“ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ І БІОХІМІЯ”
“EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY”
Науково-практичний журнал/Scientific-practical journal

Наукові статті / Research article
ECPB 2019, 1(85): 44–51. <https://doi.org/>

УДК 618.3–06:616.441–008.61]–008.9:612.015.11

Вплив оксидантного стресу на розвиток метаболічних порушень у вагітних із дифузним токсичним зобом

О.С. ПАЄНОК, М.О. КОСТИВ, Б.Р. ГРИЦИШИН

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна*

E-mail: alex.payenok@gmail.com

За останні роки з'явилися дані, які свідчать, що при дифузному токсичному зобі (ДТЗ) відбуваються значні метаболічні та функціональні зміни в організмі, в патогенезі яких суттєве значення надають порушенням перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) [1,2].

Водночас механізми активації перекисного окислення ліпідів при ДТЗ у вагітних не з'ясовані. Відомо, що посилення ПОЛ у тканинах не є результатом прямої дії тироксину, тому що останньому *in vitro* властива антиоксидантна активність [3,4]. Суттєво, що в процесі інгібування перекисного окислення ліпідів тироксин *in vitro* перетворюється в неактивну форму гормону – реверсований чи зворотний трийодтиронін [5,6].

Можна виділити декілька шляхів активації перекисного окислення ліпідів при ДТЗ. Насамперед цей процес може бути пов'язаний із підвищенням оксигенації тканин у зв'язку з посиленням використання кисню, збільшенням генерації перекису водню в клітинах внаслідок посилення мікосомального та мітохондріального окислення [7,8], зростанням концентрації субстрату ПОЛ – вільних жирних кислот [9]. Вказані зміни ведуть до перебудови просторової організації мембранного білково-ліпідного комплексу. Останнє є результатом того, що тироксин не тільки посилює синтез вільних жирних кислот і збільшує утворення мононенасичених жирних кислот, але й сприяє перетворенню мононенасичених у поліненасичені жирні кислоти, які менш стійкі до окислення [10,11].

Стимуляція ПОЛ у тканинах може бути наслідком зниження активності антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) при гіпертиреозі, що виникає в результаті зменшення концентрації глутатіону та зниження SH-груп білків [12], а також дефіциту аскорбінової кислоти в організмі [13,14].

Постійний контроль за вмістом активних форм кисню, вільних радикалів і гідроперексидів, як ферментативний, так і неферментативний, чітко регламентує реакції перекисоутворення ліпідів. Зрив такого контролю призводить до посилення процесів ПОЛ і накопичення в організмі продуктів ліпопероксидації, яким властива висока реакційна здатність. Дані продукти можуть системно пошкоджувати клітини [15].

Підвищений вміст продуктів перекисного окислення ліпідів у біомембранах призводить до послаблення бар'єрної функції і збільшення проникності для органічних речовин і різних іонів. Продукти ліпопероксидації

зумовлюють пошкоджувальну дію на білки, тіолові сполуки, ДНК, нуклеотидфосфати, що в кінцевому підсумку негативно впливає на життєдіяльність клітини [16]. Провідними факторами в дезорганізації клітинного метаболізму в цьому випадку є роз'єднання окисного фосфорилювання в мітохондріях, іонний дисбаланс клітини й активація лізосомальних ферментів. Зниження активності антиоксидантних ферментів і дисбаланс у цій системі може сприяти зниженню стійкості тканин до ПОЛ що своєю чергою стає можливою причиною порушення функціонального стану щитоподібної залози [17,18].

Мета дослідження – встановлення залежності активності вільнорадикального окислення ліпідів від ступеня тяжкості тиреотоксикозу у вагітних та роділь на основі визначення концентрації малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК), ферментів супероксиддисмутази (СОД) та селен-залежної глутатіонпероксидази (ГПО), що характеризує процеси гліколізу та функціональної здатності антиоксидантної системи захисту.

Матеріали й методи дослідження. Для досягнення мети обстежено 138 вагітних жінок і роділь із дифузним токсичним зобом, із яких 65 пацієнток мали легкий ступінь ДТЗ, 64 – середній, 9 – тяжкий. До контрольної групи ввійшли 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Обстеження проводилися в третьому триместрі вагітності, а також під час пологів.

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті проведених досліджень встановлено, що вміст малонового діальдегіду (МДА) як в еритроцитах, так і у плазмі крові достовірно збільшується при всіх ступенях тяжкості дифузного токсичного зобу (ДТЗ) (табл. 1).

Таблиця 1

Стан оксидантного стресу ПОЛ–АОСЗ у крові жінок при фізіологічному перебігу вагітності та при ДТЗ, М ± m

Обстежені групи		Вміст			Активність	
		МДА _{пл} , мкмоль/л	МДА _{ер} , мкмоль/мл	ДК _{ер} , мкмоль/10 ¹² ер	СОД _{пл} , у.о/мг білку	ГПО _{пл} , мк/моль НАДФ / хв 1 г білку
Фізіологічна вагітність, n = 30		5,842 ± 0,167	0,764 ± 0,013	7,811 ± 0,161	0,613 ± 0,024	4,612 ± 0,157
Ступінь важкості ДТЗ	легкий, n = 65	7,215 ± 0,202 <i>p</i> _к < 0,05	1,263 ± 0,030 <i>p</i> _к < 0,05	9,709 ± 0,187 <i>p</i> _к < 0,05	0,463 ± 0,009 <i>p</i> _к < 0,05	3,973 ± 0,079 <i>p</i> _к < 0,05
	середній, n = 64	8,571 ± 0,218 <i>p</i> _к < 0,05 <i>p</i> _л < 0,05	1,656 ± 0,041 <i>p</i> _к < 0,05 <i>p</i> _л < 0,05	10,735 ± 0,387 <i>p</i> _к < 0,05 <i>p</i> _л < 0,05	0,234 ± 0,022 <i>p</i> _к < 0,05 <i>p</i> _л < 0,05	2,412 ± 0,136 <i>p</i> _к < 0,05 <i>p</i> _л < 0,05
	важкий, n = 9	10,436 ± 0,333 <i>p</i> _к < 0,05 <i>p</i> _л < 0,05 <i>p</i> _с < 0,05	2,191 ± 0,158 <i>p</i> _к < 0,05 <i>p</i> _л < 0,05 <i>p</i> _с < 0,05	11,941 ± 0,342 <i>p</i> _к < 0,05 <i>p</i> _л < 0,05 <i>p</i> _с < 0,05	0,121 ± 0,019 <i>p</i> _к < 0,05 <i>p</i> _л < 0,05 <i>p</i> _с < 0,05	1,579 ± 0,134 <i>p</i> _к < 0,05 <i>p</i> _л < 0,05 <i>p</i> _с < 0,05

Примітки: *p*_к – вірогідність відмінностей відповідних показників щодо контрольної групи вагітних;
*p*_л – вірогідність відмінностей відповідних показників щодо групи вагітних із легким ступенем ДТЗ;
*p*_с – вірогідність відмінностей відповідних показників щодо групи вагітних із середнім ступенем ДТЗ.

Слід зазначити, що більш виражені зміни вмісту МДА спостерігаються в еритроцитах, що зумовлює розвиток гіпоксичного стану тканин як матері, так і плода, у зв'язку зі шкідливою дією перекисів на мембрани еритроцитів із наступним їх розпадом. Підвищення вмісту МДА у плазмі може бути пов'язане з нагромадженням його у тканинах матері та плода, а також і з розпадом еритроцитів [16]. Характерно, що кількість МДА залежить від ступеня тяжкості перебігу захворювання – чим тяжчий перебіг ДТЗ, тим вищий його вміст в еритроцитах і плазмі. При тяжких формах ДТЗ МДА в

плазмі перевищує показники контрольної групи майже в 1,78 разу, в еритроцитах – в 2,86 разу (табл. 1).

Свідченням інтенсифікації всіх ланок перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) є посилення утворення дієнових кон'югатів (ДК), одного з початкових продуктів цього процесу. Кількість останніх закономірно зростає залежно від ступеня тяжкості перебігу ДТЗ ($ДК_{\kappa} = 7,811 \pm 0,161$; $ДК_{\text{вТ}} = 11,941 \pm 0,342$ мкмоль/ $10^{12\text{ер}}$), однак порівняно з МДА їх кількість значно менша (в 1,52 разу). Ймовірно, це пов'язано з тим, що ДК є початковим продуктом, який у подальшому використовується для утворення МДА, одного з кінцевих продуктів ПОЛ.

Стан системи ПОЛ-АОСЗ у крові вагітних під час пологів, у крові пуповини новонароджених та плаценті визначалися у 40 вагітних із ДТЗ легкого ступеня та у 40 – із ДТЗ середнього ступеня тяжкості (табл. 2, 3, 4).

Цікавими виявилися результати дослідження ПОЛ під час пологів, які ускладнилися ДТЗ. У цьому випадку вміст МДА під час пологів при всіх формах тиреотоксикозу значною мірою перевищує контрольні покази та становить при легких формах ДТЗ $МДА_{\text{ер.лТ}} = 1,965 \pm 0,052$; при середніх – $МДА_{\text{ер.сТ}} = 1,950 \pm 0,165$; при тяжких – $МДА_{\text{ер.вТ}} = 3,426 \pm 0,288$ мкмоль/мл. У плазмі крові відповідно при легких формах ДТЗ $МДА_{\text{пл.лТ}} = 7,308 \pm 0,154$; при середніх – $МДА_{\text{пл.лС}} = 8,955 \pm 0,322$; при тяжких – $МДА_{\text{пл.лВ}} = 13,164 \pm 0,817$ мкмоль/л (табл. 2).

Таблиця 2

Стан системи ПОЛ-АОСЗ у крові вагітних під час пологів при фізіологічному перебігу вагітності та при ДТЗ, $M \pm m$

Обстежені групи		Вміст			Активність	
		МДА _{пл} ['] , мкмоль/л	МДА _{ер} ['] , мкмоль/мл	ДК _{ер} ['] , мкмоль/10 ¹² ер	СОД _{пл} ['] , у.о./мг білку	ГПО _{пл} ['] , мк/моль НАДФ / хв 1 г білку
Фізіологічна вагітність, n = 30		6,745 ± 0,118	0,935 ± 0,025	8,113 ± 0,214	0,718 ± 0,024	6,107 ± 0,235
Ступінь важкості ДТЗ	легкий, n = 40	7,308 ± 0,154 p _κ < 0,05	1,195 ± 0,052 p _κ < 0,05	9,025 ± 0,229 p _κ < 0,05	0,654 ± 0,019 p _κ < 0,05	5,562 ± 0,104 p _κ < 0,05
	середній, n = 40	8,995 ± 0,332 p _κ < 0,05 p _л < 0,05	1,950 ± 0,165 p _κ < 0,05 p _л < 0,05	11,659 ± 0,440 p _κ < 0,05 p _л < 0,05	0,408 ± 0,040 p _κ < 0,05 p _л < 0,05	4,621 ± 0,198 p _κ < 0,05 p _л < 0,05
	важкий, n = 9	13,164 ± 0,817 p _κ < 0,05 p _л < 0,05 p _c < 0,05	3,426 ± 0,288 p _κ < 0,05 p _л < 0,05 p _c < 0,05	15,362 ± 0,638 p _κ < 0,05 p _л < 0,05 p _c < 0,05	0,172 ± 0,010 p _κ < 0,05 p _л < 0,05 p _c < 0,05	3,551 ± 0,349 p _κ < 0,05 p _л < 0,05 p _c < 0,05

Примітки: p_{κ} – вірогідність відмінностей відповідних показників щодо контрольної групи вагітних; $p_{\text{л}}$ – вірогідність відмінностей відповідних показників щодо групи вагітних із легким ступенем ДТЗ; $p_{\text{с}}$ – вірогідність відмінностей відповідних показників щодо групи вагітних із середнім ступенем ДТЗ.

Ймовірно, що таке інтенсивне утворення продуктів ПОЛ в організмі жінки при різних формах тиреотоксикозу впливає негативно на стан плода, оскільки у венозній крові пуповини, яка надходить до плода при всіх формах тиреотоксикозу, значно збільшується ДК і МДА. Це визначає критичну ситуацію життєво важливих процесів в організмі плода. Так, при легкій формі ДТЗ у крові пуповини у 40 роділь вміст МДА в еритро-

цитах становить $1,102 \pm 0,054$ мкмоль/мл і відповідно вміст ДК в еритроцитах $7,447 \pm 0,204$ мкмоль/ 10^{12} ер; при середній формі ДТЗ МДА становить $1,441 \pm 0,063$ мкмоль/мл, а ДК – $8,959 \pm 0,285$ мкмоль/ 10^{12} ер при тяжкій формі ДТЗ МДА – $2,197 \pm 0,014$ мкмоль/мл, ДК – $13,419 \pm 0,888$ мкмоль/ 10^{12} ер (табл. 3).

Таблиця 3

Стан системи ПОЛ–АОСЗ у крові пуповини новонароджених при фізіологічному перебігу вагітності та при ДТЗ, $M \pm m$

Обстежені групи		Вміст			Активність	
		МДА _{пл} , мкмоль/л	МДА _{ер} , мкмоль/мл	ДК _{ер} , мкмоль/ 10^{12} ер	СОД _{пл} , у.о./мг білку	ГПО _{пл} , мк/моль НАДФ / хв 1 г білку
Фізіологічна вагітність, $n = 30$		$5,691 \pm 0,148$	$0,749 \pm 0,013$	$6,036 \pm 0,161$	$0,602 \pm 0,019$	$2,726 \pm 0,079$
Ступінь важкості ДТЗ	легкий, $n = 40$	$6,571 \pm 0,150$ $p_{\kappa} < 0,05$	$1,102 \pm 0,054$ $p_{\kappa} < 0,05$	$7,447 \pm 0,204$ $p_{\kappa} < 0,05$	$0,489 \pm 0,021$ $p_{\kappa} < 0,05$	$2,239 \pm 0,085$ $p_{\kappa} < 0,05$
	середній, $n = 40$	$8,046 \pm 0,230$ $p_{\kappa} < 0,05$ $p_{\lambda} < 0,05$	$1,441 \pm 0,063$ $p_{\kappa} < 0,05$ $p_{\lambda} < 0,05$	$8,959 \pm 0,285$ $p_{\kappa} < 0,05$ $p_{\lambda} < 0,05$	$0,343 \pm 0,037$ $p_{\kappa} < 0,05$ $p_{\lambda} < 0,05$	$1,853 \pm 0,068$ $p_{\kappa} < 0,05$ $p_{\lambda} < 0,05$
	важкий, $n = 9$	$11,614 \pm 0,71$ $p_{\kappa} < 0,05$ $p_{\lambda} < 0,05$ $p_{\epsilon} < 0,05$	$2,197 \pm 0,14$ $p_{\kappa} < 0,05$ $p_{\lambda} < 0,05$ $p_{\epsilon} < 0,05$	$13,419 \pm 0,888$ $p_{\kappa} < 0,05$ $p_{\lambda} < 0,05$ $p_{\epsilon} < 0,05$	$0,101 \pm 0,005$ $p_{\kappa} < 0,05$ $p_{\lambda} < 0,05$ $p_{\epsilon} < 0,05$	$0,658 \pm 0,069$ $p_{\kappa} < 0,05$ $p_{\lambda} < 0,05$ $p_{\epsilon} < 0,05$

Примітки: p_{κ} – вірогідність відмінностей відповідних показників відносно контрольної групи вагітних; p_{λ} – вірогідність відмінностей відповідних показників відносно групи вагітних із легким ступенем ДТЗ; p_{ϵ} – вірогідність відмінностей відповідних показників відносно групи вагітних із середнім ступенем ДТЗ.

Підтвердженням цього є зміна продуктів ПОЛ у плаценті. Так, при легкій формі ДТЗ МДА у плаценті 40 породіль становить $114,07 \pm 4,544$ мкмоль/мл, а ДК – $918,543 \pm 31,097$ мкмоль/ 10^{12} ер, при середній формі ДТЗ МДА – $140,188 \pm 3,639$ мкмоль/мл, ДК – $1165,32 \pm 31,95$ мкмоль/ 10^{12} ер, а при тяжкій формі ДТЗ МДА було $231,966 \pm 18,495$ мкмоль/мл, тоді як ДК – $1557,272 \pm 61,252$ мкмоль/ 10^{12} ер (табл. 4).

Отже, отримані результати свідчать, що ПОЛ є однією з ведучих ланок у патогенезі розвитку ДТЗ. При цьому розвивається синдром пероксидації, який сприяє деструктивним змінам біологічних мембран клітин як матері, так і плода, порушенню біосинтезу нуклеїнових кислот, білка, зміні структури та функції багатьох ферментів, що є негативним прогнозом для подальшого перебігу післяпологового періоду і періоду новонародженості.

Таблиця 4

Стан системи ПОЛ–АОСЗ у плаценті при фізіологічному перебігу вагітності та при ДТЗ, $M \pm m$

Обстежені групи	Вміст		Активність	
	МДА _{пл} , мкмоль/л	ДК _{ер} , мкмоль/ 10^{12} ер	СОД _{пл} , у.о./мг білку	ГПО _{пл} , мк/моль НАДФ / хв 1 г білку
Фізіологічна вагітність, $n = 30$	$79,328 \pm 3,527$	$681,625 \pm 33,828$	$210,567 \pm 10,123$	$789,270 \pm 31,373$

Ступінь важкості ДТЗ	легкий, $n = 40$	$114,070 \pm 4,544$ $p_k < 0,05$	$918,543 \pm 31,097$ $p_k < 0,05$	$179,755 \pm 2,138$ $p_k < 0,05$	$704,098 \pm 13,448$ $p_k < 0,05$
	середній, $n = 40$	$140,188 \pm 3,639$ $p_k < 0,05$ $p_n < 0,05$	$1165,32 \pm 31,95$ $p_k < 0,05$ $p_n < 0,05$	$168,095 \pm 2,765$ $p_k < 0,05$ $p_n < 0,05$	$635,853 \pm 16,405$ $p_k < 0,05$ $p_n < 0,05$
	важкий, $n = 9$	$231,966 \pm 18,495$ $p_k < 0,05$ $p_n < 0,05$ $p_c < 0,05$	$1557,272 \pm 61,251$ $p_k < 0,05$ $p_n < 0,05$ $p_c < 0,05$	$104,449 \pm 1,640$ $p_k < 0,05$ $p_n < 0,05$ $p_c < 0,05$	$372,408 \pm 19,066$ $p_k < 0,05$ $p_n < 0,05$ $p_c < 0,05$

Примітки: p_k – вірогідність відмінностей відповідних показників щодо контрольної групи вагітних; p_n – вірогідність відмінностей відповідних показників щодо групи вагітних із легким ступенем ДТЗ; p_c – вірогідність відмінностей відповідних показників щодо групи вагітних із середнім ступенем ДТЗ.

Таким чином, комплекс проведених досліджень свідчить, що інтенсивність ПОЛ може служити тестом для визначення форми тяжкості ДТЗ і використовуватися для діагностики тиреотоксикозів, прогнозування перебігу пологів, післяпологового та періоду новонародженості, для застосування адекватної тактики і терапії при даній патології вагітності.

Проведені дослідження ферментів антиоксидантної системи захисту при ДТЗ показали, що активність супероксиддисмутази (СОД) у плазмі виснажується стосовно ступеня тяжкості ДТЗ і особливо під час пологів і при тяжкій формі ДТЗ СОД становить $0,121 \pm 0,019$ у.о./мг білка, при середній формі – $0,234 \pm 0,023$ у.о./мг білка, при легкій формі – $0,463 \pm 0,009$ у.о./мг білка (табл. 1).

При дослідженні у венозній пуповинній крові плода виявлено значне зниження плазматичного ферменту відповідно до тяжкості патологічного процесу. При тяжкій формі ДТЗ СОД становить $0,101 \pm 0,005$ у.о./мг білка, при середній формі – $0,343 \pm 0,037$, при легкій формі – $0,489 \pm 0,021$ ($p < 0,05$). Ці дані говорять про інтенсифікацію патологічного процесу у системі мати–плацента–плід, а корекція адаптаційних процесів проводиться за рахунок антиоксидантної системи плода при прогресуючій патології плацентарної системи (табл. 3).

Подібні дані отримано при дослідженні глутатіонпероксидазної (ГПО) активності, вміст якої у плазмі крові вагітних виснажується при тяжкому перебігу процесу, що пояснюється підвищенням гемолізу в еритроцитах при погіршенні стану хворої. Так, при легкій формі ДТЗ ГПО у плазмі крові становить $3,973 \pm 0,079$ мкмоль НАДФ/хв 1 г білка, при середній формі – $2,412 \pm 0,136$ мкмоль НАДФ/хв 1 г білка, при тяжкій формі – $1,579 \pm 0,134$ мкмоль НАДФ/хв 1 г білка (табл. 1).

Зміни ферментів селен-залежної глутатіонової протиперекисної системи у венозній крові пуповини мають характерну залежність, яка пригнічується з тяжкістю перебігу ДТЗ: при тяжкій формі ДТЗ ГПО у венозній крові пуповини становить $0,658 \pm 0,069$ мкмоль НАДФ/хв 1 г білка, при середній формі – $1,853 \pm 0,068$ мкмоль НАДФ/хв 1 г білка, при легкій – $2,239 \pm 0,085$ мкмоль НАДФ / хв 1 г білку (табл. 3).

Зміни супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази відмічені також у плацентарній тканині. Так, СОД у плаценті при тяжкій формі ДТЗ дорівнює $104,449 \pm 1,64$ у.о./мг білка; при середній – $168,095 \pm 2,765$ у.о./мг білка, при легкій – $179,755 \pm 2,138$ у.о./мг білка (табл. 4).

ГПО у плаценті при тяжкій формі становить $372,408 \pm 19,066$ мкмоль НАДФ/хв 1 г білка; при середній – $635,853 \pm 16,405$ мкмоль НАДФ/хв 1 г білка; при легкій – $704,098 \pm 13,448$ мкмоль НАДФ/хв 1 г білка (табл. 4).

Таким чином, викладені результати досліджень свідчать, що стан хворих із ДТЗ відповідає особливостям зростаючих змін як вільнорадикальних процесів, так і виснаженню антиоксидантної системи захисту.

Слід підкреслити, що вільнорадикальні процеси продовжують лавиноподібно зростати в узгодженні з тяжкістю перебігу патологічного процесу. Спостерігається пригнічення інтенсифікації протиперекисних ферментів, що, ймовірно, зумовлено перевантаженням їх субстратами (перекиси, гідроперекиси, циклоперекиси).

Об'єктом дії киснево-активних сполук в умовах зниження буферної ємності антиоксидантної системи захисту організму вагітної служать білки, нуклеїнові кислоти, субстрати ліпідної природи, інтенсивне окислення яких призводить до їх модифікації, і як наслідок цього – до порушення біологічної активності синтезу і транспорту ферментів, гормонів, вітамінів, змін рецепторних функцій мембранної проникності, енергетичного дефіциту, порушення тканинного дихання. Такі порушення ведуть до радикальних змін біологічної функції тканин організму в цілому.

Активация ПОЛ при фізіологічній вагітності, можна думати, викликана, збільшенням потреби у кисні, що не призводить до незворотних ушкоджень, тому що забезпечується підвищенням антиоксидантної системи захисту (АОСЗ), яка нейтралізує частково ланки ПОЛ, запобігаючи утворенню МДА, кінцевому метаболіту вільнорадикального окислення ліпідів. Фізіологічна вагітність супроводжується стабільно персистуючим оксидантним стресом, що можна пояснити виявленням у таких вагітних паралельним зростанням активності тканинних антиоксидантних ферментів, які мають адаптивну природу і є основним фактором стабілізації оксидантного стресу.

При фізіологічному перебігу вагітності визначається підсилення інтенсивності АОСЗ, однак воно не перевищує 5–10 % від рівня у невагітних жінок, що є наслідком компенсації загального підвищення обміну речовин та фізіологічною відповіддю на інтенсифікацію ПОЛ. У міру прогресування вагітності ми відмітили подальше підвищення всіх досліджуваних показників АОСЗ.

Вказані зміни, своєю чергою, є причиною порушення системи гомеостазу, судинної реактивності, мікроциркуляції, серцевої діяльності. Далі вказані зміни у поєднанні з тканинною та клітинною гіпоксією призводять до глибоких змін в органах і системах життєзабезпечення як матері, так і плода.

Метаболічні розлади, що виникли, характеризуються нагромадженням в організмі недоокислених продуктів, таких як кетони, альдегіди, напівальдегіди, вільні радикали, перекисні сполучення призводять до розвитку метаболічного ацидозу, який сприяє зниженню буферної ємності АОСЗ вагітної, що може спричиняти розвиток тяжких енцефалопатій при дифузних токсичних зобах.

Розвиток метаболічних порушень при тяжких формах тиреотоксикозу характеризується патологічною активацією ПОЛ на тлі зниження антиоксидантної активності, що істотно відбивається на ступені деградації білкових молекул, а виникаючи при цьому вільні радикали порушують проникність біомембран клітини, знижують синтез ендогенних фосфоліпідів, збільшують в'язкість ліпідного бішару клітини.

Звернувши увагу на біологічне значення динамічної рівноваги вказаних процесів у життєдіяльності клітин, не можна не враховувати цього механізму, при вивченні причин розвитку акушерської та перинатальної патології, які так характерні для тиреопатій.

Отже, базуючись на отриманих даних, ми можемо стверджувати, що однією з головних причин розвитку тиреотоксикозу є недостатність антиоксидантного захисту організму, який відіграє ведучу роль у адаптації організму під час вагітності, пологів і у післяпологовому періоді.

Показники ПОЛ й оксидантного стресу можуть бути критеріями ступеня тяжкості тиреотоксикозу, а також маркером прогнозу перебігу вагітності як для матері, так і плода при дифузному токсичному зобі. Дослідження АОСЗ і її стійкості до токсичних продуктів ПОЛ дають змогу розробити адекватні

програми терапії гіпертиреїдного стану і профілактики фетоплацентарних ускладнень при дифузних токсичних зобах у вагітних.

ПОСИЛАННЯ

1. Балаболкин МИ, Клебанов ЕМ, Креминский ВМ. Фундаментальная и клиническая тиреология. М.: Медицина, 2007. 814 (*Balabolkin MI, Klebanov EM, Kreminskij VM. Fundamentalnaya i klinicheskaya tireoidologiya. M.: Medicina, 2007. 814*).
2. Дедов. ИИ, Мельниченко ГА. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1072 (*Dedov II, Melnichenko GA, Endokrinologiya: nacionalnoie rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2013. 1072*).
3. Badenhop K. Intrathyroidal microchimerism in Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis: regulation of tolerance or alloimmunity by fetal-maternal immune interactions. *Eur. J. Endocrinology*. 2004;4:421–3.
4. Gartner R. Thyroid diseases in pregnancy / R. Gartner // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2009. – [Epub ahead of print].
5. Данилова ЛИ. Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания. Минск: Нагасаки, 2005. 470 (*Danilova L I. Bolezni shchitovidnoj zhelezy i associirovannye s nimi zabolevaniya. Minsk: Nagasaki, 2005. 470*).
6. Фадеев ВВ. По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде Американской тиреодной ассоциации. Перевод и комментарии ВВ. Фадеева. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2012;8(1):7–18 (*Fadeev VV. Po materialam klinicheskix rekomendacij po diagnostike i lecheniy u zabolevanij shhitovidnoj zhelezy vo vremya beremennosti i v poslerodovom periode Amerikanskoj tireoidnoj associacii. Perevod i kommentari V. V. Fadeeva. Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya. 2012;8(1):7–18*).
7. Бриндюк ОИ, Позывайко СМ. Прогностическое значение иммунологических показателей при диффузном токсическом зобе. Пробл. эндокринол. 1991;4:51–55 (*Brindyuk OI, Pozuyvaiko SM. Prognostic value of immunological parameters in diffuse toxic goiter. Probl. endocrinol. 1991;4:51–5*).
8. Chatterjee SN, Agarwai S, Kumarjana A, Bosse B. Membrane lipid peroxidation and its pathological consequences. *Indian J. Biochem. and Biophys.* 1988;25(2):25–31.
9. Abalovich MA. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(18):147.
10. Коровай СВ. Некоторые показатели свободнорадикального окисления и липидного обмена у беременных с преждевременными родами и эндотелиальной дисфункцией. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2012;7(4):32–36 (*Korovay SV. Nekotoryye pokazateli svobodnoradikalnogo okisleniya i lipidnogo obmena u beremennykh s prezhdevremennymi rodami i endotelialnoj disfunkciej. Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny. 2012;7(4):32–6*).
11. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treat. Endocrinol.* 2005;4(1):31–41.
12. Redmond GP. Thyroid dysfunction and women's reproductive health. *Thyroid*. 2004;14(1):515.
13. Дедов ИИ, Мельниченко ГА. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: руководство для практикующих врачей. М.: Литера, 2006. 52 (*Dedov II, Melnichenko GA. Racionalnaya farmakoterapiya zabolevanij endokrinnoj sistemy i narusheniya obmena veshchestv: rukovodstvo diva praktikuvushhix vrachej. M.: Litera, 2006. 52*).
14. Холодова ЕА. Клиническая эндокринология: руководство для. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. 736 (*Kholodova EA. Clinical endocrinology: a guide for physicians. M.: Medical Information Agency LLC, 2011. 736*).
15. Шалина РИ, Канзапетов МР. Антиоксиданты и их роль в акушерской практике. Гинекология. 2013. 15(5): 3–7 (*Shalina RI, Kanzapetov MR. Antioksidanty i ikh rol' v akusherskoj praktike. Ginekologiya. 2013;15(5):3–7*).
16. Бахарева ИВ. Роль антиоксидантов при беременности высокого риска. Гинекология. 2014. 1: 90–6 (*Bakhareva IV. Rol' antioksidantov pri beremennosti vysokogo riska. Ginekologiya. 2014;1:90–6*).
17. Knuppel RA, Hassan MI, McDermott JJ, Tucker JM, Morrison JC. Oxidative Stress and Antioxidants: Preterm birth and Preterm Infants, preterm birth – mother and child [Електронний ресурс]. 2012. Retrieved from: <http://www.intechopen.com>.
18. Прокопенко ВМ, Павлова МГ. Значение глутатион-зависимых ферментов антиоксидантной защиты в функциональной активности плаценты человека Акушерство и гинекология. 2014;11:62–7 (*Prokopenko VM, Pavlova MG. Znachenie glutation-zavisimykh fermentov antioksidantnoj zashchity v funktsionalnoj aktivnosti placenty cheloveka. Akusherstvo i ginekologiya, 2014;11:62–7*).

RESEARCH ARTICLE

The Effect of Oxidative Stress on the Development of Metabolic Disorders in Pregnant Women with Diffuse Toxic Goiter

O.S. PAYENOK, M.O. KOSTIV, B.R. HRYTSYSHYN

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

E-mail: alex.payenok@gmail.com

The high content of lipid peroxidation products in biomembranes leads to the weakening of the barrier function and the increase in its permeability for organic matter and various ions. The products of lipoperoxidation cause a damaging effect on proteins, thiol compounds, deoxyribonucleic acid, nucleotide phosphates which ultimately affect the vitality of a cell negatively. The leading factors in the disorganization of cellular metabolism in this case are the separation of oxidative phosphorylation in mitochondria, ion balance of a cell and the activation of lysosomal enzymes.

The purpose of our study was to determine the dependence of the activity of free radical lipid oxidation on the degree of severity of thyrotoxicosis in pregnant women and women in labour, based on the determination of the malondialdehyde concentration, diene conjugates, superoxide dismutase enzymes and selenium-dependent glutathione peroxidase which characterize the processes of glycolysis and the functional capacity of the antioxidant defense system.

To achieve our goal, we examined 138 pregnant women and women in labour with diffuse toxic goiter, 65 patients of which had a mild form of diffuse toxic goiter, 64 of them – a moderate form and 9 of them – a severe one. The control group consisted of 30 women with a physiological course of pregnancy. The research was carried out in the third trimester of pregnancy as well as during the childbirth.

Thus, the conducted studies show that the intensity of the lipid peroxidation can serve as a test for determining the severity of diffuse toxic goiter and is used for the diagnosis of thyrotoxicosis, the prognosis of the course of the childbirth, postpartum and the period of a newborn's birth, for the application of adequate tactics and therapy in this pathology of pregnancy.

The obtained metabolic disorders are characterized by the accumulation in the body of undissociated products such as ketones, aldehydes, semi-solids, free radicals, peroxide, which can lead to the development of severe encephalopathies in diffuse toxic goiters.

The development of metabolic disorders in severe forms of thyrotoxicosis is characterized by the pathological activation of lipid peroxidation in the context of the decrease in the antioxidant activity, which significantly affects the degree of degradation of protein molecules, and the free radicals thus occur, violate the permeability of the biomembrane cells, reduce the synthesis of endogenous phospholipids, increase the viscosity of the lipid bilayer of cells.

The indicator of lipid peroxidation and oxidative stress may be criteria for the severity of thyrotoxicosis, as well as a marker for predicting the course of pregnancy, both for a mother and a fetus in women with diffuse toxic goiter.

Key words: pregnancy, childbirth, peroxide oxidation of lipids, antioxidant activity, diffuse toxic goiter.