

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**

**Международный
эндокринологический журнал**

**International
journal of endocrinology**

Mìžnarodnij endokrinologičnij žurnal

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у вересні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 14, № 5, 2018

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних Ulrichsweb Global Serials Directory, WorldCat, РИНЦ (Science Index), Google Scholar, «Джерело», «КіберЛенінка», НБУ ім. В.І. Вернадського, CrossRef, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), SHERPA/RoMEO, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), «Наукова періодика України», Directory of Open Access Journals (DOAJ), ROAD, NLM-catalog, OpenAIRE

Імпакт-фактор РИНЦ: 0,227





Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 14, № 5, 2018

DOI: 10.22141/2224-0721.14.5.2018
ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

*Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.*

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами

та інформації про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
selezneva@mif-ua.com
v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 15.04.2014 р. № 455.

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет вченою радою Вищого державного навчального закладу ІV рівня акредитації «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України від 23.08.2018 р., протокол № 1.

Українською, російською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 19313-9/113ПР. Видано Державною реєстраційною службою України 06.09.2012 р.

*Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 15,57
Зам. 2018-iej-93. Тираж 3000 прим.*

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел./факс: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua

*(Тема: До редакції «Міжнародного
ендокринологічного журналу»
http://iej.zaslavsky.com.ua*

Видавець Заславський О.Ю.
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпрес»
вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор
Володимир Іванович ПАНЬКІВ

Науковий редактор
Тарас Миколайович БОЙЧУК

Редакційна колегія

Бобирьова Л.Є. (Полтава)	Маньківський Б.М. (Київ)
Большова О.В. (Київ)	Мігченко О.І. (Київ)
Бондаренко В.О. (Харків)	Пасечко Н.В. (Тернопіль)
Вернигородський В.С. (Вінниця)	Поворознюк В.В. (Київ)
Веселовська З.Ф. (Київ)	Пашковська Н.В. (Чернівці)
Власенко М.В. (Вінниця)	Перцева Т.О. (Дніпро)
Генделека Г.Ф. (Одеса)	Полторак В.В. (Харків)
Гончарова О.А. (Харків)	Резніков О.Г. (Київ)
Зелінська Н.Б. (Київ)	Сергієнко О.О. (Львів)
Іващук О.І. (Чернівці)	Сидорчук Л.П. (Чернівці)
Караченцев Ю.І. (Харків)	Сіренко Ю.М. (Київ)
Кирилюк М.Л. (Київ)	Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ)
Козаков О.В. (Харків)	Соколова Л.К. (Київ)
Комісаренко Ю.І. (Київ)	Тронько М.Д. (Київ)
Корпачов В.В. (Київ)	Урбанович А.М. (Львів)
Кравченко В.І. (Київ)	Хижняк О.О. (Харків)
Кравчун Н.О. (Харків)	Черенько С.М. (Київ)
Ларін О.С. (Київ)	Юзвенко Т.Ю. (Київ)
Лучицький Є.В. (Київ)	

Редакційна рада

Аметов О.С. (Москва, Росія)	Agacı F. (Тірана, Албанія)
Арістархов В.Г. (Рязань, Росія)	Alekna V. (Вільнюс, Литва)
Базарбекова Р.Б. (Алмати, Казахстан)	Czupryniak L. (Варшава, Польща)
Данилова Л.І. (Мінськ, Білорусь)	Holick M.F. (Бостон, США)
Дєдов І.І. (Москва, Росія)	Mascarenhas M.R. (Лісабон, Португалія)
Зельцер М.Ю. (Алмати, Казахстан)	Nikberg I. (Мельбурн, Австралія)
Ісмаїлов С.І. (Ташкент, Узбекистан)	Radzeviciene L. (Каунас, Литва)
Мельниченко Г.А. (Москва, Росія)	Rurik I. (Дебрецен, Угорщина)
Мохорт Т.В. (Мінськ, Білорусь)	Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Свиріденко Н.Ю. (Москва, Росія)	Taton J. (Варшава, Польща)
Шестакова М.В. (Москва, Росія)	Tkač I. (Кошице, Словаччина)

Відповідальні секретарі: *Іван Іванович ПАВЛУНИК,
Іван Володимирович ПАНЬКІВ*

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2018
© Заславський О.Ю., 2018



International Journal of Endocrinology

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

Specialized reviewed
practical-scientific journal of endocrinology

Volume 14, № 5, 2018

DOI: 10.22141/2224-0721.14.5.2018

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

*Bukovinian State Medical University,
Zaslavsky O. Yu.*

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

info@mif-ua.com,
Tel. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
selezneva@mif-ua.com
v_iliyna@ukr.net

The journal is entered into the list of specific scientific publishings of Ukraine and can include doctoral and candidate thesis. Order of Ministry of Health of Ukraine dated 15/04/2014 № 455.

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (23.08.2018, Protocol № 1).

In Ukrainian, Russian and English

Registration certificate KB № 19313-9113IIP. Issued by State Registration Service of Ukraine 06/09/2012

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 15,57
Order 2018-iej-93. Circulation 3000.*

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107
Tel./Fax: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua

*(Subject: Editorial board
of the International Journal of Endocrinology)*
http://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107
Publishing entity certificate
ДК № 2182 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.
Alchevskyykh str., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief

Volodymyr PANKIV

Science Editor

Taras BOYCHUK

Editorial Board

Bobyriova L.Ye. (Poltava)	Mankovsky B.M. (Kyiv)
Bolshova O.V. (Kyiv)	Mitchenko O.I. (Kyiv)
Bondarenko V.O. (Kharkiv)	Pasiechko N.V. (Ternopil)
Vernyhorodskiy V.S. (Vinnytsia)	Povorozniuk V.V. (Kyiv)
Veselovska Z.F. (Kyiv)	Pashkovska N.V. (Chernivtsi)
Vlasenko M.V. (Vinnytsia)	Pertseva T.O. (Dnipro)
Gendeleka H.F. (Odesa)	Poltorak V.V. (Kharkiv)
Goncharova O.A. (Kharkiv)	Reznikov O.H. (Kyiv)
Zelinska N.B. (Kyiv)	Sergienko O.O. (Lviv)
Ivashchuk O.I. (Chernivtsi)	Sydorchuk L.P. (Chernivtsi)
Karachentsev Yu.I. (Kharkiv)	Sirenko Yu.M. (Kyiv)
Kyryliuk M.L. (Kyiv)	Skrypnyk N.V. (Ivano-Frankivsk)
Kozakov O.V. (Kharkiv)	Sokolova L.K. (Kyiv)
Komisarenko Yu.I. (Kyiv)	Tronko M.D. (Kyiv)
Korpachev V.V. (Kyiv)	Urbanovych A.M. (Lviv)
Kravchenko V.I. (Kyiv)	Khyzhniak O.O. (Kharkiv)
Kravchun N.O. (Kharkiv)	Cherenko S.M. (Kyiv)
Larin O.S. (Kyiv)	Yuzvenko T.Yu. (Kyiv)
Luchytskyi Ye.V. (Kyiv)	

Editorial Council

Ametov O.A. (Moscow, Russia)	Agacı F. (Tirana, Albania)
Aristarkhov V.G. (Ryazan, Russia)	Alekna V. (Vilnius, Lithuania)
Bazarbekova R.B. (Almaty, Kazakhstan)	Czupryniak L. (Warsaw, Poland)
Danilova L.I. (Minsk, Belarus)	Holick M.F. (Boston, USA)
Dedov I.I. (Moscow, Russia)	Mascarenhas M.R. (Lisbon, Portugal)
Zeltser M.Yu. (Almaty, Kazakhstan)	Nikberg I. (Melbourne, Australia)
Ismailov S.I. (Tashkent, Uzbekistan)	Radzeviciene L. (Kaunas, Lithuania)
Melnichenko G.A. (Moscow, Russia)	Rurik I. (Debrecen, Hungary)
Mokhort T.V. (Minsk, Belarus)	Standl E. (Munich, Germany)
Sviridenko N.Yu. (Moscow, Russia)	Taton J. (Warsaw, Poland)
Shestakova M.V. (Moscow, Russia)	Tkáč I. (Košice, Slovakia)

Executive secretary *Ivan PAVLUNYK, Ivan PANKIV*

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Bukovinian State Medical University, 2018
© Zaslavsky O.Yu., 2018

Чимпой К.А.

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»,
м. Чернівці, Україна

Характеристика показників функціонального стану щитоподібної залози у хворих на хронічні гепатити невірусного генезу

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018;14(5):493-498. doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142686

Резюме. Мета дослідження: вивчити особливості тиреоїдного гомеостазу при хронічних гепатитах (ХГ) невірусної етіології та залежність його показників від А/С поліморфізму гена DIO1. **Матеріали та методи.** В обстеженні взяли участь 50 хворих на ХГ та 20 практично здорових осіб. Особливості тиреоїдного гомеостазу вивчали за визначенням вмісту в сироватці крові вільного тироксину (vT_4), вільного трийодтироніну (vT_3) та тиреотропного гормона (ТТГ). Алелі поліморфних ділянок А/С у гені DIO1 вивчали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. **Результати.** За даними імуноферментного дослідження, у пацієнтів з ХГ спостерігали вірогідне зниження рівня vT_3 на 12,1 % ($p < 0,01$), проте тільки в 6,0 % виявлено зниження рівня vT_3 нижче від референсних значень. Вміст vT_4 вірогідно підвищився на 15,1 % ($p < 0,01$) та перевищував нормальні значення тільки в 5,0 % пацієнтів, у 2,0 % — був нижче від норми. Показник vT_3/vT_4 зменшувався на 21,6 % ($p < 0,001$) та знижувався щодо нормальних значень у 78,0 % пацієнтів з ХГ, а vT_4/vT_3 вірогідно зростав на 24,1 %, що вказує на наявність синдрому нетиреоїдних захворювань в обстежених хворих. У разі ХГ виявлено вірогідне зростання щодо контролю сироваткового вмісту ТТГ на 28,7 %, збільшення показника ТТГ/ vT_3 на 45,7 % ($p < 0,05$). Встановлено, що носійство С-алелі DIO1 асоціюється зі зростанням рівня vT_3 , показника vT_3/vT_4 , зниженням величин vT_4/vT_3 і рівня vT_4 , тоді як наявність А-алелі зумовлює зменшення показника vT_3/vT_4 , вмісту vT_3 і зростання рівня vT_4 у сироватці крові хворих на ХГ. **Висновки.** Хронічні гепатити супроводжуються розвитком синдрому нетиреоїдних захворювань зі зниженням у сироватці крові вмісту вільного трийодтироніну (на 12,1 %, $p < 0,01$), збільшенням рівня вільного тироксину (на 15,1 %, $p < 0,01$), зменшенням показника їх периферичної конверсії (на 21,6 %, $p < 0,001$) на тлі зростання рівня тиреотропного гормона (на 28,7 %, $p < 0,05$) порівняно зі здоровими особами. Зміни тиреоїдного метаболізму асоціюються з А/С поліморфізмом гена DIO1.

Ключові слова: хронічні гепатити; поліморфізм; ген; тиреоїдний гомеостаз

Вступ

Останнім часом з'явилися повідомлення про те, що участь у здійсненні основних метаболічних і бар'єрних функцій та підтримання міжорганних зв'язків визначають важливу роль печінки у забезпеченні адаптаційних реакцій. Вплив гормонального балансу на функціональний стан печінки у більшості авторів не викликає сумніву [1, 2]. Встановлено, що патологічний процес у печінці може змінювати ендокринний статус організму [3].

Відомо, що більше двох третин циркулюючого трийодтироніну (T_3) продукується в периферичних тканинах шляхом дейодування тироксину (T_4).

Цей процес здійснюється в печінці, нирках, гіпофізі за участю дейодиназ, що локалізуються в мікросомальній фракції. На особливу увагу заслуговує печінкова дейодиназа 1 (DIO1), що не тільки каталізує утворення T_3 з T_4 , але й є селеновмісним білком, який взаємодіє з двома іншими субстратами — йодтиронінами і відновленим глутатіоном [4–6].

Показано, що периферична конверсія T_4 у T_3 , що відбувається в печінці, відіграє важливу роль у регуляції концентрації цих гормонів у сироватці крові і є патогенетичною ланкою оптимізації тиреоїдного статусу при зміні фізіологічного стану організму [4, 7].

Таким чином, стан процесів біотрансформації у печінці є модулювальним чинником функціонального стану ЩЗ за рахунок зміни кількості активних форм гормону в крові [7].

Виявлення порушень метаболізму тиреоїдних гормонів внаслідок ураження різних органів і систем стало підставою для формування поняття «синдром нетиреоїдних захворювань» (СНТЗ). Для визначення цього стану запропоновано також інші терміни: «еутиреоїдний патологічний синдром», «синдром низького T_3 », «синдром еутиреоїдної слабкості» та «псевдодисфункції щитоподібної залози» [3, 8]. Проте даний синдром не є проявом гіпотиреозу, а визначається тяжкістю основного захворювання [9, 10].

Метою дослідження було вивчення порушень тиреоїдного гомеостазу при хронічних гепатитах невірусної етіології та їх залежності від А/С поліморфізму гена DIO1.

Матеріали та методи

В обстеженні взяли участь 50 хворих на хронічний гепатит (ХГ) (середній вік — $49,60 \pm 8,59$ року): чоловіків — 27 (54,0 %), жінок — 23 (46,0 %), із них 25 осіб з ХГ м'якої активності, 25 — помірної; середня тривалість захворювання — $6,00 \pm 2,10$ року. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб (середній вік — $52,20 \pm 12,15$ року): чоловіків — 13 (65,0 %), жінок — 7 (35 %).

Дослідження проводилося на базі гастроентерологічного відділення ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня».

Діагноз ХГ верифікували на підставі скарг, анамнестичних даних, об'єктивного статусу, загальноприйнятих лабораторних методик (загальноклінічний аналіз крові та сечі, біохімічні дослідження крові — загальний білірубін та його фракції, сулемова та тимолова проби, іонограма, протеїнограма, коагулограма). Досліджували активність ферментів крові: аланінамінотрансферази (АлАТ), аспаргатамінотрансферази (АсАТ), гаммаглутамілтрансферази (ГГТФ), лужної фосфатази (ЛФ). Визначали рівень у крові сечовини, креатиніну, сироваткові маркери вірусів гепатиту В і С. Проводили інструментальні дослідження (УЗД органів черевної порожнини, езофагогастродуоденофіброскопію (ЕФГДС)).

Ступінь активності ХГ встановлювали на підставі клінічних проявів та біохімічних показників — активності АлАТ, АсАТ, тимолової проби, рівня білірубину в крові.

Для досягнення поставленої мети всім хворим при надходженні в стаціонар виконували загальноклінічні обстеження (опитування, фізикальне обстеження, інструментальні та біохімічні дослідження).

Особливості тиреоїдного гомеостазу вивчали за визначенням вмісту в сироватці крові вільного тироксину (vT_4), вільного трийодтироніну (vT_3) та тиреотропного гормону (ТТГ) із використанням реактивів «ИммуноФА-ТТГ», «ИФА-Св T_3 » та «ИФА-Св T_4 -1» (ЗАТ «НВО Иммунотех»).

Для оцінки функціонального стану системи «гіпофіз — щитоподібна залоза» визначали коефіці-

єнти: вільний T_3 /вільний T_4 , вільний T_4 /вільний T_3 , ТТГ/вільний T_3 , ТТГ/вільний T_4 , тиреоїдний індекс (ТІ) та сумарний тиреоїдний індекс [3].

Автоімунні захворювання щитоподібної залози виключали шляхом визначення в сироватці крові антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) та тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО). АТ-ТГ і АТ-ТПО визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів «ИФА-АТ-ТГ-1» та «ИммуноФА-Ат-ТПО» (ЗАО «НВО Иммунотех») на аналізаторі імуноферментних реакцій «Уніплан».

Алелі поліморфних ділянок А/С у гені DIO1 вивчали шляхом виділення геномної ДНК з лейкоцитів периферичної крові з подальшою ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на програмованому ампліфікаторі «Amplify-4L» («Віосом», Москва) з індивідуальною температурною програмою для праймерів гена.

Екстракцію ДНК проводили за допомогою реактивів «ДНК-сорб-В» варіант 100 (ФДУН ЦНДІЕ Росспоживнагляду, Росія) згідно з інструкцією. Очищену ДНК зберігали при температурі -20 ± 2 °С.

Проби для ПЛР готували за допомогою набору «АмплиСенс-200-1» (ФДУН ЦНДІЕ Росспоживнагляду, Росія).

Для дискримінації алелей гена DIO1 використовували ендонуклеазу рестрикції Bcl I фірми «СибЭнзим» (Росія).

Залежно від дистрибуції А/С поліморфізму гена DIO1 пацієнтів поділено на три групи: носії АА-генотипу — 17 пацієнтів, АС-генотипу — 24 та АС-генотипу — 9.

Результати

При визначенні особливостей тиреоїдного гомеостазу за даними імуноферментного дослідження показники в контрольній групі перебували в межах норми (табл. 1).

При ХГ спостерігалось вірогідне зниження рівня vT_3 на 12,1 % ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою. У більшості обстежених значення цього показника не виходило за межі норми, і тільки у 6,0 % виявлено зниження рівня vT_3 нижче референсних значень.

Спостерігалось зростання вмісту vT_4 на 15,1 % порівняно зі здоровими донорами ($p < 0,01$). Проте у 93,0 % обстежених показники знаходилися в межах норми, у 5,0 % — перевищували її, у 2,0 % — були нижче від нормальних значень.

Отримані результати, можливо, є відображенням зниження рівня активності дейодинази І-го типу і, як наслідок, гальмування перетворення vT_4 на vT_3 . Як підтвердження цього припущення, встановлено вірогідне ($p < 0,001$) зменшення показника vT_3/vT_4 на 21,6 % з відповідним вірогідним зростанням показника vT_4/vT_3 на 24,1 % ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою.

Заслужує на увагу той факт, що тільки в 16,0 % значення vT_3/vT_4 перебували в межах норми, у 6,0 % — перевищували її та у переважній більшості пацієнтів (78,0 %) цей показник був нижче від референсних значень.

За результатами нашого дослідження встановлено вірогідне ($p < 0,05$) зростання на 28,7 % вмісту ТТГ у сироватці крові хворих на ХГ (табл. 2). Рівень ТТГ перевищував нормальні значення в 4,0 %, був нижче норми в 2,0 %, у решти — в межах норми. Зареєстровано збільшення значень показників ТТГ/вТ₃ та ТТГ/вТ₄ на 45,7 % ($p < 0,05$) і 16,7 % ($p > 0,05$) відповідно. Отже, гіпофіз реагує на зниження рівня вТ₃ зростанням синтезу ТТГ за принципом зворотного зв'язку.

Значення ТІ та СТІ не зазнали вірогідних змін щодо контрольної групи ($p > 0,05$).

У цілому отримані результати у хворих на ХГ можна розцінювати як пригнічення тиреоїдної функції, що, на нашу думку, в першу чергу пов'язано з порушенням периферичного дейодування гормонів ЩЗ.

Для встановлення аутоімунної патології ЩЗ визначали наявність позитивного титру АТ-ТГ та АТ-ТПО, що перевищив нормальні значення у трьох пацієнтів (6,0 %).

Водночас середнє значення титру АТ-ТГ при ХГ в 1,9 раза ($p < 0,01$) перевищило показник контрольної групи. Встановлено вірогідне зростання в 2,6 раза ($p < 0,001$) титру АТ-ТПО у хворих на ХГ щодо контролю (табл. 3).

Проведений кореляційний аналіз підтвердив залежність тиреоїдних порушень від ступеня печінково-клітинної недостатності наявністю вірогідних зв'язків між показником вТ₃/вТ₄ та вмістом загаль-

ного білірубину крові ($r = -0,373$, $p < 0,05$) й активністю АлАТ ($r = -0,406$, $p < 0,05$).

Отже, результати проведеного кореляційного аналізу вказують на взаємозалежність біохімічних показників функціонального стану печінки та тиреоїдного гомеостазу.

Як видно з поданих даних, рівень ТТГ у сироватці крові хворих на ХГ не зазнавав вірогідних змін залежно від дистрибуції поліморфізму гена DIO1.

Вірогідно вищий рівень вТ₃ встановлено в носіїв СС-генотипу — на 32,7 % ($p < 0,001$) та 25,1 % ($p < 0,01$), ніж у пацієнтів із АА- та АС-генотипом відповідно.

Вміст у сироватці крові вТ₄ у хворих із гомозиготним носійством А-алелі гена DIO1 вірогідно перевищував на 37,4 % ($p < 0,05$) відповідний показник у пацієнтів із СС-генотипом.

Показник вТ₃/вТ₄ також статистично значуще змінювався залежно від поліморфізму гена DIO1. У групі хворих із СС-генотипом він у 1,5 раза перевищував його значення ($p < 0,05$) у пацієнтів із АА-генотипом та у 1,2 ($p < 0,05$) раза — у носіїв АС-генотипу. Залежно від поліморфізму гена DIO1 також змінювався показник вТ₄/вТ₃. Його значення у хворих із АА-генотипом перевищувало відповідний показник у гомозигот за С-алеллю у 1,7 раза ($p < 0,05$) та в АС-гетерозигот — у 1,2 раза ($p > 0,05$).

Характеристика показників тиреоїдного гомеостазу у хворих на ХГ залежно від поліморфізму А/С гена DIO1 надана в табл. 3.

Таблиця 1. Показники тиреоїдного гомеостазу у хворих на хронічний гепатит ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n = 20)	Хворі на хронічний гепатит (n = 50)
ТТГ, мМО/л	1,780 ± 0,162	2,290 ± 0,139 $p < 0,05$
Вільний Т ₄ , пмоль/л	15,880 ± 0,894	18,270 ± 1,142 $p < 0,001$
Вільний Т ₃ , пмоль/л	5,470 ± 0,326	4,810 ± 0,103 $p < 0,01$
Вільний Т ₃ /вільний Т ₄	0,370 ± 0,029	0,290 ± 0,010 $p < 0,05$
Вільний Т ₄ /вільний Т ₃	3,190 ± 0,237	3,760 ± 0,118 $p < 0,05$
ТТГ/вільний Т ₃	0,350 ± 0,040	0,510 ± 0,022 $p < 0,05$
ТТГ/вільний Т ₄	0,120 ± 0,011	0,140 ± 0,012 $p > 0,05$
Тиреоїдний індекс	13,780 ± 1,301	12,900 ± 0,625 $p > 0,05$
Сумарний тиреоїдний індекс	247,600 ± 13,610	228,100 ± 9,816 $p > 0,05$
Антитіла до тиреоглобуліну, МО/мл	26,290 ± 2,446	49,610 ± 4,206
Антитіла до тиреоїдної пероксидази, МО/мл	11,940 ± 1,067	31,040 ± 1,062

Примітки: n — кількість спостережень; p — вірогідність змін щодо контролю.

Таблиця 2. Послідовність олігонуклеотидів у праймерах, використаних для полімеразної ланцюгової реакції при ідентифікації поліморфізму А/С гена DIO1

Назва гену	Локалізація гена на хромосомі	Праймер	Послідовність олігонуклеотидів у праймерах
DIO1	1 p33-p32	Прямий	5'-GAACTTGATGTGAAGGCTGGA-3'
		Зворотний	5'-TAACCTCAGCTGGGAGTTGTTT-3'

Аналогічні закономірності встановлені й щодо показника ТТГ/вТ₃.

Визначалося вірогідно більш високе — у 2,0 і 1,3 раза відповідно — значення показників ТІ та СТІ в групі хворих із СС-генотипом щодо групи носіїв АА-генотипу.

Отже, гомозиготне носійство С-алелі асоціюється зі зростанням показника вТ₃/вТ₄ і рівня вТ₃, а також зниженням вТ₄, тоді як носійство АА-генотипу пов'язано зі зменшенням значення вТ₃/вТ₄, рівня вТ₃ та зростанням вмісту вТ₄.

Обговорення

Зазначені зміни, очевидно, є наслідком зниження активності дейодинази 1-го типу та гальмування конверсії вТ₄ в більш активний тиреоїдний гормон вТ₃, що підтверджується асоціацією зазначених змін із дистрибуцією А/С поліморфізму гена DIO1 [11,

12]. Підвищення рівня сироваткового Т₄ можна пояснити зниженням його поглинання пошкодженою печінкою, оскільки відомо, що 80 % внутрішньоклітинного Т₄ міститься в гепатоцитах [13, 14]. Зниження вмісту в сироватці Т₃ (так званий синдром низького Т₃), мабуть, зумовлене зменшенням його утворення на периферії шляхом дейодування Т₄. Підтвердженням цього стало вірогідне зменшення на 24,1 % показника вТ₃/вТ₄, який знижувався менше від нормальних величин у переважній (78,0 %) більшості пацієнтів з ХГ, що, згідно з сучасною концепцією щодо порушень тиреоїдного метаболізму на основі нетиреоїдних захворювань, дає підставу стверджувати про наявність СНТЗ у цих хворих.

Як відомо, скринінговим тестом для оцінки стану тиреоїдного гомеостазу є визначення рівня ТТГ у сироватці крові, оскільки саме його синтез і секреція є центральною ланкою механізмів регуляції

Таблиця 3. Показники тиреоїдного гомеостазу у хворих на хронічний гепатит залежно від А/С поліморфізму гена DIO1 (M ± m)

Показник	Контрольна група (n = 20)	Генотипи гена DIO1 (n = 50)		
		АА (n = 17)	АС (n = 24)	СС (n = 9)
ТТГ, мМО/л	1,780 ± 0,162	2,530 ± 0,157 p ₁ < 0,001	2,370 ± 0,292 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05	2,210 ± 0,102 p ₁ < 0,001 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05
Вільний Т ₄ , пмоль/л	15,880 ± 0,894	21,01 ± 1,359 p ₁ < 0,05	18,160 ± 1,207 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05	15,290 ± 1,516 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05
Вільний Т ₃ , пмоль/л	5,470 ± 0,326	4,370 ± 0,234 p ₁ < 0,05	4,860 ± 0,240 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	6,490 ± 0,134 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,01
Вільний Т ₃ /вільний Т ₄	0,370 ± 0,029	0,260 ± 0,018 p ₁ < 0,01	0,320 ± 0,012 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05	0,390 ± 0,017 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05
Вільний Т ₄ /вільний Т ₃	3,190 ± 0,337	5,160 ± 0,347 p ₁ < 0,05	4,280 ± 0,235 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,001	3,110 ± 0,101 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05
ТТГ/вільний Т ₃	0,35 ± 0,04	0,710 ± 0,089 p ₁ < 0,001	0,580 ± 0,063 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05	0,410 ± 0,029 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05
ТТГ/вільний Т ₄	0,120 ± 0,011	0,160 ± 0,021 p ₁ > 0,05	0,150 ± 0,013 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	0,110 ± 0,022 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05
Тиреоїдний індекс	13,780 ± 1,301	9,780 ± 0,834 p ₁ < 0,05	14,110 ± 2,410 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	19,840 ± 2,203 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ > 0,05
Сумарний тиреоїдний індекс	247,60 ± 13,61	210,60 ± 12,19 p ₁ < 0,05	233,10 ± 11,07 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	269,70 ± 16,34 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05
Антитіла до тиреоглобуліну	26,290 ± 2,446	57,080 ± 6,184 p ₁ < 0,001	53,010 ± 5,509 p ₁ < 0,001 p ₂ > 0,05	50,160 ± 6,186 p ₁ < 0,001 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05

Примітки: n — кількість спостережень; p₁ — вірогідність змін щодо контролю; p₂ — вірогідність змін щодо групи хворих із АА-генотипом; p₃ — вірогідність змін щодо групи хворих із АС-генотипом.

функції ЩЗ та периферичного метаболізму тиреоїдних гормонів [7, 15].

У хворих на ХГ встановлено вірогідне підвищення сироваткового вмісту ТТГ та вірогідне збільшення показників ТТГ/вТ₃ і ТТГ/вТ₄. Отже, гіпофіз реагує на ослаблення тиреоїдного метаболізму зростанням тиреотропної функції за принципом зворотного зв'язку.

Незважаючи на те, що встановлені титри анти-тиреоїдних антитіл у хворих на ХГ не відповідають основним критеріям автоімунного тиреоїдиту, зазначені результати вказують на підвищений ризик виникнення автоімунних захворювань ЩЗ у даних пацієнтів.

Проведений кореляційний аналіз підтвердив залежність тиреоїдних порушень від ступеня печінково-клітинної недостатності наявністю вірогідних кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками тиреоїдного гомеостазу та функціонального стану печінки.

Діагностований у хворих на ХГ СНТЗ (синдром псевдодисфункції ЩЗ) являє собою біохімічний симптомокомплекс, що характеризується змінами вмісту тиреоїдних гормонів у крові за відсутності патології ЩЗ. Формування СНТЗ проявляється у першу чергу розладами периферичного метаболізму тиреоїдних гормонів внаслідок ендогенної інтоксикації, що характерна для хронічних гепатитів [16, 17].

Крім провідної ролі в дейодуванні тиреоїдних гормонів з утворенням їх більш активних та інактивованих форм, печінка виконує специфічні функції, пов'язані з транспортом та метаболізмом тиреоїдних гормонів. Доведено, що транспорт Т₄ і Т₃ через мембрану гепатоцитів є активним процесом і має специфічний енергозалежний характер. У печінці синтезується ряд плазматичних білків, що зв'язують ліпофільні тиреоїдні гормони, в результаті чого формується великий пул гормонів у циркуляції, що знає швидких змін. Отже, концентрація тиреоїдних гормонів у плазмі крові залежить від швидкості транспорту та активності дейодиназ [18]. Таким чином, тиреоїдний статус залежить не тільки від секреції гормонів, а й від рівня метаболізму тиреоїдних гормонів, транспорту Т₃ до ядерних рецепторів і розподілу та функціональної спроможності тиреоїдних рецепторів [19]. Відповідно, стан тиреоїдного гомеостазу безпосередньо залежить від функції печінки.

Висновки

1. На тлі хронічних гепатитів відбувається порушення тиреоїдного гомеостазу зі зниженням рівня в сироватці крові вільного трийодтироніну, показника відношення вільного трийодтироніну до вільного тироксину, із підвищенням вмісту тиреотропного гормону та вільного тироксину.

2. Встановлені зміни тиреоїдного гомеостазу при хронічних гепатитах засвідчують наявність у хворих синдрому нетиреоїдних захворювань, що зумовлений порушенням конверсії вільного тироксину у вільний трийодтиронін, ймовірно, внаслідок порушення дейодиназної активності в печінці.

3. Носійство АА-генотипу гена дейодинази 1-го типу у хворих на хронічні гепатити асоціюється зі зменшенням рівня вільного трийодтироніну в сироватці крові, показника відношення вільного трийодтироніну до вільного тироксину та зростанням вмісту вільного тироксину.

4. А/С поліморфізм гена DIO1 не впливає на титри антитіл до тканини шитоподібної залози у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Farwell AP. Nonthyroidal illness syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013 Oct;20(5):478-84. doi: 10.1097/01.med.0000433069.09294.e8.
2. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid.* 2014 Oct;24(10):1456-65. doi: 10.1089/thy.2014.0201.
3. Eshraghian A, Jahromi AH. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 7;20(25):8102-9. doi: 10.3748/wjg.v20.i25.8102.
4. Gereben B, McAninch EA, Ribeiro MO, Bianco AC. Scope and limitations of iodothyronine deiodinases in hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Nov;11(11):642-652. doi: 10.1038/nrendo.2015.155.
5. Roef G, Taes Y, Toye K, et al. Heredity and lifestyle in the determination of between-subject variation in thyroid hormone levels in euthyroid men. *Eur J Endocrinol.* 2013 Oct 21;169(6):835-44. doi: 10.1530/EJE-13-0265.
6. Pankiv IV. Impact of vitamin D supplementation on the level of thyroid peroxidase antibodies in patients with autoimmune hypothyroidism. *M narodnij endokrinolog nij urnal.* 2016;(77):78-82. doi: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78759. (in Ukrainian).
7. Mebis L, van den Berghe G. The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness. *Neth J Med.* 2009 Nov;67(10):332-40.
8. Pingitore A, Galli E, Barison A, et al. Acute effects of triiodothyronine (t3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Apr;93(4):1351-8. doi: 10.1210/jc.2007-2210.
9. Song Y, Li J, Bian S, et al. Association between Low Free Triiodothyronine Levels and Poor Prognosis in Patients with Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Biomed Res Int.* 2018 Apr 16;2018:9803851. doi: 10.1155/2018/9803851.
10. Wirth EK, Rijntjes E, Meyer F, Khrle J, Schweizer U. High T3, Low T4 Serum Levels in Mct8 Deficiency Are Not Caused by Increased Hepatic Conversion through Type I Deiodinase. *Eur Thyroid J.* 2015 Sep;4(Suppl 1):87-91. doi: 10.1159/000381021.
11. Medici M, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Genetic determination of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: where do we stand? *Endocr Rev.* 2015 Apr;36(2):214-44. doi: 10.1210/er.2014-1081.
12. Panicker V, Wilson SG, Walsh JP, et al. A locus on chromosome 1p36 is associated with thyrotropin and thyroid function as identified by genome-wide association study. *Am J Hum Genet.* 2010 Sep 10;87(3):430-5. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.08.005.
13. Darras VM, Houbrechts AM, Van Herck SL. Intracellular thyroid hormone metabolism as a local regulator of nuclear thyroid hormone receptor-mediated impact on vertebrate development. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Feb;1849(2):130-41. doi: 10.1016/j.bbaggm.2014.05.004.
14. Mendoza A, Hollenberg AN. New insights into thyroid hormone

action. *Pharmacol Ther.* 2017 May;173:135-145. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.012.

15. Dentice M, Marsili A, Zavacki A, et al. The deiodinases and the control of intracellular thyroid hormone signaling during cellular differentiation. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Jul;1830(7):3937-45. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.05.007.

16. Vaitkus JA, Farrar JS, Celi FS. Thyroid Hormone Mediated Modulation of Energy Expenditure. *Int J Mol Sci.* 2015 Jul 16;16(7):16158-75. doi: 10.3390/ijms160716158.

17. Luca F, Goichot B, Brue T. Non thyroidal illnesses (NTIS). *Ann Endocrinol (Paris).* 2010 Sep;71 Suppl 1:S13-24. doi: 10.1016/

S0003-4266(10)70003-2. (in French).

18. Wirth EK, Rijntjes E, Meyer F, Khrle J, Schweizer U. High T3, Low T4 Serum Levels in Mct8 Deficiency Are Not Caused by Increased Hepatic Conversion through Type I Deiodinase. *Eur Thyroid J.* 2015 Sep;4(Suppl 1):87-91. doi: 10.1159/000381021.

19. Moran C, Chatterjee K. Resistance to thyroid hormone due to defective thyroid receptor alpha. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug;29(4):647-57. doi: 10.1016/j.beem.2015.07.007.

Отримано 01.08.2018 ■

Чимпой К.А.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Характеристика показателей функционального состояния щитовидной железы у больных хроническими гепатитами невирусного генеза

Резюме. *Цель исследования:* изучить особенности тиреоидного гомеостаза при хронических гепатитах (ХГ) невирусной этиологии и зависимость его показателей от А/С полиморфизма гена DIO1. *Материалы и методы.* В обследовании приняли участие 50 больных ХГ и 20 практически здоровых лиц. Особенности тиреоидного гомеостаза определяли по содержанию в сыворотке крови свободного тироксина (сТ₄), свободного трийодтиронина (сТ₃) и тиреотропного гормона (ТТГ). Аллели полиморфных участков А/С в гене DIO1 изучали с помощью полимеразной цепной реакции. *Результаты.* По данным иммуноферментного исследования, у пациентов с ХГ наблюдали достоверное снижение уровня сТ₃ на 12,1 % (p < 0,01), однако только у 6,0 % выявлено снижение уровня сТ₃ ниже референсных значений. Содержание сТ₄ достоверно повышалось на 15,1 % (p < 0,01) и превышало нормальные значения только у 5,0 % пациентов, у 2,0 % было ниже нормы. Показатель сТ₃/сТ₄ уменьшался на 21,6 % (p < 0,001) и снижался ниже нормы у 78,0 % пациентов с ХГ, в то время как сТ₄/сТ₃ достоверно возрастал на 24,1 %, что указывает на наличие синдрома не-

тиреоидных заболеваний у обследованных больных. В случае ХГ выявлено достоверное возрастание по отношению к контролю сывороточного содержания ТТГ на 28,7 %, увеличение показателя ТТГ/сТ₃ на 45,7 % (p < 0,05). Установлено, что носительство С-аллели DIO1 ассоциируется с ростом уровня сТ₃, показателя сТ₃/сТ₄, снижением значения сТ₄/сТ₃ и уровня сТ₄, в то время как наличие А-аллели приводит к уменьшению показателя сТ₃/сТ₄, содержания сТ₃ и росту уровня сТ₄ в сыворотке крови больных ХГ. **Выводы.** Хронические гепатиты сопровождаются развитием синдрома нетиреоидных заболеваний со снижением в сыворотке крови содержания свободного трийодтиронина (на 12,1 %, p < 0,01), повышением уровня свободного тироксина (на 15,1 %, p < 0,01), уменьшением показателя их периферической конверсии (на 21,6 %, p < 0,001) на фоне роста уровня тиреотропного гормона (на 28,7 %, p < 0,05) по сравнению со здоровыми лицами. Изменения тиреоидного метаболизма ассоциируются с А/С полиморфизмом гена DIO1.

Ключевые слова: хронические гепатиты; полиморфизм; ген; тиреоидный гомеостаз

К.А. Чимпой

Higher state education institution in Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Parameters of thyroid homeostasis in patients with hepatitis of non-viral etiology

Abstract. *Background.* The purpose of this study was to assess thyroid homeostasis in patients with chronic hepatitis of non-viral etiology and to analyze the correlation between serum thyroid parameters and A/C polymorphism of the deiodinase type 1 (DIO1) gene in these patients. *Materials and methods.* The study was conducted on 70 subjects: 50 patients with chronic hepatitis and 20 healthy controls. The thyroid homeostasis was evaluated using measurement of serum free thyroxine (fT₄), free triiodothyronine (fT₃) and thyroid stimulating hormone (TSH). The alleles of the polymorphic A/C sites in the DIO1 gene were studied. **Results.** The level of fT₃ was reduced by 12.1 % (p < 0.01) in patients with chronic hepatitis, nonetheless being within the normal range in the majority of these patients with only 6 % showing fT₃ level below the reference range. fT₄ level was increased by 15.1 % (p < 0.01) in group of patients with chronic hepatitis comparing with healthy controls, although it was determined above the normal range only in 5 % of patients, whereas in 2 % of patient fT₄ was even less than normal. These changes, obviously, are the result of a decrease in the activity of type 1 deiodinase and inhibition of T₄ into T₃ transformation. The theory might be confirmed by significantly reduced fT₃/fT₄ ratio (by 21.6 %; p < 0.001), that decreased below the reference range in 78 % patients with chro-

nic hepatitis. At the same time, fT₄/fT₃ ratio increased by 24.1 % (p < 0.001) comparing with healthy controls, that can be attributed to the non-thyroidal illness syndrome in these patients. Elevation of TSH level by 28.7 % and TSH/fT₃ ratio by 45.7 % was determined in patients with chronic hepatitis comparing with healthy controls (p < 0.05). The study did not reveal an association between the genotypes of DIO1 gene and the serum level of TSH. However, it has been established that the carriage of the C-allele DIO1 was associated with increasing fT₃ level and fT₃/fT₄ ratio, decreased fT₄/fT₃ ratio and fT₄ level, while the presence of A-allele was associated with decreased fT₃/fT₄ ratio and serum fT₃ with the increase in T₄ level in patients with chronic hepatitis. **Conclusions.** Chronic hepatitis is accompanied by the development of non-thyroidal illness syndrome with a reduction in free triiodothyronine level (by 12.1 %; p < 0.01), an increase in free thyroxine and thyroid stimulating hormone levels (by 15.1 %, p < 0.01 and 28.7 %, p < 0.05, respectively), a decrease in T₃/T₄ peripheral conversion rate (by 21.6 %; p < 0.001). Pathological changes in thyroid metabolism are associated with A/C polymorphism of the DIO1 gene.

Keywords: chronic hepatitis; polymorphism; gene; thyroid homeostasis