

На правах рукописи

БАВРИНА АННА ПЕТРОВНА

**СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ БЕЛКОВ И ЛИПИДОВ В
КОЛЛОИДНЫХ УЗЛАХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА**

03.00.04 – биохимия

03.00.13 – физиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Нижний Новгород

2008

Работа выполнена в Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского и ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава»

Научные руководители:

Доктор биологических наук, профессор Конторщикова Клавдия Николаевна
Кандидат биологических наук, доцент Корягин Александр Сергеевич

Официальные оппоненты:

Доктор биологических наук, профессор Ерлыкина Елена Ивановна
Доктор биологических наук, профессор Моничев Александр Яковлевич

Ведущая организация:

Казанский государственный медицинский университет

Защита состоится «___»_____2008 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 212.166.15 при Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского (603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ННГУ

Автореферат разослан «___»_____2008 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доцент, к.б.н.

А.С. Корягин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Проблема диагностики различных функциональных состояний щитовидной железы заслуживает большого внимания клиницистов и экспериментаторов. Во всем мире заболевания щитовидной железы являются наиболее распространенной эндокринной патологией. Около 15 миллионов человек, проживающих на территории Российской Федерации, имеют явные или скрытые нарушения функции щитовидной железы. Ежегодно около 200 тысяч россиян заболевают гипер- или гипотиреозом. Из-за йодной недостаточности в пище в эндемичных районах распространенность зоба или активных узлов щитовидной железы достигает очень высоких цифр (Лабораторная..., 2002).

До сих пор не существует оптимального метода оценки функционального состояния щитовидной железы, все они имеют определенные недостатки. Отделить функционально неактивные узлы ткани щитовидной железы от функционально активных возможно только посредством радиоизотопного сканирования или сцинтиграфии, что требует специального оборудования и несет радиационную нагрузку. Недостатком метода является то, что феномен накопления радиоактивного препарата не всегда позволяет дифференцировать узловой зоб, кисты и опухоли щитовидной железы. В связи с этим выработка рациональных лабораторных стратегий является чрезвычайно важной для проведения дифференциальной диагностики различных состояний, выборе правильного диагноза и лечения.

В последнее время все чаще используются методики определения продуктов окисления липидов и белков, так как они являются универсальными для диагностики различных отклонений от нормы.

В литературе отсутствуют сведения о возможной роли свободнорадикальной модификации белков и перекисного окисления липидов

(ПОЛ) в биохимических механизмах становления и прогрессирования нарушений функционирования щитовидной железы, а также об использовании данного механизма в диагностике различных функциональных состояний органа, хотя такое направление исследований представляется интересным и важным.

Цель исследования

Целью работы явилась оценка свободнорадикального окисления липидов и белков в слюне и пунктате коллоидных узлов щитовидной железы у людей с нарушением ее функции.

Задачи

1. Определение уровня гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т₃, Т₄) и аутоантител к рецептору ТТГ и тиреопероксидазе в сыворотке крови людей с узловым коллоидным зобом.
2. Измерение уровня перекисного окисления липидов в пунктате коллоидных узлов щитовидной железы.
3. Анализ уровня окислительной модификации белков в пунктате коллоидных узлов щитовидной железы.
4. Исследование уровня перекисного окисления липидов в слюне пациентов с узловым коллоидным зобом.
5. Биохемилюминесцентная оценка антиоксидантной активности в слюне людей с узловым коллоидным зобом.

Положения, выносимые на защиту

1. Функционально активные («горячие») узлы щитовидной железы характеризуются большей интенсивностью свободнорадикального окисления белков и липидов.

2. В слюне людей с «горячими» узлами щитовидной железы процессы ПОЛ идут более интенсивно, чем у лиц с «холодными» узлами. У пациентов с «горячими» узлами наблюдается более высокая активность антиоксидантной системы, отмечаемая по показателям S , I_{\max} и $\text{tg } 2 \alpha$.

Научная новизна

В работе впервые проведено комплексное исследование свободнорадикального окисления жидкой части пунктата коллоидных узлов щитовидной железы людей, включающее определение первичных продуктов липопероксидации – диеновых и триеновых конъюгатов (ДК и ТК) и конечных продуктов – оснований Шиффа (ОШ), а также определение продуктов окислительной модификации белков (ОМБ) – альдегид- и кетон-производных нейтрального и основного характера.

Полученные данные сопоставлены с результатами морфологического исследования эвакуированной жидкости и уровнем гормонов щитовидной железы в сыворотке крови людей с узловым коллоидным зобом.

Впервые проведена оценка параметров перекисного окисления липидов (ПОЛ) слюны лиц с узловым коллоидным зобом, включающая содержание ДК, ТК и ОШ и параметры биохемилюминограммы.

Впервые установлена зависимость уровня свободнорадикального окисления (СРО) от функционального состояния щитовидной железы. Установлено, что у пациентов с «горячими» узлами в щитовидной железе процессы СРО протекают интенсивнее, чем у людей с «холодными» узлами в щитовидной железе.

Предполагается, что определение окислительной модификации белка по уровню карбонильных производных и перекисного окисления липидов можно эффективно использовать для дифференциальной диагностики «холодных» и «горячих» узлов щитовидной железы.

Научно-практическая значимость

Полученные результаты расширяют представления о механизмах становления и развития отклонений в функционировании щитовидной железы.

Предлагаемые методы позволяют более точно характеризовать функциональную активность щитовидной железы, а также могут стать важным прогностическим критерием развития узловых образований.

Методы определения окислительной модификации белков по уровню карбонильных производных и перекисного окисления липидов можно использовать для дифференциальной диагностики по выявлению «холодных» и «горячих» узлов щитовидной железы.

Уровень продуктов липопероксидации в слюне пациентов с «горячими» и «холодными» узлами щитовидной железы можно использовать в качестве дополнительных неинвазивных критериев для определения функционального состояния щитовидной железы.

Апробация работы

Основные положения работы были доложены на 4-й научно-практической конференции с международным участием «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека» (Смоленск, 2005), XII Нижегородской сессии молодых ученых (Нижний Новгород, 2007), Научно-практической конференции «Научное творчество молодежи – путь к обществу, основанному на знаниях» (Москва, 2007), где было присуждено 3 место.

По материалам диссертации опубликовано 9 работ. Подана заявка на получение патента РФ «Способ оценки функционального состояния щитовидной железы» №2006 139415/15 от 07.11.06 г.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа в объеме 117 листов состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка цитированной

литературы. Диссертация иллюстрирована 21 рисунком и 23 таблицами. Библиографический указатель включает 225 источников литературы (100 отечественных и 125 иностранных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования служили биологические жидкости людей с нарушениями функций щитовидной железы (пунктат коллоидных узлов, сыворотка крови и слюна), находящихся на лечении в тиреодологическом центре Нижегородского областного клинического диагностического центра. Общее число обследованных составило 182 человека. Все пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от результатов сцинтиграфии («горячий» или «холодный» узел) и диагноза после морфологического исследования (коллоидный узел» или «киста» щитовидной железы). Первую группу составили лица с «горячими» узлами, которые представляют собой функционально активные образования; вторую группу – люди с функционально неактивными «холодными» узлами, выключенными из метаболизма, в третью группу вошли пациенты с диагнозом «коллоидный узел», в четвертую – пациенты с диагнозом «киста» и в пятую – лица, у которых функциональная активность узлов не выявлялась.

Общее количество материала и его распределение по этапам исследования представлено в таблице 1.

Таблица 1

Общее количество материала и его распределение по этапам исследования

Этапы исследований	Виды анализов	Количество исследованных образцов
1. Исследование уровня ОМБ в пунктате коллоидных узлов	- определение степени окислительной модификации белков по уровню карбонильных производных;	148
	- определение общего белка биуретовым методом	148
2. Исследование уровня ПОЛ в пунктате коллоидных узлов	- определение содержания ДК, ТК и ОШ	151
3. Исследование уровня ПОЛ, интенсивности свободнорадикальных процессов и активности антиоксидантной системы в слюне	- определение содержания ДК, ТК и ОШ;	150
	- определение активности антиоксидантной системы биохемиллюминесцентным методом	76
4. Определение вида новообразований в щитовидной железе	- морфологическое исследование	182
5. Исследование гормонов щитовидной железы в сыворотке крови	- определение ТТГ;	130
	- определение свТ4;	90
	- определение оТ4;	15
	- определение свТ3;	30
	-определение оТ3;	21
	- определение АТТГ;	24
- определение АТПО	44	
Всего		1209

Морфологическое исследование пунктате узлов щитовидной железы осуществлялось врачами-цитологами НОКДЦ. Окрашивание препаратов проводилось по методу Романовского-Гимзы.

Гормоны щитовидной железы определяли иммуноферментным методом, основанным на высокой избирательности и специфичности иммунологических реакций «антиген-антитело».

Продукты ОМБ (альдегид- и кетондинитрофенилгидразоны нейтрального и основного характера) определяли по уровню карбонильных производных (Дубинина, 1995).

Уровень общего белка определяли биуретовым методом.

Количество ДК, ТК и ОШ измеряли в гептан-изопропанольных фракциях (Волчегорский и др., 1989).

Анализ свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной системы в слюне проводился биохемилюминесцентным методом (Кузьмина, Нелюбин, Щенникова, 1983).

Статистическая обработка результатов проводилась согласно С. Гланцу (1999). Достоверность показателей в группах оценивалась по критерию Стьюдента, связь между показателями оценивалась с помощью дискриминантного анализа (множественная линейная регрессия) и параметрического критерия Пирсона (Реброва, 2002). По результатам дискриминантного анализа построены математические модели определения функционального состояния щитовидной железы с помощью компьютерной программы Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

Первым этапом работы стало определение содержания алифатических альдегид- и кетон-динитрофенилгидразонов нейтрального характера в пунктате «горячих» и «холодных» узлов щитовидной железы, а также определение общего белка биуретовым методом в этих же пробах (таблица 2).

Таблица 2

Содержание алифатических альдегид- и кетон-динитрофенилгидразонов нейтрального характера в пунктате «горячих» и «холодных» узлов щитовидной железы

Длина волны	«горячие» узлы (ед.оп.пл/г белка)	«холодные» узлы (ед.оп.пл/г белка)
356 нм	10,13±0,6*	4,46±0,22
363 нм	10,6±0,64*	4,6±0,22
370 нм	9,6±0,6*	4,2±0,21

Примечание: * - статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Из представленных данных можно сделать вывод, что в «горячих» узлах процесс окислительной модификации белков имеет статистически значимо более выраженный характер, чем в «холодных» неактивных узлах.

Полученные результаты можно объяснить биохимическими процессами, протекающими в тиреоцитах. Известно, что для образования гормонов щитовидной железы требуется пероксид водорода, который является сильным окислителем и может приводить к усилению свободнорадикальных процессов. Йод, поступающий в тиреоцит, «активируется» путем окисления при участии тиреопероксидазы. Для этого требуется пероксид водорода, образующийся с участием НАДФН-оксидазной системы, подобной той, которая существует в лейкоцитах. Вторым ферментом, активирующимся с помощью пероксида водорода, является йодопероксидаза, или «сопрягающий фермент». Он катализирует соединение двух йодтирозиновых оснований с образованием йодтиронилового основания. Сопряжение двух дийодтиронинов (ДИТ) приводит к образованию T_4 , сопряжение монойодтирониона (МИТ) и ДИТ – к формированию T_3 -компонента в составе тиреоглобулина (Лабораторная..., 2002).

Следующей частью исследования было определение содержания алифатических альдегид- и кетон-динитрофенилгидразонов основного характера в пунктате «горячих» и «холодных» узлов щитовидной железы, результаты определения которых представлены в таблице 3.

Таблица 3

Содержание алифатических альдегид- и кетон- динитрофенилгидразонов основного характера в пунктате «горячих» и «холодных» узлов щитовидной железы

Длина волны	«горячие» узлы (ед.оп.пл/г белка)	«холодные» узлы (ед.оп.пл/г белка)
430 нм	2,37±0,23*	0,99±0,1
530нм	0,29±0,033	0,23±0,078

Примечание: * - статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Уровень алифатических альдегид-динитрофенилгидразонов основного характера в пунктате «холодных» и «горячих» узлов щитовидной железы имеет зависимость, схожую с содержанием производных нейтрального характера: в «холодных» узлах процесс образования алифатических кетон-динитрофенилгидразонов основного характера идет менее интенсивно, чем в «горячих», хотя для продуктов, определяющихся при длине волны 530 нм, различия были статистически не значимыми. Вероятно, это связано с небольшим количеством данных продуктов в пунктате узлов щитовидной железы.

Дискриминантный анализ различий групп с «горячими» и «холодными» узлами щитовидной железы по показателям ОМБ позволил создать модель отличия «горячего» и «холодного» узла щитовидной железы, имеющую вид системы уравнений:

«Горячий» узел = -7,48886+1,29589*ед.опт.пл/г.белка при 356нм+1,29795* ед.опт.пл/г.белка при 363нм-1,53411* ед.опт.пл/г.белка при 370нм+0,62984* ед.опт.пл/г.белка при 440нм+2,00566* ед.опт.пл/г.белка при 530нм

«Холодный» узел = -2,38903+1,16706* ед.опт.пл/г.белка при 356нм+0,24502* ед.опт.пл/г.белка при 363нм-0,85120* ед.опт.пл/г.белка при 370нм+1,98408* ед.опт.пл/г.белка при 430нм-2,38903* ед.опт.пл/г.белка при 530нм

При этом по данной системе уравнений можно определить наличие «холодного» узла в щитовидной железе с достаточно высокой точностью – 94,7%, наличие «горячего» узла – с меньшей точностью (74,3%). Точность отличия «холодного» узла от «горячего» составляет 84,4%. Из вышесказанного следует, что показатели ОМБ могут быть использованы для дифференциальной диагностики функционального состояния щитовидной железы, не используя сцинтиграфию.

Вторым этапом исследования стало определение продуктов липопероксидации в пунктате «горячих» и «холодных» узлов щитовидной железы. В результате получены достоверные различия в содержании первичных продуктов ПОЛ (ДК и ТК) и конечных (ОШ) в «горячих» и «холодных» узлах щитовидной железы. В группе больных с функционально активными коллоидными узлами уровни продуктов липопероксидации были достоверно выше, чем у больных с функционально неактивными узлами и изменялись следующим образом:

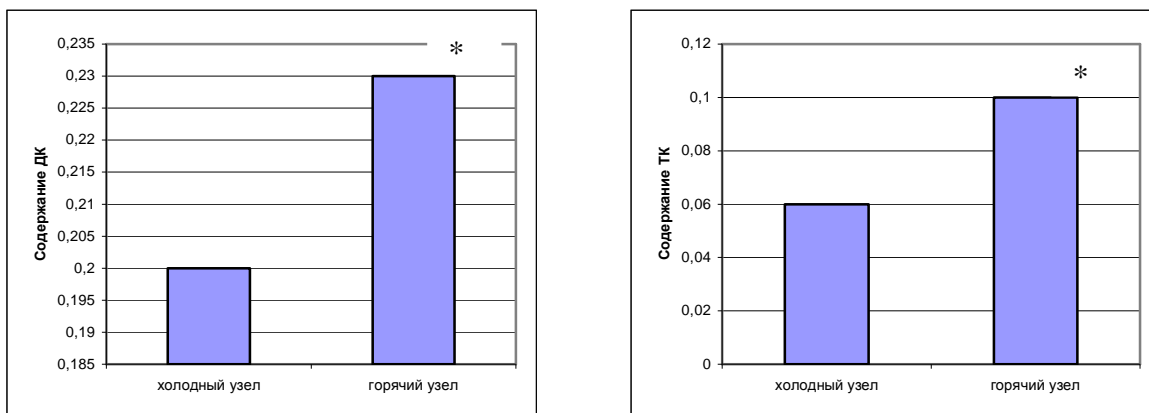


Рис. 1. Содержание ДК и ТК в пункате «холодных» и «горячих» узлов щитовидной железы ($p < 0,05$).

Уровень конечных продуктов ПОЛ (ОШ) также достоверно отличался по группам:

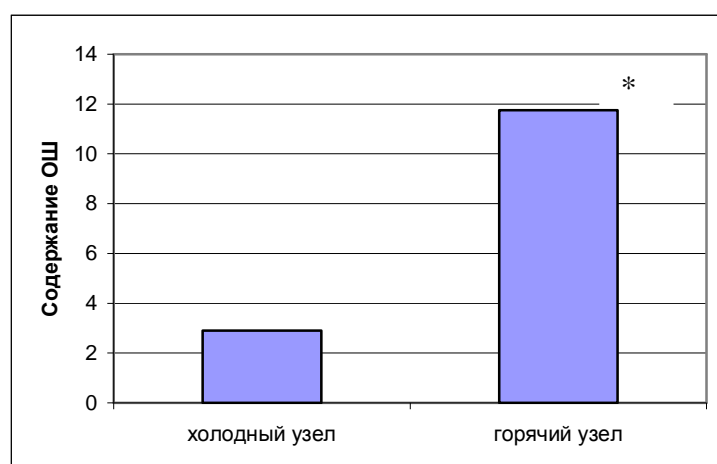


Рис. 2. Содержание ОШ в пункате «холодных» и «горячих» узлов щитовидной железы ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в «горячих» узлах щитовидной железы ПОЛ протекает более интенсивно, чем в «холодных». Особенно ярко эта динамика выражена для конечных продуктов ПОЛ – ОШ, содержание которых в «горячих» узлах в 4 раза выше, чем в «холодных». Полученные результаты можно объяснить биохимическими процессами, протекающими в тиреоцитах, где для активации ферментов требуется пероксид водорода, являющийся сильным окислителем липидов и белков.

Проведенный дискриминантный анализ различий групп с «горячими» и «холодными» узлами щитовидной железы по показателям ПОЛ позволил построить модель постановки диагноза «горячий» или «холодный» узел щитовидной железы по данным параметрам (ДК, ТК и ОШ):

$$\text{«Горячий» узел} = -30,3651 + 231,9597 * \text{ДК} - 0,9437 * \text{ТК} + 0,6177 * \text{ОШ}$$

$$\text{«Холодный» узел} = -22,2774 + 205,6964 * \text{ДК} - 0,3268 * \text{ТК} + 0,2690 * \text{ОШ}$$

По результатам дискриминантного анализа различий групп с «горячими» и «холодными» узлами щитовидной железы по показателям ПОЛ в пунктате, вероятность постановки верного диагноза «холодный» узел щитовидной железы составляет 89,7%, диагноза «горячий» узел щитовидной железы несколько ниже – 71,4%. Точность отделения «холодного» узла от «горячего» по данной системе уравнений составляет 80,2%. Таким образом, параметры ПОЛ могут быть использованы для дифференциальной диагностики функционального состояния щитовидной железы.

Определение перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы в слюне лиц с узловым коллоидным зобом проводилось с целью разработки неинвазивного метода определения функционального состояния щитовидной железы. На этом этапе получены статистически значимые различия в содержании продуктов липопероксидации в слюне людей с «горячими» и «холодными» узлами щитовидной железы. В группе пациентов с функционально активными коллоидными узлами уровни продуктов липопероксидации были достоверно выше, чем у людей с функционально неактивными узлами и изменялись следующим образом:

Таблица 4

Содержание продуктов ПОЛ в слюне пациентов с «горячими» и «холодными» узлами щитовидной железы

Продукт	«горячие» узлы (условные единицы)	«холодные» узлы (условные единицы)
ДК	0,25±0,0062*	0,204±0,0059
ТК	0,11±0,015*	0062±0,0072
ОШ	11,04±2,21*	1,56±0,18

Примечание: * - статистически значимые различия ($p < 0,05$)

При исследовании интенсивности свободнорадикальных процессов и активности антиоксидантной системы в слюне пациентов с «горячими» и «холодными» узлами щитовидной железы получены различия, представленные в таблице 5.

Таблица 5

Показатели хемиллюминограммы слюнылюдей с «горячими» и «холодными» узлами щитовидной железы

I_{\max} (mv)		S (mv)		$\text{tg } 2\alpha$	
«горячие» узлы	«холодные» узлы	«горячие» узлы	«холодные» узлы	«горячие» узлы	«холодные» узлы
0,89±0,08*	0,69±0,08	7,85±1,13*	6,20±0,63	-0,35±0,054	-0,27±0,068

Примечание: * - статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Анализируя полученные данные, можно отметить, что в слюне лиц с «горячими» узлами щитовидной железы процессы ПОЛ идут более интенсивно, чем у людей с «холодными» узлами. Кроме того, у пациентов с «горячими»

узлами наблюдается более высокая активность антиоксидантной системы, отмечаемая по показателям БХЛ – S, I_{\max} и $\text{tg } 2\alpha$.

Выявлена корреляция между содержанием продуктов липопероксидации (ДК, ТК и ОШ) в пунктате узлов щитовидной железы и слюне этих же пациентов (таблица 6).

Таблица 6

Показатели пунктата	Коэффициент корреляции	Показатели слюны
ДК	0,4721	ДК
ТК	0,5264	ТК
ОШ	0,4811	ОШ

Таким образом, статистически значимые различия в содержании продуктов липопероксидации в слюне пациентов с «горячими» и «холодными» узлами щитовидной железы позволяют использовать их в качестве дополнительных неинвазивных критериев для диагностики функционального состояния щитовидной железы.

Исходя из полученных результатов, нами были построены две модели постановки диагноза «горячий» или «холодный» узел щитовидной железы по параметрам ДК, ТК, ОШ и ДК, ТК, ОШ, I_{\max} , S, $\text{tg } 2\alpha$ в слюне:

$$\text{«Горячий» узел} = -22,2172 + 184,8544 * \text{ДК} - 32,5273 * \text{ТК} + 0,0226 * \text{ОШ}$$

$$\text{«Холодный» узел} = -16,4691 + 156,8287 * \text{ДК} - 32,4939 * \text{ТК} - 0,0290 * \text{ОШ}$$

Согласно данной модели, вероятность постановки диагноза «горячий» узел составляет 93,9%, а диагноза «холодный» узел – 50%. Точность отделения

«холодного» узла от «горячего» по данной системе уравнений составляет 82,2%.

Результаты исследований показали, что точность диагноза можно повысить, используя не только уровни продуктов липопероксидации (ДК, ТК и ОШ), но и показатели активности антиоксидантной системы – S , I_{\max} и $\text{tg } 2\alpha$ в одной модели, которая имеет вид следующей системы уравнений:

$$\text{«Горячий» узел} = -34,1501 + 227,8571 * \text{ДК} - 51,2883 * \text{ТК} + 0,0823 * \text{ОШ} - 2,0468 * I_{\max} + 64,6251 * S - 82,2143 * \text{tg } 2\alpha$$

$$\text{«Холодный» узел} = -23,5007 + 189,5486 * \text{ДК} - 45,9357 * \text{ТК} + 0,0187 * \text{ОШ} - 1,7217 * I_{\max} + 53,3939 * S - 68,3729 * \text{tg } 2\alpha$$

Из результатов дискриминантного анализа можно сделать вывод о том, что при использовании всех показателей ПОЛ и активности антиоксидантной системы в слюне (ДК, ТК, ОШ и ДК, ТК, ОШ, I_{\max} , S , $\text{tg } 2\alpha$) точность постановки диагноза «горячий» узел повышается с 93,9% до 95,6% и диагноза «холодный» узел – с 50% до 83,3%. Точность отличия «холодного» узла от «горячего» по данной системе уравнений увеличивается на 9,2% (с 82,2% до 91,4%).

Определение вида новообразований в щитовидной железе путем морфологического анализа позволило выявить людей с диагнозом «коллоидный узел» и «киста» щитовидной железы. Одновременно всем обследованным проводилось исследование свободнорадикального окисления липидов и белков в слюне и пунктате узлов щитовидной железы: у лиц с диагнозом «коллоидный узел» наблюдалась более высокая активность антиоксидантной системы, отмечаемая по показателям S , I_{\max} и $\text{tg } 2\alpha$, что способствует снижению содержания промежуточных (ДК, ТК) и конечных (ОШ) молекулярных продуктов перекисного окисления липидов в слюне. Достоверные различия

определялись в данных группах только при их разделении на подгруппы с «горячими» и «холодными» узлами.

При изучении уровней гормонов щитовидной железы (ТТГ, свТ₃, оТ₃, свТ₄, оТ₄) в сыворотке крови не было выявлено корреляции между содержанием гормонов щитовидной железы в сыворотке крови и принадлежностью новообразования к группе «горячих» или «холодных» узлов по результатам сцинтиграфии. Результаты исследования гормонов представлены в таблице 7.

Таблица 7

Содержание гормонов щитовидной железы в сыворотке крови больных с «холодными» и «горячими» узлами щитовидной железы

	«горячие» узлы	«холодные» узлы
ТТГ, мМЕ/л	1,0±0,46	1,78±0,216
оТ ₃ , нмоль/л	2,51±0,68	2,91±1,53
свТ ₃ , пмоль/л	3,024±0,536	2.65±0,254
оТ ₄ , нмоль/л	59,0±14,86	53,3±21.09
свТ ₄ , пмоль/л	13,74±1,42	11,17±1,35

Содержание свободных Т₃ и Т₄ и общего Т₄ в «горячих» узлах выше, чем в «холодных», но различия оказались статистически не значимыми, при исследовании ТТГ также не наблюдалось различий.

Полученные результаты могут быть связаны с разной рецепторной чувствительностью различных клеток к тиреоидным гормонам. Клеточные мембраны соматических и рецепторных клеток несут как минимум два типа и пять подтипов рецепторов к гормонам щитовидной железы (фоторецепторы сетчатки β₂, улитки β и α₁, печени β₁ и α₁, легких β₃, почек β₃, головного мозга β и α₁, кишечника α₁). Поэтому даже при гипертиреозе уровень тиреоидных гормонов может быть искусственно снижен.

Кроме того, уровень тиреоидных гормонов может быть искусственно завышен из-за наличия в сыворотке крови гетерофильных антител и «анти-животных» антител. Гетерофильные антитела – это группа плохо

охарактеризованных антител, которые могут взаимодействовать со множеством молекул, в том числе и с множеством различных иммуноглобулинов животных; они обладают полиспецифичностью. Эти слабые по силе антитела присутствуют практически у всех людей. Естественные ревматоидные факторы являются хорошо известными гетерофильными антителами. «Анти-животные» антитела человека – это моноспецифичные антитела с высокой аффинностью против специфических иммуноглобулинов животных, которые в норме присутствуют примерно у 15% нормальной популяции. Гетерофильные антитела могут появляться в результате иммунной реакции на любую чужеродную молекулу, попавшую в организм. Часто причиной их возникновения являются ревматоидные или аутоиммунные заболевания. «Анти-животные» антитела человека появляются в результате иммунной реакции при контактах с белками животных: при вакцинации и переливании крови, при введении моноклональных антител в диагностических и терапевтических целях больным раком, при содержании животных.

Статистически значимые различия были получены только при определении содержания аутоантител к рецептору ТТГ (АТТГ) в сыворотке крови пациентов с «горячими» и «холодными» узлами щитовидной железы. Содержание аутоантител к тиреопероксидазе (АТПО) имело также явные отличия по группам (у людей с «холодными» узлами щитовидной железы содержание АТПО в 1,5 раза выше, чем у людей с «горячими» узлами).

Таблица 8

Содержание АТТГ и АТПО в сыворотке крови людей с «холодными» и «горячими» узлами щитовидной железы

	«горячие» узлы	«холодные» узлы
АТТГ, %	48,59±8,36*	15,09±5,17
АТПО, %	13,31±2,7	20,88±5,91

Примечание: * - статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Таким образом, по результатам нашего исследования, для определения функционального состояния щитовидной железы, в первую очередь, необходимы тесты на АТТГ и АТПО, а не на ТТГ, свТ₃, оТ₃, свТ₄, оТ₄, либо исследование гормонов и антител в комплексе. Исходя из полученных данных, в диагностике заболеваний щитовидной железы требуется повышение точности оценки ее функционального состояния.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о целесообразности использования определения продуктов окисления липидов и белков в пунктате узлов щитовидной железы и слюне, а также целесообразности комплексного подхода в оценке функционального состояния данного органа.

ВЫВОДЫ

1. В «горячих» узлах щитовидной железы процессы окислительной модификации белков идут более интенсивно, чем в «холодных».
2. В «холодных» узлах щитовидной железы перекисное окисление липидов менее выражено, чем в «горячих» или функционально активных узлах, что особенно выражено для конечных продуктов – оснований Шиффа.
3. В слюне людей с «горячими» узлами щитовидной железы процессы ПОЛ идут более интенсивно, чем у людей с «холодными» узлами. У пациентов с «горячими» узлами наблюдается более высокая активность антиоксидантной системы, отмечаемая по показателям биохемилюминесценции (S , I_{\max} и $\text{tg } 2 \alpha$).
4. Уровень продуктов липопероксидации в слюне пациентов с «горячими» и «холодными» узлами щитовидной железы можно использовать в качестве дополнительных неинвазивных критериев для определения функционального состояния щитовидной железы.

5. Определение окислительной модификации белков и перекисного окисления липидов в пунктате узлов щитовидной железы можно использовать для дифференциальной диагностики по выявлению «холодных» и «горячих» узлов щитовидной железы.
6. Создана математическая модель, позволяющая определить функциональное состояние щитовидной железы с высокой степенью точности.
7. Для диагностики функционального состояния щитовидной железы, в первую очередь, необходимы тесты на аутоантитела к рецептору ТТГ и тиреопероксидазе, а не на тиреотропный гормон, свободный Т₃ и общий Т₃, свободный Т₄ и общий Т₄, либо исследование гормонов и антител в комплексе.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Алясова, А.В. Возможности озонотерапии больных раком молочной железы в послеоперационном периоде / А.В. Алясова, К.Н. Конторщикова, Е.О. Селезнева, **А.П. Баврина** // Вестник физиотерапии и курортологии.-2006.-№5.-С.47-48.
2. **Баврина, А.П.** Оценка функционального состояния щитовидной железы с помощью определения уровня свободнорадикального окисления / А.П. Баврина // Матер. научно-практич. конф. «Научно-техническое творчество молодежи – путь к обществу, основанному на знаниях». Москва, 2007.-С.259-260.
3. **Баврина, А.П.** Оценка функционального состояния щитовидной железы по уровню свободнорадикального окисления / А.П. Баврина, А.С. Корягин, К.Н. Конторщикова // матер. XII Нижегородской сессии молодых ученых, естественно-научные дисциплины. Н.Новгород, 2007.- С.7-8.

4. Биткина, О.А. К вопросу о клинико-лабораторной оценке эффективности озонотерапии при лечении розацеа / О.А. Биткина, Н.К. Никулин, Л.И. Филиппова, К.Н. Конторщикова, **А.П. Баврина** // Казанский медицинский журнал.-2007.-№4.-С.245.
5. Конторщикова, К.Н. Окислительная модификация белков при различных функциональных состояниях щитовидной железы / К.Н. Конторщикова, П.С. Зубеев, М.А. Жуков, **А.П. Баврина** // Нижегородский медицинский журнал. Здравоохранения ПФО.-2006.-№2.-С. 203-205.
6. Конторщикова, К.Н. Перекисное окисление жидкой части пунктационного биоптата у больных с коллоидными узлами щитовидной железы / К.Н. Конторщикова, П.С. Зубеев, М.А. Жуков, **А.П. Баврина** // Матер. 4-й научно-практич. конф. с международ. участием «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека». Смоленск, 2005.-С.213-215.
7. Окрут, И.Е. Параметры окислительного стресса в оценке степени тяжести больных с перетонитом / И.Е. Окрут, К.Н. Конторщикова, **А.П. Баврина** // Клиническая лабораторная диагностика.-2005.-№10.-С.51.
8. Окрут, И.Е. Озонотерапия в коррекции окислительного стресса у больных перетонитом / К.Н. Конторщикова, Ю.Р. Ефременко, **А.П. Баврина** // Нижегородский медицинский журнал. 2005. Приложение к НМЖ. Озонотерапия.-С. 147-148.
9. Kontorschikova, S. Ozone Korrection of Metabolism Misbalance Induced by Endogen Intoxication in Patients with Burning Injury / S. Peretyagin, I. Okrut, **A. Bavrina**, J. Efremenko, O. Kostina // 17 th world congress «Ozone & Related Oxidants Innovative & Current Technologies». Strasbourg, France, 2005.-P.44-45.