

## ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Рагимова Р.Р., Эфендиев А.М., Шахвердиева И.Дж., Дашдамирова Г.С.

### ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-3 И НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

Азербайджанский медицинский университет, 1022, Баку, Азербайджан

*Аутоиммунные заболевания представляют гетерогенную группу, включающую более 100 патологических состояний. Они характеризуются эскалацией воспалительного процесса против одного или нескольких аутоантигенов. В качестве патогенетических механизмов выступает нарушение иммунологической толерантности и развитие аутоиммунного процесса, маркерами которого являются различные биохимические показатели. Цель исследования - изучение активности металлопротеиназы-3 (ММП-3) внеклеточного матрикса и маркера нейродегенерации у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Ферменты внеклеточного матрикса задействованы в различных звеньях реализации иммунного ответа - пролиферации, миграции и дифференцировке клеток. Показано значительное повышение активности ММП-3 у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом относительно контрольной группы лиц. Нейронспецифическая енолаза (НСЕ) - гликолитический фермент, который преимущественно обнаруживается в нейронах и клетках нейроэндокринного происхождения. Наиболее высокие значения НСЕ наблюдаются у лиц женского пола возрастной группы 25-35 лет, что в равной степени справедливо для манифестной формы и субклинической формы болезни. Уровень НСЕ положительно коррелирует с длительностью АИЗ. Наиболее высокие значения НСЕ установлены у пациентов с манифестной формой болезни и сильно выраженными жалобами.*

**Ключевые слова:** аутоиммунный тиреоидит; ММП-3; нейронспецифическая енолаза

**Для цитирования:** Рагимова Р.Р., Эфендиев А.М., Шахвердиева И.Дж., Дашдамирова Г.С. Изменение активности металлопротеиназы-3 и нейронспецифической енолазы при аутоиммунном тиреоидите. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (3): 134-139. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-3-134-139>

**Для корреспонденции:** Рагимова Рена Руфат, ст. преподаватель кафедры биохимии; e-mail: r.rahimova10@yahoo.com

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 28.12.2023

Принята к печати 22.01.2024

Опубликовано 01.03.2024

Rahimova R.R., Efendiyev A.M., Shahverdiyeva I.J., Dashdamirova G.S.

### CHANGES IN THE ACTIVITY OF METALLOPROTEINASE-3 AND NEURON-SPECIFIC ENOLASE IN AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku

*Autoimmune diseases (AIDs) are a heterogeneous group of more than 100 pathological conditions. They are characterized by escalation of the inflammatory process against one or more autoantigens. The pathogenetic mechanisms of AID involve the violation of immunological tolerance and the development of an autoimmune process, which is indicated by various biochemical markers. The study aimed to investigate the activity of extracellular matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) and a marker of neurodegeneration in patients with autoimmune thyroiditis. Extracellular matrix enzymes are involved in various aspects of immune response including cell proliferation, migration and differentiation. The results showed a significant increase in MMP-3 activity in patients with autoimmune thyroiditis compared to the control group. Neuron-specific enolase (NSE) is a glycolytic enzyme found predominantly in neurons and cells of neuroendocrine origin. The highest values of NSE are observed in females aged 25-35, regardless of whether they have the manifest or subclinical form of the disease. The level of NSE is positively correlated with the duration of AID. Patients with severe complaints and the manifest form of the disease had the highest NSE values.*

**Key words:** autoimmune thyroiditis; MMP-3; neuron-specific enolase

**For citation:** Rahimova R.R., Efendiyev A.M., Shahverdiyeva I.J., Dashdamirova G.S. Changes in the activity of metalloproteinase-3 and neuron-specific enolase in autoimmune thyroiditis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (3): 134-139 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-3-134-139>

**For correspondence:** Rahimova Rena Rufat, assistant at the Department of Biochemistry; e-mail: r.rahimova10@yahoo.com

Information about authors:

Rahimova R.R., <https://orcid.org/0000-0001-6080-0622>;

Efendiyev A.M., <https://orcid.org/0009-0006-9246-7987>;

Shahverdiyeva I.J., <https://orcid.org/0000-0003-3368-1124>;

Dashdamirova G.S., <https://orcid.org/0000-0003-4051-3559>.

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 28.12.2023

Accepted 22.01.2024

Published 01.03.2024

**Введение.** Аутоиммунные заболевания (АИЗ) – гетерогенная группа заболеваний, включающая более 100 патологических состояний, характеризующихся эскалацией воспалительного процесса против одного или нескольких аутоантигенов [1,2].

Распространённость АИЗ различна в разных странах и регионах. Популяционный скрининг показывает, что 3-10% общей популяции населения имеют, по меньшей мере, одну из форм АИЗ, причём 80% больных составляют лица женского пола. В зависимости от характера поражения тканей и организма в целом АИЗ классифицируются как органоспецифические – если поражается один орган, и органонеспецифические – при поражении нескольких органов. При органонеспецифических АИЗ аутоиммунный процесс имеет системный характер (как, например, при системной красной волчанке). При органоспецифической АИЗ патологический процесс направлен против антигена какого-либо одного органа. Самым распространённым примером органоспецифической АИЗ является аутоиммунный тиреоидит (АИТ) [3,4]. Спектр АИТ включает болезнь Грейвса (БГ) и тиреоидит Хашимото (ТХ), отличающиеся друг от друга по механизму развития и крайними клиническими проявлениями: гипер- (в случае БГ) и гипотиреозом (в случае ТХ). Могут быть выявлены случаи, когда при наличии аутоиммунного тиреоидита не выявляют каких-либо существенных клинических или биохимических проявлений гипотиреоза или гипертиреоза. Некоторые пациенты с ТХ могут прогрессировать в БГ (как впрочем, и наоборот); точно так же можно выявить лиц с одновременными проявлениями и ТХ, и БГ [5, 6].

Согласно современным представлениям, в основе этиопатогенеза ТХ лежит комбинированное влияние на ткань железы генетически предрасполагающих факторов в совокупности с риск-факторами окружающей среды, что через некоторое время вызывает развитие в организме иммунных сдвигов, приводящих к нейроэндокринным нарушениям. Молекулярный механизм, на основе которого проявляется иммунная дисфункция, приводящая к разрушению/разрастанию гормон-продуцирующей зоны ткани щитовидной железы, остается в значительной мере невыясненным [7,8]. Приблизительно у 25-30% пациентов с ТХ наблюдается дисфункция щитовидной железы (ЩЖ), выраженность которой варьирует от субклинического гипотиреоза (повышенный уровень ТТГ при нормальных уровнях в периферической крови тиреоидных гормонов) до явного, проявляемого клинически, значимого гипотиреоза [9 - 11].

Современный уровень знаний, рассматривающий организм как тесную интеграцию трёх взаимодействующих систем – нервной системы, иммунной и эндокринной, позволяет дополнить представления о нейроиммунной составляющей при эндокринопатиях. В последние десятилетия получены чёткие данные о

регуляторном влиянии тиреоидных гормонов на гены, контролирующие синтез белка во многих типах нервных клеток и областях мозга [12, 13]. Щитовидная железа контролирует стволовые клетки головного мозга и апоптотические процессы, способствующие формированию нейронных сетей и пластичности нейронов [14, 15]. В состоянии гипотиреоза снижается активность аспаратаминотрансферазы, аминобутираттрансферазы и инозитолфосфатазы, что замедляет встраивание аминокислот в белки мозга. Тиреоидные гормоны влияют на интенсивность тканевого дыхания и выработку энергии в клетках нервной ткани. Нейронспецифическая енолаза (НСЕ) – гликолитический фермент, преимущественно обнаруживаемый в нейронах и клетках нейроэндокринного происхождения [16 - 18]. Высокий уровень НСЕ может запускать выработку провоспалительных цитокинов, ведущий к апоптозу нейронов [19]. Хотя енолаза обильно экспрессируется в цитозоле, при иммунных и гормональных дисрегуляциях фермент может перемещаться на поверхность клеток, где действует как рецептор плазминогена, способствуя деградации внеклеточного матрикса и повреждению тканей. Будучи металлоферментом, поверхностная енолаза может запускать каскад активации матриксных металлопротеиназ (ММП) путём расщепления про-ММП [20,21].

ММП – семейство протеолитических ферментов, выполняющих ряд важных физиологических функций, включая ремоделирование внеклеточного матрикса, облегчение миграции клеток, расщепление цитокинов, активацию дефензинов и формирование нормального иммунного ответа. Участие ММП в различных биологических и физиологических процессах регулируется гормонами, факторами роста, цитокинами. Современные исследования, посвящённые ММП-3, в основном сосредоточены на миграции опухолей и развитии центральной нервной системы (ЦНС), в том числе ремоделировании [22,23]. В доступной литературе представлены отдельные сведения о роли ММП при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, однако эти данные единичны и не систематизированы.

Вышеизложенное свидетельствует о целесообразности рассмотрения биохимического взаимодействия различных молекул в качестве функционального адаптационного механизма, корригирующего реакции организма к изменениям иммунной и нейроэндокринной систем.

**Цель работы:** определение активности ММП-3 и НСЕ у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом.

**Материал и методы.** В 2018-2022 годах проведено одноцентровое открытое проспективное нерандомизированное исследование, в ходе которого проводилось комплексное обследование 170 больных с аутоиммунным тиреоидитом, среди которых 64 мужчин и 106 женщин в возрасте от 18 до 64 лет. Все участники исследования дали добровольное информированное согласие для про-

ведения исследования. Критерии включения: пациенты с установленным первичным диагнозом ТХ; отсутствие сопутствующих аллергических или других аутоиммунных, тяжёлых соматических заболеваний. Критерии исключения острые и хронические воспалительные процессы, влияющие на иммунный статус пациента. Группу контроля составили 65 человек без патологий ЩЖ и других аутоиммунных заболеваний, среди которых 26 мужчин и 39 женщин в возрасте от 20 до 65 лет.

Диагноз аутоиммунный тиреоидит устанавливали на основании данных анамнеза, статуса тиреоидной панели, результатов ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы, уровня положительных антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ). Пациенты разделены на 2 группы:

группа I - 74 пациента с манифестной формой болезни;

группа II - 96 пациентов с субклинической формой заболевания.

Диагноз манифестной формы АИТ (МАИТ) устанавливался на основании клинической картины болезни: жалоб пациента (ожирение, увеличение веса, уменьшение температурных показателей тела, зябкость - перманентное ощущение холода из-за усугубления метаболизма, желтизна кожи, микседематозные отёки - круги под глазами и т.п.), повышения уровня ТТГ и снижения уровня гормонов  $T_3$  и  $T_4$ , и на основании увеличенных титров антител к ТТГ, тиреоглобулину (АТ-ТГ), тиреопероксидазе (АТ-ТРО).

Диагноз субклинической формы АИТ (САИТ) ставили с учётом характерной тиреоидной панели таких больных: на фоне повышенного уровня ТТГ в периферической крови  $T_3$  и  $T_4$  обнаруживались в пределах нормы. Клиническая картина при данной форме болезни стёртая.

Гормоны щитовидной железы -  $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ определяли иммунохемилюминесцентным методом на аппарате IMMULITE 2000 Хри (США).

Уровень НСЕ и ММП-3 определяли методом твёр-

дофазного ИФА, используя набор фирмы «FUJIREBIO, Diagnostics, Inc» (Германия) и набор фирмы «Biosource» (Бельгия) соответственно. Биоматериал (венозную кровь) принимали утром, после 8-12 часов ночного голода. Кровь брали из локтевой вены путём пункции.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью пакета программного обеспечения Statsoft. STATISTICA 12.

Оценка симметричных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, проведена с использованием статистических параметров «среднее» и «стандартное отклонение». Для характеристики и сравнения данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, использованы непараметрические методы. Для представления количественных параметров рассчитаны медианы, верхний и нижний квартиль. Межгрупповые сравнения по количественным показателям проведены с применением рангового непараметрического критерия Манна-Уитни с учётом отличия распределения анализируемых показателей от нормального. Различия считались статистически значимыми при недостижении « $p$ » порогового значения уровня статистической значимости нулевой гипотезы (альфа), равного 0,05.

**Результаты.** Изучение активности металлопротеиназы у обследуемых пациентов показало статистически значимое ( $p=0,015$ ) повышение активности ММП-3 у пациентов с АИТ по сравнению с соответствующим параметром у лиц группы сравнения. Уровень ММП-3 составил в группе пациентов 56 (51,0; 59,0) нг/мл в то время, как контрольные значения составляли 23,0 (16,0; 26,0) нг/мл. Различия активности ММП-3 в группах пациентов с различными клиническими формами гипотиреоза менее выражены. Сравнение активности ММП-3 при различных клинических формах гипотиреоза показало, что у пациентов с манифестной формой гипотиреоза уровень фермента составил 59,0 (56,0; 65,0) нг/мл, но выше ( $p=0,023$ ) соответствующего показателя в субклинической группе - 52,1 (48,0; 56,5) нг/мл.

Таблица 1

Активность ММП-3 и НСЕ у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом в состоянии гипотиреоза, Me (Q25; Q75)

Показатели	Контрольная группа	АИТ	Субклиническая	Манифестная
	( $n=65$ )	( $n=170$ )	( $n=96$ )	( $n=74$ )
ММП-3, нг/мл	23,0 (16,0; 26,0)	56,0* (51,0; 59,0)	52,1* (48,0; 56,5)	59,0*# (56,0; 65,0)
НСЕ, нг/мл	5,0 (4,3; 6,0)	16,0* (13,5; 20,0)	10,5* (7,8; 12,5)	25,0*# (23,0; 26,0)

Примечание. \* - Различия статистически значимы (при  $p<0,05$ ) при сравнении с соответствующими показателями контрольной группы; # - различия статистически значимы (при  $p<0,05$ ) при сравнении с соответствующими показателями группы пациентов с субклинической формой гипотиреоза.

Изучение активности НСЕ у пациентов с АИТ проводили не только в зависимости от клинической формы заболевания, но и в зависимости от продолжительности болезни, пола и возраста. Определение активности НСЕ у пациентов показало статистически значимо высокие значения у лиц женского пола:  $19,29\pm 8,6$  нг/мл, по сравнению с пациентами мужского пола  $11,14\pm 6,28$  нг/мл ( $p<0,001$ ) (табл. 2). У пациентов женского пола с манифестной формой болезни уровень НСЕ установ-

лен выше, чем у лиц мужского пола, которые соответственно равны,  $25,2\pm 5,52$  нг/мл ( $p=0,0001$ ) и  $18,35\pm 4,9$  нг/мл ( $p=0,0001$ ). Высокие значения НСЕ у женщин относительно пациентов мужского пола отмечены и при субклинической форме АИТ, а именно:  $12,15\pm 2,25$  нг/мл против  $7,14\pm 1,6$  нг/мл ( $p<0,001$ ) у мужчин, хотя средние значения этого показателя у женщин в норме ниже, чем у мужчин:  $5,1\pm 1,1$  у женщин против  $6,74\pm 8,0$ .

Исследование НСЕ проведено у пациентов различ-

ных возрастных групп: 25-35 лет, 36-50 лет и 51-65 лет. Как следует из табл. 2, у пациентов с манифестной формой болезни наблюдается статистически значимые различия в уровне НСЕ, который выше у пациентов возрастной группы 25-35 лет ( $33,40 \pm 8,0$  нг/мл;  $p < 0,001$ ) как по сравнению с пациентами возрастной группы 36-50 лет ( $23,43 \pm 4,9$  нг/мл ( $p < 0,001$ )), так и с пациентами в возрасте 51-65 лет ( $23,53 \pm 5,6$  ( $p < 0,001$ )). Не выявлено каких-либо различий в уровне данного показателя между пациентами возрастных групп 36-50 лет ( $p < 0,001$ ) и 51-65 лет ( $p = 0,94$ ).

Аналогичная картина наблюдается и при субклинической форме болезни. При данной форме, как и при манифестной, установлены высокие значения НСЕ у пациентов самой молодой подгруппы - 25-35 лет ( $13,68 \pm 2,1$  нг/мл), оказавшиеся выше как по отношению к пациентам возрастной группы 36-50 лет ( $10,88 \pm 1,1$  нг/мл ( $p < 0,001$ )), так и относительно пациентов в возрасте

51-65 лет ( $7,38 \pm 1,7$  нг/мл ( $p < 0,001$ )). В отличие от пациентов с манифестной формой тиреоидита, при субклинической форме болезни установлены высокие значения НСЕ у пациентов возрастной группы 36-50 лет ( $10,88 \pm 1,1$  нг/мл), оказавшиеся выше, чем у лиц возрастной группы 51-65 лет ( $7,38 \pm 1,7$  нг/мл ( $p < 0,001$ )). Высокие значения НСЕ обнаружены у лиц возрастной подгруппы 25-35 лет ( $6,3 \pm 0,99$  нг/мл;  $p = 0,853$ ) по сравнению с лицами в возрастной подгруппе 51-65 лет ( $4,66 \pm 0,85$  нг/мл ( $p = 0,257$ )) контрольной группы. Надо отметить, что особой разницы в показателях фермента у мужчин ( $5,74 \pm 3,0$  нг/мл) и женщин ( $5,1 \pm 1,1$  нг/мл) в контрольной группе не было отмечено ( $p = 0,224$ ).

Проанализировав результаты табл. 2, установлено высокое значение НСЕ у лиц женского пола, в первую очередь у молодых пациентов - 25-35 лет. Данное правило справедливо для манифестной формы болезни и для субклинической.

Таблица 2

Активность нейронспецифической енолазы (НСЕ, нг/мл) в сыворотке крови у обследуемых пациентов с АИТ в зависимости от пола и возраста (M±Sd)

Группы пациентов	Пол		Возраст, годы		
	Мужчины	Женщины	25-35	36-50	51-65
Пациенты с АИТ	(n=64)	(n=106)	(n=39)	(n=50)	(n=81)
	11,14±6,28	19,29±8,6	18,7±9,73	16,65±7,7	15,5±8,13
Пациенты с МАИТ	n=20	n=54	n=10	n=23	n=41
	18,35±4,9	25,2±5,52	33,40±8,0	23,43±4,9	23,53±4,6
Пациенты с САИТ	n=36	n=60	n=29	n=27	n=40
	7,14±1,6	12,15±2,25	13,68±2,1	10,88±1,1	7,38±1,7
Контрольная группа	(n=26)	(n=39)	(n=23)	(n=19)	(n=23)
	5,74±3,0	5,1±1,1	6,3±0,99	6,7±7,04	4,66±0,85

Примечание. Здесь и в табл. 3: n – число обследуемых; НСЕ - нейронспецифическая енолаза, МАИТ - манифестный аутоиммунный тиреоидит, САИТ - субклинический аутоиммунный тиреоидит.

Представляется интересным исследование уровня НСЕ у пациентов с различной продолжительностью болезни. С этой целью все пациенты с АИТ разделены на две подгруппы. Первая подгруппа - пациенты с АИТ с длительностью болезни от одного до пяти лет, куда вошли 106 больных и вторая группа с длительностью болезни от пяти до десяти лет - 64 человека. В группе с манифестной формой болезни значительная часть больных (57 человек) имели продолжительность болезни более 5 лет. Пациентов с относительно малым стажем болезни – от 1 года до 5 лет было всего 17 человек. В группе пациентов с субклинической формой АИТ, напротив, основная часть пациентов (89 человек) имела стаж болезни от 1 года до 5-ти лет и только 7 человек имели продолжительность болезни от 5 до 10-ти лет.

Результаты полученных исследований представлены в табл. 3. Как следует из табл. 3, уровень НСЕ в общей группе, куда включены пациенты с МАИТ и с САИТ, оказался выше (в среднем  $25,0$  нг/мл) среди пациентов с большим, более 5-ти лет стажем АИТ ( $23-26,5$  нг/мл) относительно пациентов с продолжительностью болезни до пяти лет, где этот показатель в среднем равнялся  $10,5$  ( $8,5-12,5$ ) нг/мл ( $p < 0,001$ ).

Аналогичная тенденция наблюдается у пациентов, отнесенных в группы с манифестным и субклиническим течением болезни. И при манифестной форме

АИТ, и при субклинической форме болезни, пациенты с продолжительностью болезни более 5-ти лет имели более высокие значения НСЕ:  $25,0$  ( $24,0-27,0$ ;  $p < 0,001$ ) нг/мл и  $15,3$  ( $14,6-16,0$ ;  $p < 0,001$ ) нг/мл соответственно, оказавшиеся выше относительно соответствующих значений в подгруппах с малой продолжительностью течения болезни (до 5-ти лет):  $21$  ( $16,0-23,0$ ;  $p < 0,001$ ) нг/мл и  $9,87$  ( $7,8-11,5$ ;  $p < 0,001$ ) нг/мл ( $p < 0,001$ ) соответственно (см. табл. 2).

Представляется интересным исследование НСЕ у пациентов с различной интенсивностью неврологических жалоб. В общей группе наиболее высокие значения НСЕ отмечены у пациентов с сильно выраженными жалобами. Уровень НСЕ у пациентов данной подгруппы составил  $25,0$  ( $24,0-27,0$ ) нг/мл и был статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше уровня НСЕ в подгруппе пациентов с умеренно выраженными жалобами, уровень НСЕ которых равнялся  $16,0$  ( $14,2-21,0$ ) нг/мл, и по сравнению с пациентами, которые не отмечали жалоб:  $9,5$  ( $7,5-11,0$ ) нг/мл ( $p < 0,001$ ). У пациентов с умеренно выраженными жалобами уровень НСЕ оказался значимо ( $p < 0,001$ ) выше:  $16,0$  ( $14,2-21,0$ ) нг/мл аналогичного показателя в группе лиц, не предъявляющих жалоб:  $9,5$  ( $7,5-11,0$ ) нг/мл. У пациентов с манифестной формой болезни наблюдаются высокие значения НСЕ при выраженных жалобах пациентов, а именно:  $25,0$  ( $24-27$ )



нг/мл относительно пациентов с умеренно выраженными жалобами: 21 (16,0-23,0) нг/мл ( $p < 0,001$ ).

При субклинической форме АИТ у пациентов с умеренно выраженными жалобами уровень НСЕ установлен статистически значимо выше 14,6 (12,5-15,5) нг/мл, чем у пациентов, не предъявляющих никаких жалоб 9,5 (7,5-11,0) нг/мл ( $p < 0,001$ ). Проведённые исследования по изучению уровня НСЕ у пациентов с различной продолжительностью болезни и различной

выраженностью жалоб установили взаимосвязь между продолжительностью болезни и уровнем НСЕ, который повышается с увеличением продолжительности болезни. Какой фактор является при этом ведущим, т. е. что первично, а что вторично: повышение НСЕ или усугубление АИТ, еще предстоит выяснить. Наиболее высокие значения НСЕ выявлены у пациентов с выраженными жалобами, при этом такая закономерность проявляется при всех клинических формах болезни.

Таблица 3

Характеристика активности нейронспецифической енолазы (НСЕ, нг/мл) в сыворотке крови у обследуемых пациентов с АИТ в зависимости от продолжительности заболевания и наличия неврологических жалоб (Ме (25%-75%))

Группы пациентов	Продолжительность заболевания		Неврологические жалобы		
	1-5 лет	5-10 лет	Нет	Умеренные	Сильные
Пациенты с АИТ	$n=106$	$n=64$	$n=76$	$n=43$	$n=51$
	10,5 (8,5-12,5)	25,0 (23-26,5)	9,5 (7,5-11,0)	16,0 (14,2-21,0)	25,0 (24,0-28,0)
Пациенты с МАИТ	$n=17$	$n=57$	$n=0$	$n=23$	$n=51$
	21 (16,0-23,0)	25,0 (24,0-27,0)	-	21 (16,0-23,0)	25,0 (24-27)
Пациенты с САИТ	$n=89$	$n=7$	$n=76$	$n=20$	$n=0$
	9,87 (7,8-11,5)	15,3 (14,6-16,0)	9,5 (7,5-11,0)	14,6 (12,5-15,5)	-

**Обсуждение.** Результаты исследования показали значительное повышение активности ММП-3 у пациентов с ТХ относительно лиц группы сравнения. Наши данные могут свидетельствовать о том, что ММП-3 является маркером активности заболевания и процесса повреждения тканей щитовидной железы при АИТ, и, следовательно, может играть роль в дегенеративных процессах при аутоиммунных заболеваниях. В организме существует биологический механизм ограничения протеолиза тканей, вызванного активными ММП. Показано, что зависимость нарушений в системе протеиназы/ингибиторы при стрессе от изменения уровня йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови связана с их влиянием на активность эндогенных ингибиторов протеиназ и проницаемость лизосомальных мембран [24].

Исследования по изучению уровня НСЕ, являющегося индикатором поражения нервной системы, позволили сделать вывод о том, что среди пациентов разного пола, разных возрастных групп, с различной продолжительностью болезни и различной выраженностью жалоб, уровень НСЕ достаточно повышен у лиц женского пола, младших возрастных групп и продолжает повышаться с увеличением продолжительности болезни и при наличии большого количества неврологических жалоб. Пациенты, не имеющие неврологических симптомов или имеющие лёгкие неврологические признаки, преимущественно функционального характера, имели относительно низкие значения НСЕ. Полученные показатели НСЕ у пациентов с гипотиреозом в пять раз выше, чем в контрольной группе.

При АИТ очень часто наблюдаются симптомы поражения как центральной нервной системы (энцефалопатия), так и периферической нервной системы (полинейропатии, невриты и т.п.) [17, 19].

Повышение уровня НСЕ в сыворотке крови, что

объясняется постепенной гибелью нейронов и выделением в кровь нейронспецифических энзимов, позволяет объективно судить о глубине и интенсивности поражения нервной системы.

**Заключение.** Относительно группы сравнения, у пациентов с АИТ выявлено значительное повышение активности ММП-3, с выраженным превышением активности фермента в манифестной группе пациентов. Очевидны высокие значения НСЕ у лиц женского пола в возрастной группе 25-35 лет, причём это в равной степени справедливо как для манифестной формы, так и для субклинической формы болезни. Уровень НСЕ положительно коррелирует с длительностью АИТ.

Взаимовлияние повышения активности исследуемых ферментов может привести к усугублению аутоиммунной патологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bieber K., Hundt J.E., Yu X., Ehlers M., Petersen F., Karsten C.M. et al. Autoimmune pre-disease. *Autoimmun. Rev.* 2023; 22:103236. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103236.
2. Noel R. Rose, Ian R. Mackay. The Autoimmune Diseases (5<sup>th</sup> ed.). Front-matter: Academic Press; 2014. ISBN 9780123849298. DOI: 10.1016/B978-0-12-384929-8.00082-4.
3. Ragusa F., Fallahi P., Elia G. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 33(6):e.101367, DOI: 10.1016/j.beem.2019.101367.
4. Fröhlich E., Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol.* 2017; 8:521. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00521.
5. McLeod D.S., Cooper D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 2012; 42:252-65. DOI: 10.1007/s12020-012-9703-2.
6. Kuś A., Chaker L., Teumer A., Peeters R.P., Medici M. The genetic

- basis of thyroid function: novel findings and new approaches. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105:dgz225. DOI: 10.1210/clinem/dgz225.
- Rahimova R.R. Relationship between CTLA4, TNF- $\alpha$  and PTPN22 gene polymorphism and the serum levels of antithyroglobulin and antiperoxidase antibodies in autoimmune thyroiditis. *AIMS Medical Science.* 2023; 10(1):14-23. DOI: 10.3934/medsci.2023002.
  - Vargas-Uricoechea H. Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease. *Cells.* 2023; 12(6):918. DOI: 10.3390/cells12060918.
  - Hamous J, Dvořák J, Bušovský I, Šnajdr M. Hashimotos thyroiditis. *Rozhl Chir. Spring.* 2021; 100(3):110-2. DOI: 10.33699/PIS.2021.100.3.110-112.
  - Ralli M., Angeletti D., Fiore M., D'Aguanno V., Lambiase A., Artico M. et al. Hashimoto's thyroiditis: an update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19(10):102649. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102649.
  - Рагимова Р.Р. Аутоиммунный тиреоидит (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2022; 67(5): 286-91. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-5-286-91.
  - Yoneda M. Hashimoto's encephalopathy and autoantibodies. *Brain Nerve.* 2018 Apr; 70(4):305-14. DOI: 10.11477/mf.1416201004.
  - Schiera G., Di Liegro C.M., Di Liegro I. Involvement of thyroid hormones in Bbrain development and cancer. *Cancers (Basel).* 2021; 13(11):2693. DOI: 10.3390/cancers13112693.
  - Gothié J.D., Vancamp P., Demeneix B., Remaud S. Thyroid hormone regulation of neural stem cell fate: from development to ageing. *Acta Physiol. (Oxf).* 2020 Jan; 228(1):e13316. DOI: 10.1111/apha.13316.
  - Waliszewska-Prosół Marta, Maria Ejma. Hashimoto encephalopathy-still more questions than answers. *Cells II;* 2022; 18: 2873. DOI: 10.3390/cells11182873.
  - McAninch E.A., Bianco A.C. Thyroid hormone signaling in energy homeostasis and energy metabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2014; 1311: 77-87. DOI: 10.1111/nyas.12374.
  - Дёмин Д.Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы (обзор). *Журнал медико-биологических исследований.* 2018; 6(2):115-27. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115.
  - Xu C.M., Luo Y.L., Li S., Li Z.X., Jiang L., Zhang G.X. et al. Multifunctional neuron-specific enolase: its role in lung diseases. *Biosci. Rep.* 2019; 39:BSR20192732. DOI: 10.1042/BSR20192732.
  - Кузнецова Е.Б., Герасимов С.В., Шоломов И.И. Нейронспецифическая енолаза как маркер поражения нервной системы при первичном гипотиреозе. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016; 12(2):264-7.
  - Lu Y., Qin J., Xiang Y., Sun R., Feng Y., Zhang H. et al. Experimental evidence for alpha enolase as one potential autoantigen in the pathogenesis of both autoimmune thyroiditis and its related encephalopathy. *International immunopharmacology.* 2020; 85: 106563. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106563.
  - Haque A., Ray S.K., Cox A., Banik N.L. Neuron specific enolase: a promising therapeutic target in acute spinal cord injury. *Metab. Brain Dis.* 2016; 31(3):487-95. DOI: 10.1007/s11011-016-9801-6.
  - Andries L., Van Hove I., Moons L., De Groef L. Matrix metalloproteinases during axonal regeneration, a multifactorial role from start to finish. *Molecular neurobiology.* 2017; 54(3): 2114-25. DOI: 10.1007/s12035-016-9801-x.
  - Wan J., Zhang G., Li X., Qiu X., Ouyang J., Dai J. et al. Matrix metalloproteinase 3: a promoting and destabilizing factor in the pathogenesis of disease and cell differentiation. *Frontiers in physiology.* 2021; 12: 663978. DOI:10.3389/fphys.2021.663978.
  - Городецкая И. В., Гусакова Е. А. Влияние тиреоидного статуса на систему протеиназы/ингибиторы при стрессе. *Биомедицинская химия.* 2015; 61 (3): 389-93. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23786616>.
  - 10.1016/B978-0-12-384929-8.00082-4.
  - Ragusa F., Fallahi P., Elia G. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 33(6):e.101367, DOI: 10.1016/j.beem.2019.101367.
  - Fröhlich E., Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol.* 2017; 8:521. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00521.
  - McLeod D.S., Cooper D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 2012; 42:252-65. DOI: 10.1007/s12020-012-9703-2.
  - Kuš A., Chaker L., Teumer A., Peeters R.P., Medici M. The genetic basis of thyroid function: novel findings and new approaches. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105:dgz225. DOI: 10.1210/clinem/dgz225.
  - Rahimova R.R. Relationship between CTLA4, TNF- $\alpha$  and PTPN22 gene polymorphism and the serum levels of antithyroglobulin and antiperoxidase antibodies in autoimmune thyroiditis. *AIMS Medical Science.* 2023; 10(1):14-23. DOI: 10.3934/medsci.2023002.
  - Vargas-Uricoechea H. Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease. *Cells.* 2023; 12(6):918. DOI: 10.3390/cells12060918.
  - Hamous J, Dvořák J, Bušovský I, Šnajdr M. Hashimotos thyroiditis. *Rozhl Chir. Spring.* 2021; 100(3):110-2. DOI: 10.33699/PIS.2021.100.3.110-112.
  - Ralli M., Angeletti D., Fiore M., D'Aguanno V., Lambiase A., Artico M. et al. Hashimoto's thyroiditis: an update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19(10):102649. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102649.
  - Rahimova R.R. Autoimmune thyroiditis (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2022; 67(5): 286-91. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-5-286-291. (in Russian)
  - Yoneda M. Hashimoto's encephalopathy and autoantibodies. *Brain Nerve.* 2018 Apr; 70(4):305-14. DOI: 10.11477/mf.1416201004.
  - Schiera G., Di Liegro C.M., Di Liegro I. Involvement of thyroid hormones in brain development and cancer. *Cancers (Basel).* 2021 May 30; 13(11):2693. DOI: 10.3390/cancers13112693.
  - Gothié J.D., Vancamp P., Demeneix B., Remaud S. Thyroid hormone regulation of neural stem cell fate: From development to ageing. *Acta Physiol. (Oxf).* 2020 Jan; 228(1):e13316. DOI: 10.1111/apha.13316.
  - Waliszewska-Prosół Marta, Maria Ejma. Hashimoto encephalopathy-still more questions than answers" *Cells II.* 2022; 18: 2873. DOI: 10.3390/cells11182873.
  - McAninch E.A., Bianco A.C. (2014). Thyroid hormone signaling in energy homeostasis and energy metabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2014; 1311: 77-87. DOI: 10.1111/nyas.12374.
  - Dyomin D.B. Effects of thyroid hormones on nervous system development (review). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy.* 2018; 6(2):115-27. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115. (in Russian)
  - Xu C.M., Luo Y.L., Li S., Li Z.X., Jiang L., Zhang G.X. et al. Multifunctional neuron-specific enolase: its role in lung diseases. *Biosci. Rep.* 2019; 39:BSR20192732. DOI: 10.1042/BSR20192732.
  - Kuznetsova E.B., Gerasimov S.V., Sholomov I.I. Neuron specific enolase as a marker of nervous system damage in primary hypothyroidism. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2016; 12 (2): 264-7. (in Russian)
  - Lu Y., Qin J., Xiang Y., Sun R., Feng Y., Zhang H. et al. Experimental evidence for alpha enolase as one potential autoantigen in the pathogenesis of both autoimmune thyroiditis and its related encephalopathy. *International immunopharmacology.* 2020; 85: 106563. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106563.
  - Haque A., Ray S.K., Cox A., Banik N.L. Neuron specific enolase: a promising therapeutic target in acute spinal cord injury. *Metab. Brain Dis.* 2016; 31(3):487-95. DOI: 10.1007/s11011-016-9801-6.
  - Andries L., Van Hove I., Moons L., De Groef L. Matrix metalloproteinases during axonal regeneration, a multifactorial role from start to finish. *Molecular Neurobiology.* 2017; 54(3): 2114-25. DOI: 10.1007/s12035-016-9801-x.
  - Wan J., Zhang G., Li X., Qiu X., Ouyang J., Dai J. et al. Matrix metalloproteinase 3: a promoting and destabilizing factor in the pathogenesis of disease and cell differentiation. *Frontiers in physiology.* 2021; 12: 663978. DOI: 10.3389/fphys.2021.663978.
  - Городецкая И.В., Гусакова Е.А. Effect of the thyroid status on the proteinases/inhibitors system under stress. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2015; 61 (3): 389-93. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23786616>. (in Russian)

## REFERENCES

- Bieber K., Hundt J.E., Yu X., Ehlers M., Petersen F., Karsten C.M. et al. Autoimmune pre-disease. *Autoimmun. Rev.* 2023; 22:103236. DOI:10.1016/j.autrev.2022.103236.
- Noel R. Rose, Ian R. Mackay. The autoimmune diseases (5<sup>th</sup> ed.). Front-matter:Academic Press; 2014. ISBN 9780123849298. DOI: