

УДК 616.441-008.61-07:616.15-07

© О. С. Паенок, 2011.

ПАРАКЛІНІЧНІ ЗМІНИ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ВАГІТНИХ З ЕНДЕМІЧНИМ ДИФУЗНИМ НЕТОКСИЧНИМ ЗОБОМ

О. С. Паенок*Кафедра акушерства та гінекології №1 медичного факультету №2 (зав. кафедри – проф. В. М. Беседін),
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів.*

PARACLINICAL CHANGES OF METABOLIC PROCESS IN PREGNANT WOMEN WITH ENDEMIC DIFFUSE NONTOXIC GOITER

A. S. Payenok

SUMMARY

In 48 pregnant women with endemic diffuse nontoxic goiter and 20 pregnant women is a physiological pregnancy studied the metabolism of lipid peroxidation, endogenous intoxication, the exchange of nitric oxide and nucleic acids. Found an increase in lipid peroxidation, increased synthesis and breakdown of nitric oxide and the exchange of nucleases in pregnant women with thyroid pathology. The presence of endogenous intoxication and destruction of cell membranes was not detected in any of the groups.

ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ЭНДЕМИЧНЫМ ДИФФУЗНЫМ НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

A. С. Паенок

РЕЗЮМЕ

У 48 беременных с эндемическим диффузным нетоксическим зобом и 20 беременных с физиологическим течением беременности изучался метаболизм процессов перекисного окисления липидов, эндогенная интоксикация, обмен оксида азота и нуклеиновых кислот. Установлено повышение перекисного окисления липидов, усиление синтеза и распада оксида азота и обмена нуклеаз у беременных с патологией щитовидной железы. Наличие эндогенной интоксикации и деструкции клеточных мембран не были выявлены ни в одной из групп.

Ключові слова: вагітність, дифузний нетоксичний зоб, пероксидне окислення ліпідів, середні молекули, оксид азоту, нуклеїнові кислоти, нуклеази.

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) є найпоширенішою ендокринною проблемою серед населення України. За останні 10 років поширеність тиреоїдної патології збільшилася з 0,9 до 3,3 тисячі випадків на 100000 населення, сягнувши 1,7 млн. випадків, згідно з даними офіційної статистики [9]. Особливо розповсюджена дана патологія в так званих ендемічних районах з природним дефіцитом йоду в біосфері, зокрема на території Західного регіону України. Найбільш розповсюдженим захворюванням ЩЗ є ендемічний дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ). Дослідники, що вивчають дану проблему сходяться на думці, що частіше від йододефіциту страждають жінки з маніфестацією хвороби в молодому репродуктивному віці [5, 14]. Формування зобу – компенсаторно-приспосувальна реакція організму, яка скерована на підтримку постійної кількості тиреоїдних гормонів в організмі в умовах йодної недостатності для попередження розвитку гіпотиреозу. Вагітність ще більш посилює функціональну діяльність ЩЗ, що є фізіологічною закономірною реакцією організму жінки, по забезпеченню умов для нормального розвитку плода [11, 13]. Широко відомо, що тиреоїдні гормони

впливають на різноманітні метаболічні процеси в організмі. Вони забезпечують енергообмін, стимулюють синтез білка, контролюють процеси росту та дозрівання плода. Не дивлячись на багаточисельні дослідження, що присвячені проблемі тиреоїдних гормонів в організмі вагітних, на даний час ми не зустрічали публікацій по вивченню метаболічних змін у вагітних жінок з дифузним нетоксичним зобом [1, 12]. Тому метою нашої роботи стало дослідження ряду чинників, які безпосередньо впливають на метаболічні процеси, а саме: вільнорадикального пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ), що є однією з форм тканинного дихання, обміну оксиду азоту, нуклеїнових кислот (НК) та нуклеаз, вмісту середньомолекулярних (СМ) сполук в сироватці венозної крові вагітних з дифузним нетоксичним зобом I та II стадії в третьому триместрі вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження були проведені у 20 жінок з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група) та 48 вагітних з дифузним нетоксичним зобом (I та II стадії) в третьому триместрі вагітності, які перебували на стаціонарному лікуванні в пологовому відділенні

Львівської обласної клінічної лікарні. Розподіл обстежених вагітних контрольної групи та вагітних з ДНЗ

по віку, терміну гестації та важкості патології ЩЗ представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вік та термін гестації обстежених вагітних

Група	n	Вік	Тижні вагітності
Контрольна	20	27,09±1,15	37,33±0,45
Вагітних з дифузним нетоксичним зобом I стадії	29	26,35±0,98 $p_0 > 0,05$	37,03±0,56 $p_0 > 0,05$
Вагітних з дифузним нетоксичним зобом II стадії	19	27,26±1,28 $p_0 > 0,05; p_1 > 0,05$	37,58±0,66 $p_0 > 0,05; p_1 > 0,05$

Примітки: p_0 – вірогідність відмінностей відповідного показника контрольної групи; p_1 – вірогідність відмінностей відповідного показника у вагітних з ДНЗ I стадії.

Як видно з таблиці 1, вірогідної різниці по віку та терміну гестації у вагітних з обстежуваних груп не було.

Процеси перекисного окислення ліпідів в сироватці венозної крові вивчали спектрофотометричним методом, запропонованим Р.А. Тімірбулатовим і Є.І. Селезньовим [8].

Концентрацію середніх молекул оцінювали скринінговим методом, запропонованим Н.І. Габрієлян та В.І. Ліпатовою [3].

Для визначення L-аргініну в сироватці венозної крові використовували запроповану К.Н. Веремченко, О.П. Голобродько та А.І. Кижим [2] реакцію з анафтолом. Фотометричним методом П.П. Голюкова та співавт. [4] досліджували вміст нітратів у сечі.

Нуклеїнові кислоти вивчали за методом Р.Г. Цанаєва і П.Л. Маркова [10]. Метод ґрунтується на роздільному двоххвильовому спектрофотометричному визначенні РНК і ДНК в периферичній крові.

Активність нуклеаз сироватки крові визначали модифікованими спектрофотометричними мікрометодами В.М. Коновець, А.П. Левицького [6] для рибонуклеаз і О.І. Самойлюк [7] для дезоксирибонуклеаз.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що ПОЛ є однією з форм тканинного дихання. Цей процес властивий нормальним ткани-

нам і відбувається, як правило, при побудові ліпідних мембранних структур, їх оновленні, у ході біосинтезу ряду гормонів. При проведенні дослідження ПОЛ в сироватці венозної крові нами виявлено вірогідний їх ріст ($p < 0,05$) у вагітних з патологією ЩЗ по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Проте, значної різниці ($p > 0,05$) ступеня пошкодження клітинних мембран при ДНЗ залежно від стадії захворювання (I чи II) по вмісту продуктів пероксидації не було (табл. 2).

Надмірна ліпопероксидація супроводжується накопиченням продуктів пероксидного окислення ліпідів, спричинюючи виснаження резервів антиоксидантних систем, що приводить до гіперферментемії (посилення активності катепсину Д, кислої фосфатази в тканинах і в крові) та накопиченню токсичних речовин (молекул середньої маси) в крові (токсемії). Встановлено, що існує чітка залежність між рівнем середніх молекул (СМ) і ступенем вираженості ендогенної інтоксикації, тому в практичній медицині даний показник широко використовується для визначення ступеня важкості патологічного процесу. Проведене нами дослідження не виявило вірогідного росту ($p > 0,05$) концентрації СМ в сироватці венозної крові вагітних з патологією ЩЗ по відношенню до вагітних з фізіологічним перебігом (табл. 2).

Таблиця 2

Стан пероксидного окислення ліпідів та вміст СМ в умовних одиницях у сироватці венозної крові обстежених вагітних

Група	Показники	
	ПОЛ	СМ
Контрольна	0,061±0,033	0,279±0,027
Вагітних з дифузним нетоксичним зобом I стадії	0,141±0,014 $p_0 < 0,05$	0,285±0,051 $p_0 > 0,05$
Вагітних з дифузним нетоксичним зобом II стадії	0,142±0,018 $p_0 < 0,05; p_1 > 0,050$	0,277±0,097 $p_0 > 0,05; p_1 > 0,05$

Примітки: p_0 – вірогідність відмінностей відповідного показника контрольної групи; p_1 – вірогідність відмінностей відповідного показника у вагітних з ДНЗ I стадії.

Ймовірно, що тканинна гіпоксія при розвитку патології ЦЗ спричиняє порушення процесів вільного радикального окислення ліпідів, тобто порушення проникності та цілісності мембран клітин. Проте, при даній патології не відбувається пригнічення механізмів контролю за балансом окисдантної та антиоксидантної систем, а, отже, не утворюються вільні токсичні радикали з подальшим розвитком окислювального стресу. Останнє було засвідчено відсутністю росту концентрації СМ в сироватці венозної крові вагітних з ДНЗ.

Оксид азоту (NO), що безперервно продукується ферментативним шляхом в організмі людини, виконуючи функцію одного з універсальних регуляторів клітинного та тканинного метаболізму, активно впливає на процес генетично запрограмованої загибелі клітин – апоптоз. Він викликає вазодилатацію, знижую-

чи рівень системного артеріального тиску, стабілізуючи кровообіг при гіпоксії та гіпертензії та запобігає розвитку тромбозів. Про наявну гіпотензивну та антигіпоксичну дію NO у вагітних жінок з патологією ЦЗ свідчило вірогідне ($p < 0,05$) зниження його попередника L-аргініну в сироватці венозної крові у порівнянні з вагітними з групи контролю (табл. 3). Посилений синтез NO при ДНЗ необхідний, на нашу думку, для виконання ним саногенетуючої вазодилатативної та антигіпоксичної функції, після чого спостерігається його посилений розпад. Свідченням останнього став значно вищий за показники контролю вміст продуктів конвертації оксиду азоту – нітратів в сечі вагітних жінок з патологією ЦЗ. Проте, ми не виявили вірогідної різниці у вираженості порушень обміну оксиду азоту в залежності від стадії дифузного нетоксичного зобу ($p > 0,05$).

Таблиця 3

Вміст L-аргініну (в мкг/мл) у сироватці венозної крові та нітратів (в мкмоль/л) у сечі обстежених вагітних

Група	Показники	
	L-аргінін	нітри
Контрольна	18,16±0,63	0,611±0,051
Вагітних з дифузним нетоксичним зобом I стадії	11,06±0,69 $p_0 < 0,05$	3,71±0,80 $p_0 < 0,05$
Вагітних з дифузним нетоксичним зобом II стадії	10,69±0,86 $p_0 < 0,05; p_1 > 0,05$	3,82±1,12 $p_0 < 0,05; p_1 > 0,05$

Примітки: p_0 – вірогідність відмінностей відповідного показника контрольної групи; p_1 – вірогідність відмінностей відповідного показника у вагітних з ДНЗ I стадії.

Згідно з молекулярно-біологічним визначенням, нуклеїнові кислоти – це клас біополімерів, які відповідають за зберігання, передачу та втілення генетичної інформації. Вони є універсальними компонентами всіх живих організмів. Наявні два типи нуклеїнових кислот: дезоксирибонуклеїнова (ДНК) та рибонуклеїнова (РНК). Вуглеводний компонент ДНК представлений дезоксирибозою, а РНК – рибозою. Як відомо, ДНК є спадковим матеріалом всіх живих організмів (за виключенням вірусів та пріонів) та несуть функцію зберігання та відтворення спадкової інформації. ДНК – типовий компонент клітинного ядра, в якому вона знаходиться в комплексі з білками, головним чином, гістонами. Вміст ДНК в органах і тканинах людини прямо пропорційний кількості клітинних ядер на одиницю маси тканини.

РНК відповідають за втілення спадкової інформації в процесі синтезу білків. Вміст РНК в живих клітинах значно вищий, ніж вміст ДНК, розподіл їх в середині клітини складніший. Основна маса РНК локалізована в цитоплазмі, вони входять до складу власне цитоплазматичних рибосом, а також рибосом мітохондрій та є присутніми у вільному вигляді чи у вигляді нерибосомних комплексів з білками. Нуклеїнові компоненти з'являються в сироватці венозної крові лише при умові руйнації цілісності клітинної мембрани (РНК) чи при порушенні цілісності ядер клітин (ДНК). Як видно з таблиці 4, ми не виявили вірогідного росту ДНК та РНК ($p > 0,05$) в сироватці венозної крові вагітних з ДНЗ I та II стадій, а, отже, можна стверджувати про відсутність процесів клітинної деструкції.

Таблиця 4

Вміст нуклеїнових кислот (в мг/л) та активність нуклеаз (в МО/мл) у сироватці венозної крові обстежених вагітних

Група	Показники					
	ДНК	РНК	ДНК-аза		РНК-аза	
			лужна	кисла	лужна	кисла
Контрольна	3,58± 0,42	421,08± 14,34	14,16± 0,76	13,71± 0,95	12,61± 0,89	14,77± 0,91

Вагітних з дифузним нетоксичним зобом I стадії	4,47± 0,30 $p_0 > 0,05$	455,21± 18,31 $p_0 > 0,05$	22,32± 0,57 $p_0 < 0,05$	20,55± 0,58 $p_0 < 0,05$	19,68± 0,62 $p_0 < 0,05$	18,70± 0,55 $p_0 < 0,05$
Вагітних з дифузним нетоксичним зобом II стадії	4,37± 0,33 $p_0 > 0,05$; $p_1 > 0,05$	456,37± 19,78 $p_0 > 0,05$; $p_1 > 0,05$	20,97± 0,80 $p_0 < 0,05$; $p_1 > 0,05$	19,64± 0,74 $p_0 < 0,05$; $p_1 > 0,05$	18,94± 0,74 $p_0 < 0,05$; $p_1 > 0,05$	18,18± 0,76 $p_0 < 0,05$; $p_1 > 0,05$

Примітки: p_0 – вірогідність відмінностей відповідного показника контрольної групи; p_1 – вірогідність відмінностей відповідного показника у вагітних з ДНЗ I стадії.

Проте, у обстежених вагітних виявлена підвищена активність лужних та кислих дезоксирибонуклеаз та рибонуклеаз в венозній периферичній крові у порівнянні з аналогічними показниками групи контролю, що, на нашу думку, є свідченням наявності синтезу РНК на матриці ДНК, а також синтезу нових ДНК, які неможливі без участі нуклеаз. Тобто підвищена активність ДНК-аз та РНК-аз засвідчує процеси реплікації та репарації ДНК в організмі вагітних з патологією ЩЗ.

ВИСНОВКИ

1. Відомо, що ішемія чи реперфузія клітин, а також дія різних ендогенних та екзогенних факторів порушують баланс між антиоксидантною системою захисту і реакційно здатними формами кисню. Вказані порушення балансу в клітинах можуть виникати внаслідок зниженого рівня антиоксидантів чи при гіперпродукції реакційно здатних форм кисню.

2. Ріст показників оксидативного стресу (ПОЛ) в сироватці венозної крові вагітних з дифузним нетоксичним зобом підтвердив наявний довгостроково існуючий (хронічний) оксидативний стрес у обстежених. Останній і спричинив тривалу активацію ПОЛ зі значним виснаженням антиоксидантної системи захисту. Тому призначення антиоксидантних препаратів вагітним з патологією ЩЗ є вкрай необхідним для відновлення балансу між антиоксидантною системою захисту і реакційно здатними формами кисню та запобіганню апоптозу клітин.

3. Ми не виявили ендогенної інтоксикації у вагітних з ДНЗ, що можна пояснити відсутністю токсичного аутоімунного компонента при даній патології.

4. Високий рівень L-аргініну в сироватці венозної крові у здорових вагітних у поєднанні з низьким рівнем нітритів в сечі свідчать про незалученість аргініну для вироблення оксиду азоту, тобто останнього цілком достатньо для нормального функціонування організму. В умовах тканинної гіпоксії та ендотеліальних судинних порушень (підвищена проникність судин, ангіоспазм, гіперкоагулянтні стани) виникає потреба в посиленому синтезі NO, що було підтверджено зниженням кількості L-аргініну (попе-

редника оксиду азоту) в периферичній крові та ростом нітритів в сечі (продуктів розпаду NO) у вагітних жінок з патологією ЩЗ.

5. Відсутність ушкоджень на клітинному рівні засвідчено відсутністю ДНК та РНК в сироватці венозної крові у вагітних з ураженням ЩЗ, проте, підвищена активність нуклеаз стверджувала про наявні реплікаційно-відновні процеси в організмі майбутніх мам.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Решенные и нерешенные вопросы эндемического зоба и йододефицитных состояний (лекция) / М. И. Балаболкин // Проблемы эндокринологии. – 2005. – № 4 (51). – С. 31–37.
2. Веремченко К. Н. Протеоліз в нормі і при патології / Веремченко К. Н., Голобородько О. П., Кижим А. І. – К.: Здоров'я, 1988. – 198 с.
3. Габриэлян Н. И. Опыт использования показателей средних молекул и крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н. И. Габриэлян, В. И. Липатова // Лабораторное дело. – 1993. – № 3. – С. 138–140.
4. Динамика экскреции конечного продукта оксида азота нитрата с мочой при перитоните / П. П. Голиков, С. Б. Матвеев, Г. В. Пахомова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 9. – С. 17–18.
5. Иванюта Л. И. Репродуктивное здоровье женщин и функция щитовидной железы / Л. И. Иванюта, И. С. Иванюта // Жіночий лікар. – 2008. – № 6. – С. 25–28.
6. Коновец В. М. Щелочная и кислая рибонуклеаза людей разного возраста / В. М. Коновец, А. П. Левицкий // Украинский биохимический журнал. – 1973. – № 4. – С. 21–22.
7. Самойлюк О. И. Дезоксирибонуклеазы слюнных желез и плазмы: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Самойлюк Остап Иванович. – К., 1979. – 250 с.
8. Тимирбулатов Р. А. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р. А. Тимирбулатов, Е. И. Селезнев // Лабораторное дело. – 1981. – № 4. – С. 209–211.

9. Тимченко А. М. Ендемічний зоб (обговорення консенсусу та шляхів вирішення проблеми) / А. М. Тимченко // Міжнародний ендокринологічний журн. – 2006. – № 3 (5). – С. 9–18.
10. Цанаев Р. Г. К вопросу о количественном спектрофотометрическом определении нуклеиновых кислот / Р. Г. Цанаев, Г. Г. Марков // Биохимия. – 1960. – Т. 25, № 1. – С. 151–159.
11. Чайка В. К. Йоддефицит в аспекте гестационных и перинатальных осложнений / В. К. Чайка, Т. Н. Демина, Н. А. Фирсова // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 253. – С. 84–87.
12. Шилин Д. Е. Акушерские аспекты йодного дефицита и его коррекции: что нового? / Д. Е. Шилин // Гинекология (приложение к журналу Consilium Medicum). – 2005. – № 7 (5–6). – С. 325–332.
13. Poppe K. Female infertility and the thyroid / K. Poppe, B. Volkeniers // Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 18, № 2. – P. 153–165.
14. Redmond G. P. Thyroid dysfunction and women's reproductive health / G. P. Redmond // Thyroid – 2004. – Vol. 14, (Suppl. 1). – P. 5–15.