

ФАКТОРИ ПРОГРЕСУВАННЯ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ: РОЛЬ СИСТЕМИ ДЕТОКСИКАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ, МЕХАНІЗМІВ ЕНДОГЕННОГО КОНТРОЛЮ ТА СТИМУЛЯЦІЇ*

Пасієшвілі Т. М., Ковальова О. М., Пасієшвілі Л. М., Железнякова Н. М.

*Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
pasotoma2017@gmail.com*

Будь яка зустріч патогену з організмом пацієнта супроводжується комплексом захисних реакцій, виразність, послідовність і об'єм яких залежить від властивостей інфекту, що його викликав. Серед таких комплексних реакцій розглядають окислювальний стрес, поняття якого було запропоновано Bulger & Helton (1998) і характеризувало стан, при якому токсичні активні форми кисню долають ендogenous антиоксидантний захист господаря. При окислювальному стресі відбувається надлишкове накопичення вільних радикалів, які реагують зі складовими клітинних мембран, внаслідок чого спостерігається ушкодження клітин і, таким чином, порушення функції органів [1]. До чотирьохрівневого складу антиоксидантної системи (АОС) входять ферментні та неферментні сполу-

ки, які приймають участь у розвитку гострих і хронічних патологічних станів [2]. Основними антиоксидантами організму є глутатіони, система яких включає декілька ферментів, що забезпечують контроль внутрішньоклітинного мікросередовища, необхідного для нормального функціонування клітин [3].

Система антиоксидантного захисту (АОЗ) забезпечує утилізацію «відпрацьованого матеріалу» клітинних мембран і контролює фізіологічний апоптоз [4]. Розвиток запалення посилює роботу системи, що дозволяє контролювати не тільки фізіологічний, але й патологічний апоптоз [5]. При цьому активація АОС відбувається не тільки внаслідок розвитку патології, але й залучення внутрішніх резервів. Окрім активного включення системи глутатіонів, до процесу

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики Харківського національного медичного університету «Механізми формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби із супутньою патологією та розробка методів її патогенетичної корекції у студентів» (державний реєстраційний № 0110U002441).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 12.08.2020.

захисту від активних форм кисню залучаються супероксиддисмутази (СОД), які містять метали [6, 7]. Так, активний запальний процес на другому етапі роботи АОС може призводити до збільшення синтезу мітохондриальної Mn-залежної СОД (СОД2). Посилення її синтезу пов'язують не тільки зі збільшенням активності системи, але й дією антивікового білку Клото, одним із ефектів якого є стимуляція АОС [8].

До дослідження включено хворих на автоімунний тиреоїдит (АІТ) та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), що обумовлено декількома моментами: обидві

патології часто виникають в молодому віці через значну поширеність вірусної інфекції в дитячих і підліткових колективах (як предиктор АІТ) на тлі хронічних стресових ситуацій, які супроводжують навчання; нестабільністю нервової і ендокринної систем в період їх становлення; відсутністю правильних поведінкових і харчових звичок [9, 10, 11].

Таким чином, **метою** нашої роботи було уточнення механізмів ендогенного контролю системи детоксикації ксенобіотиків у пацієнтів молодого віку з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 162 пацієнта з АІТ, який у 120 випадках поєднувався з ГЕРХ (основна група). До групи порівняння увійшло 42 хворих з ізольованим АІТ. Вік по групах склав ($21,9 \pm 2,7$) та ($23,1 \pm 1,2$) років відповідно. Контингент був представлений студентами різних вузів міста, що дозволило не тільки дотримати вікові межі, а й зіставити стресові, харчові та поведінкові навантаження. Контрольні показники

отримані при обстеженні 20 практично здорових осіб аналогічного віку, статі та соціального статусу.

АІТ було підтверджено наявністю антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) (норма до 34,0 МО/мл), тиреоглобуліну (АТ-ТГ) (норма до 115 МО/мл) та даних ультразвукового дослідження (УЗД) щитовидної залози (ЩЗ). УЗД проводили за допомогою апарату Mindray DC-60 Exр, використовув-

Таблиця 1

Структурні зміни паренхіми ЩЗ у обстежених хворих

Структурні зміни паренхіми ЩЗ	ГЕРХ + АІТ (n = 120)		АІТ (n = 42)		Рівень значущості
	Абс.	%	Абс.	%	
Дифузні зміни	67	55,8	20	47,6	df = 2 c
Дифузно-вогнищеві зміни	45	37,5	18	42,9	
Дифузні зміни у поєднанні з вузловими утвореннями	8	6,7	4	9,5	

Примітка:

p < 0,05 — різниця є статистично достовірною між групами.

Таблиця 2

Показники тиреоїдного профілю у обстежених хворих

Показник	Контрольна група (n = 20)	ГЕРХ + АІТ (n = 120)	АІТ (n = 42)
АТ-ТПО, МО/мл	$26,8 \pm 5,1$	$201,3 \pm 121,8^*$	$188,4 \pm 92,2^*$
АТ-ТГ, МО/мл	$67,4 \pm 18,2$	$303,3 \pm 112,8^*$	$291,7 \pm 117,6^*$
ТТГ, мкМО/мл	$1,7 \pm 0,6$	$1,7 \pm 0,9$	$1,8 \pm 1,1$
fT3, пмоль/л	$4,3 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,5$
fT4, пмоль/л	$13,9 \pm 2,2$	$14,8 \pm 2,5$	$15,4 \pm 2,6$

Примітка:

* p < 0,05 — різниця є статистично достовірною між групами.

вали В-режим із застосуванням доплерографічних методів: енергетичне та колірне доплерівське картування, імпульсно-хвильова доплерографія (табл. 1).

Функціональний стан ЩЗ оцінено на попередніх етапах дослідження імуноферментним методом в сироватці крові за показниками вмісту тиреотропного гормону (ТТГ) (норма 0,27–4,2 мкМО/мл), вільного трийодтироніну (fT3) (норма 2,5–5,8 пмоль/л) та тироксину (fT4) (норма 10,0–23,2 пмоль/л). Тиреоїдний профіль у обстежених хворих відповідав еутиреозу (табл. 2).

Діагноз ГЕРХ підтверджували характерними скаргами, даними анамнезу, клінічного та інструментального дослідження. Візуальну оцінку слизової оболонки стравоходу проводили при езофагогастроуденоскопічному дослідженні (відеоендоскопічна система «Fuginon», Японія) з біопсією і подальшим гістологічним дослідженням матеріалу. Діагноз встановлювали згідно з рекомендаціями Монреальського консенсусу (2006 р.). У 34 випадках (28,3%) встановили ерозивне ураження стравоходу та у 86 (71,7%) неерозивне. Ступені ерозивної ГЕРХ визначали за Лос-Анджелеською класифікацією (1994 р.): ступінь А — 6 (17,7%), ступінь В — 18 (52,9%), ступінь С — 8 (23,5%), ступінь D — 2 (5,9%) хворих.

До роботи були залучені студенти, які підписали добровільну інформовану згоду на участь в дослідженні відповідно до положень Хельсенської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації (World Medical Associa-

tion Declaration of Helsinki (2000 рік) і директив Європейського товариства 86/609 про участь людей в медико-біологічних дослідженнях.

Активність СОД2 (нг/мл) та рівня білка Клото (нг/мл) визначали в сироватці крові хворих імуноферментним методом, глутатіонредуктази (ГР) (МО/г Нв) та глутатіонпероксидази (ГПО) (мкмоль НАДФН/г Нв) досліджували спектрофотометричним методом в фракції клітин. Використовували комерційні тест-системи фірми «Elabscience» (США).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Statistica Basic Academic 13 for Windows En локальна. Закон розподілу всіх показників, що вивчалися, відрізнявся від нормального (критерій Колмогорова-Смирнова), тому для статистичної обробки даних використовували методи непараметричної статистики. Для перевірки залежності показників неперервної шкали від групи використовували непараметричні аналоги дисперсійного аналізу — критерій Краскела–Уолліса та медіанний тест. Для подальшого порівняння груп дослідження між собою та з групою контролю використовували критерій Манна–Уїтні. За текстом данні представляли у вигляді $M \pm m$, де M — середнє вибіркоче, m — стандартне відхилення. Для порівнянн частот зустрічальності ознаки використовували критерій «хі»-квадрат Пірсона. Статистично значущими вважали відмінності, які відповідали оцінці похибки ймовірності $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні властивостей глутатіонової фракції АОС було встановлено, що рівень ГПО як у хворих на ізольований АІТ, так і при його поєднанні з ГЕРХ достовірно знижувався. Аналогічна спрямованість була зафіксована при визначенні вмісту ГР (табл. 3).

Таким чином, глутатіонова ланка бере активну участь в роботі антиоксидантної системи, причому рівень захисту зміщується на її другу фазу.

Серед показників другої фази детоксикації ксенобіотиків розглядають марганець-супероксиддисмутазу — мітохондрі-

альний фермент, активність якого дозволяє «стримувати» накопичення токсичних радикалів. Так було встановлено достовірне підвищення рівня СОД2 порівняно з контрольною групою у пацієнтів, що були залучені до роботи (табл. 4).

Низкою авторів було показано, що підвищення активності СОД2 може виникати як в результаті безпосереднього включення системи АОЗ з метою контролю посиленого вироблення токсичних речовин, так і відбувається опосередковано - через активацію білка Клото [6, 7, 12, 13]. При визначенні рівню білка Клото у осіб з АІТ встановле-

Таблиця 3

Показники глутатионової ланки у обстежених

Пацієнти/показники	ГПО, МО/г Нв	ГР, мкмоль НАДФН/г Нв
Контроль	18,753 (16,023; 19,8)	1,875 (1,845; 1,984)
ГЕРХ + АІТ	13,32 (11,1; 14,8)	1,31 (1,15; 1,367)
АІТ	16,385 (12,122; 17,98)	1,674 (1,6; 1,86)
Достовірність між групами	U ₁₋₂ = 248, p ₁₋₂ < 0,01 U ₂₋₃ = 531, p ₂₋₃ < 0,01 U ₁₋₃ = 851,5, p ₁₋₃ < 0,01	U ₁₋₂ = 0,00, p ₁₋₂ < 0,01 U ₂₋₃ = 1479, p ₂₋₃ < 0,01 U ₁₋₃ = 157, p ₁₋₃ < 0,01

Примітка:

p < 0,05 — різниця є статистично достовірною між групами;

U1-2, p1-2 — різниця між групою ГЕРХ + АІТ і контрольною групою;

U2-3, p2-3 — різниця між групою ГЕРХ + АІТ і ізолюваною групою АІТ;

U1-3, p1-3 — різниця між групою АІТ і контрольною групою.

Таблиця 4

Активність марганець-супероксиддисмутази у обстежених хворих

Групи хворих	Активність СОД2, нг/мл	Достовірність по відношенню до контролю*	Достовірність між групами ГЕРХ + АІТ та АІТ*
ГЕРХ+АІТ	9,1965 (7,248; 11,6385)	U = 386, p < 0,01	U = 2509,5, p < 0,01
АІТ	7,5515 (5,8327; 9,2338)	U = 1273, p < 0,01	
Контрольна	4,472 (3,701; 5,2325)		

Примітка:

* p < 0,05 — різниця є статистично достовірною між групами.

Таблиця 5

Рівень білка Клото у групах хворих, що були обстежені

Групи хворих	Активність білка Клото, нг/мл	Достовірність по відношенню до контролю*	Достовірність між групами ГЕРХ + АІТ та АІТ*
ГЕРХ+АІТ	0,885 (0,611; 1,184)	U = 320,5, p < 0,01	U = 1171, p < 0,01
АІТ	0,5675 (0,4398; 0,7324)	U = 307, p = 0,08883	
Контрольна	0,4866 (0,3679; 0,6098)		

Примітка:

* p < 0,05 — різниця є статистично достовірною між групами.

но його підвищення, але даний показник не мав достовірних відмінностей від контролю. При поєднанні ГЕРХ та АІТ синтез білка перевищував контрольні величини майже в 2 рази (табл. 5).

Дослідження, присвячені вивченню стану АОС у хворих з коморбідністю ГЕРХ та АІТ, у сучасній літературі відсутні. Однак є дані стосовно окремих патогенетичних механізмів ураження стравоходу при тиреоїдній патології. Встановлено, що як гіпотак і гіпертиреоз можуть приводити до по-

рушень моторики стравоходу, змін швидкості і амплітуди його перистальтики та тону су нижнього езофагеального сфінктера, що сприяє розвитку дисфагії та формуванню рефлюксу [14, 15, 16, 17]. За даними Chiu W.Y. та співавт., гіперфункція ЩЗ може викликати міопатію з ураженням поперечно-смугатих м'язів глотки і верхньої третини стравоходу [15]. У дослідженні Kaise M. та співавт. продемонстровано, що гіпертиреоз викликає гіпергастринемію, яка впливає на моторику шлунково-кишкового тракту [19].

Таким чином, наявність хронічних захворювань внутрішніх органів (ГЕРХ та АІТ) у осіб молодого віку призводить до «прориву» першої лінії захисту АОС і, тим самим, посиленню контролю з боку другої фази системи. Дану обставину не можна пояснити тривалістю або агресивністю захворювань: ймовірно, такі зміни є результатом високої реактивності організму в осіб молодого віку. Цим можна пояснити і той факт, що на етапі спостереження хворих не відзначається тривалої активної стадії захворювань і формування ранніх ускладнень. У той же час АІТ створює несприятливий фон для подальшого перебігу за-

хворювань: латентний перебіг запального процесу в ЩЗ призводить до постійного напруження АОС, тим самим забезпечує її виснаження. Тобто, обидві системи (запальна та оксидативна) «задіяні» в патогенезі ГЕРХ та АІТ. В такому разі активний процес у стравоході через загальні системні механізми запалення та ендотеліальну дисфункцію судин призводить до прогресування АІТ, ймовірним наслідком чого може бути формування гіпотиреозу і, можливо, ураження інших органів і систем, як через недостатній синтез тиреоїдних гормонів, так і патогенетичні складові ГЕРХ.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг АІТ та його поєднання з ГЕРХ призводить до активного залучення системи антиоксидантного захисту, що проявляється зниженням синтезу глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази.
2. У хворих на АІТ та коморбідністю АІТ і ГЕРХ спостерігається збільшення вмісту мітохондріального ферменту СОД2 —

показника другої фази системи детоксикації ксенобіотиків.

3. Коморбідний перебіг АІТ та ГЕРХ призводить до стимуляції синтезу білка Клото, та тим самим, активації СОД2, що забезпечує ендогенний контроль антиоксидантного захисту.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Dovhanj J, Švagelj D. Oxidative Stress Pathway Driven by Inflammation in Gastric Mucosa. *Gastritis and Gastric Cancer. New Insights in Gastroprotection, Diagnosis and Treatments*, Paola Tonino, IntechOpen, 2011: 296 p.
2. Čolak E, Ignjatović S, Radosavljević A, Žorić L. *J Clin Biochem Nutr* 2017; 60(2): 100-107.
3. Espinosa-Diez C, Miguel V, Mennerich D, et al. *Redox Biol* 2015; 6: 183-197.
4. Sznarkowska A, Kostecka A, Meller K, Bielawski KP. *Oncotarget* 2017; 8(9): 15996-16016.
5. Kahl R, Kampkötter A, Wätjen W, Chovolou Y. *Drug Metab Rev* 2004; 36(3-4): 747-762.
6. Younus H. *Int J Health Sci (Qassim)* 2018; 12(3): 88-93.
7. Ighodaro OM, Akinloye OA. *Alexandria J Med* 2018; 54(4): 287-293.
8. Lim SW, Jin L, Luo K, et al. *Cell Death Dis* 2017; 8(8): e2972.
9. Irashed AA, Aljammaz KI, Pathan A, et al. *J Family Med Prim Care* 2019; 8(2): 462-467.
10. Sharma A, Sharma PK, Puri P. *Med J Armed Forces India* 2018; 74: 250-254.
11. Bliddal S, Nielsen CH, Feldt-Rasmussen U. *F1000Res* 2017; 6: 1776.
12. Fukai T, Ushio-Fukai M. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15(6): 1583-1606.
13. Rakugi H, et al. *Endocrine* 2007; 31: 82-87.
14. Noto H, Mitsuhashi T, Ishibashi S, Kimura S. *Intern Med* 2000; 39: 472-473.
15. Chiu WY, Yang CC, Huang IC, Huang TS. *Dysphagia* 2004; 19: 120-124.
16. Branski D, Levy J, Globus M, et al. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 437-440.
17. Wright RA, Penner DB. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 376-377.
18. Savina LV, Semenikhina TM, Korochanskaia NV, et al. *Klin Med (Mosk)* 2006; 84: 71-74.
19. Kaise M, Sumitomo H, Hashimoto K, et al. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1992; 89: 1990-1995.

**ФАКТОРИ ПРОГРЕСУВАННЯ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ
У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ:
РОЛЬ СИСТЕМИ ДЕТОКСИКАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ,
МЕХАНІЗМІВ ЕНДОГЕННОГО КОНТРОЛЮ ТА СТИМУЛЯЦІЇ**

Пасієшвілі Т. М., Ковальова О. М., Пасієшвілі Л. М., Железнякова Н. М.

*Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
pasotoma2017@gmail.com*

До дослідження залучено хворих на автоімунний тиреоїдит та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, що обумовлено частим виникненням даних нозологій в молодому віці. Метою дослідження було уточнення механізмів ендogenous контролю системи детоксикації ксенобіотиків у пацієнтів молодого віку з поєднаним перебігом автоімунного тиреоїдиту та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. До роботи було залучено 162 хворих на автоімунний тиреоїдит, який у 120 випадках поєднувався з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. Контингент досліджених склали студенти вузів міста віком від 18 до 25 років. Автоімунний тиреоїдит було підтверджено наявністю антитіл до тиреопероксидази, тиреоглобуліну та даних ультразвукового дослідження щитовидної залози. Функціональний стан щитовидної залози оцінювали за вмістом тиреотропного гормону, вільного трийодтироніну та вільного тироксину. Тиреоїдний профіль у обстежених хворих відповідав еутиреозу. Діагноз гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби підтверджували характерними скаргами, даними анамнезу, клінічного та інструментального дослідження. Вивчали показники другої фази антиоксидантної системи — глутатіонпероксидазу, глутатіонредуктазу, марганець-супероксиддисмутази, а також білок Клото. Отримані результати було оброблено із застосуванням ліцензійної програми Statistica Basic Academic 13 for Windows. Встановлено, що перебіг автоімунного тиреоїдиту та його поєднання з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою призводить до активного залучення системи антиоксидантного захисту, що проявлялося зниженням синтезу глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази. Одночасно визначено достовірне збільшення синтезу мітохондріальної марганець-супероксиддисмутази — показника другої фази системи детоксикації ксенобіотиків. Вміст білка Клото у хворих на автоімунний тиреоїдит мав тенденцію до збільшення та вірогідно підвищувався при коморбідності. Таким чином, сукупний перебіг автоімунного тиреоїдиту та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби супроводжується залученням показників другої фази антиоксидантної системи, що дозволяє контролювати утворення токсичних речовин. Та одночасна стимуляція марганець-супероксиддисмутази і білка Клото сприяє ендogenous контролю антиоксидантного захисту.

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, антиоксидантна система, білок Клото.

**PROGRESSION FACTORS OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN YOUNG PEOPLE
WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: THE ROLE OF THE XENOBIOTIC
DETOXIFICATION SYSTEM, MECHANISMS OF ENDOGENOUS CONTROL AND STIMULATION**

Pasiieshvili T. M., Kovaloyva O. M., Pasiieshvili L. M., Zhelezniakova N. M.

*Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine
pasotoma2017@gmail.com*

The study involved patients with autoimmune thyroiditis and gastroesophageal reflux disease, which is due to the frequent occurrence of these nosologies at a young age. Purpose of the study was to clarify the mechanisms of endogenous control of the xenobiotic detoxification system in young patients with autoimmune thyroiditis and gastroesophageal reflux disease. The work involved 162 patients with autoimmune thyroiditis, which in 120 cases was combined with gastroesophageal reflux disease. The contingent of the surveyed was represented by students of the city's universities aged 18 to 25. Autoimmune thyroiditis was confirmed by the presence of antibodies to thyroperoxidase and thyroglobulin and by ultrasound of the thyroid gland. The functional state of the thyroid gland was assessed by the content of thyroid-stimulating hormone, free triiodothyronine and free thyroxine. The thyroid profile in the examined patients corresponded to euthyroidism. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease was confirmed by typical complaints, data from anamnesis, clinical and instrumental studies. The indicators of the second phase of the antioxidant system - glutathione peroxidase, glutathione reductase, manganese superoxide dismutase, and also the Klotho protein were studied. Licensed program Statistica Basic Academic 13 for Windows was used. It was found that the course of autoimmune thyroiditis and its combination with gastroesophageal reflux disease leads to the activation of the antioxidant defense system, which was manifested by a decrease in the synthesis of glutathione reductase and glutathione peroxidase. At the same time, a significant increase in the synthesis of the mitochondrial manganese superoxide dismutase, an indicator of the second phase of the xenobiotic detoxification system, was proved. The content of Klotho protein in patients with autoimmune thyroiditis had a tendency to increase and significantly increased in the case of comorbidity. Thus, the combined course of autoimmune thyroiditis and gastroesophageal reflux disease is accompanied by the inclusion of indicators of the second phase of the antioxidant system, which makes it possible to control the formation of toxic substances, and the simultaneous stimulation of manganese superoxide dismutase and Klotho protein provides endogenous control of antioxidant protection.

Key words: autoimmune thyroiditis, gastroesophageal reflux disease, antioxidant system, Klotho protein.