

women – representatives of the Ukrainian population. A significant difference between women with overweight from patients with obesity is the normal average score in the group on the answers relative to EB on the restrictive and external type; from women with overweight the presence of EB disorders by emotionogenic type. Young women with moderate abortion, in contrast to those with normal OT, have violations of EB by emotionogenic and external types. Women with severe abortion also have all three types of EB disorders, the severity of which increases with the degree of abortion. The priority results of the work were the determination of regression equations with respect to the above-described correlative relationships in young women-representatives of the Ukrainian population.

Key words: obesity, overweight, eating behavior, body composition, melatonin, insulin resistance.

Рецензент – проф. Бобирьова Л. Є.

Стаття надійшла 04.10.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-126-130

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64+616.441-008.64]-085

Немцова В. Д.

ВПЛИВ ЛЕВОТИРОКСИНУ НА СТАН ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТИРЕОЗУ Харківський національний медичний університет (м. Харків)

valeriyana@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом науково-дослідницької 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 фармакогенетичні аналізи», № державної реєстрації 0118U000923.

Вступ. Відомо, що ізольована артеріальна гіпертензія (АГ) на даний час зустрічається доволі рідко, особливо серед осіб середнього та похилого віку, тому практикуючому лікарю частіше доводиться стикатися з клінічною ситуацією, яка пов'язана з коморбідним перебігом АГ насамперед з ендокринопатіями. Більшість клініцистів та науковців у всьому світі визнають, що проблема коморбідності і поліморбідності є однією із найскладніших у сучасній медицині, оскільки тяжкість фатальних та нефатальних серцево-судинних ускладнень у таких хворих значною мірою асоційована з наявністю супутньої патології.

Приймаючи до уваги неухильне збільшення коморбідних станів, пов'язане з ростом середньої тривалості життя населення, дослідження впливу патологічних процесів, в тому числі й оксидативного стресу (ОС), які можуть погіршувати перебіг захворювань, які одночасно присутні, та мають спільні патогенетичні ланки, є надзвичайно актуальним. На теперішній час теорія ОС вважається однією з найбільш значущих, що пояснюють виникнення і прогресування багатьох захворювань, в тому числі серцево-судинної системи (ССС), цукрового діабету (ЦД) [1,2]. При ОС відбувається окислення цілого ряду молекул, таких як ДНК, ліпіди, білки, що пов'язано з різними процесами, в тому числі з гормональними порушеннями [3,4,5].

За даними ВООЗ, серед ендокринних порушень захворювання щитовидної залози (ЩЗ) займають друге місце після ЦД. Загальновизнаним 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 гіпотиреозом, насамперед субклінічним гіпотиреозом (СГТ) як

найбільш частій форми гіпофункції ЩЗ, є предметом пильної уваги і вивчення. Встановлено, що в умовах нестачі тиреоїдних гормонів відбуваються значні метаболічні порушення, зокрема посилення проявів ОС [5]. Однак, на даний час не до кінця з'ясований зв'язок між рівнем тиреоїдних гормонів при СГТ та станом оксидантно-антиоксидантного балансу організму, в тому числі при коморбідних станах.

Доцільність застосування левотироксину з метою зниження розвитку серцево-судинних ускладнень на тлі СГТ у пацієнтів різних вікових груп та різної коморбідної патології досі залишається предметом науково-практичних дискусій [6,7]. В більш ранніх роботах нами було показано, що наявність навіть субклінічного зниження функції ЩЗ призводить до збільшення рівнів показників, що характеризують серцево-судинний ризик (ССР) при поєднаному перебігу АГ, ЦД2Т та СГТ [8]. Також було виявлено, що збільшення рівня ТТГ (до 6-7 мкМОд/мл), призводить до значно більш суттєвих змін, які характеризують (ССР), ніж при більш низьких значеннях ТТГ або при коморбідних станах з нормальною функцією ЩЗ [8,9].

Більшість наукових досліджень, присвячених вивченню впливу замісної терапії левотироксином на маркери ОС при СГТ були проведені або на тлі ЦД2Т [10] або АГ [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 як ішемію міокарда, так і ускладнюватися аритміями, резистентними до лікування антиаритмічними засобами, питання замісної терапії при СГТ у осіб вказаних вікових груп і досі залишаються предметом активного вивчення [6,7]. До наступного часу актуальним залишається питання чи призводить включення левотироксину в комплексне лікування пацієнтів з поліморбідною патологією, що включає АГ, ЦД2Т і СГТ, до поліпшення оксидантно-антиоксидантного балансу і як наслідок до зниження ризику кардіо-васкулярних ускладнень.

Таким чином, **метою** даного **дослідження** є оцінка впливу замісної терапії левотироксином на показники оксидативного стресу у пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідження було включено 40 пацієнтів (9 чоловіків та 31 жінка) у віці від 44 до 75 років (середній вік 62,27±8,25 років) з ГХ II стадії в поєднанні з ЦД2Т та СГ. Обов'язковим критерієм був СГТ який розвинувся внаслідок аутоімунного тиреоїдиту (АІТ). Критерієм включення була наявність рівня ТТГ в діапазоні 6.0-10,0 мкМОд/мл при скрінинговому дослідженні функціонального стану ЩЗ. Контрольну групу склали 30 осіб репрезентативних за статтю та віком пацієнтам з досліджуваної групи та які не мають захворювань з боку серцево-судинної системи і ендокринопатій. У дослідження не включали пацієнтів із симптоматичною АГ, неконтрольованою АГ, цукровим діабетом 1 типу та іншими ендокринними порушеннями, клінічними ознаками ішемічної хвороби серця або важкими супутніми хронічними захворюваннями. Критеріями виключення пацієнтів з дослідження також були прийом препаратів йоду, глюкокортикоїдів, аміодарону, препаратів літію, препаратів, що містять естрогени, вагітність, раніше встановлений діагноз маніфестного гіпотиреозу, СГТ, при якому пацієнти отримують замісну гормональну терапію або після хірургічного лікування ЩЗ.

Для відбору пацієнтів були використані діагностичні критерії АГ, схвалені Європейськими рекомендаціями з діагностики та лікування АГ (2013) [11]. Діагноз ЦД2Т і СГТ верифікували відповідно до рекомендацій Європейської тиреоїдологічної асоціації (2013), Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association) та Європейською асоціацією з вивчення ЦД (European Association for the Study of Diabetes) (2015) [12,13]. Всі пацієнти на тлі дієтичних рекомендацій отримували базисну терапію згідно з міжнародними і національними рекомендаціями щодо ведення хворих відповідної патології [11,12,13].

З метою верифікації діагнозу СГТ і АІТ визначалась концентрація тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (в.Т4), вільного трийодтиронину (в.Т3) та антитіла до тиреопероксидази (АТ-ТПО) в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів реактивів ТОВ НПЛ «Гранум» (Україна). Ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ за стандартною методикою виконувалось на апараті "LOGIQ 5". Після визначення рівня ТТГ, пацієнтам додатково був призначений левотироксин в індивідуально підібраних дозах від 12,5 до 50 мкг/добу з поступовим титруванням дози (крок титрування 21 день) до досягнення еутиреозу. Термін спостереження 1 рік.

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 – гидроперекису кумолу фотометричним методом. SH-групи та МДА визначали в сироватці крові фотометричним методом з використанням реактивів тиобарбітурової кислоти («Organika» (Німеччина)), дітіобіснітробензойною кислотою («Merck» (Німеччина)), відновлений глутатіон («Sigma-Aldrich» (Японія)), гідроперекис кумола («Merck» (Німеччина)). В якості маркера окислювального пошкодження ДНК визначали рівні 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину (8-OH-dG) в сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів «Bio-Vendor» (Чеська республіка).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми SPSS 21.0. При проведенні статистичного аналізу використовувалися кількісні і якісні змінні. Якісні дані були представлені у вигляді процентних часток; кількісні – у вигляді середнього та стандартної помилки ($M \pm m$). Для оцінки відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, використовували критерій Стьюдента. Відмінності вважали статистично значущими 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.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведення порівняльного аналізу продемонструвало очікувано більш високі значення ТТГ в групі пацієнтів у порівнянні з групою контролю, що є наслідком пригнічення функції ЩЗ при СГТ (**таблиця**).

Наявність достовірно вищих рівнів МДА у пацієнтів досліджуваної групи свідчить про виражену

Таблиця – Порівняльна характеристика показників тиреоїдного обміну та оксидантно-антиоксидантного балансу в досліджуваних групах та в динаміці лікування

Показник	Група контролю (n=30)	Пацієнти з АГ, ЦД2Т та СГТ (n=40)	
		До лікування левотироксином (n=40)	Через 12 місяців спостереження (n=40)
ТТГ, мкМОд/мл	2,10±1,11	7,43±0,27*	3,58±0,08 p<0,001
в.Т4, пмоль/л	12,20±1,26	13,78±0,48	14,02±0,45* p=0,002
в.Т3, пг/мл	4,22±0,95	5,79±0,48	5,85±0,47* p=0,006
Антитіла до ТПО, МОд/мл	26,53±3,11	113,49±5,51*	62,93±3,20* (p=0,001)
8-OHdG, нг /л	6,66±0,97	15,07±0,70*	14,78±0,90* p=0,397
ГПО мккат/гНв	6,77±0,52	5,50±0,19*	5,66±0,17* p=0,016
МДА, мкмоль/л	4,07±0,22	6,42±0,27*	6,35±0,26* p=0,053
SH-група, мкмоль/л	712,26±11,08	545,52±15,35*	582,02±15,50* p=0,001

Примітка: ТТГ-тиреотропний гормон, в.Т4 – вільний тироксин, в.Т3-вільний трийодтиронин, Антитіла до ТПО – антитіла до тиреопероксидази; p- значення вірогідності при порівнянні пацієнтів з АГ, ЦД2Т та СГТ до та після 1 року лікування, * – наявність вірогідних відмінностей (p<0,05) між значеннями в групі контролю та досліджуваній групі пацієнтів.

стимуляцію окислювальних процесів при подібній поліморбідній клінічній ситуації. Підтвердження цього є значно підвищений (майже в 2,3 рази) рівень 8-OHdG, який характеризує ступінь окислювальної деструкції ДНК в організмі. Стимуляція окислювальних процесів відбувається на тлі пригнічення антиоксидантної системи, що проявляється вірогідним зниженням рівнів як ГПО ($p < 0,05$), так і SH-груп ($p < 0,05$). Проведення кореляційного аналізу виявило наявність позитивного зв'язку рівнів ТТГ та ГПО ($r = 0,226$, $p = 0,029$) та негативного зв'язку між рівнями ТТГ та рівнями SH-груп ($r = -0,227$, $p = 0,028$). Проведення однофакторного дисперсійного аналізу виявило наявність впливу рівнів ТТГ на рівні ГПО ($p = 0,039$) у даній категорії хворих. Отримані дані співпадають з існуючими уявленнями про наявність ОС не тільки при ізольованому СГТ, але й при коморбідному перебігу СГТ, наприклад, атеросклерозі, ішемії міокарда [14].

Призначення левотироксину супроводжувалося досягненням пацієнтами з АГ, ЦД2Т і СГТ еутиреозу (ТТГ- $3,58 \pm 0,08$ мкМОд/мл, $p < 0,001$), достовірним зниженням антитіл до тиреопероксидази (ТПО) ($p = 0,001$), хоча досягнення референсних значень за цим показником спостерігалось лише у 47% хворих.

Поліпшення функціонального стану ЩЗ супроводжувалось значним покращенням балансу оксидантно-антиоксидантної системи. Було виявлено зниження рівнів МДА та 8-OHdG наприкінці терміну спостереження, хоча ці зміни носили недостовірний характер, та вірогідне підвищення показників антиоксидантного захисту – ГПО ($p = 0,016$) та SH-груп ($p = 0,001$). На користь позитивного впливу замісної терапії левотироксином на ОС свідчить також її дія на динаміку досліджуваних показників у осіб з різним вихідним рівнем окислювальних маркерів. Так, при первинному дослідженні рівень МДА був не менший медіани групових значень у 23 (57.5%) пацієнтів, а рівень 8-OHdG – у 19 (47.5%) з 40 пацієнтів. В динаміці МДА знизився у 16 (69.57%) з 23 пацієнтів, які мали рівень МДА, вищий ніж медіана в групі, рівні 8-OHdG знизилися у значній більшості пацієнтів – 17 (89.47%) з 19 пацієнтів, які мали рівень цього показника вище медіани групи. Серед осіб, які мали показники менш ніж медіана групи, зниження рівнів 8-OHdG на тлі замісної терапії спостерігалось у всіх осіб, а рівнів МДА – у 9 (52.94%) з 17 пацієнтів. В той же час рівень антиоксидантного захисту підвищився у більшості пацієнтів незалежно від вихідних значень окислювальних показників: ГПО у 17 (42.5%) з 40 пацієнтів та рівень

SH у всіх 40 (100%) пацієнтів. Подібні зміни можна розцінювати як зниження ступеня ОС та, оскільки ОС вважається додатковим фактором кардіо-васкулярного ризику, припустити зниження рівня загального ризику на тлі додатково призначеної замісної терапії в подібних клінічних випадках.

Сучасні європейські рекомендації з ведення пацієнтів з СГТ містять досить чіткі рекомендації відносно тактики та ведення пацієнтів старше 80-85 років, вагітних жінок, молодих осіб, при рівнях ТТГ більш 10,0 мМО/л [13], але й до теперішнього часу ведуться наукові дискусії в зв'язку з недостатнім рівнем доказовості щодо ведення пацієнтів середнього та похилого віку з рівнем ТТГ між верхньою межею контрольного діапазону та 10,0 мМО/л та при наявності високого кардіоваскулярного ризику [14,15,16]. Приймаючи до уваги наявність значної кількості досліджень, в тому числі епідеміологічних, в яких містяться дані щодо підвищення ризику смертності серед осіб з СГТ [17,18], корекція гіпофункції ЩЗ, навіть на субклінічному рівні може бути значимою в плані зниження ризику серцево-судинних ускладнень. Результати нашої роботи демонструють позитивний вплив замісної терапії левотироксином на ОС при поліморбідній патології, яка включає СГТ.

Висновки

1. Наявність одночасного перебігу артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу при ТТГ в діапазоні 6.0-10,0 мкМОд/мл супроводжується наявністю вираженого оксидативного стресу.

2. Призначення замісної терапії левотироксином пацієнтам з поліморбідною патологією, яка включає артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу та субклінічний гіпотиреоз, призводить до покращення оксидантно-антиоксидантного балансу за рахунок інтенсифікації захисних антиоксидантних механізмів в більшій мірі, ніж за рахунок пригнічення окислювальних процесів.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження впливу левотироксину на маркери серцево-судинного ризику у пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом, враховуючи різні діапазони підвищення ТТГ, на тлі серцево-судинних та ендокринних коморбідних станів, особливо серед осіб середнього та похилого віку, може привести до більш чіткого розуміння показань для замісної терапії у даній категорії хворих та привести до покращення як перебігу захворювань, так і прогнозу.

Література

- Kalinchenko SJu, Gusakova DA, Vorslov LO, Tishova JuA, Tjuzikov IA, Nizhnik AN. Okislitel'nyj stress i starenie. Rol' vitamina D v geneze associirovannyh s vozrastom zabolevanij. Jeftektivnaja farmakoterapija. 2016;2:8-14. [in Russian].
- 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;5(766):86-90. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.09.041
- Di Minno A, Turnu L, Porro B, Squellero I, Cavalca V, Tremoli E, et al. 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. DOI: 10.1089/ars.2015.6508
- 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. DOI: 10.1007/s11357-012-9454-2
- Cheserek MJ, Wu GR, Ntazinda A, Shi YH, Shen LY, Le GW. Association Between Thyroid Hormones, Lipids and Oxidative Stress Markers in Subclinical Hypothyroidism. J Med Biochem. 2015 Jul;34(3):323-31. DOI: 10.2478/jomb-2014-0044
- Nasmi Niknam, Noushin Khalili, Elham Khosravi, Mohsen Nourbakhsh. Endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and the effects of treatment with levothyroxine. Adv Biomed Res. 2016;5:38.
- Elisabeth Mahase. Subclinical hypothyroidism: doctors shouldn't routinely prescribe hormones. BMJ. 2019;365:l2262. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.l2262
- Nemtsova V, Bilovol O, Shalimova A. Vascular endothelial growth factor as a marker of endothelial dysfunction in poly- and comorbidity: focus on hypertension, type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism. Arterial Hypertension. 2019;23(2):98-104.

9. Nekrasova A, Shcherbatyuk TG, Davydenko DV, Ledentsova OV, Strongin LG. Osobnosti perekisnogo okisleniya lipidov i belkov pri autoimmunnom tireoidite bez i s minimalnoy tireoidnoy disfunktsiyey. Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya. 2011;4(7):38-43. [in Russian].
10. Chen Y, Wu G, Xu M. The effect of L-thyroxine substitution on oxidative stress in early-stage diabetic nephropathy patients with subclinical hypothyroidism: a randomized double-blind and placebo-controlled study. Int Urol Nephrol. 2018 Jan;50(1):97-103. DOI: 10.1007/s11255-017-1756-y
11. 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. of Hypertension. 2013;31(7):1281-357.
12. 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.
13. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. European Thyroid Journal. 2013;2:215-28.
14. Erem C, Suleyman AK, Civan N, Mentese A, Nuhoglu İ, Uzun A, et al. The effect of L-thyroxine replacement therapy on ischemia-modified albumin and malondialdehyde levels in patients with overt and subclinical hypothyroidism. Endocr Res. 2016 Nov;41(4):350-60. DOI: 10.3109/07435800.2016.1163722
15. Mutlu S, Parlak A, Aydogan U, Aydogdu A, Soykut B, Akay C, et al. The effect of levothyroxine replacement therapy on lipid profile and oxidative stress parameters in patients with subclinical hypothyroid. Arch Pharm Res. 2013 Aug 8. [Epub ahead of print] DOI: 10.1007/s12272-013-0227-y
16. Redford C, Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? Post Reprod Health. 2017;23(2):55-62. DOI: 10.1177/2053369117705058
17. Biondi B, Cappola A, Cooper D. Subclinical Hypothyroidism: A Review. JAMA. 2019;322(2):153-60. DOI: 10.1001/jama.2019.9052
18. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pears ShS. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events and mortality. Arch Intern Med. 2012;172(10):811-8. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.1159

ВПЛИВ ЛЕВОТИРОКСИНУ НА СТАН ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

Немцова В. Д.

Резюме. У 40 пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету 2 типу (ЦД2Т) та субклінічного гіпотиреоза (СГТ) при рівні ТТГ в діапазоні 6.0-10,0 мкМОд/мл має місце виражена стимуляція окислювальних процесів на тлі пригнічення антиоксидантної системи. Призначення левотироксину супроводжувалось недостовірним зниженням рівнів малонового діальдегіду та 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину наприкінці терміну спостереження (1 рік), та вірогідним підвищенням рівня глутатіонпероксидази ($p=0,016$) та сульфгідрильних груп ($p=0,001$), що свідчить про покращення оксидантно-антиоксидантного балансу за рахунок інтенсифікації захисних антиоксидантних механізмів в більшій мірі, ніж за рахунок пригнічення окислювальних процесів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу та субклінічний гіпотиреоз, левотироксин, оксидативний стрес.

ВЛИЯНИЕ ЛЕВОТИРОКСИНА НА СОСТОЯНИЕ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА

Немцова В. Д.

Резюме. У 40 пациентов с сочетанным течением артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета 2 типа (ЦД2Т) и субклинического гипотиреоза (СГТ) при уровне ТТГ в диапазоне 6.0-10,0 мкМЕд /мл имеет место выраженная стимуляция окислительных процессов на фоне угнетения антиоксидантной системы. Назначение левотироксина сопровождалось достоверным снижением уровней малонового диальдегида и 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в конце периода наблюдения (1 год), и достоверным повышением уровня глутатионпероксидазы ($p = 0,016$) и сульфгидрильных групп ($p = 0,001$), что свидетельствует об улучшении оксидантно-антиоксидантного баланса за счет интенсификации защитных антиоксидантных механизмов в большей степени, чем за счет угнетения окислительных процессов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, субклинический гипотиреоз, левотироксин, оксидативный стресс.

EFFECT OF LEVOTHYROXINE ON THE STATE OF OXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN PATIENTS WITH COMBINED COURSE OF HYPERTENSION, TYPE 2 DIABETES AND SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

Nemtsova V. D.

Abstract. Aim: to evaluate the effect of levothyroxine replacement therapy on oxidative stress in patients with combined course of arterial hypertension (AH), type 2 diabetes mellitus (DM2T), and subclinical hypothyroidism (SHT).

Object and methods. The study included 40 patients (9 males and 31 females) aged 44 to 75 years (mean age 59.3 ± 3.5 years) with stage II hypertension in combination with DM2T and SHT. The presence of SHT that developed as a result of autoimmune thyroiditis (AIT) and TSH levels in the range 6.0-10.0 μ MU/ml in screening was an obligatory criterion. The control group consisted of 30 gender and age-representative patients who did not have cardiovascular disease and endocrinopathies. Thyroid metabolism, glutathione peroxidase (GPO) activity, levels of sulfhydryl groups (SH-groups), malonic dialdehyde (MDA) and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OH-dG) in serum were determined. Ultrasound examination of the thyroid gland was performed on the "LOGIQ 5" according to the standard method. After determining the TSH level, patients were prescribed levothyroxine at doses of 12.5 to 50 μ g/day with

gradual dose titration (21 day titration step) until euthyroidism was achieved. Observation period was 1 year. Statistical processing of data was performed using the computer program SPSS 21.0.

Results. The presence of significantly higher levels of MDA and significantly elevated (almost 2.3-fold) levels of 8-OHdG in the patients of the study group indicates a pronounced stimulation of oxidative processes in such a polymorbid clinical situation. Stimulation of the oxidation processes occurs against the background of inhibition of the antioxidant system, which is manifested by a significant decrease in levels of both GPO ($p < 0.05$) and SH-groups ($p < 0.05$). Correlation analysis revealed a positive association between TSH and GPO levels ($r = 0.226$, $p = 0.029$) and a negative relationship between TSH and SH group levels ($r = -0.227$, $p = 0.028$). Conducting a one-way ANOVA revealed the presence of an effect of TSH levels on the level of GPO ($p = 0.039$) in this category of patients.

The administration of levothyroxine was accompanied by a decrease in MDA and 8-OHdG levels at the end of the observation period, although these changes were unreliable, and a significant increase in the antioxidant protection indexes – GPO ($p = 0.016$) and SH-groups ($p = 0.001$).

Conclusions. The presence of a combined course of arterial hypertension, type 2 diabetes and subclinical hypothyroidism with TSH in the range 6.0-10.0 $\mu\text{Mud/ml}$ is accompanied by the presence of pronounced oxidative stress. Prescribing levothyroxine replacement therapy to patients with such polymorbid pathology leads to an improvement in the oxidant-antioxidant balance by intensifying the antioxidant defense mechanisms to a greater extent than by inhibiting the oxidative processes.

Key words: hypertension, type 2 diabetes, subclinical hypothyroidism, levothyroxine, oxidative stress.

*Рецензент – доц. Луценко Р. В.
Стаття надійшла 03.10.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-130-133

УДК 615.017

Носівець Д. С.

ВПЛИВ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ТА ПАРАЦЕТАМОЛУ НА СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПОТИРЕОЗУ ТА ОСТЕОАРТРОЗУ ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)

dsnosivets@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана за матеріалами досліджень кафедри фармакології та клінічної фармакології ДЗ «ДМА МОЗ України» за темою «Фармакологічний аналіз органо- та ендотеліопротекції за умов експериментальних патологічних станів» (№ держреєстрації 0118U006631).

Вступ. На сьогоднішній день існує очевидна необхідність в ідентифікації біомаркерів, які могли б передбачити реакцію пацієнта на лікування остеоартрозу (ОА), насамперед при коморбідних станах. Відомо, що гіпофункція щитоподібної залози (ЩЗ) призводить до метаболічних порушень, які негативно впливають на стан кісткової і хрящової тканини, зумовлюючи розвиток ОА [1,2].

Одними з проявів ОА вважається патологічна зміна субхондральної кістки, яка реагує на захворювання утворенням склерозу, крайових кісткових виростів та формуванням деформації суглобових поверхонь внаслідок руйнування кісткової тканини. Хоча нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) ефективні для зменшення болю і інвалідності у пацієнтів з ОА, до теперішнього часу неясно, якою мірою ці препарати можуть впливати на метаболізм суглобів і, отже, на структуру суглобів, особливо на тлі функціональної недостатності ЩЗ [3,4].

Особливість лікування ОА при супутньому гіпотиреозі є в призначенні базової замісної гормональної терапії та НПЗЗ, проте питання впливу НПЗЗ на кісткову тканину та взаємодія даних препаратів при коморбідній патології на наш погляд досліджені недостатньо [3-5].

Мета дослідження – дослідити зміни рівня маркеру СТХ I під впливом нестероїдних протизапальних

засобів та парацетамолу за умов експериментальних еквівалентів гіпотиреозу та остеоартрозу.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведено на 70 білих безпородних щурах обох статей, вагою 230-250 г, які утримувались у стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України». Експериментальні дослідження виконані відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.) та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.). При проведенні дослідження регламент затверджений етичною комісією ДЗ «ДМА МОЗ України».

Експериментальний остеоартроз (ЕОА) відтворювали шляхом однократного внутрішньосуглобового введення 0,1 мл розчину монойодоцтової кислоти у колінний суглоб, який готували з розрахунку 3 мг реактиву на 50 мкл стерильного фізіологічного розчину [6,7]. Експериментальний гіпотиреоз (ЕГ) відтворювали шляхом ентерального введення 0,02% розчину карбімазолу (препарат «Еспа-карб», виробництва Еспафарма ГмБХ, Німеччина; в таблетках по 5 або 10 мг), який готували з розрахунку 5 мг на 250 мл фізіологічного розчину та давали з питним раціоном тварин впродовж 6 тижнів [8]. Адекватність моделі підтверджували рівнем ТТГ, T_3 та T_4 сироватки крові щурів.

Після формування експериментальних моделей ЕГ та ЕОА на 42 добу експерименту тварин вибірково розділили на 14 дослідних груп по 5 щурів у кожній групі ($n=5$): I група – щури з ЕГ+ЕОА без «лікування»; II група, котра отримувала L-тироксин (Т) у дозі 1,5 мкг/кг (внутрішньошлунково); III група – диклофенак натрію (Д) у дозі 10 мг/кг (внутрішньошлунково); IV група – Т+Д у відповідних дозах та шляху введення;