УДК 612.441

Особенности действия тироксина на иммунную систему

Ченчак В.А.

ФГБОУ ВО «ПГМУ им. Академика Е.А. Вагнера» Минздрава России
(614000, Пермь, ул. Петропавловская, 26) e-mail: v.chenchak@mail.ru

Щитовидная железа в процессе своего функционирования вырабатывает различные гормоны. Тироксин – один из самых важных ее гормонов, который влияет на огромное количество процессов жизнедеятельности организма. Тиреоидные гормоны, участвуя в самых разнообразных физиологических и клеточных процессах, включая рост, развитие и обмен веществ в целом. Основные эффекты тиреоидных гормонов реализуются на уровне генома, хотя тироксин действует и вне его – на плазматическую мембрану клетки, цитоплазму, митохондрии и т.д. Этот гормон оказывает более длительное действие чем многие другие гормоны поэтому поддержание его постоянного уровня имеет жизненно важное значение для организма. В данной статье представлен обзор литературных данных о влиянии тироксина на адаптивный и врожденный иммунитет, на антигеногенез, а также на реакцию гиперчувствительности замедленного типа.

Ключевые слова: иммунная система, действие тироксина, антигеногенез, врожденный иммунитет, приобретенный иммунитет, приобретенный иммунитет, реакция гиперчувствительности.

Features of the action of thyroxine on the immune system

Chenchak V.A.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (614000, Perm, ul. Petropavlovskaya, 26), e-mail: v.chenchak@mail.ru

The thyroid gland produces many different hormones. Thyroxine is one of the most important hormones of the thyroid gland. In addition, thyroxine takes part in many life functions. Thyroid hormones controls physiological processes in the cell. For example, growth, metabolism and so on. The main effects of thyroid hormones are realized at the genome level, although thyroxine acts outside of it - on the plasma membrane of the cell, cytoplasm, mitochondria, etc. This hormone has a longer lasting effect than many other hormones so maintaining its constant level is vital to the body. In this article, you can get acquainted with the effect of thyroxine on adaptive and innate immunity, on antigenesis, and on delayed-type hypersensitivity reaction.

Keywords: immune system, antigenesis, thyroxine action, hypersensitivity reaction, innate immunity, acquired immunity.

Известно, что иммунная система человека находится под контролем нейроэндокринной регуляции, среди элементов которой одно из ведущих мест занимают гормоны щитовидной железы.

В экспериментах *in vivo* и *in vitro* установлено, что трийодтиронин и тироксин Т4 способны изменять реакции как адаптивного, так и врожденного иммунитета. Показано их стимулирующее действие на антигеногенез и реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).

Установлено непосредственное участие Т4 в контроле процессов антигеннезависимого и антигензависимого этапов созревания иммунокомпетентных клеток при гуморальном иммунном ответе и определена зависимость данных эффектов от дозы гормона.

В немногочисленных работах, посвященных анализу влияния тиреоидных гормонов на функции фагоцитирующих клеток, выявлена не только стимуляция поглотительной активности интактных лейкоцитов периферической крови и перитонеальных макрофагов, но

и ее угнетение для этих клеток. Комплексный анализ эффектов экзогенного Т4 на уровне одного и того же организма с одновременной регистрацией реакций врожденного и адаптивного иммунитета не проводился.

Цель работы - изучение влияния экзогенного тироксина на гуморальный и клеточноопосредованный иммунный ответ при различных вариантах иммунизации, с одновременной оценкой поглотительной активности клеток крови и перитонеальных макрофагов.

1. Молекулярные аспекты внутриклеточного действия трийодтиронина и тироксина

Щитовидная железа секретирует несколько форм тиреоидных гормонов - Т4, трийодтиронин Т3 и обратный трийодтиронин (рТ3). Из общего пула Т4, секретируемого щитовидной железой, от 30 до 40% превращается путем монодейодирования в Т3, а 40% - в рТ3, что составляет 80% тканевой популяции первого и 95% популяции второго[2]. Попав в кровь, Т3 и Т4 разносятся по организму в основном в связанном с белками плазмы виде. Т4 обладает высоким сродством к глобулину (тироксин или тиронинсвязывающий глобулин, ТСГ). Т4 связывается и с преальбумином (тироксинсвязывающий преальбумин (ТСПА) или транстиретин) и в небольших количествах с альбуминовой фракцией плазмы. Из общего количества Т4 в крови 75% связано с ТСГ, 15-20% - с ТСПА и менее 0,05% остаются в свободном состоянии. Связанные и свободные формы гормонов находятся в динамическом равновесии. Любое снижение концентрации свободного гормона в крови ведет к уменьшению связывания, и наоборот [3].

Способностью проникать в клетки, взаимодействовать со специфическими рецепторами и вызывать биологические эффекты обладают лишь свободные гормоны (не связанные с белками плазмы). Несмотря на значительные различия в общем количестве гормонов, свободная фракция Т3 близка к таковой Т4, однако время полужизни Т4 в плазме в 4-5 раз больше, чем Т3.

Тиреоидные гормоны играют важную роль в регуляции разнообразных физиологических и клеточных функций, включая рост, развитие и обмен веществ в целом. Основные эффекты тиреоидных гормонов реализуются на уровне генома, хотя эти гормоны действуют и вне его - на плазматическую мембрану клетки, цитоплазму, митохондрии и т.д.

Свободные Т3 и Т4 относительно легко проникают из крови в клетки путем пассивной диффузии, либо взаимодействуют сначала с рецептором на плазматической мембране, где комплексируются с белками, образуя внутриклеточный пул тиреоидных гормонов. Перенос Т3 и Т4 в клетки зависит от доступности АТФ и внеклеточной концентрации Na^+ . Кроме того, внутриклеточные эффекты тиреоидных гормонов тесно связаны с процессами их дейодирования. Т4 может подвергаться дейодированию в различные соединения,

сохраняющие йод в своей структуре, пока не превратится в полностью лишенный йода тиронин. Самым важным из таких превращений в тканях является конверсия Т4 в более активный Т3 под действием 5-дейодиназ, причем Т3 и Т4 подвергаются дальнейшей внутриклеточной инактивации [7] .

Попав в клетку, тиреоидные гормоны проникают в ядро, где с высоким сродством и специфичностью связываются с ядерными рецепторами тиреоидных гормонов. Поскольку сродство ядерных рецепторов к Т3 примерно в 9 раз выше, чем к Т4, принято считать, что эффекты воздействия тиреоидных гормонов реализуются через Т3. Однако и сам Т4 способен вызывать ряд эффектов, обладая, по-видимому, собственными рецепторами в некоторых клетках-мишенях. Так, на мембранах эритроцитов человека были обнаружены связывающие сайты для Т4 [5] .

Следовательно, при формировании гуморальной и клеточной составляющих первичного иммунного ответа введение Т4 на антигеннезависимом этапе иммуногенеза дозозависимо стимулирует реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Инъекции гормона на протяжении антигензависимого этапа отменяют этот эффект. Введение Т4 до и после иммунизации восстанавливает стимулирующий эффект гормона на формирование реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).

2. Экспериментальные воздействия в системе *in vivo*

Экзогенный Т4 вводился животным подкожно в суточных дозах 0,04 мг/кг, или 40 мг/кг. В качестве контроля использовались инъекции растворителя гормона [7] .

Изучение влияния гормона на отдельные этапы формирования этих иммунных реакций было проведено в нескольких сериях экспериментов.

Продолжительность введения Т4 в этих моделях варьировала от 5 до 10 дней.

При анализе действия гормона на антигеннезависимый этап формирования ответной реакции Т4 инъецировали в течение 5 дней до иммунизации, а на антигензависимый этап - в течение 5 дней после иммунизации.

Помимо оценки уровня АОК и реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) у всех животных определяли количество ЯСК в периферической крови, селезенке, перитонеальной полости, регионарном (подколенном) лимфатическом узле, при параллельной оценке фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови и перитонеальной полости.[4]

То есть, у иммунизированных животных, Т4 угнетает способность к фагоцитозу нейтрофилов крови и дозозависимо стимулирует ее у перитонеальных макрофагов. Данный эффект зависит от дозы Т4 и от времени гормонального воздействия, но не от варианта иммунизации. В системе *in vitro* подавление нейтрофильного фагоцитоза крови

ассоциировано с циклооксигиназой (ЦОГ), а активация поглотительной активности перитонеальных макрофагов не связана с циклооксигиназой (ЦОГ) и Ca - каналами L- типа.

3. Изменение концентрации тироксина при введении гормона в течение различных этапов иммунного ответа

Известно, что процесс формирования иммунокомпетентных клеток включает в себя как антигеннезависимый, так и антигензависимый этапы .

На антигеннезависимом этапе преобладают наивные клетки, чувствительность которых к регуляторному воздействию отличается от антигенпримированных прекурсоров, трансформирующихся в эффекторные субпопуляции в период антигензависимой дифференцировки. Т4 в дозах 0,04 мг/кг или 40 мг/кг вводилось ежедневно, по определенным схемам с учетом этапов формирования иммунокомпетентных клеток. На протяжении антигеннезависимого и антигензависимого этапов иммуногенеза Т4 инъецировали 10 дней. На антигеннезависимом или антигензависимом этапе длительность введения гормона составила 5 дней [6] .

Вывод: При локальной иммунизации инъекции Т4 на протяжении любого этапа иммуногенеза стимулируют реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Максимальная выраженность модулирующего действия низкой дозы Т4 проявляется при ее введении на антигеннезависимом этапе, а высокой дозы гормона - на антигензависимом этапе.

4. Изменение уровня IgM-АОК, IgG-АОК селезенки, выраженности реакции гиперчувствительности замедленного типа и титра антител к ЭБ при экспериментальном гипертиреозе

Введение Т4 в условиях формирования вторичного иммунного ответа изменяло направленность его действия по сравнению с первичным иммунным ответом. Так, инъекции Т4 дозозависимо повышали численность IgG-АОК в селезенке, при этом не влияли на генерацию IgM-АОК, на 106 спленоцитов и численность ЯСК в органе. Одновременный анализ реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) у этих же животных не выявил статистически значимых изменений в ее выраженности при инъецировании различных доз гормона. Проведенный корреляционный анализ между числом АОК в селезенке и выраженностью реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) не обнаружил достоверных взаимосвязей ($p > 0,05$)[1]. Оценка клеточности регионарного лимфатического узла на стороне иммунизированной стопы в условиях введения низкой дозы Т4 показала увеличение количества ЯСК. Несмотря на повышение уровня IgG-АОК в селезенке, титр антител к нативным ЭБ в сыворотке крови относительно контрольной

группы статистически значимо не изменялся, однако в сравнении между дозами Т4 были выявлены достоверные различия, а именно, в условиях введения высокой дозы гормона наблюдалось снижение титра антител к ЭБ. Оценка зависимостей между уровнем АОК в селезенке и титром антител к ЭБ в сыворотке крови не обнаружила статистически значимых изменений у экспериментальных животных [10] .

Введение Т4 при индукции первичного гуморального иммунного ответа внутрибрюшинной иммунизацией повышает число IgM-антителопродуцентов в селезенке вне зависимости от времени гормонального воздействия. Данный эффект максимально проявляется при введении низкой дозы Т4 на антигеннезависимом этапе, а высокой дозы гормона - на антигензависимом этапе иммуногенеза. При формировании вторичного системного иммунного ответа инъекции Т4 дозозависимо повышают численность IgG-, но не IgM-антителопродуцентов в селезенке.

5. Влияние Т4 на антителогенез в условиях его воздействия на различные этапы иммуногенеза

Введение Т4 не изменяло клеточность селезенки вне зависимости от его дозы. Корреляционный анализ между уровнем АОК в селезенке и титром антител к ЭБ не выявил статистически значимых изменений у гипертиреоидных животных. Напротив, введение Т4 (40 мг/кг) после внутрибрюшинной иммунизации стимулировало формирование АОК в селезенке, в то время как малая доза гормона не оказывала существенного влияния на их генерацию. Однако титр антител к ЭБ и клеточность селезенки дозозависимо повышались. Оценка данных зависимостей показала наличие прямой корреляции у животных, которым инъецировали Т4 в дозе 0,04 мг/кг между уровнем АОК в селезенке и титром антител к ЭБ ($R_s=0,72$; $p < 0,05$), что предполагает гормонзависимое усиление белоксинтезирующей функции АОК [3] .

Заключение

По результатам работы выявлено, что инъекции гормона при формировании первичного иммунного ответа в условиях системной иммунизации усиливают процессы антителогенеза, а в случае локальной иммунизации, стимулируют реакцию гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ). Эти эффекты Т4 дозозависимы и в низкой дозе проявляются при воздействии на антигеннезависимый этап иммуногенеза.

Действие высокой дозы Т4 преимущественно реализуется на антигензависимом этапе дифференцировки клеток и проявляется в активации клеточноопосредованных иммунных реакций.

Получены оригинальные данные по избирательности и разнонаправленности действия

гормона на фагоцитоз лейкоцитов периферической крови и перитонеальных макрофагов на фоне формирования адаптивных иммунных реакций.

Обнаружено, что Т4 преимущественно угнетает поглотительную активность нейтрофилов крови и одновременно стимулирует ее для перитонеальных макрофагов.

Впервые в системе *in vitro* выявлены возможные механизмы действия Т4 на фагоцитоз интактных клеток крови и перитонеальной полости.

Установлено, что снижение нейтрофильного фагоцитоза под действием гормона может быть связано с активацией циклооксигиназы (ЦОГ), в то время как стимуляция поглотительной активности перитонеальных макрофагов Т4 не ассоциирована с Са-каналами L-типа и циклооксигиназы (ЦОГ), а опосредована другими сигнальными путями.

В теоретическом плане полученные данные расширяют представление о механизмах действия Т4 на реакции врожденного и адаптивного иммунитета.

Выявлена избирательность действия Т4 на поглотительную активность клеток разных отделов лимфомиелоидного комплекса на фоне формирования гуморальной и/или клеточной составляющей иммунного ответа.[8]

На основании полученных результатов среди них обнаружены основные тироксин-зависимые "мишени" иммунной системы, функции которых изменяются в условиях формирования системного и/или локального иммунного ответа. Определена направленность эффектов Т4 не только на поглотительную активность клеток периферической крови и перитонеальной полости, но и на 10 антителогенез и реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в условиях воздействия на разные этапы реализации первичного и вторичного иммунного ответа.[9]

В практическом плане полученные данные следует учитывать при анализе функций иммунокомпетентных клеток в условиях гипертиреоза и при использовании препаратов Т4 в медицине.

Список литературы:

1. Годовалов А.П. Адренергическая регуляция фагоцитарной активности нейтрофилов при экспериментальном тиреотоксикозе // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 2-1. – С. 112.
2. Годовалов А.П., Зенков А.Л. Характеристика клеточноопосредованного иммунного ответа, антителообразования, количественного состава и фагоцитарной активности перитонеальных клеток крыс при экспериментальном тиреотоксикозе разной тяжести // Вестник Уральской медицинской академической науки – 2014. – № 3 – С. 22-23.
3. Годовалов А.П., Шилов Ю.И. Влияние адренергических соединений на иммунный ответ

при экспериментальном тиреотоксикозе // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2-1. – С. 90.

4. Годовалов А.П., Шилов Ю.И. Влияние агониста бета-адренорецепторов гексопреналина сульфата на иммунный ответ в условиях экспериментального гипертиреоза // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2006. – № 3-1. – С. 40.

5. Шилов Ю.И., Годовалов А.П. Адренергическая регуляция иммунного ответа при экспериментальном тиреотоксикозе у крыс // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 3-2 (85). – С. 348-354.

6. Шилов Ю.И., Годовалов А.П. Влияние тироксина и клонидина гидрохлорида на пролиферативный ответ лимфоцитов и продукцию иммуноглобулинов в системе *in vitro* // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 4 (41). – С. 73-74.

7. Шилов Ю.И., Годовалов А.П. Влияние агониста и антагониста бета-адренорецепторов на кислород-зависимую микробицидную активность нейтрофилов периферической крови *in vivo* при экспериментальном тиреотоксикозе // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 2-1 (35). – С. 79-80.

8. Шилов Д.Ю., Годовалов А.П., Шилов Ю.И., Юркова Е.В. Влияние агониста бета-адренорецепторов гексопреналина сульфата на пролиферативный ответ лимфоцитов и продукцию иммуноглобулинов в присутствии тироксина и дексаметазона фосфата *in vitro* // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 6. – С. 192-196.

9. Шилов Ю.И., Годовалов А.П. Участие бета-адренергических рецепторов в регуляции иммунного ответа при экспериментальном тиреотоксикозе // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 79.

10. Шилов Ю.И., Годовалов А.П. Иммуномодулирующее действие адренергических соединений в условиях экспериментального тиреотоксикоза // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т. 2, № 2-3. – С. 153.