

men in the control group, carriers of Asn allele (Lys/Asn and Asn/Asn genotypes) constituted 34.18%, Lys allele was observed in 79.75% of cases, Asn allele was detected in 20.25% of men. Among patients with II stage HD Lys/Lys genotype of ET-1 gene was observed in 56.45% of cases, the carriers of Asn allele (Lys/Asn and Asn/Asn genotypes) occurred in 43.55% of patients, Lys allele was found in 73.39% of cases, Asn allele was observed in 26.61% of patients. Among men with HD and CHF II A genotype Lys/Lys was found in 66.00% of cases, carriers of Asn allele (Lys/Asn and Asn/Asn genotypes) was observed in 34.00% of patients, Lys allele was detected in 80.00% of cases, Asn allele was observed in 20.00% of cases. The men from the control group, patients with II stage HD and patients with HD and CHF as the carriers of Asn allele were found to have significantly higher plasma levels of ET-1 ( $2.53 \pm 0.12$  fmol/ml,  $13.90 \pm 0.22$  fmol/ml and  $14.07 \pm 0.18$  fmol/ml, respectively) and CNP ( $2.98 \pm 0.08$  pmol/ml,  $5.90 \pm 0.11$  pmol/ml and  $5.93 \pm 0.18$  pmol/ml, respectively) in comparison with homozygous carriers of Lys genotype (ET-1 constituted  $1.41 \pm 0.05$  fmol/ml,  $11.58 \pm 0.23$  fmol/ml and  $0.08 \pm 12.89$  fmol/ml, respectively, CNP constituted  $2.02 \pm 0.29$  pmol/ml,  $4.68 \pm 0.12$  pmol/ml and  $4.88 \pm 0.09$  pmol/ml, respectively). According to the analysis of the obtained data, coefficient

of CNP/ET-1 ( $0.40 \pm 0.003$  c.u. and  $0.38 \pm 0.006$  c.u., respectively) and Asn allele ( $0.42 \pm 0.004$  c.u. and  $0.42 \pm 0.007$  c.u., respectively) was significantly lower in patients with II stage HD and patients with HD and CHF as the carriers of Lys/Lys genotype in comparison with the control group ( $1.4 \pm 0.04$  c.u. and  $1.22 \pm 0.05$  c.u., respectively). Carriers of Asn allele in the control group had significantly lower coefficient of CNP/ET-1 than genotype Lys/Lys carriers. However, the difference in the coefficient of CNP/ET-1 was not observed in patients with HD. **Conclusions.** Lys/Lys genotype and Lys allele of ET-1 gene were found to dominate among control group and patients with HD of different severity. Plasma concentration of ET-1, CNP were significantly higher and coefficient of CNP/ET-1 was lower in men with II stage HD and HD complicated by CHF than in men without cardiovascular diseases in case of all ET-1 gene genotypes. The carriers of Asn allele of ET-1 gene had significantly higher plasma levels of ET-1 and CNP in each study group.

**Keywords:** hypertensive disease; chronic heart failure; ET-1 gene polymorphism; ET-1 plasma concentration; CNP plasma concentration.

Надійшла 26.07.2016 року.

УДК 616-07+616.381-002+616.34-007.272

Пасько А. Я., Скрипко В. Д., Бойко Н. І., Скрипко Ю. В.

### Роль окисного стресу у формуванні гіпаратиреозу після операцій на щитоподібній залозі

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ

**Резюме.** В основу дослідження покладено результати комплексного обстеження і лікування 100 осіб з різною патологією щитоподібної залози, які перебували на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні та в Івано-Франківському обласному онкологічному диспансері з 2013 по 2016 роки. В післяопераційному періоді у хворих, оперованих з приводу захворювань щитоподібної залози, простежується підвищення продуктів окисної модифікації білків і перекисного окислення ліпідів на фоні зниження ферментів антиоксидантної системи. Встановлено, що дисбаланс систем перекисного окислення білків і ліпідів і антиоксидантної системи захисту поглиблюється у хворих з наявністю ознак гіпаратиреозу. Перспективним напрямком комплексної терапії хворих з ознаками післяопераційного гіпаратиреозу є застосування препаратів з антиоксидантною дією.

**Ключові слова:** операції на щитоподібній залозі, гіпаратиреоз, окисна модифікація білків, перекисне окислення ліпідів, каталаза, супероксиддисмутаза.

**Вступ.** Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) серед всієї патології ендокринної системи займають друге місце після цукрового діабету, вражаючи в деяких регіонах більше, ніж четверту частину населення. Зростаюча хірургічна активність при захворюваннях ЩЗ пояснюється її високою ефективністю і неухильним ростом частоти тиреопатій. В той же час вона супроводжується збільшенням кількості специфічних і неспецифічних ускладнень, які суттєво знижують якість життя пацієнтів після тиреоїдектомії, приводячи їх до інвалідизації в післяопераційному періоді [5, 6, 10].

Одним із важливих ускладнень при хірургічному лікуванні хворих на захворювання ЩЗ в післяопераційному періоді являється гіпаратиреоз (ГПТ), частота якого коливається від 0,5% до 4,8%. Виникаючи при стійких та транзиторних ГПТ гіпокальціємія, є частим ускладненням та складає до 63% [2, 10]. Післяопераційний ГПТ з більшою ймовірністю виникає у пацієнтів, які перенесли кілька операцій в ділянці шиї або у випадках, коли проводиться тиреоїдектомія в поєднанні з лімфодисекцією. За рахунок значної травмизації відбувається пошкодження чи порушення кровопостачання ПЩЗ, що призводить до ішемії та гіпоксії залоз [8, 9].

Зважаючи на універсальну роль окисного стресу як чин-

ника ушкодження клітин, є підстави вважати, що порушення структурної цілісності ПЩЗ можуть бути опосередковані активацією процесів вільнорадикального окиснення [1, 4, 7].

Відомо, що на фоні тканинного кисневого голодування запускається механізм дисрегуляції системи перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), білків і нуклеїнових кислот і антиоксидантного захисту, внаслідок чого збільшується ураження тканин. На думку дослідників, кисневозалежне окиснення білків і ліпідів є раннім індикатором пошкодження органів і тканин, а процеси окисної модифікації білків (ОМБ) і ПОЛ при всіх патологічних станах повинні перебувати під безперервним лабораторним контролем [2, 6].

В той же час, для знешкодження негативної дії АФК на мембрани клітин, в організмі існує та функціонує антиоксидантна система (АОС) захисту, що об'єднує у своєму понятті декілька етапів знешкодження надлишків АФК: знешкодження кисневих радикалів (супероксиддисмутаза (СОД), церулоплазмін, токоферол та інші), інгібування впливу перекисів на мембранні структури (пероксидази, каталаза (К)): ензимне відновлення гідроперекисів, мембранозв'язаних білків та ліпідів [1, 3].

Отже, в цілому, функціонування АОС захисту, з одного боку, є складовою неспецифічного захисту клітин та тканин від шкідливого та руйнівного впливу АФК, з іншого – разом з оцінкою активності процесів ОМБ і ПОЛ – є однією з складових характеристик клітинного імунітету [6].

Виходячи з цих теоретичних положень, важливим є комплексне вивчення процесів ОМБ, ПОЛ та АОС як складових неспецифічної резистентності організму та, особливо, їх ймовірної ролі у розвитку післяопераційного ГПТ.

**Мета.** Дослідити рівні продуктів ОМБ, ПОЛ та ферментів АОС у хворих оперованих з приводу захворювань ЩЗ.

### Матеріали та методи

В основу дослідження покладено результати комплексного обстеження і лікування 100 осіб з різною патологією ЩЗ, які перебували на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні та в Івано-Франківському обласному онкологічному диспансері з 2013 по 2016 роки. Серед обстежених хворих було 76 жінок (76,0 %; 95 %

Ді 66,4-84,0 %) та 24 чоловіків (24,0 %; 95 % ДІ 16,0-33,6 %). 36 із 100 хворих (36,0 %; 95 % ДІ 26,6-46,2 %) була проведена геміпіреїдектомія, 23 із 100 хворих (23,0 %; 95 % ДІ 15,2-22,5%) – субтотальна резекція долі ЩЗ, 21 із 100 хворих (21,0 %; 95 % ДІ 13,5-30,3 %) – тиреоїдектомія, 20 із 100 хворих (20,0 %; 95 % ДІ 12,7-29,2%) – тиреоїдектомія із центральною та периферичною лімфодисекцією.

Інтенсивність утворення МА аналізували за Е. Н. Коробейниковою. Спектрофотометричне визначення ДК виконували методом В.Б. Гаврилова, засноване на вимірюванні інтенсивності світлопоглинання в ділянці 232-234 нм, зумовленій кон'югованими дієновими структурами, що виникають при утворенні гідроперекисів поліненасичених жирних кислот. Визначення активності ЦП проводили за методом Г.О.Бабенка (1968). Сутність методу полягала в тому, що ЦП сироватки крові при температурі 37°C окислювали парафенілендіамін, змінюючи інтенсивність його забарвлення пропорційно до активності фермента [5].

Визначення продуктів ОМБ в сироватці крові проводили за допомогою реакції білків з 2,4-динітрофенілгідрозимом (2,4-ДФГ). Оптичну густину утворених динітрофенілгідрозимів реєстрували на спектрофотометрі СФ-16. У результаті реакції окислення білків можуть утворюватися альдегідові і кетоніві групи амінокислотних залишків, які взаємодіють з 2,4-ДФГ.

Для аліфатичних кетон-динітрофенілгідрозимів нейтрального характеру спектр поглинання 353-377 нм, основного характеру – 430-434 і 524-535 нм. 2,4-динітрофенілгідрозими, які утворилися, реєстрували при наступних довжинах хвиль: 356, 370, 430 і 530 нм [1, 5].

Принцип визначення К за А. Бахом і С. Зубковою базувався на тому, що до проби, яка містить фермент, додають певну кількість перекису водню і після певного інтервалу часу за допомогою титрування перманганатом калію встановлюють кількість незруйнованого перекису. Каталазне число крові здорової дорослої людини коливається в межах 9,52-12,92 мг перекису водню на 1 мл крові (мгН<sub>2</sub>О<sub>2</sub>/мл). Принцип визначення СОД базується на відновленні нітротетразолія супероксидними радикалами, які утворюються при реакції між феназинметасульфатом і відновленою формою нікотинаміддинуклеотида (NAD·H). Один процент блокування утворення нітроформазана ми приймали за 1 умовну одиницю (ум.од.). Активність СОД здорової людини коливається від 60 до 80 ум. од. [5].

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням стандартного пакету програм «Statistica 6.0 for Windows» (StatSoft, США). Розподіл кожної з досліджуваних змінних був перевірений «на нормальність» методом Шапіро-Вілкса. Для опису змінних із нормальним розподілом використовували середнє арифметичне значення (M) та середнє квадратичне відхилення (σ). Опис змінних, розподіл яких відрізнявся від нормального, здійснено за допомогою медіани (Me) та нижнього і верхнього квартилів (q1 і q3). Оцінка достовірності розбіжностей середніх величин для вибірок із нормальним розподілом проведена з використанням критерію Ст'юдента. При порівнянні у двох незалежних групах показників, розподіл яких не відповідав закону нормальності, використано критерій Манна-Уїтні. Критичний рівень значущості (p) при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали за 0,05.

### Результати та їх обговорення

У 74 (74,0 %) хворих ми відзначили достовірне зниження рівня іонізованого Са і паратгормону на 1-шу добу післяопераційного періоду (p<0,05), тобто ми виявили у них ознаки ГПТ.

Про інтенсивність процесів пероксидації білків судили за оптичною густиною аліфатичних альдегідо- і кетонпохідних динітрофенілгідрозимів нейтрального і основного характеру (ОМБ<sub>356</sub>, ОМБ<sub>370</sub>, ОМБ<sub>430</sub>, ОМБ<sub>530</sub>).

Встановлено, що у хворих після операції на ЩЗ відбувається вірогідне зростання інтенсивності ОМБ. Ми виявили, що початковий рівень аліфатичних альдегідо- і кетонпохідних динітрофенілгідрозимів основного характеру був нижчим, ніж нейтрального. Виявлено достовірне зростання ОМБ<sub>356</sub> та ОМБ<sub>370</sub> у хворих у хворих без ознак ГПТ – в 1,62 та в 1,66 рази, ОМБ<sub>430</sub> та ОМБ<sub>530</sub> – в 2,22 та 1,67 рази, порівняно з контролем (p<0,05). Проте, ми відзначили достовірні вищі показники ОМБ у хворих з ознаками ГПТ

**Таблиця 1. Показники окиснювальної модифікації білків у хворих, оперованих з приводу захворювань ЩЗ, М±σ**

Довжина хвилі, нм	Контрольна група (n=25) од. опт. густ.	Хворі без ознак ГПТ (n=26) од. опт. густ.	Хворі з ознаками ГПТ (n=74) од. опт. густ.
ОМБ <sub>356</sub>	1,158±0,234	1,878±0,143 p<0,01	2,378±0,224 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05
ОМБ <sub>370</sub>	1,221±0,118	2,025±0,203 p<0,05	2,646±0,274 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05
ОМБ <sub>430</sub>	0,561±0,119	1,245±0,185 p<0,05	1,725±0,212 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05
ОМБ <sub>530</sub>	0,104±0,027	0,174±0,018 p<0,05	0,451±0,025 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05

Примітка: p - достовірність різниці показників ОМБ у хворих оперованих з приводу захворювань ЩЗ з та без ознак ГПТ у порівнянні з групою контролю;

1. p<sub>1</sub> - достовірність різниці показників ОМБ у хворих оперованих з приводу захворювань ЩЗ з ознаками ГПТ у порівнянні з хворими без ознак ГПТ; 2. n – кількість хворих

у порівнянні з хворими без ознак ГПТ, так ОМБ<sub>356</sub> та ОМБ<sub>370</sub> у хворих на СДС з МК – в 1,26 та в 1,31 рази, ОМБ<sub>430</sub> та ОМБ<sub>530</sub> – в 1,39 та 2,59 рази (p<0,05) (табл. 1).

Встановлено, що у хворих після операції на ЩЗ відбувається також вірогідне зростання інтенсивності ПОЛ. Виявлено достовірне зростання МА і ДК у хворих як без, так і з ознаками ГПТ (p<0,05). Проте, ми відзначили достовірні вищі показники МА і ДК у хворих з ознаками ГПТ у порівнянні з хворими без ознак ГПТ (p<sub>1</sub><0,05) (табл. 2).

Таким чином, у пацієнтів оперованих з приводу захворювань ЩЗ відзначено підвищення продуктів ОМБ і ПОЛ, що є захисною реакцією та призводить до руйнування патологічно змінених білків і ліпідів з наступним виведенням їх з організму. Однак, при пролонгації активності ОМБ і ПОЛ відбувається їх денатурація білків та ліпідів, руйнування ферментних систем та лізис клітини, що у свою чергу, може сприяти пошкодженню клітин ПЩЗ [4, 6].

Ми встановили достовірне зниження ферментів АОС у хворих оперованих на ЩЗ, як з, так і без наявності ознак ГПТ. Так, рівень К у хворих без ознак ГПТ був нижчий у 1,46 разів, а СОД – у 1,60 рази, порівняно з контролем (p<0,01; p<0,001). Ми відзначили достовірні нижчі показники ферментів АОС у групі хворих з наявністю ознак ГПТ, так, рівень К був нижчий у 1,54 рази, а СОД – у 1,24 разів в порівнянні з групою хворих без ознак ГПТ (p<sub>1</sub><0,01; p<sub>1</sub><0,001).

Таким чином встановлено, що дисбаланс систем ОМБ-

**Таблиця 2. Показники перекисного окислення ліпідів у хворих, оперованих з приводу захворювань ЩЗ, Me (q1; q3)**

Показник	Контрольна група (n=25) од. опт. густ.	Хворі без ознак ГПТ (n=26) од. опт. густ.	Хворі з ознаками ГПТ (n=74) од. опт. густ.
МА, нмоль/мл	3,46 (3,32; 3,58)	4,17 (3,21; 5,11) p<0,01	6,17 (5,21; 7,11) p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05
ДК, ум.од.	1,42 (1,31; 1,53)	1,92 (1,41; 2,43) p<0,05	2,91 (2,11; 3,73) p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05

Примітка: 1. p - достовірність різниці показників ПОЛ у хворих оперованих з приводу захворювань ЩЗ з та без ознак ГПТ у порівнянні з групою контролю; 2. p<sub>1</sub> - достовірність різниці показників ПОЛ у хворих оперованих з приводу захворювань ЩЗ з ознаками ГПТ у порівнянні з хворими без ознак ГПТ; 3. n – кількість хворих

**Таблиця 3. Показники активності ферментів АОС у хворих, оперованих з приводу захворювань ЩЗ, Me (q1; q3)**

Показник	Контрольна група (n=25) од. опт. густ.	Хворі без ознак ГПТ (n=26) од. опт. густ.	Хворі з ознаками ГПТ (n=74) од. опт. густ.
СОД, ум.од.	67,00 (65,45; 68,56)	41,64 (36,42; 49,47) p<0,01	33,56 (26,48; 39,64) p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05
Кап., мгН <sub>2</sub> О <sub>2</sub> /мл	11,82 (10,42; 12,45)	8,07 (7,58; 8,87) p<0,01	5,23 (4,54; 5,93) p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001

Примітка: 1. p - достовірність різниці ферментів АОС у хворих оперованих з приводу захворювань ЩЗ з та без ознак ГПТ у порівнянні з групою контролю; 2. p<sub>1</sub> - достовірність різниці ферментів АОС у хворих оперованих з приводу захворювань ЩЗ з ознаками ГПТ у порівнянні з хворими без ознак ГПТ; 3. n – кількість хворих

АОЗ і ПОЛ-АОЗ поглиблюється у хворих з наявністю ознак ГПТ.

### Висновки

В післяопераційному періоді у хворих, оперованих з приводу захворювань ЩЗ, простежується підвищення продуктів ОМБ і ПОЛ на фоні зниження ферментів АОЗ. Встановлено, що дисбаланс систем ОМБ-АОЗ і ПОЛ-АОЗ поглиблюється у хворих з наявністю ознак ГПТ. Перспективним напрямком комплексної терапії хворих з ознаками післяопераційного ГПТ є застосування препаратів з антиоксидантною дією.

### Література

- Беленічев І. Ф. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективстворення / І. Ф. Беленічева, С. І. Коваленко, В. В. Дунаєв // Ліки. – 2005. – № 1–2. – С.43–47.
- Буряк О. Г. Діагностична значимість показників окисної модифікації білків в діагностиці дихальної недостатності у новонароджених при критичних станах / О. Г. Буряк, Ю. Б. Ященко // Современная педиатрия. – 2011. – №6. – С.100–102.
- Зенкова А.В. Состояние функции околотитовидных желез дои после хирургического лечения заболеваний щитовидной железы / А.В. Зенкова // Вестн. ОГУ. – 2010. – №6. – С. 74–77.
- Зинь А. Прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз і мембранний транспорт у живих організмах / А. Зинь // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2012. – Вип.60. – С. 21–36.
- Камышнев В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышнев. – Москва, 2004. – С. 476.
- Полянська О. С. Окисна модифікація білків крові у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі фізичної реабілітації / О. С. Полянська, І. Ф. Мешишен, Т. В. Куртян // Буковинський медичний вісник. – 2008. – №4. – С. 50–54.
- Савенок Э.В. Послеоперационный гипопаратиреоз у больных раком щитовидной железы и его консервативное лечение / Э.В. Савенок // Системный анализ и управление в биомедицинских

системах. – 2011. – №4. – с. 900-903.

8. Bergenfelz A. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3660 patients / A. Bergenfelz, S. Jansson, A. Kristofferson et al. // Langenbecks Arch. Surg. – 2008. – №393. – P. 667-673.

9. Complications of thyroid surgery / D. B. de Roy van Zuidewijn [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2010. – Vol. 2. – P. 56–60.

10. Guidelines for complications after thyroid surgery: pitfalls in diagnosis and advices for continuous quality improvement / C. Bures, T. Klatte, G. Friedrich et al. // Eur Surg. – 2014. – № 46. – P. 38–47.

*Пасько А.Я., Скрипко В.Д., Бойко Н.И., Скрипко Ю.В.*

### Роль окислительного стресса в формировании гипопаратиреоза после операций на щитовидной железе.

Ивано-Франковский государственный медицинский университет

**Резюме.** В основу исследования положены результаты комплексного обследования и лечения 100 человек с различной патологией щитовидной железы, находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении Ивано-Франковской центральной городской клинической больницы и в Ивано-Франковском областном онкологическом диспансере с 2013 по 2016 годы. В послеоперационном периоде у больных, оперированных по поводу заболеваний щитовидной железы, наблюдается повышение продуктов окислительной модификации белков и перекисного окисления липидов на фоне снижения ферментов антиоксидантной системы. Установлено, что дисбаланс систем перекисного окисления белков и липидов и антиоксидантной системы защиты углубляется у больных с наличием признаков гипопаратиреоза. Перспективным направлением комплексной терапии больных с признаками послеоперационного гипопаратиреоза является применение препаратов с антиоксидантным действием.

**Ключевые слова:** операции на щитовидной железе, гипопаратиреоз, окислительная модификация белков, перекисное окисление липидов, каталаза, супероксиддисмутаза.

*A.Ya. Pasko, V.D. Skrypko, N.I. Boyko, Yu.V. Skrypko*

### Role of Oxidative Stress in Formation of Hypoparathyroidism after Thyroid Surgery

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Abstract.** The study is based on the results of a comprehensive examination and treatment of 100 patients with various thyroid disorders who were hospitalized in the surgical department of the Ivano-Frankivsk City Central Hospital and Ivano-Frankivsk Regional Oncology Center during 2013-2016. In the postoperative period, in patients who were operated on for thyroid disease the increase in the products of oxidative modification of proteins and lipid peroxidation on the background of the decrease in the antioxidant enzymes was observed. The imbalance of the systems of peroxide oxidation of proteins and lipids and antioxidant defense was found to deepen in patients with signs of hypoparathyroidism. A promising direction for comprehensive therapy of patients with signs of postoperative hypoparathyroidism is the use of drugs with antioxidant action.

**Keywords:** thyroid surgery; hypoparathyroidism; oxidative modification of proteins; lipid peroxidation; catalase; superoxide dismutase.

Надійшла 27.07.2016 року.