

УДК 618.3-06:616.441-002]-091.8-07:576.314

*Т.А. Мелікова*

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

### **ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МЕМБРАННОЇ ПАТОЛОГІЇ ТА УСКЛАДНЕНЬ GESTAЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ВАГІТНИХ З АУТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ**

Обстежено 67 вагітних жінок з аутоімунним тиреоїдитом з діагнозом еутиреоз, гіпертиреоз як форма аутоімунного тиреоїдиту та гіпотиреоз як вихід аутоімунного тиреоїдиту. Контрольну групу склали 26 здорових жінок. Вивчено показники ліпідного обміну: рівень холестерину, ЛПВЩ, ЛПНЩ та ЛПДНЩ. Показано, що протягом вагітності у жінок з аутоімунним тиреоїдитом відбувається порушення нормальних взаємовідношень компонентів жирового обміну й транспортних форм ліпідів. Результати дослідження ферментативної ланки АОС свідчать, що у вагітних з гіпертиреозом має місце адаптивна напруга, а в обстежених з гіпотиреозом – перенапруга й у деяких випадках (2,3 %) виснаження резервів досліджуваної ланки АОС. Виявлено, що вагітність на тлі аутоімунного тиреоїдиту супроводжується дисліпідемією атерогенного характеру з активацією процесів ліпідної пероксидації, а також порушеннями в АОС, що призводить до зниження адаптивної можливості організму, появи ускладнень акушерського та перинатального характеру.

**Ключові слова:** *плазматичні мембрани, ліпопротеїди, вагітність, фетоплацентарна недостатність, аутоімунний тиреоїдит.*

Вивчення мембранної патології – один з нових напрямів сучасного акушерства, його виникнення стало можливим завдяки поглибленим дослідженням структури і функції біологічних мембран [1, 2]. На сьогодні доведено взаємозв'язок між розвитком різних патологічних процесів в організмі і станом біологічних мембран.

Постійно протікаючі в клітинних мембранах реакції пероксидації сприяють оновленню їх ліпідного складу і підтримці відповідної активності всіх ліпідозалежних мембранозв'язуючих ферментів, до яких належать практично всі ферментні системи організму. Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), таким чином, є необхідним компонентом підтримання структурного гомеостазу організму. На думку багатьох авторів, провідною причиною порушення структури і функції клітинних мембран є ПОЛ [2, 3]. Надлишкове утворення продуктів ПОЛ чинить цитотоксичну дію, що проявляється ушкодженням мембран клітин аж до їх розриву, інгібується активність простагліцину, сприяючи агрегації тромбоцитів і тромбоутворенню, ушкоджується судинна стінка. Перекисні радикали вступають у взає-

модію з молекулами жирних кислот, утворюючи високотоксичні гідроперекиси і новий вільний радикал. Цей процес протікає лавиноподібно зі збільшенням концентрації вільних радикалів, які потім знову формують ланцюги окиснення. Ці реакції перериваються лише взаємодією з антиоксидантами [3–5].

Останніми роками однією з головних системних причин ускладнень гестаційного процесу ряд авторів вважають ендотеліальну систему. Згідно даних останніх досліджень, ендотеліальна система являє собою моношар клітин, що вистилає внутрішню поверхню судин, будучи гігантським паракринним органом, розташованим по всьому організму людини [5]. Очевидно, що ендотелій відіграє вирішальну роль в регуляції судинної стінки не тільки при фізіологічному стані, але й при захворюваннях, при яких розвивається ендотеліальна дисфункція. В якості найбільш важливого пошкоджуючого фактора при цьому виступає гіперхолестеринемія. На поверхні ендотелію розташовані рецептори до різних макромолекул, зокрема до ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Доведено, що при гіперхолестеринемії змінюється структура

© Т.А. Мелікова, 2016

ендотелію, збільшується холестерин (ХС) і співвідношення ХС/фосфоліпіди в мембрані ендотеліальних клітин, що призводить до порушення бар'єрної функції ендотелію та підвищення її проникності. В інтиму проникають в основному окислені форми ЛПНЩ, які негативно впливають на структуру ендотелію і на інтиму [5, 6]. При захворюваннях щитовидної залози відбувається істотна зміна якісного і кількісного складу ліпідів цитоплазматичних мембран. Ці зміни знижують плинність ліпідної фази мембрани, збільшують об'єм еритроцита, підвищують твердість і знижують деформованість клітини, що призводить до порушення реологічних властивостей еритроцитів і сприяє розвитку мікроангіопатій [7].

Отже, вагітність у жінок із захворюваннями щитовидної залози супроводжується глибокими метаболічними й гормональними змінами, у тому числі й на клітинному рівні, що призводить до ураження судин і тканин плаценти, порушення її гормональної функції та зниження матково-плацентарного кровотоку, а також до порушення стану плоду й немовляти. Важливим є пошук ознак, що дозволяють вчасно діагностувати й прогнозувати порушення функціонування плаценти. У разі фізіологічної вагітності відбувається збільшення концентрації продуктів ліпопероксидації, яка в нормі компенсується зростанням антиоксидантного потенціалу організму [8, 9]. Перебіг вагітності на тлі екстрагенітальної патології ускладнюється зміщенням окисно-антиоксидантної рівноваги в бік активації прооксидантних факторів [9].

Актуальність зазначеної проблеми полягає в тому, що при патології щитовидної залози відбуваються процеси, зумовлені активацією ПОЛ. Однак структурні та функціональні зміни клітинних мембран у вагітних з тиреопатіями досі залишаються маловивченими, що потребує спеціального дослідження.

Мета роботи – визначити взаємозв'язок мембранної патології та ускладнень гестаційного періоду у вагітних з аутоімунним тиреоїдитом.

**Матеріал і методи.** Обстежено 67 вагітних жінок з аутоімунним тиреоїдитом, які були розділені на групи: 1-ша (n=25) – з діагнозом еутиреоз; 2-га (n=22) – з діагнозом гіпертиреоз як форма аутоімунного тиреоїдиту, 3-тя (n=20) з діагнозом гіпотиреоз як вихід аутоімунного тиреоїдиту. Контрольну

групу склали 26 здорових жінок. Обстеження проводилось у відповідності з Наказом МОЗ України від 27.12.11 № 977 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

Загальний холестерин (ХС), тригліцериди (ТГ) визначали прямим ензиматичним пероксидазно-антипероксидазним (ПАП) методом (p-аміноптерин) з утворенням хінонімінового залишку червоного кольору. Вміст ХС в сироватці крові визначили з використанням наборів реактивів фірми «Фелісіт Діагностика» (м. Дніпропетровськ). ТГ досліджували за допомогою ферментативного тест-набору фірми «La-Chema» (Чехія). Рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) визначали фотометричним ферментативним методом. ЛПНЩ, ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) реєстрували за допомогою фосфорно-вольфрамової кислоти і хлориду магнію. Для визначення ліпопротеїдів використовували тест-набори «ЛВП-холестерин-Ново» ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія). Оцінювали стан неферментативної та ферментативної ланок антиоксидантної системи захисту (АОС). Встановлювали концентрацію малонового діальдегіду крові і вміст гідроперекису. Отримані результати статистично обробили. Зміни вважали статистично достовірними при  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Отримані результати свідчать, що у вагітних з гіпотиреозом спостерігалась виражена гіперліпідемія – ЗХ і ТГ в сироватці крові перевищували показники контрольної групи в 2,0 і 2,5 раза відповідно ( $p < 0,05$  у порівнянні з контрольною групою). Концентрація ЗХ і ТГ у вагітних з гіпертиреозом і еутиреозом була трохи нижчою від цих показників у вагітних 3-ї групи, але також характеризувала порушення ліпідного обміну (табл. 1).

Отримані нами дані збігаються з даними інших авторів, згідно з якими при рівні ЗХ  $> 6,90$  ммоль/л, тригліцеридів  $> 2,2$  ммоль/л існує високий ступінь ризику розвитку мікроангіопатій. Гіпертригліцеридемія токсично впливає на ендотелій судин, призводить до порушення агрегації тромбоцитів, знижує фібринолітичну активність крові, збільшуючи мікроциркуляцію.

Концентрація ЛПВЩ у вагітних 2-ї та 3-ї груп мала тенденцію до зниження у 1,5 раза порівняно з контрольною групою. Показники ЛПНЩ і ЛПДНЩ в обстежених жінок з гіпотиреозом були вірогідно збільшені

Таблиця 1. Ліпідний спектр крові в обстежених вагітних, ( $M \pm t$ ) ммоль/л

Показник	Групи обстежених			
	1-ша (n=25)	2-га (n=22)	3-тя (n=20)	контрольна (n=26)
ЗХ	4,96±0,10*	5,12±0,9	8,6±0,7	4,3±0,5
ТГ	1,09±0,7*	1,98±0,12	2,56±0,11	1,17±0,05
ЛПВЩ	0,93±0,11	0,72±0,4	0,64±0,8	1,17±0,05
ЛПНЩ	4,82±1,01*	6,33±1,03	6,62±1,02	4,21±0,39
ЛПДНЩ	1,03±0,12	2,96±0,14	2,91±0,17	0,87±0,13

Примітка. \*  $p < 0,05$  у порівнянні з контрольною групою.

в середньому в 1,5 та 2,5 раза відповідно. У вагітних 1-ї групи показники ЛПВЩ, ЛПНЩ та ЛПДНЩ істотно не відрізнялися від таких у осіб контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати показали, що протягом вагітності у жінок з аутоімунним тиреоїдитом відбувається порушення нормальних взаємовідношень компонентів жирового обміну й транспортних форм ліпідів. Підвищена концентрація ХС, ТГ, ЛПНЩ і ЛПДНЩ дозволяє вважати, що у вагітних з аутоімунним тиреоїдитом відбуваються перерозподіл компонентів ліпідного спектра, зміна їх структури, розвиток дисліпідемії атерогенного характеру.

Стан неферментативної і ферментативної ланок АОС ми оцінювали за вмістом у крові обстежених вагітних небілкових і білкових сульфгідрильних (SH-) і дисульфідних (SS-) груп з обчисленням тіол-дисульфідного окисно-відновного коефіцієнта (SH/SS-коефіцієнт), а також за активністю ферментів супероксиддисмутази (СОД) й каталази (табл. 2).

Як видно з даних, представлених у табл. 2, показники окисно-відновної рівноваги в тіол-дисульфідній системі крові вагітних з тиреоїдною патологією змінюються у бік переваги окисних компонентів. Особливо чітко це

виявляється у зміні тіол-дисульфідного коефіцієнта. Наведені результати дослідження ферментативної ланки АОС свідчать, що у вагітних 2-ї групи має місце адаптивна напруга, а в обстежених 3-ї групи – перенапруга та у деяких випадках (2,3 %) виснаження резервів досліджуваної ланки АОС (SH/SS-коефіцієнт – небілкові фракції: 1-ша група – 2,30±0,29, 2-га – 2,26±0,46, 3-тя – 2,50±0,58, контрольна – 3,70±0,58; SH/SS-коефіцієнт – білкові фракції: 1-ша група – 1,40±0,46, 2-га – 1,51±0,83, 3-тя – 1,60±0,41, контрольна – 1,90±0,41). Виснаження АОС відбувається на тлі високого рівня процесів пероксидації, що довгостроково зберігаються. Аналіз даних, що характеризують ферментативну ланку АОС, показав зниження активності СОД і каталази в усіх обстежених вагітних дослідних груп. Таким чином, отримані дані свідчать, що ступінь вираженості і глибина зсуву у неферментативній і ферментативній ланках АОС залежать від ступеня функціонального порушення щитовидної залози.

Зниження активності антиокислювальної системи захисту призводить до активації процесів ПОЛ, що проявляється накопиченням малонового діальдегіду крові, збіль-

Таблиця 2. Показники антиоксидантного статусу в обстежених вагітних

Показник	Групи обстежених			
	1-ша (n=25)	2-га (n=22)	3-тя (n=20)	контрольна (n=26)
<i>Неферментативна ланка АОС (тіол-дисульфідна система, ммоль/л)</i>				
Небілкові фракції				
SH-група	1,80±0,19	1,52±0,26	1,36±0,21	1,24±0,19
SS-група	0,77±0,25	0,68±0,14	0,54±0,18	0,34±0,14
SH/SS-коефіцієнт	2,30±0,29	2,26±0,46	2,50±0,58	3,70±0,58
Білкові фракції				
SH-група	14,92±1,19*	15,82±2,05*	15,71±1,95	19,62±1,96
SS-група	0,30±1,08	10,50±1,18	9,78±1,21	9,47±1,9
SH/SS-коефіцієнт	1,40±0,46	1,51±0,83	1,60±0,41	1,90±0,41
<i>Ферментативна ланка АОС (оксидазні ферменти)</i>				
СОД, % гальмування	21,51±1,96*	20,68±1,99*	18,08±3,17	24,5±2,98
Каталаза, мкат/л	15,43±1,08*	14,04±1,16*	13,05±1,14	17,05±1,10

Примітка. \*  $p < 0,05$  у порівнянні з контрольною групою.

шенням вмісту гідроперекису плазми крові. У вагітних дослідних груп спостерігається достовірно підвищення малонового діальдегіду, більш виражене у вагітних 3-ї групи –  $(8,37 \pm 1,02)$  мкмоль/мл; у вагітних 2-ї групи –  $(7,13 \pm 0,85)$  мкмоль/мл; у вагітних 1-ї групи –  $(6,01 \pm 0,65)$  мкмоль/мл та  $(5,74 \pm 0,98)$  мкмоль/мл у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Концентрація гідроперекису також була підвищеною у всіх вагітних основної групи:  $(1,85 \pm 0,03)$  мкмоль/мл в 3-й групі,  $(1,78 \pm 0,02)$  мкмоль/мл – в 2-й,  $(1,19 \pm 0,02)$  в 1-й та в контролі  $(1,04 \pm 0,01)$  мкмоль/мл ( $p < 0,05$ ).

#### Висновки

Виявлено, що для хворих з патологією щитовидної залози найбільш характерними є порушення показників ліпідтранспортної системи: гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, підвищення ЛПНЩ, ЛПДНЩ та зниження ЛПВЩ.

#### Список літератури

1. Феденчук Г.В. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи захисту при преєклампсії на тлі йододефіциту / Г.В. Феденчук, В.А. Маляр // Науковий вісник Ужгородського ун-ту. Серія Медицина. – 2015. – № 1. – С. 188–189.
2. Туктанов Н.В. Особенности перекисного окисления липидов при нарушении функции щитовидной железы / Н.В. Туктанов, В.А. Кичигин // Вестник Чувашского ун-та. – 2013. – № 3. – С. 555–560.
3. Зербалиева С.А. Перекисное окисление липидов и система естественной антиоксидантной защиты у больных с гипотиреозом и аутоиммунным тиреоидитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Зербалиева. – М., 2010. – 28 с.
4. Симион А.Ю. Сравнительная оценка образования первичных продуктов ПОЛ при ишемическом повреждении различных тканей / А.Ю. Симион, А.В. Макеева, О.В. Лидохова // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 2. – С. 117–118.
5. Дисфункция эндотелия и система гемостаза в группах риска по развитию акушерской патологии. Системный подход к диагностике и терапии / Э.М. Джобава, К.Р. Некрасова, Д.П. Артизанова и др. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – № 1. – С. 45–53.
6. Паталах И.И. Белковые тиолдисульфиды плазмы: роль в атерогенезе / И.И. Паталах, Л.П. Урвант, И.Н. Евстратова // Лаб. диагностика. – 2008. – № 4. – С. 11–15.
7. Пашковська Н.В. Захворювання щитоподібної залози і вагітність / Н.В. Пашковська // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. – № 8. – С. 78–82.
8. Longtine M.S. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition / M.S. Longtine, D.M. Nelson // Semin Reprod Med. – 2011. – Vol. 29. – P. 187–196.
9. Khalid A. E. Baba. Thyroid dysfunction in pregnancy / Khalid A. E. Baba, Sami T. Azar // Int. J. Intern. Med. – 2012. – Vol. 5. – P. 227–230.

#### Т.А. Меликова

#### ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕМБРАННОЙ ПАТОЛОГИИ И ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИОННОГО ПЕРИОДА У БЕРЕМЕННЫХ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Обследовано 67 беременных женщин с аутоиммунным тиреоидитом с диагнозом эутиреоз, гипертиреоз как форма аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоз как исход аутоиммунного тиреоидита. Контрольную группу составили 26 здоровых женщин. Изучены показатели липидного обмена: уровень холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП. Показано, что в течение беременности у женщин с аутоиммунным тиреоидитом происходит нарушение нормальных взаимоотношений

компонентов жирового обмена и транспортных форм липидов. Результаты исследования ферментативного звена АОС свидетельствуют, что у беременных с гипертиреозом имеет место адаптивное напряжение, а с гипотиреозом – перенапряжение и в некоторых случаях (2,3 %) истощение резервов исследуемого звена АОС. Обнаружено, что беременность на фоне аутоиммунного тиреоидита сопровождается дислипидемией атерогенного характера с активацией процессов липидной пероксидации, а также нарушениями в АОС, что приводит к снижению адаптивной возможности организма, появлению осложнений акушерского и перинатального характера.

**Ключевые слова:** *плазматические мембраны, липопротеиды, беременность, фетоплацентарная недостаточность, аутоиммунный тиреоидит.*

**T.A. Mielikova**

#### INTERRELATION OF MEMBRANOUS PATHOLOGY AND COMPLICATIONS OF THE GESTATIONAL PERIOD AT PREGNANT WOMEN WITH AN AUTOIMMUNE THYROIDITIS

67 pregnant women with AIT with the diagnosis an euthyroidism, a hyperthyroidism as form the AIT and hypothyrosis as AIT outcome. The control group was made by 26 healthy women. Indexes of lipide exchange studied: cholesterin level, lipoproteins of high density, lipoproteins of the low density, lipoproteins of very low density. It was showed that at pregnant women with a hyperthyroidism tension, and at surveyed with a hypothyrosis – an overvoltage and in certain cases (2.3%) exhaustion of reserves of the studied AOS link takes place adaptive. Found out that pregnancy against the background of AIT is followed by a dislipidemiya of atherogenous character with activation of processes of a lipide peroxidation, and also violations in the AOS that leads to decrease in an adaptive possibility of an organism, emergence of complications of obstetric and perinatal character.

**Keywords:** *plasmatic membranes, lipoproteins, pregnancy, fetoplacental failure, autoimmune thyroiditis*

*Поступила 15.11.16.*