

УДК 616.36:612.018:616.441]-092-085

К.А.Чимпой

## РОЛЬ ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ ПЛАЗМИ КРОВІ В ПОРУШЕННІ ТИРЕОЇДНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ДИФУЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ

Кафедра внутрішньої медицини та ендокринології (зав. – проф. О.І.Федів)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** Встановлено, що за хронічних дифузних захворювань печінки порушується рівновага про- та антиоксидантної системи плазми крові. Виявлено зростання рівня малонового альдегіду, окиснювальної модифікації білків, зростання активності церулоплазміну на тлі зниження активності каталази, глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, рівня відновленого глутатіо-

ну та загальної антиоксидантної активності плазми крові.

**Ключові слова:** хронічні дифузні захворювання печінки, тиреоїдний гомеостаз, про- та антиоксидантна система.

**Вступ.** Хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) посідають одне з провідних місць у загальній структурі патології гепатобіліарної системи [1]. Стійка тенденція до зростання частоти захворювань печінки, зокрема її хронічних дифузних уражень, є однією з найбільш важливих проблем у сучасній гастроентерології [4].

Зміни тиреоїдного статусу реєструються при ХДЗП, особливо цирозі і хронічних гепатитах [1], формуючи при цьому характерний синдром «нетиреоїдної патології», що значною мірою визначає тяжкість основного захворювання [6].

Концепція щодо ролі порушень рівноваги про- та антиоксидантної систем у виникненні багатьох соматичних патологічних станів сформована науковими дослідженнями вітчизняних та зарубіжних учених. Встановлені механізми є універсальними патогенетичними ланками щодо розвитку багатьох нозологій, у тому числі ХДЗП та різноманітних ендокринних порушень [2]. Незважаючи на це, механізми взаємозв'язку між хронічними дифузними гепатопатіями та тиреоїдним гомеостазом залишаються поза увагою дослідників.

**Мета дослідження.** Дослідити патогенетичну роль процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), окиснювальної модифікації білків (ОМБ), стану функціонування систем протирадикального захисту в розвитку тиреоїдних порушень на тлі ХДЗП.

**Матеріал і методи.** Обстежено 82 хворих на ХДЗП (42 хворих на хронічний гепатит та 40 – на цироз печінки) змішаної етіології, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні Чернівецької обласної клінічної лікарні. Групу порівняння склали 20 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку і статі.

Діагноз обстежених осіб встановлювали на підставі ретельно зібраного анамнезу, загальноприйнятого комплексу клінічно-лабораторних та інструментальних методів дослідження, визначення сироваткових маркерів вірусів гепатиту В та С, УЗД органів черевної порожнини та щито-

подібної залози. Тиреоїдний гомеостаз оцінювали шляхом визначення вмісту в сироватці крові тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину ( $T_4$ ), вільного трийодтироніну ( $T_3$ ).

Хворі на хронічний гепатит вірусної етіології, хворобу Вільсона-Коновалова, природжену недостатність  $\alpha_1$ -антитрипсину ( $\alpha_1$ -інгібітора протеїна), ідіопатичний (генетичний) гемохроматоз, аутоімунний гепатит у дослідження не включалися.

У роботі використана класифікація Всесвітнього конгресу гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994, з доповненнями V.Desmet та соавт., 1995) з уточненнями МКХ 10-го перегляду.

Інтенсивність ПОЛ оцінювали за вмістом у крові малонового альдегіду (МА) та за ступенем ОМБ. Стан протирадикального захисту оцінювали за вмістом в крові церулоплазміну (ЦП), активністю каталази (КТ) [5] та показниками глутатіонзалежної системи детоксикації – відновленого глутатіону (ГВ), глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіонредуктази (ГР), а також за загальною антиоксидантною активністю (ЗАОА) [3] плазми крові. Отримані результати оброблені за допомогою програми Biostat із використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У результаті проведеного дослідження виявлено активацію процесів ПОЛ та білків плазми крові у хворих на ХДЗП із порушенням тиреоїдного забезпечення організму.

У хворих на ХДЗП відбувалося вірогідне односпрямоване зростання вмісту в крові МА та ступеня ОМБ на 30,8 % ( $p < 0,001$ ) та 45,4 % ( $p < 0,001$ ) відповідно (табл. 1).

Результати проведених досліджень вказують на односпрямований характер зростання інтенсивності процесів пероксидації та ступеня ОМБ у досліджуваних пацієнтів.

Отже, посилення пероксидації за ХДЗП сприяє модифікації структурно-функціональних властивостей мембран клітин та білків, що супроводжується пригніченням активності біологічно активних сполук, у тому числі ферментів системи

дейодиназ, що перетворюють  $T_4$  на  $T_3$  та споріднені з ферментною системою НАДФ•Н мембран ендоплазматичного ретикулула, ГП та тиреопероксидази. Таким чином, посилена ОМБ спричинятиме порушення конверсії тиреоїдних гормонів та зростанню резистентності до них периферичних тканин.

З отриманих результатів випливає, що інтенсивність процесів окиснювального стресу та рівень метаболічних процесів при ХДЗП взаємопов'язані зі станом тиреоїдного забезпечення організму. Це, на нашу думку, можна пояснити тим, що печінкова дейодиназа типу 1, яка каталізує утворення  $T_3$  з  $T_4$ , є селенвмісним білком, який має складну кінетику взаємодії з двома субстратами - йодтиронінами і глутатіоном, що є компонентом антиоксидантної системи печінки, ушкодження мікосомальних ферментів якої веде до змін тиреоїдного гомеостазу.

Одним із можливих процесів інгібування ПОЛ є активація антиоксидантної системи плазми крові, до складу якої входять ГВ із ферментами його обміну та інші сполуки, що перешкоджають реакціям пероксидації – ЦП, ферменти знешкодження – КТ, ГП.

У результаті дослідження антиоксидантної системи плазми крові в наших пацієнтів виявлені наступні зміни (табл. 2).

ЦП діє як багатofункціональна оксидаза, що забезпечується продуктами утвореними внаслідок зростання інтенсивності ОМБ. Відповідно в

пацієнтів із ХДЗП відмічене помітне зростання рівня ЦП у плазмі крові відносно ПЗО (на 68,7 % ( $p < 0,001$ )).

Іншим показником антиоксидантної системи є КТ, яка розщеплює пероксид водню до води та кисню. Саме вона вважається найбільш стійкою ланкою системи антиоксидантного захисту. В обстежених пацієнтів активність каталази зменшувалася в 1,3 раза щодо ПЗО ( $p < 0,001$ ), що пов'язано з глибокими порушеннями функціонального стану печінки.

Загальновідомо, що глутатіонова система антиоксидантної активності забезпечує функціонування системи детоксикації, усуваючи при цьому надлишок утворених активних форм кисню за допомогою ГВ та інших систем протиоксидантного захисту.

У досліджуваних нами пацієнтів рівень ГВ знижувався на 55,5 % ( $p < 0,001$ ), що можна пояснити вираженою розбалансованістю оксидантно-протиоксидантного гомеостазу за дифузних уражень печінки.

Крім того, важливим аспектом виснаження функціонування антиоксидантної системи у хворих на хронічні дифузні гепатопатії є достовірно зниження активності глутатіонзалежних ферментів: ГР та ГП на 47,1 % та 32,4 % відповідно ( $p < 0,001$ ).

Зниження активності ГП зумовлено порушенням компенсаторних реакцій в системі ПОЛ-АОА внаслідок зростання процесів ліпопероксидації.

Таблиця 1

**Показники інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки ( $M \pm m$ )**

Показник	Практично здорові особи (n=20)	Хворі на хронічні дифузні захворювання печінки (n=82)
Малоновий альдегід (мкмоль/л)	11,26±0,509	14,72±0,372 $p < 0,001$
Окиснювальна модифікація білків (од. опт. густ./мл)	1,12±0,069	1,63±0,051 $p < 0,001$

Таблиця 2

**Показники антиоксидантної системи у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки ( $M \pm m$ )**

Показник	Практично здорові особи (n=20)	Хворі на хронічні дифузні захворювання печінки (n=82)
Глутатіон відновлений, мкмоль/мл	1,01±0,06	0,45±0,011 $p < 0,001$
Глутатіонпероксидаза (нмоль ГВ на 1 г Нв за 1 хв)	155,1±4,936	104,8±3,092 $p < 0,001$
Глутатіонредуктаза (мкмоль НАДФ <sub>2</sub> на 1 г Нв за 1 хв)	5,37±0,081	2,84±0,074 $p < 0,001$
Каталаза (мкмоль/хв · л)	32,55±0,3	25,77±0,448 $p < 0,001$
Церулоплазмін (мг/л)	215,6±10,94	363,7±10,52 $p < 0,001$
Загальна антиоксидантна активність (%)	91,93±0,520	85,41±1,06 $p < 0,01$

Про виснаження захисних механізмів організму також свідчить вірогідне зниження на 7,1 % ( $p < 0,01$ ) ЗАОА плазми крові.

При проведенні кореляційного аналізу між показниками тиреоїдного статусу та активністю системи антиоксидантного захисту в крові хворих на ХДЗП встановлений прямий кореляційний зв'язок між: активністю ГП та концентрацією вільного  $T_3$  ( $r=0,637$ ,  $p < 0,01$ ); активністю КАТ та вмістом вільного  $T_3$  ( $r=0,384$ ,  $p < 0,05$ ); активністю ЦП та концентрацією вільного  $T_4$  ( $r=0,297$ ,  $p < 0,05$ ); а також наявність зворотного кореляційного зв'язку між вмістом вільного  $T_4$  та активністю ГП ( $r=0,512$ ,  $p < 0,05$ ); вмістом ГВ та вільного  $T_4$  ( $r=0,371$ ,  $p < 0,05$ ).

#### Висновки

1. У хворих на хронічні дифузні захворювання печінки з порушенням тиреоїдного гомеостазу виникають зміни системи про- та антиоксидантного захисту плазми крові.

2. Показники про- та антиоксидантної систем у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки взаємопов'язані з параметрами тиреоїдного гомеостазу.

#### Перспективи подальших досліджень.

Створення комплексного диференційованого підходу до діагностики та лікування порушень про- та антиоксидантного захисту у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки із порушенням тиреоїдного гомеостазу.

#### Література

1. Ивашкин В.Т. Клиническая гепатология сегодня и завтра / В.Т.Ивашкин, А.О.Буеверов // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – Т. 12, № 1. – С. 4-9.
2. Каримов И.З. Окисна модифікація білків і перекисне окиснення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології / І.З.Каримов // Лаб. діагност. – 2005. – № 1 (31). – С. 7-13.
3. Мешишен І.Ф. Метод визначення загальної антиоксидантної активності плазми (сироватки) крові / І.Ф.Мешишен, В.П.Пішак, В.П.Польовий // Бук. мед. вісник. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 165-167.
4. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени / Ч.С.Павлов, Ю.О.Шульпекова, В.Б.Золотаревский [и др.] // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 13-20.
5. Тиц Н. Клиническое руководство по лабораторным тестам / Тиц Н. – М.: Лабинформ, 2006. – 960 с.
6. Bates J.M. Expression profiles of the three iodothyronine deiodinases, D1, D2, and D3, in the developing rat / J.M.Bates, D.L.Germain, V.A.Galton // Endocrinology. – 2007. – Vol. 140, № 2. – P. 844-851.

### РОЛЬ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ ПЛАЗМЫ КРОВИ В НАРУШЕНИИ ТИРЕОИДНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКИЕ ДИФFUЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

*К.А.Чимпой*

**Резюме.** Установлено, что при хронических диффузных заболеваниях печени нарушается равновесие про- и антиоксидантной систем плазмы крови. Выявлено возрастание уровня малонового альдегида, степени окислительной модификации белков, увеличение активности церулоплазмينا на фоне снижения активности каталазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, уровня восстановленного глутатиона и общей антиоксидантной активности плазмы крови.

**Ключевые слова:** хронические диффузные заболевания печени, тиреоидный гомеостаз, про- и антиоксидантная система.

### THE ROLE OF THE PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEMS OF THE BLOOD PLASMA IN THYROID HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH DIFFUSE CHRONIC LIVER DISEASES

*К.А.Чимпой*

**Abstract.** It has been established that the balance of the pro- and antioxidant system of the blood plasma is deranged in case of chronic diffuse diseases of the liver. An elevation of the level of malonic aldehyde, the degree of the peroxide protein modification, an increase of the ceruloplasmin activity against a background of a reduction of the activity of catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, the level of reduced glutathione and the total blood plasma antioxidant activity have been revealed.

**Key words:** chronic diffuse liver diseases, thyroid homeostasis, pro- and antioxidant system.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.С.Хухліна

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 1 (53). – P. 95-97

Надійшла до редакції 7.09.2009 року