

ПОРУШЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ ФОСФОЛІПІДІВ У ЖІНОК З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

Гончарова О. А.

*Харківська медична академія післядипломної освіти
oa_goncharova@mail.ru*

Тиреоїдні гормони є ключовими регуляторами метаболічних процесів [1]. Рецептори для трийодтироніну (Т₃) і тироксину (Т₄) виявлені не лише в цитоплазмі, мітохондріях і ядрі, але й на клітинних мембранах, тому ці гормони достатньо швидко проникають у клітини-мішені і можуть безпосередньо впливати на процеси, що відбуваються у цих органелах [2–4].

У сфері метаболічної дії тиреоїдних гормонів знаходиться і ліпідний обмін, тому гіпотиреоз включено до переліку причин вторинних дисліпідемій [6, 7]. Встановлено, що тиреоїдні гормони стимулюють утилізацію жирів, мобілізацію тригліцеридів із жирової тканини та активують печінкову ліпазу і холестерин-ефірний транспортний білок [8, 9]. У свою чергу, печінкова ліпаза (глікопротеїн, який продукується печінкою) сприяє ремоделюванню різних ліпопротеїнів (ЛП), а холестерин-ефірний транспортний білок опосередковує обмін ефірів холестерину (ХС) між ЛП і є ключовим фактором метаболізму ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і зворотного транспорту ХС. За тривалого перебігу гіпотиреозу відбувається суттєве зниження активності холестерин-ефірного транспортного білка і печінкової ліпази, котрі забезпечують біля 30% зворотного транспорту ХС [9, 10]. Крім того, зниження їх активності може спричинити порушення конверсії ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у ЛПВЩ [11, 12]. За та-

ких умов відбувається підвищення у сироватці рівнів ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), апо-В, ЛПНЩ і зниження ЛПВЩ [8, 12–16].

Серед чинників вторинної дисліпідемії присутній і дефіцит естрогенів. Саме захисний вплив естрогенів на ліпідний метаболізм обумовлює той факт, що до 45–50 років жінки мають значно менший ризик розвитку атеросклерозу у порівнянні з чоловіками.

У результаті впливу естрогенів на метаболізм ліпідів відбувається збільшення кількості печінкових рецепторів до ЛПНЩ. Це, в свою чергу, сприяє підвищенню кліренсу ЛПНЩ, прискоренню перетворення ХС у жовчні кислоти та, як результат, зниженню рівня ЛПНЩ у плазмі. Також збільшується утворення апопротеїну А і супресується активність печінкової ліпази, яка перетворює ЛПВЩ₂ у ЛПВЩ₃, а це знижує кліренс ЛПВЩ та сприяє підвищенню рівня ЛПВЩ₂ у плазмі. Відбувається збільшення утворення ЛПДНЩ у печінці та видалення їх потенційно атерогенних залишків — ремнантів [17, 18].

Крім вищезначеного, естрогени сприяють регенерації циркулюючих антиоксидантів і зберігають ці антиоксиданти у ЛПНЩ. У такий спосіб естрогени попереджують несприятливий вплив окиснених ЛПНЩ на продукцію ендотелієм вазоактивних субстанцій [19]. У жінок постменопаузально-

го періоду, тобто на тлі стійкої гіпоестрогенії, дисліпідемія характеризується підвищенням загального ХС, триглицеридів та ЛПНЩ, що, за класифікацією ВООЗ, відповідає II типу дисліпідемії [20, 21].

Поєднання гіпотиреозу і гіпоестрогенії, яке відбувається у жінок, хворих на АІТ, у постменопаузі значно посилює тяжкість атерогенних порушень ліпідного обміну і обґрунтовує доцільність віднесення таких жінок до групи високого ризику атеросклерозу [22, 23]. Треба акцентувати, що такий негативний поєднаний вплив на стан ліпідного гомеостазу відокремлює когорту жінок постменопаузального періоду з АІТ і від чоловіків аналогічного віку, і від жінок репродуктивного віку.

На відміну від ліпідів і ліпопротеїдів, яким присвячено чимало наукових публікацій, значно менше відомо про метаболізм фосфоліпідів (ФЛ), а між тим тиреоїдні гормони, відомі як регулятори ліпідного метаболізму, беруть участь і у функціонуванні ФЛ [24].

Фосфоліпіді — це складні ліпіди багатомінерних спиртів гліцерину або сфінгозину із вищими жирними кислотами та фосфорною кислотою, які розподіляються на гліцераФЛ та сфінгоФЛ залежно від того, який спирт входить до їх складу. Вони відіграють важливу роль у структурі та функції мембран, являючись обов'язковим компонентом плазматичної клітини та мембран клітинних органел. Всі ЛП оточені моношаром ФЛ. Чрезмембранний транспорт метаболітів і активність ензимів, пов'язаних із мембраною, залежить від стану ФЛ, які розглядаються не тільки як середовище для ензиматичних реакцій, але й як активатори багатьох реакцій [25, 26].

Відомо, що специфічність дії гормонів, у тому числі тиреоїдних, забезпечує наявність рецепторів на зовнішній поверхні мембрани клітин. Реалізація ефекту різних гормонів через аденілатциклазну систему пов'язана із присутністю в плазматичній мембрані клітин певних класів ФЛ. Зокрема, необхідною умовою дії тиреотропного гормону на щитоподібну залозу є цілісність фосфатидилхоліну (ФХ) у її клітинних мембранах [27, 28]. Крім того, встановлено, що

у взаємодії T_4 з рецептором беруть участь не лише білкові, але й ліпідні компоненти мембран. Збагачення мембран різними фракціями ФЛ змінює зв'язування міченого T_4 . Зокрема, збагачення мембран сфінгом'єліном (СФ) та фосфатидилсеріном інгібує рецепцію T_4 на 10–15%, тоді як фосфатидилетаноламін (ФЕА) та ФХ підвищують зв'язування гормону на 40 та 22%, відповідно [29]. Зниження рівня ФЛ сироватки крові може бути пов'язаним з їх активною утилізацією тканинами для корекції ліпідного складу мембран [27, 30]. Фосфоліпіді обумовлюють рідинність поверхневого шару ЛПВЩ і у такий спосіб їх функціональну активність щодо акцепції та транспорту ХС [29]. Основним ФЛ ЛПВЩ є ФХ (лецитин). Фосфоліпіді можуть створювати комплекси з ХС, що й обумовлює здатність ЛПВЩ до захвату ХС з клітинних мембран. Водночас, тільки ХС, пов'язаний з ФХ, піддається етерифікації за участі лецитин-холестеринацилтрансферази. Метаболічні ефекти препаратів поліненасичених ФЛ (наприклад, есенціале) проявляються завдяки вбудовуванню їх у мембрани клітин і у поверхневий моношар ЛП, особливо ЛПВЩ [30, 33]. Дані літератури свідчать про залежність реалізації дії ТТГ і тиреоїдних гормонів від кількісних і структурних характеристик ФЛ. З іншого боку, встановлено, що тиреоїдні гормони регулюють транспортну біполярну організацію мембран [34].

Відносно участі ФЛ у формуванні імунної (автоімунної) відповіді організму дані нечисленні. Однак, вони мають значення для поглиблення уявлень відносно патогенезу АІТ та удосконалення терапевтичних підходів.

Так, ІЛ- 1β , часто асоційований з автоімунними тиреоїдними захворюваннями, як виявлено, запускає важливий біологічний сигнальний шлях сфінгом'єлін/церамід [35]. А між тим відомо, що накопичення у клітині цераміду є характерною ознакою її постаріння [36]. Баланс між Th-1 і Th-2 моделями імунної відповіді може впливати на репарацію епідермальної проникності шляхом регуляції продукції цераміду, при цьому ІЛ-4 (учасник Th-2 моделі) супресує підвищення синтезу церамідів [37]. Також виявля-

но, що у осіб похилого та старечого віку при деяких захворюваннях, які супроводжуються активацією В-клітинного імунітету, відбувається різке підвищення рівнів антитіл до ФЛ [38]. Терапевтичний ефект синтетичного α -галактозилцераміда пов'язаний з його здатністю активізувати натуральні кілери [39]. Встановлена також роль церамідів у індукції апоптозу [40]. Виявлено, що одним із маркерів активності Fas-опосередкованого апоптозу є екстерналізація на мембрані ФЛ [41].

У ряді публікацій висвітлено вікові аспекти метаболізму ФЛ. Показано, що в процесі постнатального онтогенезу у гомогенатах м'язів експериментальних тварин спостерігається зниження вмісту загальних ФЛ [42, 43]. Автори цих досліджень як одну з можливих причин цього зниження розглядають інтенсифікацію процесів їх перекисного окиснення, яке супроводжується підвищенням у мембранах гідропероксиду ФХ. Іншою причиною зниження рівня ФЛ при старінні вважають порушення їх біосинтезу внаслідок зниження активності ключових ферментів синтезу ФХ і ФЕА, питома вага яких у складі ФЛ клітинних мембран становить 70–75 %. У свою чергу, зниження синтезу ФХ може спричинити порушення ліпідного гомеостазу і навіть загибель клітин. Н. О. Бабенко [43] виявлено зниження із старінням у м'язах тварин рівня ФХ на 44,5 %, а ФЕА — на 44,8 %. Припускається, що такі зміни метаболізму ФЛ при старінні модулюють фізико-хімічні властивості плазматичних мембран, а це є однією з головних причин зниження тікучості ліпідного бішару, що порушує зв'язування гормонів, у тому числі і тиреоїдних, із рецепторами на клітинних мембранах і, як наслідок, послаблює їх дію.

Також встановлено суттєві коливання активності ключових ферментів обміну СФ, що відбуваються в процесі постнатального онтогенезу [44, 45]. При цьому активність нейтральних сфінгомеліназ значно підвищується в плазматичних мембранах клітин печінки до моменту досягнення статевої зрілості тварин і знижується із їх старінням. Водночас, в печінці старих та гіпотиреоїдних щурів різко підвищується активність кислих ферментів, що веде до значно-

го збільшення базального рівня церамідів у клітинах [36]. Тобто, за цими результатами, динаміка вмісту церамідів у клітинах на тлі старіння і гіпотиреозу є однаковою.

Виходячи з того, що тиреоїдні гормони визнані як регулятори ліпідного метаболізму [46, 47], є зрозумілим інтерес дослідників до питання взаємовідносин цих гормонів із станом фосфоліпідного метаболізму. Натепер встановлено, що тиреоїдні гормони контролюють активність сфінгомелінази у клітинах печінки щурів. В експерименті інгібування функції щитоподібної залози щурів за допомогою мерказолілу знижує вміст тиреоїдних гормонів у сироватці крові та водночас підвищує активність сфінгомелінази, котра розкладає мембранний СФ і веде до збільшення рівня церамідів. Надлишок останніх порушує нормальну передачу гормонального сигналу [48]. Ін'єкції тироксину гіпотиреоїдним щурам нормалізують вміст СФ, знижують рівні церамідів [45, 49]. Між тим, як виявлено Н. О. Бабенко, L-тироксин не спроможний змінювати вміст ФЛ у клітинах печінки старих щурів. Крім того, у мітохондріях клітин печінки щурів на тлі гіпотиреозу підвищується питома вага ФХ, але знижується ФЕА [49, 50].

Таким чином, дані літератури свідчать, що тиреоїдні гормони здатні модулювати вміст окремих ФЛ у клітинах, і ця дія має значні відмінності у різних вікових групах.

Аналогічно тому, як дефіцит тиреоїдних гормонів і естрогенів спричиняє розвиток атерогенної дисліпідемії, гіпотиреоз та гіпоестрогенія впливають і на метаболізм ФЛ. Як виявлено, естрогени, окрім безпосередніх гормональних ефектів, мають певні антиоксидантні властивості. Один із механізмів їх такої дії пов'язаний із гидроксифенольною структурою їх молекул. Естрадіол може бути донатором атомів водню із фенольної гідрофільної групи ліпідним пероксидрадикалам. Це припиняє ланцюгову реакцію у клітинній фосфоліпідній мембрані, яка є ключовою у пошкодженні клітин [51].

Наведені вище дані літератури свідчать про існування гормонального контролю за станом фосфоліпідного шару клітинних мембран, зокрема з боку тиреоїдних гормонів та естрогенів. Стійки зміни вмісту

цих гормонів, які значною мірою виражені у хворих на АІТ жінок постменопаузально-го періоду, супроводжуються порушеннями мікроструктури та головних функцій клітинних мембран. Ця проблема на сьогодні недостатньо досліджена і конкретизована, хоча її розуміння може дати цінну інформацію для розробки діагностичних і коригуючих технологій. Слід зазначити, що дослідженнями останнього 10-річчя встановлено,

що екстерналізація на клітинних мембранах ФЛ фосфатидилсерину запропоновано використовувати як маркер апоптозу [41]. За таких обставин можна припустити, що, визначивши фосфоліпідний статус у жінок з АІТ постменопаузального періоду, можна одержати інформацію про особливості впливу на нього старіння, гіпотиреозу та аутоімунного процесу.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Viguerie N, Millet L, Avizou S, et al. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87(2):630–634.
- Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. *Thyroid* 2002; 12(11):1003–1007.
- Hulbert AJ. *Biol Rev* 2000; 75:519–631.
- Castillo AI, Sanchez-Martinez R, Moreno JL, et al. *Molec Cel Biol* 2004; 24:502–513.
- Reiner Z. *Europ Heart J* 2011; 32:1769–1818.
- D'yakonova AA, *Moskva*, 2001: 22 p.
- Fadeev VV. *Probl Endokrinologii* 2004; 50(2):47–53.
- Shin DL, Osborne TF. *J Biol Chem* 2003; 278(36):34114–34118.
- Franco M, Castro G, Romero L, et al. *Molec Cell Biochem* 2003; 246(1–2):51–56.
- Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87(4):1533–1538.
- Holvoet P, Stassen JM, Van Cleemput J, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(1):100–107.
- Zambon A, Bertocco S, Vitturi N, et al. *Biochem Soc Trans* 2003; 31(5):1070–1074.
- Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, et al. *Europ J Endocrinol* 2001; 145(6):705–710.
- Dedecjus M, Masson D, Gautier T, et al. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2003; 58(5):581–588.
- Vierhapper H, Nardi A, Grösser P, et al. *Thyroid* 2000; 10(11):981–984.
- Sych YuP, Fadeev VV, Mel'nichenko GA, et al. *Probl Endokrinologii* 2004; 50(3):48–52.
- Azizova DSh. *Pediatrics* 2003; Spets. Vypusk:183–189.
- Goncharenko NV, Starostina TA, Demidova EM. *Lechaschiy Vrach* 2000; 7:10–16.
- Sowers M, Derby C, Jannausch ML, et al. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 88(10):4904–4910.
- Belotserkovtseva LD, Kovalenko LV, Korneeva EV. *Kollokvium* 2010; 3:41–46.
- Esedova AE. *Klin Gerontologiya* 2005; 2:28–31.
- Fadeev VV. *Zemskiy Vrach* 2010; 2:12–16.
- Babenko NA. *Med Sky Monit* 2005; 11(5):131–138.
- Zemskov AM, Zemskov VM, Karaulov AV, *Moskva*, 2006:320 p.
- Reshetnyak TM, Alekberova ZS. *Terapevt Arkhiv* 1998;12:74–78.
- Zelinskiy BA, Palamarchuk AV. *Probl Endokrinologii* 1994; 40(2):14–17.
- Gennis R, *Moskva*, 1997:624 p.
- Luk'yanchikov VS, Kalinin AP, Luk'yanchikov VV. *Terapevt Arkhiv* 1995; 10:3–6.
- Bergel'son LD, *Moskva*, 1982:182 p.
- Ozerova IN, Akhedzhanov NM, Perova NV, Paramonova IV. *Byul Eksperim Biologii i Meditsiny* 2005;139(2):178–180.
- Stoffel W, *Bingen-Rein*, 1989:15–24.
- Gundermann KJ, *Szczecin*, 1993:231 p.
- Isse B, Fidelio G, Farías RN. *J Membr Biol* 2003; 191(3):209–213.
- Schneider C, Delorme N, Btaouri HEL, et al. *Cytokine* 2001; 13(3):174–178.
- Babenko NA, Semenova YaA. *Ros Fiziol Zhurn im. IM. Sechenova* 2008; 94(12):1400–1406.
- Hatano Y, Terashi H, Arakawa S, Katagiri K. *J Invest Dermatol* 2005; 124(4):786–792.
- Korpachov VV, Mosendz IO. *Klin Endokrynologiya ta Endokryn Hirurgiya* 2004; 1(6):3–14.
- Berkers CR, Ovaa H. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26(5):252–257.
- Townley HE, McDonald K, Jenkins GL, et al. *Biol Chem* 2005; 386(2): 161–166.
- Wilmar Wiersinga M, Hemmo Drexhage A, Anthony Weetman P, Sigrid Butz. *Merck European Thyroid Symposium Noordwijk* 2006:184 p.

-
41. Harchenko VS. Dosyagnennya ta perspektyvy eksperymental'noyi i klinichnoyi endokrynologiyi (Odynadtsyati Danylevs'ki chytannya), *Kharkiv*, 2012:131–132.
 42. Timofiychuk OA. Dosyagnennya ta perspektyvy eksperymental'noyi i klinichnoyi endokrynologiyi (Odynadtsyati Danylevs'ki chytannya), *Kharkiv*, 2012:111–112.
 43. Babenko NA. Fundamental'ni pytannya eksperymental'noyi ta klinichnoyi endokrynologiyi (Chetverti Danylevs'ki chytannya), *Kharkiv*, 2005:22–23.
 44. Gar'kavenko VV. *Fiziol Zhurn* 2010; 56(2):187.
 45. Krasnykh MS, *Moskva*, 2005:28 p.
 46. Jenkins RW, Canals D, Idkowiak-Baldys J, et al. *J Biol Chem* 2010; 285(46):35706–35718.
 47. Schindler AE, Delorme N, Btaouri HEI, et al. *Cytokine* 2001; 13:174–178.
 48. Babenko NA, Semenova YA. *Exp Gerontol* 2010; 45(5):375–380.
 49. Babenko NA, Krasilnikova OA. *Lipids Hlth Dis* 2004; 3(1):28.
 50. Krasilnikova OA, Kavok NS, Babenko NA. *Biochemistry* 2003; 68(7): 946–953.
 51. Bednarek-Tupikowska G. *Ginecol Pol* 2002; 73(1):61–67.