

УДК 616.441-008.6:612.112.3

Влияние функциональных изменений щитовидной железы на фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов**Р.К. Шахбанов, Т.М. Дибиров, М.М. Бакуев, С.А. Абусуев, К.К. Магомедов**

ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Махачкала

Резюме

В работе изучены показатели фагоцитоза – фагоцитарный индекс (ФИ) и фагоцитарное число (ФЧ) нейтрофильных гранулоцитов (НГ) периферической крови больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ) и гипотиреозом разной степени тяжести. Установлено, что у больных ДТЗ показатели фагоцитоза снижены, а степень его выраженности находится в прямой зависимости от тяжести патологического процесса. При лечении тиреостатическими препаратами они имеют тенденцию к росту. Отмечено, что угнетение ФИ и ФЧ НГ связано с функциональным напряжением миелопероксидазной системы фагоцитов, ответственной за деградацию тиреоидных гормонов.

Ключевые слова: фагоцитоз, фагоцитарный индекс, мембранные изменения в клетках, миелопероксидаза, нейтрофильные гранулоциты.

Influence of functional changes of the thyroid gland on the phagocytic activity of neutrophils**R.K. Shakhbanov, T.M. Dibirov, M.M. Bakuev, S.A. Abusuev, K.K. Magomedov**

Dagestan State Medical Academy, Makhachkala

Summary

We studied phagocytosis indices - phagocytic index (FI) and phagocytic number (PN) of neutrophilic granulocytes (NG) in peripheral blood of patients with diffuse toxic goiter (Graves' disease) and hypothyroidism of varying severity. It is shown that in patients with Graves' disease phagocytosis indices decreased, the degree of severity is directly related to the severity of the pathological process. When treating thyrostatics they tend to grow. It has been suggested that the inhibition of PI and FF, NG is associated with functional voltage myeloperoxidase system of phagocytes, responsible for the degradation of thyroid hormones.

Key words: phagocytosis, phagocytic index, changes in membrane cells, myeloperoxidase, neutrophilic granulocytes.

Введение

Изучение функциональных взаимосвязей щитовидной железы (ЩЖ) и нейтрофильных гранулоцитов (НГ), ответственных за состояние неспецифической антимикробной резистентности организма, имеет важное научно-клиническое значение. Наличие связи между уровнем гормональной активности ЩЖ с состоянием антимикробных систем НГ крови очевидно, поскольку тиреоидные гормоны являются поставщиком кофактора (атомов иода) миелопероксидазной антимикробной системы НГ [1, 7]. Известно, что активация НГ для выполнения антимикробной защитной функции при наличии воспалительного процесса происходит еще в кровяном русле и выражается в резком увеличении поглощения клетками кислорода, что получило название «кислородный взрыв» [8]. Установлено, что при токсико-инфекционных заболеваниях фагоциты не способны к выработке активных форм кислорода, что резко снижает их бактерицидную способность [5, 9]. Вероятно, что в преобладающем большинстве случаев это связано с недостатком кофактора – атомов иода.

Целью настоящей работы является установление связи между основными показателями фагоцитарной активности НГ при функциональных нарушениях ЩЖ.

Материал и методы

Объектом исследования служили пациенты с заболеваниями щитовидной железы: диффузным токсическим зобом (ДТЗ) – 45 пациентов, гипотиреозом – 35 пациентов. Для сравнения (контроля) показатели фагоцитарной активности изучены у 20 практически здоровых доноров.

По степени тяжести тиреотоксикоза пациенты с ДТЗ распределились следующим образом: тиреотоксикоз легкой степени (I ст.) – 12 пациентов, средней степени тяжести (II ст.) – 20 пациентов и тяжелой степени (III ст.) – 13 больных. Пациентов с легкой степенью гипотиреоза было 23, средней степени тяжести – 10.

Для анализа бралась венозная кровь обследуемых. Фагоцитарную активность лейкоцитов определяли по И.Я. Антоновой (1950 г.). В каждой мазке подсчитывали 100 нейтрофилов независимо от наличия или отсутствия микробов. Вычисляли фагоцитарный индекс (ФИ) и фагоцитарное число (ФЧ) при времени инкубации в 30, 60 и 120 минут.

Исследовалась кровь до лечения и в процессе лечения к исходу первой, второй и третьей недели.

Статистическая обработка материала проводилась на программе Microsoft Excel-97. Средние значения представлены через стандартную ошибку

Для корреспонденции:

Шахбанов Руслан Казбекович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ.

Тел.: 89604195222

E-mail: dgma@list.ru

Статья поступила 7.10.2014 г., принята к печати 20.11.2014 г.

ку, для оценки достоверности различия использовался t-критерий Стьюдента и парный t-критерий.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования представлены в таблицах 1 и 2. Как видно из таблиц, на показатели фагоцитоза НГ крови больных ДТЗ влияет степень тяжести тиреотоксикоза. Так, ФЧ НГ у больных ДТЗ легкой степени тяжести ($T_3-6,7 \pm 1,5$; $T_4-27 \pm 3,5$ мм/л) достоверно не различалось с контрольным показателем и отсутствовала его достоверная динамика в процессе лечения. При средней степени тяжести ($T_3-9,2 \pm 1,5$, $T_4-31 \pm 3,3$ мм/л) болезни ФЧ НГ умеренно снижено по сравнению с контролем, однако достоверной динамики в про-

цессе лечения не отмечено. У больных с тяжелой степенью тиреотоксикоза ($T_3-14 \pm 3,3$, $T_4-42 \pm 5,1$ мм/л) снижение показателя ФЧ значительное ($p < 0,01$), а к концу 2-й недели лечения он имеет тенденцию к росту.

Аналогичная закономерность наблюдается и у показателя ФИ, характеризующего среднее количество поглощенных кокков одним фагоцитом. Однако степень снижения данного показателя по сравнению с предыдущим менее выраженная. В частности, снижение ФИ НГ достоверно лишь у больных средней и тяжелой степенью тиреотоксикоза ($p < 0,05$). Прием тиреостатических препаратов заметно улучшает данный показатель к концу 2-й недели лечения, особенно у больных со средней и тяжелой степенью тиреотоксикоза.

Таблица 1

Динамика изменения показателей фагоцитоза НГ у больных тиреотоксикозом в зависимости от длительности лечения ($M \pm m$)

Группа, время инкубации (мин)			ФЧ			ФИ		
			Исходное	1 неделя	2 неделя	Исходное	1 неделя	2 неделя
тиреотоксикоз	I степень	30'	71,6 $\pm$ 3,7	72,8 $\pm$ 3,7	71,5 $\pm$ 3,3	2,41 $\pm$ 0,12	2,39 $\pm$ 0,13	2,15 $\pm$ 0,13
		60'	72,3 $\pm$ 3,6	73,4 $\pm$ 3,5	73,1 $\pm$ 3,4	2,78 $\pm$ 0,14	2,71 $\pm$ 0,17	2,82 $\pm$ 0,18
		120'	74,2 $\pm$ 3,8	74,4 $\pm$ 3,9	74,6 $\pm$ 3,7	2,72 $\pm$ 0,13	2,70 $\pm$ 0,16	2,82 $\pm$ 0,17
	II степень	30'	62,8 $\pm$ 3,3*	62,7 $\pm$ 3,2	63,3 $\pm$ 3,3	2,01 $\pm$ 0,09*	2,22 $\pm$ 0,07*	2,31 $\pm$ 0,08
		60'	64,2 $\pm$ 2,9*	63,7 $\pm$ 3,2*	64,4 $\pm$ 3,6*	2,22 $\pm$ 0,11*	2,21 $\pm$ 0,05*	2,37 $\pm$ 0,09
		120'	66,1 $\pm$ 3,1*	66,6 $\pm$ 3,1*	66,8 $\pm$ 3,2	2,19 $\pm$ 0,12*	2,25 $\pm$ 0,09*	2,31 $\pm$ 0,08
	III степень	30'	51,1 $\pm$ 2,8**	50,9 $\pm$ 2,7**	53,3 $\pm$ 2,8**	1,71 $\pm$ 0,07*	1,77 $\pm$ 0,06*	1,98 $\pm$ 0,07
		60'	50,2 $\pm$ 2,7**	50,6 $\pm$ 2,8**	52,3 $\pm$ 2,4**	1,77 $\pm$ 0,08*	1,79 $\pm$ 0,07*	2,02 $\pm$ 0,09
		120'	52,1 $\pm$ 2,5**	53,3 $\pm$ 2,9**	53,9 $\pm$ 3,1**	1,73 $\pm$ 0,09*	1,79 $\pm$ 0,08*	2,13 $\pm$ 0,07
контроль		30'	71,8 $\pm$ 3,7			2,45 $\pm$ 0,13		
		60'	73,3 $\pm$ 3,6			2,88 $\pm$ 0,17		
		120'	79,2 $\pm$ 3,8			2,81 $\pm$ 0,16		

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем, ** – $p < 0,01$ в сравнении с контролем

Характер изменения ФЧ и ФИ НГ у больных с гипотиреозом ($T_3-1,6 \pm 0,3$, $T_4-7,7 \pm 1,3$ мм/л) существенно отличается (табл. 2). Так, количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, достоверно

меньше, чем в контроле, особенно при 30-минутной инкубации. При легкой степени гипотиреоза ФЧ в пределах $52 \pm 2,9$, а в случаях средней тяжести болезни показатель снижается до $37,7 \pm 2,6$ ($p < 0,01$).

Таблица 2

Динамика изменения фагоцитоза НГ у больных гипотиреозом в зависимости от длительности лечения ($M \pm m$)

Группа, время инкубации (мин)			ФЧ				ФИ			
			Исходное	1 неделя	2 неделя	3 неделя	Исходное	1 неделя	2 неделя	3 неделя
гипотиреоз	Легкая степень	30'	52,3 $\pm$ 2,9*	52,2 $\pm$ 2,7*	65,5 $\pm$ 3,2	67,3 $\pm$ 3,3	2,65 $\pm$ 1,14*	2,66 $\pm$ 1,13*	2,55 $\pm$ 1,11	2,51 $\pm$ 1,13
		60'	63,8 $\pm$ 3,1	62,9 $\pm$ 3,2	66,7 $\pm$ 3,1	68,4 $\pm$ 3,2	2,91 $\pm$ 1,21*	2,88 $\pm$ 1,18	2,76 $\pm$ 1,17	2,79 $\pm$ 1,16
		120'	67,1 $\pm$ 3,3	67,3 $\pm$ 3,2	69,2 $\pm$ 3,4	72,7 $\pm$ 3,5	2,90 $\pm$ 1,18	2,91 $\pm$ 1,19	2,89 $\pm$ 1,17	2,80 $\pm$ 1,16
	Средняя степень	30'	37,7 $\pm$ 2,6**	38,1 $\pm$ 2,5**	47,7 $\pm$ 2,7*	53,6 $\pm$ 2,7*	2,77 $\pm$ 1,15*	2,71 $\pm$ 1,14*	2,62 $\pm$ 1,12*	2,51 $\pm$ 1,13
		60'	42,3 $\pm$ 2,8**	40,3 $\pm$ 2,5**	51,5 $\pm$ 2,6*	57,3 $\pm$ 2,7	3,31 $\pm$ 1,17*	3,3 $\pm$ 1,16*	3,11 $\pm$ 1,15*	2,91 $\pm$ 1,17
		120'	49,8 $\pm$ 2,7*	52,2 $\pm$ 2,5*	54,3 $\pm$ 2,7*	59,6 $\pm$ 2,8	3,56 $\pm$ 1,17*	3,51 $\pm$ 1,16*	3,32 $\pm$ 1,18*	3,12 $\pm$ 1,17
Контроль		30'	71,8 $\pm$ 3,7				2,45 $\pm$ 0,13			
		60'	73,3 $\pm$ 3,6				2,88 $\pm$ 0,17			
		120'	79,2 $\pm$ 3,8				2,81 $\pm$ 0,16			

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем, ** – $p < 0,01$ в сравнении с контролем

В то же время число микробов, поглощенных одним фагоцитом, у исследованных больных превышает контрольные значения. Это особенно заметно при средней степени тяжести гипотиреоза при 60- и 120-минутной инкубации. Исследования ФЧ на различных этапах лечения показали, что

число НГ, участвующих в фагоцитозе, при этом увеличивается. Однако этот показатель во всех сроках исследования не достигает контрольных значений (рис. 1).

Для ФИ характерно снижение показателя в процессе лечения, что, по-видимому, связано с

увеличением числа НГ, участвующих в фагоцитозе (рис. 2).

Таким образом, исследование показывает, что показатели фагоцитоза (ФИ и ФЧ) НГ крови больных ДТЗ существенно снижены. Это следует объяснить, прежде всего, низким уровнем активности

миелопероксидазы (МПО) НГ [2, 3, 4], что в свою очередь, по-видимому, связано с большими затратами фермента на «утилизацию» тироксина [8], т.е. на поддержание уровня тиреоидных гормонов в крови в пределах нормы.

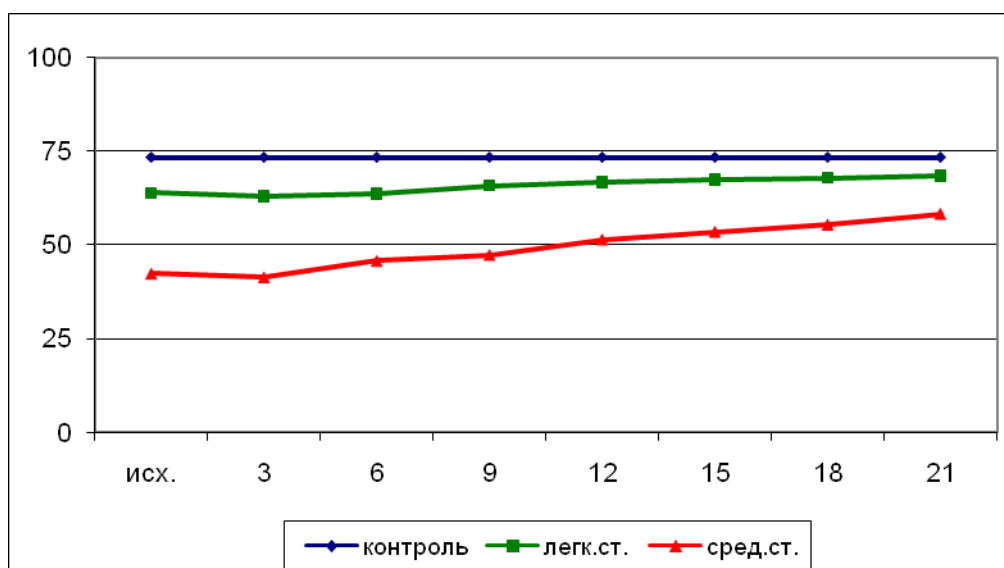


Рис.1. Динамика изменения показателей ФЧ НГ (при 60-минутной инкубации) у больных гипотиреозом разной степени тяжести в зависимости от продолжительности лечения (в днях)

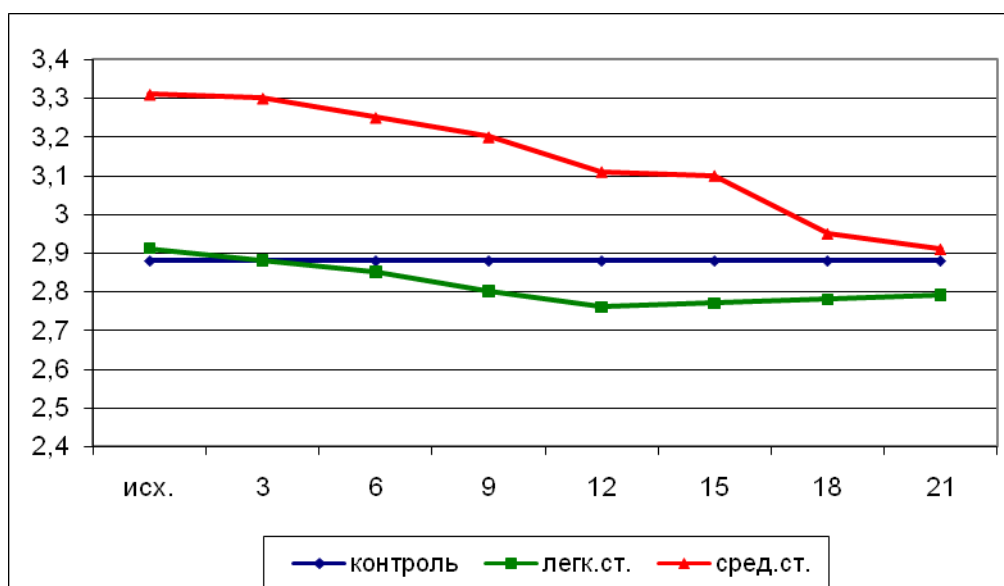


Рис.2. Динамика изменения показателей ФИ НГ (при 60-минутной инкубации) у больных гипотиреозом разной степени тяжести в зависимости от продолжительности лечения (в днях)

Из приведенных данных следует, что показатели фагоцитоза при пониженной продукции гормона более сложные. В этой группе больных отмечается существенное, почти двукратное снижение ФЧ НГ, что обусловлено увеличением количества поглощенных кокков на одну фагоцитирующую клетку. Это, на наш взгляд, объясняется тем, что нейтрофильные гранулоциты, вновь поступившие в циркулирующую кровь из костного мозга, еще не подверглись воздействию тиреоидных гормонов. Таким образом, при гипотиреозе, по-видимому, угнетена готовность НГ к возбуждению со стороны микробных тел.

Выводы

1. Показатели фагоцитоза (ФИ и ФЧ) НГ периферической крови больных ДТЗ снижены, что следует связать с функциональным напряжением миелопероксидазной системы фагоцитов, ответственной за деградацию тиреоидных гормонов.
2. Снижение показателей фагоцитоза НГ при гипотиреозе, по-видимому, имеет иной механизм – угнетена готовность фагоцитов к возбуждению со стороны микробных тел, вследствие мембранных изменений в клетках.

Литература

1. Голубев Н.А., Мерзляк Е.И. Функциональная активность нейтрофилов при патологии щитовидной железы у детей // Здравоохранение Казахстана. 1981. № 5. С. 36-38.
2. Исмаилова Э.Р., Байматов В.Н. Активность миелопероксидазы у животных при йодной недостаточности // Морфология. 2002. № 2-3. С. 59-60.
3. Подильчак М.Д., Макар Д.А., Огоновский В.К. Значение цитохимических исследований лейкоцитов периферической крови у больных диффузным токсическим зобом // Клиническая хирургия. 1998. № 12. С. 24-25.
4. Пигаревский В.Е. Клиническая морфология нейтрофильных гранулоцитов. 1998. С. 3-52.
5. Chen M., Zhao M.N., Zhang Y.K., Wang H.Y. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus recognize a novel 69 KDA target antigen of neutrophil granules // Nephrology (Cazlton). 2005. V. 10, N 5. P. 491-495.
6. Kasper B., Brandt E., Eznst M., Peterson F. Neutrophil adhesion to endothelial cells induced by platelet factor 4 requires sequential activation of Ras, Syk, and JNK MAP Kinases // Blood. 2006. V. 107, N 5. P. 1768-1775.
7. Klebanoff S. J. Gallin J.I. Oxygen metabolites from phagocytes. Inflammation. Basic principles and clinical correlates. New York: Raven Press, 1992. P. 554-588.
8. Klebanoff S.J. Myeloperoxidase // Proc. Assoc. Am. Physicians. 1999. V. 3, N 5. P. 383-389.
9. Dempsy E.W. Fluorescent and histochemical reactions in the rat thyroid gland at different states of physiological activity. Endocrinology, 1944. P. 34-27.
10. Mezosi E. Nongenomic effect of thyroid hormone on free-radical production in human polymorphonuclear leukocytes // J. Endocrinol. 2005. V. 185, N 1. P. 121-129.
3. Podil'chak M.D., Makar D.A., Ogonovskiy V.K., Znachenie tsitokhimicheskikh issledovaniy leykotsitov perifericheskoy krovi u bol'nykh diffuznym toksicheskim zobom // Klinicheskaya khirurgiya. 1998. № 12. S. 24-25.
4. Pigarevskiy V.E. Klinicheskaya morfologiya neytrofil'nykh granulotsitov [Meaning cytochemical studies of peripheral blood leukocytes in patients with diffuse toxic goiter]. 1998. S. 3-52.
5. Chen M., Zhao M.N., Zhang Y.K., Wang H.Y. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus recognize a novel 69 KDA target antigen of neutrophil granules // Nephrology (Cazlton). 2005. V. 10, N 5. P. 491-495.
6. Kasper B., Brandt E., Eznst M., Peterson F. Neutrophil adhesion to endothelial cells induced by platelet factor 4 requires sequential activation of Ras, Syk, and JNK MAP Kinases // Blood. 2006. V. 107, N 5. P. 1768-1775.
7. Klebanoff S. J. Oxygen metabolites from phagocytes. II Inflammation. Basic principles and clinical correlates I Eds.: J.I. Gallin et al. N.Y.; Raven Press, New York. 1992. P. 554-588.
8. Klebanoff S.J. Myeloperoxidase // Proc. Assoc. Am. Physicians. 1999. V. 3, N 5. P. 383-389.
9. Dempsy E.W. Fluorescent and histochemical reactions in the rat thyroid gland at different states of physiological activity // Endocrinology, 1944. P. 34-27.
10. Mezosi E. Nongenomic effect of thyroid hormone on free-radical production in human polymorphonuclear leukocytes // J. Endocrinol. 2005. V. 185, N 1. P. 121-129.

Сведения о соавторах:

Дибиров Тагир Муратович – аспирант кафедры гистологии ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ.
Тел.: 89886959007

Бакуев Максудин Маккидинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ.
Тел.: 8722601280

Абусев Сагадулла Абдулатипович – доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ экологической медицины ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ.
Тел.: 8722675970

Магомедов Камилль Курбанович – старший научный сотрудник НИИ экологической медицины ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ.
Тел.: 8 9382035824

References

1. Golubev N.A., Merzlyak E.I. Funktsional'naya aktivnost' neytrofilov pri patologii shchitovidnoy zhelezy u detey [The functional activity of neutrophils in the pathology of the thyroid gland in children] // Zdravookhranenie Kazakhstana. 1981. № 5. S. 36-38.
2. Ismailova E.R., Baymatov V.N. Aktivnost' imeloperoksidazy u zhivotnykh pri yodnoy nedostatochnosti [Myeloperoxidase activity in animals with iodine deficiency] // Morfologiya. 2002. № 2-3. S. 59-60.

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

21 апреля 2015 г., в 10 ч., в лекционном зале биокорпуса Дагестанской государственной медицинской академии состоится конференция на тему: «Дагестанский государственный медицинский институт в годы Великой Отечественной войны и вклад его выпускников в победу над фашизмом».

Приглашаются сотрудники ДГМА, аспиранты, клинические ординаторы и студенты.

Оргкомитет