

DOI: 10.26693/jmbs03.07.129

УДК 616.441-092-06-053

Немцова В. Д., Біловол О. М., Ільченко І. А.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ПАЦІЄНТІВ РІЗНОГО ВІКУ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Харківський державний медичний університет, Україна

valeriyana@ukr.net

Метою роботи стала оцінка впливу функціонального стану щитоподібної залози на стан антиоксидантного захисту у хворих з коморбідним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу різних вікових груп. 127 хворих від 45 до 75 років з артеріальною гіпертензією II стадії та компенсованим цукровим діабетом 2 типу, у 48 з них – субклінічний гіпотиреоз, були розподілені на 4 групи: 1 група (n = 33) – пацієнти з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу від 45 до 59 років, 2 група (n = 35) – з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу від 60 до 75 років, 3 група (n = 30) – пацієнти з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом від 45 до 59 років, 4 група (n = 29) – пацієнти з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом від 60 до 75 років. Антиоксидантну систему оцінювали за активністю глутатіонпероксидази, рівнем сульфгідрильних груп (SH-груп). Рівень малонового діальдегіду використовували як маркер оксидативного стресу, 8-гідроксі-2-дезоксигуанозин (8-OH-dG) – як маркер оксидантного пошкодження ДНК. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом спостерігалось більше пригнічення антиоксидантного захисту, ніж у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу, вікові зміни антиоксидантного захисту 3 характеризувалися стійкою тенденцією до зниження, але не були достовірними (p > 0,05). Рівень малонового діальдегіду був найбільшим у пацієнтів 3 групи, в групах з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу мав незначні вікові зміни (p > 0,05). Значення 8-OH-dG більш виражені у осіб старших вікових груп. Дослідження показало, що наявність субклінічного гіпотиреозу у пацієнтів з коморбідною патологією супроводжувалось збільшенням проявів оксидативного стресу незалежно від віку на тлі зниження активності антиоксидантного захисту, більш вираженого в старшій віковій групі.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 тип, субклінічний гіпотиреоз, оксидативний стрес, антиоксидантна система захисту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету «Оптимізація діагностики та лікування коморбідної патології (гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу) на підставі оцінки кардіогемодинаміки, метаболізму і фармакогенетичного аналізу», № держ. реєстрації 0118U000923.

Вступ. Антиоксидантна система (АОС) організму відіграє ключову роль у виникненні та прогресуванні багатьох захворювань. Від її функціональної спроможності і активності, швидкості і повноцінності антиоксидантного захисту (АОЗ) залежить динамічне підтримання гомеостазу і можливість або неможливість розвитку патологічних змін. На теперішній час теорія оксидативного стресу (ОС) вважається однією з найбільш популярних, що пояснюють виникнення і прогресування багатьох захворювань, особливо серцево-судинної системи (ССС), цукрового діабету (ЦД), а також взаємозв'язок між ОС та старінням організму [4, 13].

З огляду на неухильне збільшення коморбідних станів, пов'язане зі збільшенням тривалості життя населення, взаємоускладнюючої дії різних патологій, питання змін та можливості впливу на різні патологічні процеси, що відбуваються в організмі, в тому числі й ОС, є надзвичайно актуальними.

Ендокринні порушення значно впливають на ОС та АОЗ. Вважається, що в умовах гіперглікемії збільшується швидкість аутоокиснення глюкози, з подальшим посиленням проявів ОС, який в свою чергу, супроводжується різним ступенем вираженості дефіциту інсуліну і розвитком інсулінорезистентності, які є факторами раннього розвитку судинних ускладнень при ЦД [10, 14]. Загально визнаним є

твердження, що поширеність тиреоїдної дисфункції у світі, в тому числі на Україні, як країні з йодним дефіцитом, зростає. Якщо поєднання АГ та ЦД2Т досить добре вивчено, то в останні роки поєднання АГ з дисфункцією щитоподібної залози (ЩЗ) є предметом пильної уваги і вивчення. Неухильне зростання патології ЩЗ, що супроводжується розвитком гіпотиреозу і часте поєднання його з АГ все більше привертають увагу лікарів різних спеціальностей.

При гіпотиреозі відбуваються зміни, пов'язані з недоволіком тиреоїдних гормонів, які впливають на антиоксидантну активність, регулюючи метаболічні процеси, вміст антиоксидантів та перекисне окислення ліпідів (ПОЛ). В умовах нестачі тиреоїдних гормонів відбуваються значні метаболічні порушення, зокрема посилення проявів ОС [6].

При ОС відбувається окислення цілого ряду молекул, таких як ДНК, ліпіди, білки, що пов'язано з різними процесами, в тому числі і процесами старіння [4, 9, 10, 12].

Однак, на даний час не до кінця з'ясований зв'язок між рівнем тиреоїдних гормонів та АОЗ організму, тому зберігається актуальність виявлення інформативних і доступних критеріїв оцінки адекватності терапії при гіпотиреозі з урахуванням рівня ПОЛ і стану АОЗ організму. Одним з важливих елементів АОЗ є тиолдісульфідна система (ТДС) організму.

Було встановлено, що з чотирьох лужних фрагментів, що входять в структуру ДНК, амінокислота гуанін є такою, що найбільше окислюється. В результаті дії активних форм кисню (АФК), утворюється 8-гідроксі-2-дезоксигуанозин (8-ОН-dG), який можна визначити в різних біологічних тканинах і рідинах [5]. Кількісне визначення 8-ОН-dG запропоновано використовувати в якості одного з маркерів ОС в нормі і при розвитку різних захворювань. Вважається, що підвищений рівень 8-ОН-dG асоційований з процесами старіння, а також з багатьма патологічними станами, включаючи АГ і ЦД 2 типу (ЦД2Т) [4, 8, 17].

Відомо, що з віком ОС посилюється, а його прогресуючий розвиток можна вважати одним із маркерів старіння [7]. Загальноприйнята думка, що зростання ОС при старінні є наслідком зниження ефективності АОЗ [11]. Через те, що люди похилого та старечого віку більш чутливі до впливу тиреоїдних гормонів, ніж молоді особи, а замісна гормональна терапія L-тироксином може спровокувати ішемію міокарда, ускладнюватися шлуночковими екстрасистолами, резистентними до лікування антиаритмічними засобами, питання замісної терапії при субклінічному гіпотиреозі (СГ), в тому числі й осіб старших вікових груп залишаються

предметом широкої дискусії і активного вивчення [5, 6].

У зв'язку з цим є актуальним вивчення процесів, в тому числі ОС, які виявляються під безпосереднім впливом гіпофункції щитоподібної залози (ЩЗ) з метою визначення необхідності та можливості їх безпосередньої патогенетичної корекції.

Мета даного дослідження полягала у встановленні особливостей впливу функціонального стану ЩЗ на стан АОЗ у пацієнтів з коморбідним перебігом артеріальної гіпертензії (АГ), ЦД2Т і СГ різних вікових груп.

Матеріали і методи дослідження. У дослідження увійшли 127 пацієнтів (43 чоловіки і 84 жінки) у віці від 45 до 75 років з верифікованими АГ II стадії та ЦД2Т, у 48 пацієнтів крім того був діагностований СГ.

Верифікація АГ проводилася з використанням Європейських діагностичних критеріїв і національних рекомендацій з діагностики та лікування АГ (2013) [15]. Верифікація ЦД2Т та СГ здійснювалась відповідно до Наказу МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» і відповідно до рекомендацій Європейської тиреоїдологічної асоціації (2013), Американської діабетичної асоціації (The American Diabetes Association), Європейської асоціації з вивчення ЦД (The European Association for the Study of Diabetes) (2015) [2, 10, 14].

Всі пацієнти в залежності від коморбідної патології і віку були розподілені на 4 групи відповідно до вікової класифікації ВООЗ [1]. У 1-у групу увійшли пацієнти з АГ і ЦД2Т у віці від 45 до 59 років (n = 33), в 2-у групу - пацієнти з АГ і ЦД2Т у віці від 60 до 75 років (n = 35), в 3-ю групу – пацієнти з АГ, ЦД2Т і СГ у віці від 45 до 59 років (n = 30), в 4-у групу – пацієнти з АГ, ЦД2Т і СГ у віці від 60 до 75 років (n = 29). Контрольна група складалася з 20 практично здорових добровольців репрезентативних за статтю та віком.

Обов'язковими критеріями включення в дослідження були наявність СГ в результаті аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) і відсутність декомпенсації ЦД. Критеріями виключення були: симптоматична АГ, клінічні прояви ішемічної хвороби серця або важкі супутні хронічні захворювання. Критеріями виключення також були прийом пацієнтами препаратів йоду, глюкокортикоїдів, аміодарону, препаратів літію, препаратів, що містять естрогени, пацієнти з раніше встановленим діагнозом маніфестного гіпотиреозу або СГ, які отримували замісну гормональну терапію, а також пацієнти після хірургічного лікування ЩЗ.

Всі пацієнти, включені в дослідження, на тлі дієтичних рекомендацій отримували базисну терапію відповідно до міжнародних та національних рекомендацій з ведення хворих відповідної патології. Антигіпертензивну терапію всі пацієнти отримували не менше 6 місяців до включення в дослідження в індивідуально підібраних дозах з використанням інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту або блокаторів рецепторів ангіотензину II (ІАПФ / БРА), діуретиків (індапамід), частина пацієнтів отримувала антагоністи кальцію (амлодипін або лерканідипін). В якості антидіабетичної терапії пацієнти з ЦД-2 отримували метформін в індивідуально підібраних дозах від 1000 до 2000 мг на добу, 2 пацієнта (1,57%) додатково приймали агоніст глюкагоноподібного пептида 1 (ГПП-1) та 1 пацієнт (0,79%) – інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2).

Для оцінки функціонального стану ЩЗ визначали концентрацію в сироватці крові тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т4віль), рівень антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) з використанням імуноферментного аналізу з застосуванням діагностичних наборів реактивів ТОВ НПЛ «Гранум» (Україна).

Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю глутатіонпероксидази (ГПО) і рівнем сульфгідрильних груп (SH-груп). Рівень малонового діальдегіду (МДА) використовували як маркер вираженості ОС. Активність ГПО в ЕДТА-гемолізаті визначали за зменшенням вмісту відновленого глутатіону в процесі 5-хвилинної інкубації дослідного зразка гемолізату в присутності окислюючого субстрату – гідроперекису кумолу фотометричним методом. SH-групи та МДА визначали в сироватці крові фотометричним методом з використанням реактивів тіобарбітурової кислоти («Organika» (Німеччина)), дітіобіснітробензойною кислотою («Merck» (Німеччина)), відновлений глутатіон («Sigma-Aldrich» (Японія)), гідроперекис кумола («Merck» (Німеччина)).

Визначали маркер вільнорадикальних процесів – маркер пошкодження ДНК 8-гідроксі-2-дезоксигуанозину (8-OH-dG) в сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів «Bio-Vendor» (Чеська республіка). Отримані результати були представлені у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm SD$). Статистична обробка результатів проводилася з використанням пакету програм Statistica, 8.0. Для оцінки відмін-

ностей між групами використовували критерій Стюдента, достовірність вважалась статистично значущою при $p < 0,05$.

Робота виконана з дотриманням основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень за участю людини (1964–2000) і наказу МОЗ України від 23.09.2009 року № 690. Дослідження було схвалено комісією з біоетики при Харківському національному медичному університеті відповідно до принципів, викладених в Гельсінській декларації. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті проведеного обстеження пацієнтів з АГ і різними поєднаннями ендокринопатій - ЦД2Т та СГ, були виявлені особливості ОС та змін стану АОЗ, які залежали як від функціонального стану ЩЗ, так і від віку хворих.

Показники функціонального стану ЩЗ обстежених пацієнтів представлені в таблиці (табл. 1).

При аналізі отриманих даних підтвердилися очікувані результати більшого пригнічення стану АОЗ у пацієнтів з АГ у поєднанні з ЦД2Т та СГ, ніж у пацієнтів з АГ та наявністю тільки ЦД2Т (табл. 2). Однак були виявлені особливості, що залежали не тільки від функціонального стану ЩЗ, але і від віку пацієнтів. Так, рівень МДА був достовірно вище

Таблиця 1 – Показники функціонального стану ЩЗ у обстежених хворих різних вікових груп

Показник	Контроль (n = 20)	1 група (n = 33)	2 група (n = 35)	3 група (n = 30)	4 група (n = 29)
ТТГ, мкОЕд/мл	1,49 \pm \pm 0,83	2,1 \pm \pm 0,57	2,28 \pm \pm 0,42	6,13 \pm \pm 1,16*	7,05 \pm \pm 1,22*
Т4віль, пмоль/л	12,20 \pm \pm 1,56	14,67 \pm \pm 0,82	14,38 \pm \pm 1,49	15,22 \pm \pm 2,27	15,88 \pm \pm 1,94

Примітка: * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) в порівнянні з контролем.

Таблиця 2 – Показники оксидантно-антиоксидантних систем у обстежених хворих різних вікових груп

Показник	Контроль (n = 20)	1 група (n = 33)	2 група (n = 35)	3 група (n = 30)	4 група (n = 29)
МДА, мкмоль/л	4,07 \pm \pm 0,22	6,45 \pm \pm 0,33*	6,57 \pm \pm 0,59*	7,29 \pm \pm 0,37*	6,81 \pm \pm 0,36*
ГПО, мккат/гНв	6,77 \pm \pm 0,52	5,59 \pm \pm 0,41*	5,10 \pm \pm 0,27*	4,98 \pm \pm 0,18*	4,78 \pm \pm 0,12*
SH-групи, мкмоль/л	712,26 \pm \pm 13,08	595,82 \pm \pm 12,14*	554,12 \pm \pm 11,34 *†	580,21 \pm \pm 5,03*	551,54 \pm \pm 10,67 *†
8-OH-dG, пкг/мл	6,66 \pm \pm 0,57	14,07 \pm \pm 0,57*	17,23 \pm \pm 0,97*†	13,34 \pm \pm 1,08*	14,74 \pm \pm 0,95*

Примітка: * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) в порівнянні з контролем; † – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) при порівнянні вікових груп (1 та 2 груп, або 3 та 4 груп) однієї коморбідної патології.

($p < 0,05$) у всіх групах, у порівнянні з контролем, але найбільшим у пацієнтів з АГ, ЦД2Т та СГ. При цьому рівень МДА мав незначні вікові зміни в групах хворих з АГ та ЦД-2 ($p > 0,05$) і був хоча і не достовірно, але значно вище при поєднанні АГ з ЦД2Т та СГ у пацієнтів у віці 45–59 років, ніж у хворих з аналогічним поєднанням патологій у віці 60–75 років ($p > 0,05$).

Встановлено прогресивне та достовірне ($p < 0,05$) зменшення рівня ГПО у пацієнтів з 1-ї по 4-у групи в порівнянні з контролем. При цьому показники були гіршими при поєднанні АГ з ЦД2Т та СГ, ніж при поєднанні АГ тільки з ЦД2Т. Але крім коморбідності патологій вікові зміни також сприяли зниженню рівня ГПО, хоча ці зміни не були достовірними ($p > 0,05$).

Тіоловий статус оцінювався за сумарним рівнем SH-груп білків та вільних SH-груп. Отримані нами дані показують, що у пацієнтів з коморбідним перебігом АГ та ендокринопатіями – ЦД2Т і СГ відбувається значне зниження тіолового статусу в порівнянні з групою контролю. Крім того, спостерігалось прогресивне погіршення рівня SH-груп в усіх групах хворих, що залежало від коморбідності патологій та віку пацієнтів. При цьому зміни, пов'язані з функціональним станом ЩЗ хоч і не мали достовірних відмінностей ($p > 0,05$), характеризувалися стійкою тенденцією до зниження при наявності СГ, а зміни, пов'язані з віком, мали достовірний характер. Так при розподілі пацієнтів на вікові групи було виявлене наступне: у пацієнтів старших вікових груп спостерігалось достовірне зниження тіолового статусу в порівнянні з більш молодими хворими, незалежно від коморбідності патологічних станів (1 група – $595,82 \pm 12,14$ мкмоль/л, 2 група – $554,12 \pm 11,34$ мкмоль/л, відповідно, $p < 0,05$; 3 група – $580,21 \pm 15,03$ мкмоль/л, 4 група – $551,54 \pm 10,67$ мкмоль/л, відповідно, $p < 0,05$).

Незважаючи на те, що пацієнти, які входили в дослідження, були компенсовані, отримували адекватну гіпотензивну та антидіабетичну терапію, тим не менш, вираженість ОС у пацієнтів з поєднаним перебігом АГ, ЦД2Т та СГ була більш вираженою, що підтверджувалось достовірними змінами відповідних показників.

При визначенні маркера пошкодження ДНК було встановлено достовірне ($p < 0,05$) підвищення 8-OH-dG у пацієнтів з АГ і ендокринопатіями в порівнянні з групою контролю. Але крім того також відзначено вік-асоційоване підвищення середнього значення 8-OH-dG у осіб більш старшої вікової групи, але достовірні значення спостерігалися тільки для хворих з нормальною функцією ЩЗ ($p < 0,05$). Дані зміни спостерігалися на тлі достовірного зниження з віком рівня ГПО. І хоча виявлені вікові зміни 8-OH-dG мали достовірні відмінності тільки при поєднанні АГ та ЦД2Т, дана тенденція свідчала про зниження захисної сили АОЗ у всіх обстежених хворих.

Висновки

1. Наявність навіть субклінічної гіпофункції ЩЗ у пацієнтів з АГ, ЦД2Т та СГ незалежно від віку супроводжувалась збільшенням проявів ОС у порівнянні з хворими з АГ, ЦД2Т та нормальною функцією ЩЗ.
2. У осіб старшої вікової групи встановлено більше зниження АОЗ, ніж у осіб середнього віку.
3. У хворих з поєднаним перебігом АГ, ЦД2Т та СГ значне підвищення ОС характеризувалося збільшенням показників інтенсивності ПОЛ, високим рівнем маркера пошкодження ДНК – 8-OH-dG на тлі зниженої активності АОЗ.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи результати наших досліджень, необхідно подальше вивчення впливу гіпофункції щитоподібної залози на показники метаболізму, що впливають на перебіг та прогноз при коморбідних станах.

References

1. Age Classification of the World Health Organization. Available from: <https://citifox.ru/2016/05/05/voznrastnaya-klassifikaciya-vsemirnoy>. [Last accessed on 2018 May 05] [Russian]
2. Arutyunov AV, Dubinina EE, Zyibina NN. [Metody otsenki svobodnoradikalnogo okisleniya i antioksidantnoy sistemy organizma: metodicheskie rekomendatsii]. SPb: IKF «Foliant»; 2000. 104 s. [Russian]
3. [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated December 21, 2012 № 1118 "On Approving and Implementation of medical technological documents on the standardization of medical help in Type 2 Diabetes"]. 2012. Available from: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20121221_1118.html [Ukrainian]
4. Kalinchenko SJu, Gusakova DA, Vorslov LO, Tishova JuA, Tjuzikov IA, Nizhnik AN. [Okislitel'nyj stress i starenie. Rol' vitamina D v geneze asociirovannyh s vozrastom zabolevaniy]. *Jeffektivnaja farmakoterapija*. 2016; 2: 8-14. [Russian]
5. Marmij NV, Esipov DS. [Biologicheskaja rol' 8-okso-2'-dezoksiguanozina]. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Serija 16. Biologija*. 2015; 4: 19-23. [Russian]
6. Pankiv VI. [Syndrom hipotyreozy]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*. 2013; 5(59). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36766>. [Ukrainian]
7. Pashkovska NV. Likuvannia hipotyreozy zhidno iz suchasnymy klinichnymy nastanovamy. *Mezhdunarodnyj endokrynologicheskij zhurnal*. 2016; 78: 48-58. doi: 10.22141/2224-0721.6.78.2016.81860

8. Strahova LA, Blinova TV, Troshin VV, Kolesov SA, Rahmanov RS, Umnjagina IA. [Ocenka oksilitel'nogo stressa kak kriterija riska razvitiya zabojevanij u rabotajushhij raznogo vozrasta]. *Medicina truda i ekologija cheloveka*. 2018; 2: 61-5. [Russian]
9. Di Minno A, Turnu L, Porro B, Squellerio I, Cavalca V, Tremoli E, Di Minno MN. 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine Levels and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Antioxid Redox Signal*. 2016 Apr 1; 24(10): 548–55. PMID: 26650622. PMCID: PMC4827317. DOI: 10.1089/ars.2015.6508
10. Al-Aubaidy HA, Jelinek HF. Oxidative DNA damage and obesity in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2011 June 1; 164(6): 899-904. PMID: 21436346. DOI: 10.1530/EJE-11-0053
11. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jan; 38(1): 140-9. PMID: 25538310. DOI: 10.2337/dc14-2441
12. Kim JY, Kim OY, Paik JK, Kwon DY, Kim H-J, Lee JH. Association of age-related changes in circulating intermediary lipid metabolites, inflammatory and oxidative stress markers, and arterial stiffness in middle-aged men. *Age (Dordr)*. 2013; 35(4): 1507-19. PMID: 22806411. PMCID: PMC3705113. doi:10.1007/s11357-012-9454-2
13. Lodovici M, Bigagli E, Luceri C, Mannucci E, Rotella CM, Raimondi L. Gender-related drug effect on several markers of oxidation stress in diabetes patients with and without complications. *Eur J Pharmacol*. 2015 Nov 5; 766: 86-90. PMID: 26424110. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.09.041
14. Testa R, Bonfigli AR, Prattichizzo F, La Sala L, De Nigris V, Ceriello A. The "Metabolic Memory" Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. *Nutrients*. 2017; 9(5): 437-45. PMID: 28452927. PMCID: PMC5452167. DOI: 10.3390/nu9050437
15. Pearce HS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013; 2(4): 215–28. PMID: 24783053. PMCID: PMC3923601. doi: 10.1159/000356507
16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31(7): 1281–357. PMID: 23817082. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
17. Wua LL, Chioud C-C, Change Pi-Yueh, Wua JT. Urinary 8-OH-dG: A marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *J Clin Chim Acta*. 2004; 339: 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.09.010>

УДК 616.441-092-06-053

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА ПРИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Немцова В. Д., Беловол А. Н., Ильченко И. А.

Резюме. Целью исследования стала оценка влияния функционального состояния щитовидной железы на состояние антиоксидантной защиты у больных различных возрастных групп с коморбидным течением артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и субклинического гипотиреоза. 127 больных от 45 до 75 лет с артериальной гипертензией II стадии и компенсированным сахарным диабетом 2 типа, у 48 из них – субклинический гипотиреоз, были разделены на 4 группы: 1 группа (n = 33) – пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа от 45 до 59 лет, 2 группа (n = 35) – с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа от 60 до 75 лет, 3 группа (n = 30) – с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и субклиническим гипотиреозом от 45 до 59 лет, 4 группа (n = 29) – с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и субклиническим гипотиреозом от 60 до 75 лет. Антиоксидантную защиту оценивали по активности глутатионпероксидазы, уровню сульфгидрильных групп (SH-групп). Уровень малонового диальдегида использовали в качестве маркера оксидативного стресса, 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин (8-OH-dG) – как маркер оксидантного повреждения ДНК. У пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и субклиническим гипотиреозом наблюдалось более выраженное угнетение антиоксидантной защиты, чем у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, возрастные изменения антиоксидантной защиты характеризовались устойчивой тенденцией к снижению, но не были достоверными (p > 0,05). Уровень малонового диальдегида был самым высоким в 3 группе, в группах с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа имел незначительные возрастные изменения (p > 0,05). Значение 8-OH-dG более выражены у лиц старших возрастных групп. Исследование показало, что наличие субклинического гипотиреоза у пациентов с коморбидной патологией сопровождалось увеличением проявлений оксидативного стресса независимо от возраста на фоне снижения активности антиоксидантной защиты, более выраженного в старшей возрастной группе.

Ключевые слова: артериальная гипертония, сахарный диабет 2 тип, субклинический гипотиреоз, оксидативный стресс, антиоксидантная система защиты.

UDC 616.441-092-06-053

Features of Antioxidant Defense Depending on the Thyroid Gland Functional State in Different Age Patients with Comorbid Pathology**Nemtsova V. D., Bilovol O. M., Ilchenko I. A**

Abstract. Currently, the theory of oxidative stress (OS) is considered to be one of the most important, which explains the appearance and progression of many diseases, especially the cardiovascular system (CVD), diabetes mellitus (DM), as well as the relationship between the OS and aging processes. The growth of an OS during aging is a consequence of a decrease in the AD efficiency. Endocrine disorders significantly affect the OS and AD. Older people are thought to be more sensitive to thyroid hormones than young people. The relationship between the level of thyroid hormones and AD is not fully understood. Therefore, there remains the relevance of revealing informative and accessible criteria for assessing the adequacy of hypothyroidism therapy with regard to the level of OS activity and the AD state.

The purpose of the study was to evaluate the influence of the thyroid gland functional state on the level of antioxidant defense in different age patients with comorbid course of hypertension (HT), type 2 diabetes mellitus (DM2T), and subclinical hypothyroidism (SH).

Material and methods. 127 patients aged from 45 to 75 with AH of the II stage and compensated DM2T were examined. SH was diagnosed in 48 patients. All patients were divided into 4 groups: group 1 (n = 33) included patients with HT and DM2T aged 45–59, group 2 (n = 35) enumerated patients with HT and DM2T from 60 to 75 years old, group 3 (n = 30) comprised patients with HT, DM2T and SH from 45 to 59 years old, and group 4 (n = 29) had patients with HT, DM2T and SH aged 60–75. The control group consisted of 20 healthy volunteers representing gender and age. AD system was evaluated by the activity of glutathione peroxidase (GPO), the level of sulfhydryl groups (SH-groups). The level of malondialdehyde (MDA) was used as a marker of oxidative stress, 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OH-dG) was assessed as a marker of oxidative DNA damage.

Results and discussion. As a result of evaluating the patients with HT and various combinations of endocrinopathies like DM2T and SH, feature of the OS and changes in the AD system activity were dependent on both the thyroid functional state and the patient's age. MDA levels were significantly higher ($p < 0.05$) in all groups, compared to control, but the highest was in patients with hypertension, DM2T and SH. The MDA levels had insignificant age-related changes in the groups of patients with HT and DM2T ($p > 0.05$) and was significantly higher when combined with DM2T and SH in patients aged 45–59 ($p < 0.05$) than in patients with a similar combination of pathologies at the age of 60–75 (MDA: $4.07 \pm 0.22 \mu\text{mol/l}$, $6.45 \pm 0.33 \mu\text{mol/l}$, $6.57 \pm 0.59 \mu\text{mol/l}$, $7.19 \pm 0.37 \mu\text{mol/l}$, $6.81 \pm 0.36 \mu\text{mol/l}$, respectively in control, 1, 2, 3 and 4 groups). We revealed progressive and significant ($p < 0.05$) reduction of the GPO levels in patients from the 1st to the 4th groups compared with the control group. Levels of GPO in groups of HT with DM2T and SH were lower ($p < 0.05$) than in patients who combined HT only with DM2T. Age-related changes also contributed to decrease in GPO levels, although these changes were not significant ($p > 0.05$). In control, 1, 2, 3 and 4 groups, GPO ($\mu\text{kat/gHb}$) had the following values: $6.77 \pm 0.52 \mu\text{kat/gHb}$, $5.59 \pm 0.41 \mu\text{kat/gHb}$, $5.10 \pm 0.27 \mu\text{kat/gHb}$, $4.98 \pm 0.18 \mu\text{kat/gHb}$, $4.78 \pm 0.12 \mu\text{kat/gHb}$, respectively.

The obtained data showed a progressive decrease of the SH-groups levels in all groups of patients depended on the comorbidity of diseases and patient's age. At the same time, changes related to the thyroid gland functional state were significant ($p < 0.05$). The changes associated with age were not significant ($p > 0.05$), but characterized by a steady tendency to decline (SH-groups ($\mu\text{mol/l}$): $712.26 \pm 13.08 \mu\text{mol/l}$, $595.82 \pm 12.14 \mu\text{mol/l}$, $554.12 \pm 11.34 \mu\text{mol/l}$, $580.21 \pm 15.03 \mu\text{mol/l}$, $551.54 \pm 10.67 \mu\text{mol/l}$ in control, 1, 2, 3 and 4 groups, respectively). The values of 8-OH-dG are more pronounced in age groups in spite of comorbidity.

Conclusions. Thus, the study showed that the presence of subclinical hypothyroidism in patients with comorbid pathology was accompanied by an increase in oxidative stress manifestations, regardless of age, on the background of decreased antioxidant defense activity, more pronounced in the older age groups.

Keywords: hypertension, diabetes mellitus 2 type, subclinical hypothyroidism, oxidative stress, antioxidant defense system.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 09.08.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування