

Роль дисфункції антиоксидантної системи у перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у молодих пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом

**Т. М. Пасієшвілі**

Харківський національний медичний університет

Мета — визначити стан системи антиоксидантного захисту на підставі вивчення загальної антиоксидантної активності та показників глутатіонової системи в осіб молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) та автоімунним тиреоїдитом (АІТ).

Матеріали та методи. Обстежено 120 осіб молодого віку (середній вік — $(21,9 \pm 2,7)$ року) з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ (основна група) і 45 пацієнтів з ізольованою ГЕРХ аналогічного віку (середній вік — $(21,2 \pm 2,4)$ року) (група порівняння). Усі обстежені були студентами вищих навчальних закладів. Вивчали загальну антиоксидантну активність як сукупного показника першої фази антиоксидантного захисту та стан глутатіонової ланки антиоксидантної системи (активність глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази та відновленого глутатіону) як показників другої фази.

Результати. Загальна антиоксидантна активність сироватки крові була статистично значущо меншою щодо показника контрольної групи (здорові особи) у хворих з ізольованим перебігом ГЕРХ та значно пригніченою у разі приєднання АІТ. Виявлено зменшення синтезу глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази та відновленого глутатіону при коморбідності нозологій і залежність цих показників від морфологічної форми ураження слизової оболонки стравоходу: більш виразні зміни спостерігали при ерозивній формі захворювання.

Висновки. У пацієнтів із поєднаним перебігом ГЕРХ і АІТ відзначено зміни показників системи антиоксидантного захисту, про що свідчило зменшення загальної антиоксидантної активності та вмісту ферментів глутатіонової системи. Ці зміни залежали від морфологічної форми ураження стравоходу.

Ключові слова:

гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, автоімунний тиреоїдит, загальна антиоксидантна активність, відновлений глутатіон, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза.

Останніми роками клініка внутрішніх хвороб характеризується збільшенням пулу хронічної неінфекційної патології внутрішніх органів, до якої належать гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) і автоімунний тиреоїдит (АІТ).

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба спостерігається в усіх країнах, її частота серед дорослого населення становить 20–40 %. Однак статистика не охоплює всіх випадків хвороби. Так, припускають, що ще у 20 % населення є вияви захворювання, але з різних причин ці пацієнти не звертаються до лікарів [7, 14]. На думку деяких авторів, розвиток ГЕРХ в осіб молодого віку можуть спричинити чинники довкілля, які діють як прооксиданти: відсутність культури харчування, тютюнокуріння [3, 15, 16].

Автоімунний тиреоїдит має комплексне походження, що зумовлено дією зовнішніх стресорів на тлі генетичної схильності та змін імунної

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Пасієшвілі Тамара Мерабівна
к. мед. н., доцент,
доцент кафедри внутрішньої
медицини №3 та ендокринології
E-mail: fammed@meta.ua

Стаття надійшла до редакції
12 листопада 2020 р.

активності проти аутоантигенів щитоподібної залози [18]. Установлено, що поширеність АІТ серед дорослого населення становить 5–10%. Спостерігається щорічний приріст, пов'язаний із залученням осіб молодого віку [8, 10]. Причинами негативних тенденцій вважають значну поширеність вірусної інфекції в дитячий та підлітковий період, високу соціальну активність молоді, шкідливі звички, спадкову схильність [10, 15, 19].

Велику поширеність ГЕРХ і АІТ, а також наявність можливих спільних чинників, а саме екзогенних оксидантів, які запускають патофізіологічний каскад формування захворювань, можна розглядати як основу для поєднаного перебігу цих нозологій. Одним із обов'язкових складових розвитку і перебігу цих захворювань є запалення, яке розглядають як важливу клінічну проблему через залучення в патогенез багатьох патологічних станів. Переконаливо доведено, що в умовах запалення відбувається надмірна продукція реактивних вільних радикалів з формуванням оксидантного стресу внаслідок чого пошкоджуються біологічні макромолекули та мембрани клітин [9].

Оксидантний стрес виникає внаслідок дисбалансу між активністю процесів вільнорадикального окиснення та функцією системи антиоксидантного захисту (АОЗ), яка виникла в процесі еволюції для запобігання шкідливим ефектам вільних радикалів на клітини та, відповідно, тканини організму [5, 11, 17].

До складу АОЗ входять екзогенні та ендогенні антиоксиданти. Найважливішими ендогенними компонентами, які безпосередньо здійснюють нейтралізацію вільних радикалів і активних форм кисню, є глутатіон та ензими глутатіонпероксидази (ГПО), глутатіонредуктаза (ГР), глутатіонтрансфераза (глутатіонова система) [2, 6].

Аналіз літературних джерел виявив негативний вплив дизрегуляції глутатіонової системи АОЗ за різних патологічних станів людини [4], але недостатньо висвітлено цю проблему при коморбідності ГЕРХ і АІТ, що стало підставою для проведення дослідження.

Мета роботи – визначити стан системи антиоксидантного захисту за загальною антиоксидантною активністю та показниками глутатіонової системи в осіб молодого віку з гастроезофагальною рефлюксною хворобою та аутоімунним тиреоїдитом.

Матеріали та методи

Обстежено 120 осіб молодого віку (середній вік – $(21,9 \pm 2,7)$ року) з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ (основна група) і 45 пацієнтів з ізольованою ГЕРХ аналогічного віку (середній вік – $(21,2 \pm 2,4)$ року) (група порівняння). Серед

пацієнтів переважали жінки: 93 (77,5%) – в основній групі та 34 (75,6%) – у групі порівняння. Всі обстежені були студентами різних вищих навчальних закладів.

Аутоімунний характер тиреоїдиту підтверджували на підставі визначення рівня антитіл до тиреопероксидази і тиреоглобуліну в сироватці крові. За результатами дослідження гормонів щитоподібної залози в усіх хворих на АІТ встановлено еутиреоїдний стан.

Для оцінки стану слизової оболонки стравоходу проводили ендоскопічне дослідження стравоходу за допомогою апарата «Fuginon» (Японія), під час якого визначали візуальні зміни слизової оболонки стравоходу і проводили біопсію для гістологічного дослідження матеріалу. Діагноз ГЕРХ встановлювали за даними анамнезу, клінічними виявами хвороби і результатами додаткових обстежень відповідно до рекомендацій Монреальського консенсусу (2006) і Лос-Анджелеської класифікації захворювання.

Контрольну групу утворено із 20 практично здорових студентів відповідного віку з порівняним співвідношенням статей.

Усі пацієнти підписали добровільну згоду на участь у дослідженні згідно з положенням Гельсінкської декларації (2000) і директивами Європейського товариства 86/609 про участь людини в медико-біологічних дослідженнях.

Загальну антиоксидантну активність (ЗАА) в сироватці крові хворих визначали фотометричним методом, відновленого глутатіону (ВГТ), ГР і ГПО – спектрофотометричним методом. Використовували комерційні тест-системи фірми «Elabscience» (США).

Дані наведено у вигляді медіани та нижнього та верхнього квантилів. Статистично значущими вважали відмінності, які відповідали оцінці похибки ймовірності $p < 0,05$. Отримані результати оброблено із застосуванням системи Statistica Basic Academic 13 for Windows.

Результати та обговорення

При дослідженні загальної антиоксидантної активності у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ встановлено значуще зниження при порівнянні як із показником контрольної групи, так і групи порівняння ($U = 1557$; $p < 0,01$). В групі з ізольованим перебігом ГЕРХ також відзначали зниження рівня загальної антиоксидантної активності, хоча ці зміни при порівнянні з величинами у хворих з коморбідною патологією були менш виражені (табл. 1).

За даними фіброгастроуденоскопії слизової оболонки стравоходу в осіб з поєднаним перебігом ГЕРХ і АІТ у 34 випадках виявлено

Таблиця 1. Загальна антиоксидантна активність крові, мкмоль/л

Група	Загальна антиоксидантна активність
Контрольна (n = 20)	517,8108 (419,1486; 809,2243)
Основна (n = 120)	305,2570 (160,1890; 425,1080) U = 376,0; p < 0,01
Порівняння (n = 45)	439,4680 (311,5332; 585,6220) U = 284,5; p < 0,01

Примітка. p — рівень значущості різниці щодо контрольної групи.

ерозивну форму захворювання, у 86 — відсутність ерозій, у групі з ізольованою ГЕРХ — відповідно в 11 та 34 випадках. При аналізі рівня ЗАА найменше його значення виявлено при ерозивній формі захворювання як у хворих основної групи (220,1662 (100,3882; 323,7973) і 337,7287 (168,9415; 457,4244) мкмоль/л, U = 898; p < 0,01), так і в осіб групи порівняння (284,0811 (203,8127; 411,8649) та 502,9459 (387,5113; 681,4054) мкмоль/л, U = 69; p < 0,01).

Установлено зміни активності показників глутатіонової системи АОЗ (табл. 2). Так, вміст ВГТ, ГПО та ГР у хворих основної групи і групи порівняння статистично значущо (p < 0,01) був меншим, ніж в осіб контрольної групи, при поєднаній патології зміни були більш виражені.

Проведено вивчення показників глутатіонової системи АОЗ з урахуванням морфологічних змін слизової оболонки стравоходу (табл. 3). Установлено, що вміст ВГТ, ГПО та ГР залежав від гістоморфологічної форми. Так, у пацієнтів

основної групи з наявністю ерозій відзначено значуще зниження рівня всіх показників порівняно з хворими без дефектів слизової оболонки стравоходу. У групі з ізольованою ГЕРХ ерозивна форма захворювання супроводжувалася зменшенням вмісту ГР і ГПО щодо показників осіб без ерозій.

Таким чином, відповідно до результатів дослідження у хворих молодого віку з ГЕРХ і АІТ установлено зменшення як системної антиоксидантної активності (за рівнем ЗАА), так і внутрішньоклітинної (за вмістом показників глутатіонової системи). Відомо, що глутатіон переважно міститься в цитоплазмі (85%), у меншій кількості (10–15%) — у мітохондріях та ендоплазматичному ретикулумі. Для ГЕРХ і АІТ характерним патофізіологічним виявом є неспецифічне запалення в слизовій оболонці стравоходу і цитоподібній залозі, яке взаємопов'язане з розвитком оксидантного стресу. Виявлене зменшення активності системи АОЗ є індикатором накопичення токсичних метаболітів та екзогенних ксенобіотиків, які вносять вклад в ініціацію цих захворювань. Глутатіон розглядають як потужний антиоксидант, здатний здійснювати детоксикацію вільних радикалів та ксенобіотиків зі шкідливим ефектом. У хворих на ГЕРХ установлено зменшення активності АОЗ при певних клінічних формах. Так, за наявності ерозивних змін слизової оболонки відзначено зменшення показників ЗАА і компонентів глутатіонової системи, що, ймовірно, є причиною прогресування та розвитку ускладнень цього захворювання.

Таблиця 2. Показники глутатіонової активності антиоксидантної системи

Група	ВГТ, мкмоль/г Нв	ГПО, МО/г Нв	ГР, мкмоль НАДФН/г Нв
Контрольна (n = 20)	1,913 (1,485; 2,550)	18,753 (16,023; 19,800)	1,875 (1,845; 1,984)
Основна (n = 120)	1,200 (1,050; 1,350)	13,320 (11,100; 14,800)	1,310 (1,150; 1,367)
Різниця щодо контрольної групи	U = 1557; p < 0,01	U = 248; p < 0,01	U = 0,00; p < 0,01
Порівняння (n = 45)	1,620 (1,485; 1,800)	14,820 (13,300; 15,580)	1,533 (1,444; 1,600)
Різниця щодо основної групи	U = 1405; p < 0,01	U = 1990; p < 0,01	U = 379; p < 0,01

Таблиця 3. Показники глутатіонової системи антиоксидантного захисту з урахуванням форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

Показник	Група	Ерозивна ГЕРХ	Неерозивна ГЕРХ	Значущість різниці
ГПО, МО/г Нв	Основна	11,840 (10,730; 14,375)	14,615 (14,060; 15,355)	U = 571,5; p < 0,01
	Порівняння	14,212 (12,540; 15,276)	15,428 (14,820; 15,960)	U = 89; p < 0,01
ВГТ, мкмоль/г Нв	Основна	1,050 (1,005; 1,088)	1,215 (1,170; 1,386)	U = 523,5; p < 0,01
	Порівняння	1,800 (1,500; 1,815)	1,545 (1,470; 1,800)	U = 103; p < 0,01
ГР, мкмоль НАДФН/г Нв	Основна	1,208 (1,092; 1,333)	1,358 (1,333; 1,417)	U = 452,5; p < 0,05
	Порівняння	1,545 (1,470; 1,800)	1,644 (1,511; 1,667)	U = 144; p = 0,261674

Вартий уваги факт, що запалення разом з оксидантним стресом бере участь у порушенні гормонального балансу. Деякі гормони впливають на рівень антиоксидантів, а оксидантний стрес змінює синтез, активність та метаболізм гормонів [12]. Установлено, що тиреоїдні гормони беруть активну участь в антиоксидантній модуляції, що показано в дослідженнях *in vivo* та *in vitro* [13].

Відновлений глутатіон є важливим кофактором як антиоксидантних ензимів, так і деодиназ — ензимів, які відповідають за перетворення тироксину (Т4) на трийодтиронін (Т3). Згідно з літературними даними, у хворих з порушеннями функції щитоподібної залози відбуваються зміни різних ланок АОЗ. Д. А. Кашкалда та співавт. (2020) виявили, що у підлітків з гіпоандрогенією за наявності мінімальної тиреоїдної недостатності та субклінічного гіпотиреозу прогресивно знижувався рівень ГПО [1].

У нашому дослідженні пацієнти мали еутиреоїдний стан щитоподібної залози, але, незважаючи на відсутність змін гормонального статусу, виявлено дисфункцію антиоксидантної системи на системному рівні та за показниками глутатіонової ланки, що дає підставу розглядати загальну

Конфлікту інтересів немає.

антиоксидантну активність, ВГТ, ГПО і ГР як прогностичні маркери взаємного обтяження перебігу ГЕРХ і АІТ.

Висновки

У хворих на ГЕРХ, а також при його поєднанні з АІТ встановлено статистично значуще зниження загальної антиоксидантної активності сироватки крові порівняно зі здоровими особами, найбільш виражене при коморбідному перебігу захворювань.

Вміст відновленого глутатіону, глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ був статистично значущо меншим порівняно з показниками контрольної групи. Приєднання АІТ супроводжувалося статистично значущими змінами цих показників порівняно з контрольною групою та групою з ізольованою ГЕРХ.

При поєднаному перебігу ГЕРХ і АІТ зміни показників загальної антиоксидантної активності та глутатіонової ланки залежать від морфологічних змін слизової оболонки стравоходу: наявність ерозивних уражень супроводжувалося більшим вираженим пригніченням показників порівняно з неерозивною формою ГЕРХ.

Список літератури

1. Кашкалда Д. А., Косовцова А. В., Турчина С. И., Сухова Л. Л., Сотникова-Мелешкина Ж. В. Особенности процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у мальчиков-подростков с гипоандрогенией в зависимости от функционального состояния щитовидной железы // Проблемы эндокринной патологии. — 2020. — № 1. — С. 30—35. doi: 10.21856/j-PEP.2020.1.04.
2. Aquilano K., Baldelli S., Ciriolo M. R. Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant // Front Pharmacol. — 2014. — Vol. 5. — P. 196. doi: 10.3389/fphar.2014.00196.
3. Awadalla N. J. Personal, academic and stress correlates of gastroesophageal reflux disease among college students in southwestern Saudi Arabia: A cross-section study // Annals of Medicine and Surgery. — 2019. — Vol. 47. — P. 61—65.
4. Ballatori N., Krance S. M., Notenboom S. et al. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases // Biol. Chem. — 2009. — Vol. 390(3). — P. 191—214.
5. Birben E., Sahiner U. M., Sackesen C., Erzurum S., Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense // World Allergy Organ J. — 2012. — Vol. 5(1). — P. 9—19. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613.
6. Kwon D. H., Cha H. J., Lee H. et al. Protective Effect of glutathione against oxidative stress-induced cytotoxicity in RAW 264.7 Macrophages through activating the nuclear factor erythroid 2-related factor-2/heme oxygenase-1 pathway // Antioxidants (Basel). — 2019. — Vol. 8(4). — P. 82. doi: 10.3390/antiox8040082.
7. El-Serag H. B., Sweet S., Winchester C. C. et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. — 2014. — Vol. 63. — P. 871—880.
8. Halawani H. M., Ali Najj A. N., Alahmari M. S. et al. A Literature review on the incidence of autoimmune thyroid diseases // EC Endocrinology and Metabolic Research. — 2017. — Vol. 1(1). — P. 10—18.
9. Hussain T., Tan B., Yin Y. et al. Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us? // Oxid Med. Cell. Longev. — 2016. — Vol. 2016. — P. 1—9. doi: 10.1155/2016/7432797.
10. Leso V., Vetrani I., De Cicco L. et al. The impact of thyroid diseases on the working life of patients: a systematic review // International Journal of Environmental Research and Public Health. — 2020. — Vol. 17(12). — 4295. — doi: 10.3390/ijerph17124295.
11. Li R., Jia Z., Trush M. A. Defining ROS in biology and medicine // React Oxyg Species (Apex). — 2016. — Vol. 1(1). — P. 9—21.
12. Mancini A., Di Segni C., Raimondo S. et al. Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation // Mediators of Inflammation. — 2016. — Vol. 2016. — Article ID 6757154.
13. Mancini A., Raimondo S., Di Segni C. et al. Non-thyroidal illness: physiopathology and clinical implications in current topics in hypothyroidism with focus on development / By ed. E. Potlukova. — 2013. — P. 183—202. doi: 10.5772/55644.
14. Martinucci I., Natilli M., Lorenzoni V. et al. Gastroesophageal reflux symptoms among Italian university students: epidemiology and dietary correlates using automatically recorded transactions // BMC Gastroenterol. — 2018. — Vol. 18(116). doi.org/10.1186/s12876-018-0832-9.
15. Pasiieshvili T. M. Student socium as a basis for changes in life quality in young people with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis // Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport. — 2019. — Vol. 4(2). — P. 154—158. doi.org/10.26693/jmbs04.02.154.
16. Riaz H., Kamal S. W., Aziz S. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in students of a government medical college at Karachi // J. Pak Med. Assoc. — 2010. — Vol. 60(2). — P. 147—150.
17. Tan B. L., Norhaizan M. E., Liew W. P., Sulaiman Rahman H. Antioxidant and oxidative stress: a mutual interplay in age-related diseases // Front Pharmacol. — 2018. — Vol. 9. — P. 1162.
18. Weetman AP. The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after Hashimoto // Eur. Thyroid J. — 2013. — Vol. 1(4). — P. 243—250. doi: 10.1159/000343834.
19. Wiersinga W. M. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease // Endocrinol. Metab (Seoul). — 2016. — Vol. 31(2). — P. 213—222.

Т. М. Пасиешвили

Харьковский национальный медицинский университет

Роль дисфункции антиоксидантной системы
в течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
у молодых пациентов с аутоиммунным тиреоидитом

Цель – определить состояние системы антиоксидантной защиты на основании изучения общей антиоксидантной активности и показателей глутатионовой системы у лиц молодого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ).

Материалы и методы. Обследованы 120 человек молодого возраста (средний возраст – $(21,9 \pm 2,7)$ года) с сочетанным течением ГЭРБ и АИТ (основная группа) и 45 пациентов с изолированной ГЭРБ аналогичного возраста (средний возраст – $(21,2 \pm 2,4)$ года) (группа сравнения). Все обследованные были студентами высших учебных заведений. Изучали общую антиоксидантную активность как совокупный показатель первой фазы антиоксидантной защиты и состояние глутатионного звена антиоксидантной системы (активность глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы и восстановленного глутатиона).

Результаты. Общая антиоксидантная активность сыворотки крови была статистически значимо меньше относительно показателя контрольной группы (здоровые лица) у больных с изолированным течением ГЭРБ и значительно подавленной в случае присоединения АИТ. Выявлено уменьшение синтеза глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы и восстановленного глутатиона при коморбидности нозологий и зависимость этих показателей от морфологической формы поражения слизистой оболочки пищевода: более выраженные изменения наблюдали при эрозивной форме заболевания.

Выводы. У пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и АИТ отмечено изменение показателей антиоксидантной защиты, о чем свидетельствовало уменьшение общей антиоксидантной активности и содержания ферментов глутатионовой системы. Эти изменения зависели от морфологической формы поражения пищевода.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аутоиммунный тиреоидит, общая антиоксидантная активность, восстановленный глутатион, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза.

T. M. Pasiieshvili

Kharkiv National Medical University

The role of antioxidant system dysfunction in the course
of gastroesophageal reflux disease in young patients
with autoimmune thyroiditis

Objective – to determine the state of the antioxidant defense system by studying the total antioxidant activity and indicators of the glutathione system in young patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) and autoimmune thyroiditis (AIT).

Materials and methods. The study involved 120 patients with GERD and AIT (mean age – 21.9 ± 2.7 years) and 45 subjects with isolated GERD (mean age – 21.2 ± 2.4 years). All the investigated patients were the students of higher educational institutions. The general antioxidant activity was investigated as the aggregate indicator of the first phase of antioxidant defense and the state of the glutathione link of the antioxidant system (the activity of glutathione reductase, glutathione peroxidase and reduced glutathione).

Results. It has been established that in patients with isolated GERD the total antioxidant activity of blood serum was significantly lower in comparison with the control group and was significantly suppressed with the addition of AIT.

The decreased synthesis of glutathione reductase, glutathione peroxidase and reduced glutathione was revealed at the comorbid pathologies, as well as dependence of these parameters from the morphological forms of the esophageal mucous lesions: the most intensive alterations were observed at the erosive form of the disease.

Conclusions. The combination of GERD and AIT was accompanied by the changes in the antioxidant defense system parameters. This was manifested in the inhibition of the indicator of the total antioxidant activity and the enzymatic component of the second phase of the system – the glutathione link. These changes were dependent on the morphological form of the esophageal lesions.

Key words: gastroesophageal reflux disease, autoimmune thyroiditis, total antioxidant activity, reduced glutathione, glutathione peroxidase, glutathione reductase