

ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ С ГИПОАНДРОГЕНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ*

Кашкалда Д. А.¹, Косовцова А. В.^{1,2}, Турчина С. И.^{1,2,3},
Сухова Л. Л.¹, Сотникова-Мелешкина Ж. В.²

¹ ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины»,
г. Харьков, Украина;

² Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, г. Харьков, Украина;

³ Харьковская медицинская академия последипломного образования,
г. Харьков, Украина
da.kashkalda@gmail.com

Важную роль в период полового развития играют гормоны щитовидной железы (ЩЖ), которые принимают участие в обменных процессах, формировании костной ткани и скелета, процессе роста, развитии половых признаков [1].

Гормоны ЩЖ оказывают выраженное влияние на состояние свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты (АОЗ) [2]. В свою очередь, дисбаланс СРО и АОЗ сопровождается нарушениями свойств биологических мембран и функционирования клеток, что усугубляет тяжесть и течение заболевания ЩЖ и способствует развитию соматической па-

тологии [3]. Отмечается взаимосвязь изменений показателей СРО и АОЗ с периодом становления репродуктивной системы [4]. Доказано, что оксидативный стресс влияет на уровень тестостерона [5].

Однако, в доступной литературе отсутствуют исследования, отражающие взаимосвязь тиреоидной дисфункции с процессами СРО и АОЗ в условиях гипогонадизма (ГА).

Учитывая вышеизложенное, представлялось **целесообразным** выявить взаимосвязь функционального состояния ЩЖ с показателями СРО и АОЗ у мальчиков-подростков с ГА.

* Работа выполнена в рамках фундаментальной НИР ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины» «Вивчити механізми впливу гіпоандрогенії на формування соматичної патології в період статевого дозрівання у хлопців (клініко-експериментальне дослідження)» (№ госрегистрации 0117U003008). Учреждением, финансирующим исследование, является НАМН Украины.

Авторы гарантируют ответственность за объективность представленной информации.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.

Рукопись поступила в редакцию 21.05.2019.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 36 мальчиков 13–18 лет с ГА, в сыворотке крови которых определяли концентрацию тестостерона (Т), ТТГ, свободного тироксина (fT_4), ТБК-активных продуктов (ТБК), карбонилированных белков (КБ), активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (Кат), в цельной крови исследовали содержание восстановленного глутатиона (ВГ) и активность глутатионпероксидазы (ГПО). Для объективности диагностики тиреоидной функции рассчитывали соотношение $ТТГ/fT_4$. В качестве интегрального показателя для характеристики нарушений в системе СРО-АОЗ мы ввели коэффициент окислительного стресса (КОС), который представляет собой отношение прооксидантного звена к антиоксидантному: $КОС = (ТБК+КБ) / (СОД+ГПО)$.

В зависимости от состояния тиреоидной системы [6] пациенты с ГА распределены на группы: эутиреоз, $n = 17$; минимальная тиреоидная недостаточность (МТН), $n = 11$; субклинический гипотиреоз (СГ), $n = 8$. Контрольную группу составили 84 мальчика

аналогичного возраста с нормальным половым и физическим развитием без патологии ЩЖ. В ходе индивидуального анализа было изучено перцентильное распределение показателей с общепринятым ранжированием (10-25-50-75-90 перцентили) у подростков контрольной группы. Значения в пределах 25–75 перцентили являлись «нормальными», не отличающимися от контрольной группы, менее 25 перцентили и более 75 перцентили считали соответственно «низкими» и «высокими». Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ «Statgraphics Plus 5.0» с использованием критериев Вилкоксона-Манна-Уитни (u), углового преобразования Фишера (ϕ) и коэффициента Пирсона (r). Данные представлены в виде медианы (Me), нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Исследования выполнены с соблюдением принципов медицинской этики и защиты прав пациентов.

Таблица

Изменения показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в зависимости от функционального состояния щитовидной железы мальчиков-подростков с гипоандрогенией

Группы	Контроль	Эутиреоз	МТН	СГ
Показатели	Me 25 %–75 %	Me 25 %–75 %	Me 25 %–75 %	Me 25 %–75 %
ТБК, мкмоль/л	4,20 3,80–5,00	4,38 3,1–6,0	4,12 3,93–4,80	4,30 3,56–5,01
КБ, Ед/мл	0,82 0,63–1,12	0,85 0,58–1,23	0,83 0,44–1,30	0,82 0,65–1,15
СОД, Е/мин·мл	1,39 1,29–1,62	1,40 1,20–1,60	1,40 1,02–1,70	1,66* 1,6–1,81
Кат, мкмоль/мин·мл	21,80 17,70–24,0	18,60 14,20–24,00	17,00 12,11–24,00	17,70 4,20–44,30
ГПО, мкмоль/мин·мл	11,01 8,00–13,00	7,60^ 4,40–9,00	7,30^ 5,40–8,60	6,40^ 5,45–7,60
ВГ, ммоль/л	0,20 0,13–0,26	0,39^ 0,21–0,68	0,31* 0,17–0,39	0,72*^ 0,23–1,00
КОС, усл.ед.	0,44 0,32–0,57	0,55 0,36–1,07	0,53 0,38–0,65	0,72*^ 0,61–0,80

Примечания:

^ достоверность различий в сравнении с показателями контроля ($p < 0,05$);

* достоверность различий в сравнении с показателями у лиц с эутиреозом ($p < 0,05$);

** достоверность различий в сравнении с показателями у лиц с МТН ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований представлены в таблице.

Установлено, что у подростков с ГА отмечается взаимосвязь между компонентами АОЗ и функциональным состоянием тиреоидной системы, о чем свидетельствует достоверное увеличение активности СОД у мальчиков с СГ по сравнению с пациентами с эутиреозом. Также у подростков с СГ регистрируется достоверное увеличение показателей ВГ по сравнению с МТН и контрольной группой. Независимо от состояния ЩЖ у пациентов с ГА активность Кат соответствовала норме, а ГПО прогрессирующе снижалась по мере нарастания тиреоидной недостаточности (табл.).

Несмотря на то, что показатели, характеризующие состояние процессов СРО, достоверно не отличались от контрольной группы и не зависели от функционального состояния ЩЖ, у пациентов с МТН и СГ обнаружено увеличение интегрального показателя КОС, что свидетельствует о нарастании оксидативного стресса в условиях тиреоидной недостаточности.

Индивидуальный анализ показателей АОЗ свидетельствует о прогрессирующем уменьшении частоты «нормальных» значений активности СОД и Кат на фоне нарастания тиреоидной недостаточности (рис. а).

При этом, чаще регистрировали снижение показателей антиперекисных ферментов (Кат и ГПО), а реже — антирадикальных (СОД) (рис. б). Обращает внимание, что

по мере прогрессирования гипотиреоза частота «высоких» значений СОД, Кат и КОС у пациентов с ГА увеличивалась (рис. в).

Проведение корреляционного анализа позволило выявить прямую зависимость между уровнями ТТГ и ВГ ($r = 0,36$; $p < 0,05$) и fT_4 и ТБК ($r = 0,40$; $p < 0,04$) у больных с ГА, что подтверждает существование тесной взаимосвязи показателей СРО и АОЗ с функциональным состоянием тиреоидной системы.

Согласно данным литературы, образование перекиси водорода в ЩЖ является неотъемлемой частью активации йода, необходимого для синтеза тиреоидных гормонов [7]. Чрезмерное накопление перекиси водорода, как окислителя, само по себе является цитотоксичным. В условиях СГ у пациентов с ГА регистрировали увеличение активности СОД, который относится к ферментам начальной стадии СРО, дезактивирует супероксидный радикал, превращая его в менее реакционноспособную перекись водорода [8]. В тоже время, у пациентов ГА и тиреоидной недостаточностью регистрировали увеличение ВГ и снижение ГПО, которые участвуют в обезвреживании перекиси водорода и гидроперекисей ненасыщенных жирных кислот [9]. Увеличение ВГ, очевидно, направлено на обезвреживание продуктов СРО [10], а снижение активности ГПО указывает на замедление процессов обезвреживания токсичных продуктов СРО (перекисей и гид-

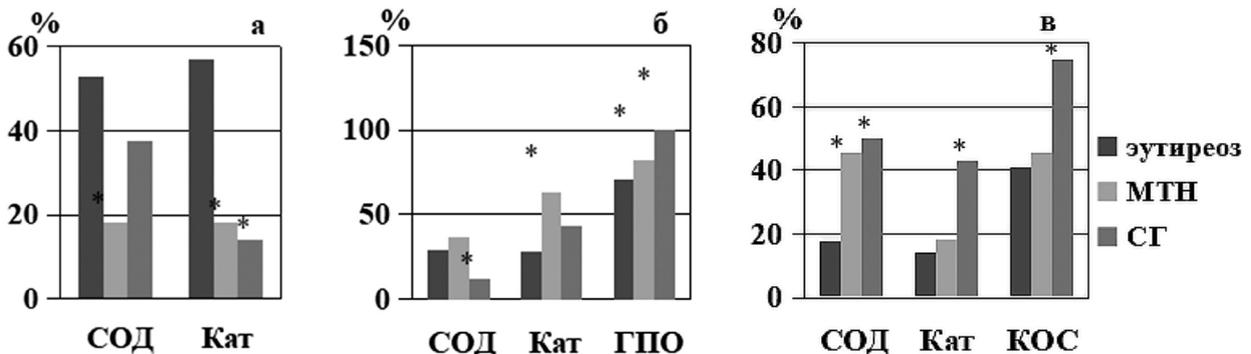


Рис. Частота изменений показателей активности антиоксидантных ферментов и коэффициента окислительного стресса у подростков с гипоандрогенией в зависимости от состояния щитовидной железы (а — нормальных; б — низких; в — высоких).

Примечание:

* достоверность различий в сравнении с показателями у лиц с эутиреозом ($p < 0,05$).

роперекисей), что может привести к развитию мембранной патологии тиреоцитов при гипотиреозе [11].

Таким образом, в условиях формирования тиреоидной недостаточности у пациентом с ГА наблюдается дисбаланс ключевых антиоксидантных ферментов. Установлено,

что степень тиреоидной недостаточности, в определенной степени, определяет выраженность оксидативного стресса, что подтверждается изменениями показателей АОЗ и КОС при субклиническом гипотиреозе и согласуется с данными научных публикаций [12, 13].

ВЫВОДЫ

Таким образом, у подростков с андрогенной недостаточностью значительная роль в механизмах развития стресс-реакции принадлежит ЩЖ. В свою очередь, расстройства окислительно-восстановительных процессов усугубляют тяжесть гипотиреоза, формируют состояние оксидативного стресса, основным инициатором кото-

рого является низкая активность ГПО. Выявленные особенности изменений показателей АОЗ у мальчиков в подростковом возрасте позволяют патогенетически обосновать последующую коррекцию и профилактику антиоксидантной недостаточности на начальных этапах ГА в сочетании с гипотиреозом.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kumar A, Shekhar S, Dhole B. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18(1): 23-31. doi: 10.4103/2230-8210.126523.
2. Cheserek MJ, Wu GR, Ntazinda A, et al. *J Med Biochem* 2015; 34(3): 323-331. doi: 10.2478/jomb-2014-0044.
3. Remenjagina EI, Pavljuchenko II, Ohremenko OS, Pansenkova JuS. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija* 2014; 2, available at: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=12596>.
4. Darenskaja MA, Kolesnikova LI, Bardymova TP, et al. *Bjul VSNK SO RAMN* 2006; 1: 119-122.
5. Adekola SA, Charles-Davies MA, Onifade AA, Okoli SU. *Brit J Med Med Res* 2016; 12(9): 1-11.
6. Turchyna SI. *Ukr Zhurn Dytjachoi' Endokrynologii'* 2017; 1(21): 32-37.
7. Ametov AS, Belonozhkina ES, Pavljuchenko II, Bassoov AA. *Problemy Jendokrinologii* 2007; 53(2): 49-54.
8. Pushkina TA, Tokaev ES, Popova TS, Borodina EN. *Zhurnal im. NV. Sklifosovskogo «Neotlozhnaja medicinskaja pomoshh'»* 2016; 4: 42-47.
9. Tjashka OV, Zagorodnja JaM. *Perinatologija i pediatrija* 2016; 2(66): 101-105.
10. Korzhov VI, Zhadan VN, Korzhov MV. *Zhurn AMN Ukrainy* 2007; 13(1): 3-19.
11. Krjuk JuJa, Mahneva AV, Zolotuhin SE, Bitjukov DS. *Patologija* 2011; 8(2): 62-65.
12. Reddy VS, Gouroju S, Suchitra MM, et al. *Horm Metab Res* 2013; 45(10): 754-758. doi.org/10.1159/000487138.
13. Tuktanov NV, Kichigin VA. *Vestn Chuvashskogo un-ta* 2013; 3: 555-560.

ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ С ГИПОАНДРОГЕНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кашкалда Д. А.¹, Косовцова А. В.^{1,2}, Турчина С. И.^{1,2,3},
Сухова Л. Л.¹, Сотникова-Мелешкина Ж. В.²

¹ ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков, Украина;

² Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, г. Харьков, Украина;

³ Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина
da.kashkalda@gmail.com

Обследовано 36 мальчиков 13–18 лет с гипоандрогенией, у которых исследовали показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в зависимости от уровня ТТГ и соотношения ТТГ/ fT_4 . Контрольную группу составили 84 подростка аналогичного возраста. Установлено, что у мальчиков-подростков с гипоандрогенией значительная роль в механизмах развития стресс-реакции принадлежит щитовидной железе. В свою очередь, расстройства окислительно-восстановительных процессов усугубляют тяжесть гипотиреоза, формируют состояние оксидативного стресса, основным инициатором которого является низкая активность основного фермента антиоксидантной защиты — глутатионпероксидазы. Дисфункция щитовидной железы у пациентов с андрогенной недостаточностью приводит к дисбалансу ключевых антиоксидантных ферментов. У половины подростков с субклиническим гипотиреозом увеличивается активность каталазы и супероксиддисмутазы, а частота нормальных показателей при этом уменьшается, у всех — снижается активность глутатионпероксидазы, у 75 % пациентов возрастает степень оксидативного стресса. Взаимосвязь тиреоидного профиля и окислительных сдвигов подтверждалась и данными корреляционного анализа. Выявленные особенности изменений показателей антиоксидантной защиты у мальчиков в подростковом возрасте позволяют патогенетически обосновать последующую коррекцию и профилактику антиоксидантной недостаточности на начальных этапах гипоандрогении в сочетании с гипотиреозом.

Ключевые слова: мальчики-подростки, гипоандрогения, состояние щитовидной железы, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная защита.

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХЛОПЦІВ-ПІДЛІТКІВ ІЗ ГИПОАНДРОГЕНІЄЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Кашкалда Д. А.¹, Косовцова Г. В.^{1,2}, Турчина С. І.^{1,2,3},
Сухова Л. Л.¹, Сотнікова-Мелешкіна Ж. В.²

¹ ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків, Україна;

² Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна;

³ Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна
da.kashkalda@gmail.com

Обстежено 36 хлопців 13–18 років із гіпоандрогенією, у яких досліджували показники вільнорадикального окислення і антиоксидантного захисту залежно від рівня ТТГ і співвідношення ТТГ/ fT_4 . Контрольну групу склали 84 підлітків аналогічного віку. Встановлено, що у хлопців-підлітків із гіпоандрогенією значна роль у механізмах розвитку стрес-реакції належить щитовидній залозі. У свою чергу, розлади окислювально-відновних процесів посилюють тяжкість гіпотиреозу, формують стан оксидативного стресу, основним ініціатором якого є низька активність основного ферменту антиоксидантного захисту — глутатионпероксидази. Дисфункція щитовидної залози у пацієнтів з андрогенною недостатністю призводить до дисбалансу ключових антиоксидантних ферментів. У половини підлітків із субклінічним гіпотиреозом збільшується активність каталази та супероксиддисмутаз, а частота нормальних показників при цьому зменшується, у всіх обстежених — знижується активність глутатионпероксидази, у 75 % пацієнтів зростає ступінь оксидативного стресу. Взаємозв'язок тиреоїдного профілю і окислювальних зрушень підтверджувалася і даними кореляційного аналізу. Виявлені особливості змін показників антиоксидантного захисту у хлопців підліткового віку дозволяють патогенетично обґрунтувати подальшу корекцію і профілактику антиоксидантної недостатності на початкових етапах гіпоандрогенії у поєднанні з гіпотиреозом.

Ключові слова: хлопці-підлітки, гіпоандрогенія, стан щитоподібної залози, вільнорадикальне окислення, антиоксидантний захист.

**FEATURES OF FREE RADICAL OXIDATION
AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN ADOLESCENT BOYS
WITH HYPOANDROGENISM DEPENDING ON THE FUNCTIONAL CONDITION
OF THE THYROID GLAND**

**D. A. Kashkalda¹, G. V. Kosovtsova^{1,2}, S. I. Turchina^{1,2,3},
L. L. Sukhova¹, Zh. V. Sotnikova-Meleshkina²**

¹ *SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine;*

² *V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine;*

³ *Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine;
da.kashkalda@gmail.com*

We examined 36 boys aged 13–18 years with hypoandrogenism, who studied the indicators of free radical oxidation and antioxidant protection, depending on the TSH level and the TSH/fT4 ratio. The control group consisted of 84 boys of similar age. It was found that in adolescent boys with hypoandrogenism, a significant role in the mechanisms of the development of stress response belongs to the thyroid gland. In turn, disorders of redox processes exacerbate the severity of hypothyroidism, form a state of oxidative stress, the main initiator of which is the low activity of the main enzyme antioxidant protection — glutathione peroxidase. Thyroid dysfunction in patients with androgen deficiency leads to an imbalance of key antioxidant enzymes. In half of adolescents with subclinical hypothyroidism, the activity of catalase and superoxide dismutase increases, and the frequency of normal values decreases, in all — the activity of glutathione peroxidase decreases, and in 75 % of patients, the degree of oxidative stress increases. The relationship of the thyroid profile and oxidative changes was confirmed by the data of correlation analysis. The revealed features of changes in antioxidant protection indicators in adolescent boys allow pathogenetically substantiating the subsequent correction and prevention of antioxidant deficiency in the initial stages of hypoandrogenism in combination with hypothyroidism.

Key words: adolescent boys, hypoandrogenism, thyroid condition, free radical oxidation, antioxidant protection.