

АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА В РЕАЛІЗАЦІЇ СИНДРОМУ ЕНДОТОКСИКОЗУ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ ПРИ КОМОРБІДНОСТІ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ І АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ

Пасієшвілі Т. М.

Вступ. В останні роки відзначається зростання поширеності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку.

Метою роботи було дослідити стан загальної антиоксидантної активності та вміст біомаркерів другої фази детоксикації ксенобіотиків – марганець-супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази у осіб молодого віку з поєднаним перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту.

Матеріали та методи. Для вирішення поставленої мети було обстежено 120 хворих з поєднаним перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та автоімунного тиреоїдиту (АІТ), які склали основну групу та дві групи порівняння: на ізольовані ГЕРХ (45 осіб) та АІТ (42 пацієнта). Усі хворі були студентами різних вузів та знаходилися у віці від 18 до 25 років та тривалістю хвороб, що не перевищувала 3 років. Визначали загальну антиоксидантну активність (ЗАА) – як показник першої фази захисту та рівні мітохондріальної марганець-супероксиддисмутази (СОД2) та глутатіонпероксидази – друга фаза антиоксидантного захисту (АОЗ).

Результати. Було встановлено, що в усіх групах обстежених спостерігалось зниження показника ЗАА, з найбільшим його пригніченням при поєднанні нозологій. В той же час діагностували збільшення синтезу СОД2 та пригнічення глутатіонової ланки захисту – другої фази детоксикації ксенобіотиків.

Висновки. Зміни в показниках системи АОЗ характеризують формування синдрому ендотоксикозу, тобто відбувається посилення патологічного апоптозу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, автоімунний тиреоїдит, синдром ендотоксикозу, антиоксидантна система

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Пасієшвілі Тамара Мерабівна, к.м.н., доцент кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, Харків, Україна, 61022, e-mail: fammed@meta.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7079-4761>

ВСТУП

Ендогенна інтоксикація або синдром ендотоксикозу являє собою поліетіологічний і поліпатогенетичний синдром, для якого є характерним накопичення у тканинах і біологічних рідинах ендогенних токсичних субстанцій [1,2]. Одним із компонентів синдрому ендотоксикозу розглядають систему вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ). Дана система однією з перших запускає процес патологічних реакцій, тим самим забезпечує активацію спочатку фізіологічного, а у подальшому і патологічного апоптозу [3, 4]. Процеси

ВРОЛ, які відбуваються в нормальних умовах на клітинній мембрані, обумовлюють життєдіяльність клітини, і контролюються системою антиоксидантного захисту (АОЗ), основною функцією якої є нейтралізація «відпрацьованого» матеріалу.

Антиоксидантний захист – складнокомпонентна система, до якої входить ферментні і неферментні складові, які на різних етапах її діяльності забезпечують захист організму від дії токсичних речовин [5]. Ферменти антиоксидантної системи (АОС) першими починають каталізувати біохімічні реакції інактивації вільних радикалів, внаслідок чого вільні радикали

та переокси перетворюються в неактивні сполуки [6].

Серед захворювань, активна фаза яких супроводжується ініціацією АОЗ, розглядають гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) і автоімунний тиреоїдит (АІТ). І якщо при ГЕРХ патологічний процес підпорядкований класичним законам запалення, то формування і перебіг АІТ відбувається на тлі «спотвореної» імунної відповіді в результаті неконтрольованого формування антитіл до тканини щитовидної залози.

Як ГЕРХ, так і АІТ реєструється в осіб різних вікових груп, проте в останні роки відзначено їх значне зростання серед молодого контингенту [7, 8]. Точні причини формування нозологій не встановлені, однак серед факторів виділяють наступні. Так, значну поширеність АІТ пов'язують із спадковою схильністю, наявністю вірусних захворювань, які часто реєструються в дитячих і підліткових колективах, необґрунтованим використанням великої кількості лікарських препаратів, а також впливу різних негативних факторів зовнішнього середовища і рядом інших [9]. У той же час в розвитку ГЕРХ бере участь комплекс чинників, серед яких виділяють: нестабільність вегетативної нервової системи, що призводить до захворювань травного тракту, порушення харчової поведінки, наявність шкідливих звичок, хронічний стрес та ін. [10].

Багатоступінчатість системи АОЗ контролює її «прорив» на рівні першої фази захисту, що забезпечує включення другої і третьої ступенів контролю, де основними компонентами виступають ферменти глутатіонової системи і марганець-супероксиддисмутаза (СОД2) [11]. Токсичні речовини, які накопичуються в результаті неспроможності загального АОЗ, «вносять свій внесок» у розвиток синдрому ендотоксикозу, тим самим посилюючи перебіг захворювань. У той же час, питання стану другої фази детоксикації ксенобіотиків при коморбідності ГЕРХ та АІТ не досліджувалася. Дані обставини були підставою до проведення дослідження, **метою** якого було дослідити стан загальної антиоксидантної активності та вміст біомаркерів другої фази детоксикації

ксенобіотиків – марганець-супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази (ГПО) у осіб молодого віку з поєднаним перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Групи хворих, які були залучені до роботи, належали до найбільш активного прошарку суспільства - студентству, серед яких, як було показано, виникають умови для поєданого перебігу ГЕРХ та АІТ. Залучені пацієнти були віком від 18 до 25 років і мали короткий анамнез захворювань: від вперше виявленого до 3 років. Основна група була представлена 120 пацієнтами з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ, середній вік $21,9 \pm 2,7$ років.

До роботи додані дві групи порівняння: 45 пацієнтів з ізольованим перебігом ГЕРХ віком $21,2 \pm 2,4$ років, та 42 особи на ізольований АІТ у віці $23,1 \pm 1,2$ років. Встановлені діагнози відповідали протоколам ведення хворих з даних нозологій і включали оцінку скарг хворих, дані об'єктивного, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Функціональний стан щитовидної залози з урахуванням вмісту її гормонів відповідав еутироїдному.

Показники норми були отримані при обстеженні 20 практично здорових осіб – студентів аналогічного віку та статі.

Морфологічні зміни у слизовій оболонці стравоходу в 34 випадках (28,3 %) основної групи відповідали ерозивному ураженню; у групі з ізольованою ГЕРХ таких осіб було 11 (24,4 %).

Матеріалом для дослідження була обрана венозна кров, взята натщесерце з ліктьової вени і стабілізована гепарином. Активність ферментів глутатіонової системи, загальний антиоксидантний статус та рівень мітохондріальної супероксиддисмутази визначали з використанням комерційних тест-систем фірми «Elabscience» (США) відповідно до доданих до набору інструкцій.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм загального призначення Statistica Basic Academic 13 for Windows En локальна.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження показало, що, незважаючи на нозологічну форму, а також молодий вік пацієнтів, у всіх

обстежених групах відзначалося зниження загального показника АОС, що характеризує першу фазу системи антиоксидантного захисту (табл. 1).

Таблиця 1

Показник загальної антиоксидантної активності (ЗАА) у групах хворих з ГЕРХ та АІТ, мкмоль/л

Показники / Групи обстежених	Загальна антиоксидантна активність	Достовірність між групами*
Контроль (n = 20)	517,8108 (419,1486; 809,2243)	
ГЕРХ+АІТ (n = 120)	305,257 (160,189; 425,108)	U ₁₋₂ = 376, p ₁₋₂ < 0,01
ГЕРХ (n = 45)	439,468 (311,5332; 585,622)	U ₂₋₃ = 1557, p ₂₋₃ < 0,01
АІТ (n = 42)	395,594 (285,6217; 595,2213)	U ₂₋₄ = 1736, p ₂₋₄ < 0,01

Примітка: *p < 0,05 - різниця є статистично достовірною між групами;
 U₁₋₂, p₁₋₂ - різниця між групою ГЕРХ + АІТ та контрольної групою;
 U₂₋₃, p₂₋₃ - різниця між групою ГЕРХ + АІТ та ізольованою ГЕРХ;
 U₂₋₄, p₂₋₄ - різниця між групою ГЕРХ + АІТ та ізольованим АІТ.

Тобто, при всіх нозологічних формах визначали достовірне зниження показника загальної антиоксидантної активності, причому зниження даного показника при коморбідності нозологій було найбільш виразним.

Доведено, що основний «внесок» в загальну ЗАА вносить рівень синтезу ферменту каталази сироватки крові. У нашому випадку, зазначене зниження ЗАА, мабуть, можна пояснити не стільки зниженням синтезу вказаного ферменту, скільки значним посиленням процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, за якими не встигає його синтез. Такий феномен, на нашу думку, притаманно

молодим пацієнтам з відсутністю попередніх хронічних захворювань, що мали змогу призвести до виснаження АОС, гіперреактивним варіантом ЦНС і високою активністю ендокринної системи, притаманної молодим.

«Прорив» першої фази АОЗ не міг не відобразитися на показниках другого рівня системи, що стало підставою до дослідження активності мітохондріальної марганець-супероксиддисмутази. Так, величина даного показника у всіх обстежених осіб перевищувала норму, що підтверджувало «вступ» до патологічного процесу другої контролюючої фази АОС (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст показників другої фази АОС (СОД2 та ГПО) у хворих, що були обстежені

Показники / Групи обстежених	СОД2, нг/мл	ГПО, МО/г Нв
Контроль (n = 20)	4,5396 (3,701; 5,2325)	18,753 (16,023; 19,8)
ГЕРХ+АІТ (n = 120)	9,4155 (7,248; 11,6385)	13,32 (11,1; 14,8)
ГЕРХ (n = 45)	7,3068 (6,1056; 8,1948)	14,82 (13,3; 15,58)
АІТ (n = 42)	7,5515 (5,8327; 9,2338)	16,385 (12,122; 17,98)
Достовірність між групами *	U ₁₋₂ = 386, p ₁₋₂ < 0,01 U ₂₋₃ = 513, p ₂₋₃ < 0,01 U ₂₋₄ = 1736, p ₂₋₄ < 0,01	U ₁₋₂ = 248, p ₁₋₂ < 0,01 U ₂₋₃ = 1990, p ₂₋₃ < 0,01 U ₂₋₄ = 531, p ₂₋₄ < 0,01

Примітка: *p < 0,05 - різниця є статистично достовірною між групами;
 U₁₋₂, p₁₋₂ - різниця між групою ГЕРХ + АІТ та контрольної групою;
 U₂₋₃, p₂₋₃ - різниця між групою ГЕРХ + АІТ та ізольованою ГЕРХ;
 U₂₋₄, p₂₋₄ - різниця між групою ГЕРХ + АІТ та ізольованим АІТ.

Таким чином, ізольований перебіг ГЕРХ та АІТ та їх поєднання вірогідно позитивно впливав на синтез марганець-супероксиддисмутази, що «забезпечило»

контроль за надлишковим надходженням до крові активних форм кисню, тим самим перешкоджаючи поглибленню синдрому ендотоксикозу. Одночасно спостерігалось

пригнічення виробки глутатіонпероксидази, що, ймовірно, пов'язано з її активним залученням до процесів інактивації токсичних речовин (табл. 2).

Тобто, при поєднанні ГЕРХ та АІТ виникає неспроможність першої фази АОС (зниження показника ЗАА) до нейтралізації токсичних речовин, що є поштовхом до активації другої її ланки – стадії детоксикації ксенобіотиків, що підтверджено збільшенням вмісту СОД₂ і зниженням рівню глутатіонпероксидази. Серед таких несприятливих умов, перш за все, слід розглядати автоімунний компонент тиреоїдиту, який призводить до виснаження системи АОЗ.

У осіб молодого віку з коморбідністю ГЕРХ та АІТ формуються неспецифічні зміни в адаптаційній системі, які обумовлені дисбалансом в ферментній системі першої лінії антиоксидантного захисту (зниження активності ЗАА), що передбачає посилення інтенсивності роботи другої лінії. Таким чином, у хворих з АІТ та ГЕРХ друга лінія АОС бере на себе «удар» по нейтралізації продуктів ВРОЛ і процесу апоптозу, тим самим контролюючи перебіг патологічного процесу. Тобто формування та перебіг ГЕРХ та АІТ відбувається на тлі синдрому ендотоксикозу, в нейтралізації якого приймає участь друга фаза АОЗ. Вираженість процесу детоксикації ксенобіотиків найбільш притаманна

пацієнтам з АІТ і при його поєднанні з ГЕРХ, що обумовлено несприятливим автоімунним фоном. У випадку ізольованого перебігу ГЕРХ, приймаючи до уваги молодий вік пацієнтів, а також короткий анамнез захворювання, можна говорити про сприятливий перебіг захворювання. В той же час автоімунний фон тиреоїдної патології, який має безконтрольний каскад патологічних реакцій в імунній системі, може потенціювати прогресування захворювань із залученням до процесу багатьох органів і систем.

ВИСНОВКИ

Перебіг ГЕРХ та АІТ у осіб молодого віку відбувається на тлі синдрому ендотоксикозу, що підтверджено порушеннями в системі ВРОЛ-АОЗ та, таким чином, сприяє розвитку патологічного апоптозу.

При коморбідності ГЕРХ та АІТ виникають негативні зміни у ферментній системі першої лінії АОС, що може бути результатом несприятливого автоімунного фону.

При поєднанні ГЕРХ та АІТ контроль за роботою АОС переміщується на другу фазу системи, що проявляється збільшенням вмісту мітохондріальної марганець-супероксиддисмутази та пригніченням активності глутатіонпероксидази.

REFERENCE

1. Aksenova VM, Kuznetsov VF, Maslov YuN, Schekotov VV, Shchekotova AP. Laboratory diagnostics of endogenous intoxication syndrome: methodical. Recommendations [Laboratornaya diagnostika sindroma endogennoy intoksikatsii: metodich. rekomendatsii]. Perm. 2005. – 22 p. [in Russian].
2. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem.* 2015; 30 (1): 11–26. DOI: 10.1007/s12291-014-0446-0
3. Pratt DA, Tallman KA, Porter NA. Free radical oxidation of polyunsaturated lipids: New mechanistic insights and the development of peroxy radical clocks. *Acc Chem Res.* 2011; 44 (6): 458–467. DOI: 10.1021/ar200024c
4. Yin H, Xu L, Porter N. Free Radical Lipid Peroxidation: Mechanisms and Analysis. *Chemical reviews.* 2011; 111: 5944–72. DOI: 10.1021/cr200084z
5. Snezhkina A, Kudryavtseva A, Kardymon O, et al. ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2019; 1–17. DOI: 10.1155/2019/6175804
6. Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutr J.* 2016; 15 (1): 71. Published 2016, Jul 25. DOI: 10.1186/s12937-016-0186-5
7. Nirwan JS, Hasan SS, Babar Z. et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep* 2020 Apr 2; 10 (1): 5814. DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1

8. Bliddal S, Nielsen CH, Feldt-Rasmussen U. Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: the tallest tree in the forest of polyautoimmunity. *F1000Res*. 2017; 6: 1776. DOI: 10.12688/f1000research.11535.1
9. Halawani HM, Ali Naji AN, M Alahmari MS, et al. A Literature Review on the Incidence of Autoimmune Thyroid Diseases. *EC Endocrinology and Metabolic Research*. 2017; 1 (1): 10–18.
10. Pasiëshvili TM. Vegetative reactivity and vegetative supply in different variants of gastroesophageal reflux disease in young patients with autoimmune inflammation. *Actual problems of modern medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2020; 20 (1): 115–119. DOI: 10.31718/2077-1096.20.1.115. [In Ukrainian]
11. Wang Y, Branicky R, Noë A. et al. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J Cell Biol*. 2018; 217 (6): 1915–1928. DOI: 10.1083/jcb.201708007

ANTIOXIDANT SYSTEM IN IMPLEMENTATION OF ENDOTOXICOSIS SYNDROME IN YOUNG PERSONS WITH COMORBIDITY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Pasiëshvili T. M.

Introduction. In recent years, there has been an increase in the prevalence of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis in young people. This is associated with a hereditary predisposition, viral diseases, which are often recorded in children's and adolescent groups, the unreasonable use of a large number of drugs, as well as the influence of various negative environmental factors, instability of the autonomic nervous system, eating disorders, the presence of bad habits, chronic stress and others.

The aim of the work was to investigate the state of total antioxidant status and the content of biomarkers of the second phase of detoxification of xenobiotics - manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase in young people with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis.

Materials and methods. To achieve this goal, 120 patients with a combined course of gastroesophageal reflux disease (GERD) and autoimmune thyroiditis (AIT) were examined, which made up the main group and two comparison groups: with isolated GERD (45 people) and AIT (42 patients). All patients were students of various universities and were between the ages of 18 and 25. Duration of the disease did not exceed 3 years. The total antioxidant status as an indicator of the first phase of defense and the levels of mitochondrial manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase – the second phase of antioxidant defense was determined.

Results. The study showed that in all surveyed groups there was a decrease of total antioxidant status, which characterizes the first phase of the antioxidant defense system. Changes in the first phase of antioxidant defense affect the indicators of the second level of the system, which became the basis for studying the activity of mitochondrial manganese superoxide dismutase. Thus, the value of this indicator in all examined individuals exceeded the norm, which confirmed the inclusion of the second controlling phase of antioxidant system into the pathological process. At the same time, an increase inhibition of the glutathione defense link, the second phase of xenobiotic detoxification, were diagnosed.

Conclusions. Negative changes occur in the enzyme system of the first line of antioxidant system in patients with GERD and AIT which may be the result of an unfavorable autoimmune background. Control over the work of antioxidant system moves to the second phase of the system, manifested by an increase in the content of mitochondrial manganese superoxide dismutase and inhibition of the activity of glutathione peroxidase in patients with a combination of GERD and AIT.

KEYWORDS: gastroesophageal reflux disease, autoimmune thyroiditis, endotoxiosis syndrome, antioxidant system

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Pasiëshvili Tamara, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 3 and Endocrinology, Kharkiv National Medical University, 4, Nauki Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: fammed@meta.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7079-4761>

АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА В РЕАЛИЗАЦИИ СИНДРОМА ЭНДОТОКСИКОЗА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА ПРИ КОМОРБИДНОСТИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

Пасиешвили Т. М.

Вступление. В последние годы отмечается рост распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и аутоиммунного тиреоидита у лиц молодого возраста.

Целью работы было исследовать состояние общей антиоксидантной активности и содержание биомаркеров второй фазы детоксикации ксенобиотиков – марганец-супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы у лиц молодого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и аутоиммунным тиреоидитом.

Материалы и методы. Для решения поставленной цели было обследовано 120 больных с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и аутоиммунного тиреоидита (АИТ), которые составили основную группу и две группы сравнения: с изолированными ГЭРБ (45 человек) и АИТ (42 пациента). Все больные были студентами различных вузов и находились в возрасте от 18 до 25 лет. Длительность болезней не превышала 3 лет. Определяли общую антиоксидантную активность (ОАА) – как показатель первой фазы защиты и уровни митохондриальной марганец-супероксиддисмутазы (СОД2) и глутатионпероксидазы – вторая фаза антиоксидантной защиты (АОЗ).

Результаты. Было установлено, что во всех группах обследованных наблюдалось снижение показателя ОАА, с наибольшим подавлением его содержания при сочетании нозологий. В то же время диагностировали увеличение синтеза СОД2 и угнетение глутатионового звена защиты – второй фазы детоксикации ксенобиотиков.

Выводы. Изменения в показателях системы АОЗ характеризуют формирование синдрома эндотоксикоза, то есть происходит усиление патологического апоптоза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аутоиммунный тиреоидит, синдром эндотоксикоза, антиоксидантная система

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Пасиешвили Тамара Мерабовна, к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 3 и эндокринологии, Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4., Харьков, Украина, 61022, e-mail: fammed@meta.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7079-4761>