani C, Di Santo S, Hysi A, Iezzi M, Bucci I, Napolitano G. Anti-Thyroid Effect of Resveratrol. InHPT Axis Biology, Health Disparities, Non-neoplastic Thyroid Disorders, and Thyroid Immunology (posters) 2016 Apr (pp. SUN-261). Endocrine Society.
22. Falchetti R, Fuggetta MP, Lanzilli G, Tricarico M, Ravagnan G. Effects of resveratrol on human immune cell function. *Life sciences.* 2001;70(1):81-96.
23. Laupheimer MW, Perry M, Benton S, Malliaras P, Maffulli N. Resveratrol exerts no effect on inflammatory response and delayed onset muscle soreness after a marathon in male athletes.: A randomised, double-blind, placebo-controlled pilot feasibility study. *Translational medicine@ UniSa.* 2014;10:38-42

24. Cheserek MJ, Wu G, Li L, Li L, Karangwa E, Shi Y, Le G. Cardioprotective effects of lipoic acid, quercetin and resveratrol on oxidative stress related to thyroid hormone alterations in long-term obesity. *The Journal of nutritional biochemistry.* 2016;33:36-44.
25. Wang B, Sun J, Li X, Zhou Q, Bai J, Shi Y, Le G. Resveratrol prevents suppression of regulatory T-cell production, oxidative stress, and inflammation of mice prone or resistant to high-fat diet–induced obesity. *Nutrition research.* 2013;33(11):971-981.
26. Chekalina N.I. Korrelyatsionnyie svyazi mezhdu pokazatelyami sistemnogo vospaleniya, lipidnogo spektra krovi i tireoidnoy funktsii pri ishemicheskoy bolezni serdtsa v sochetanii s autoimmunnyim tireoiditom (Correlation between the indicators of systemic inflammation, lipid spectrum of blood and thyroid function in coronary heart disease in combination with autoimmune thyroiditis). *Vestnik VGMU.* 2016;15(5):7-17.
27. Tanigaki K, Sundgren N, Khera A, Vongpatanasin W, Mineo C, Shaul PW. Fcγ receptors and ligands and cardiovascular disease. *Circulation research.* 2015;116(2):368-384.
28. Mazziotti G, Sorvillo F, Naclerio C, Farzati A, Cioffi M, Perna R, Valentini G, Farzati B, Amato G, Carella C. Type-1 response in peripheral CD4+ and CD8+ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis. *European journal of endocrinology.* 2003;148(4):383-388.
29. Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF-κB, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. *The Journal of Immunology.* 2000;164(12):6509-6519.

How to cite this article: Chekalina N. Influence of resveratrol on the structural and functional state of the thyroid gland in patients with autoimmune thyroiditis combined with stable ischemic heart disease [in Russian].
J Clin Med Kaz 2017;1(43):48-55