

9. Patou F., Dimaki M., Maier A., Svedsen W.E., Madsen J. Model-based systems engineering for life – sciences instrumentation development // Systems Engineering – 2019 – 22 (2) – p. 98 – 113.
10. G.Q. Chen New challenges and opportunities for industrial biotechnology // Microbial cell factories - 2012 – Springer Volume 11, article number 111 <https://doi.org/10.1186/1475-2859-11-111>
11. <https://www.proclinical.com/life-sciences>
12. <https://www.precedenceresearch.com/life-science-tools-market/amp>

## РОЛЬ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В АНТИОКСИДАНТНІЙ РЕГУЛЯЦІЇ

Щербак О.А.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

[alenashcherbak2201@gmail.com](mailto:alenashcherbak2201@gmail.com)

**Анотація.** Останнім часом широко досліджується вплив процесів окиснювального стресу (ОС) на розвиток різних неінфекційних захворювань таких як ожиріння та серцево-судинні захворювання. Відомо, що ОС пов'язано з гормональними порушеннями і це гормони що впливають на антиоксидантну систему. Гормони щитоподібної залози відіграють особливо важливу роль в підтримці антиоксидантного балансу, причому і гіпертиреоз і гіпотиреоз пов'язані з ОС. Так синдром нетиреоїдних захворювань, який як правило проявляється зниженням перетворення тироксину (Т4) на трийодтиронін (Т3) за різних гострих і хронічних системних станів. Розглянуто механізми цього синдрому, а також роль дейодіназ, ферментів, які відповідальних за перетворення Т4 у Т3, як при фізіологічних, так і при патологічних станах. Наявність показників ОС при синдромі нетиреоїдних захворювань підтверджує гіпотезу про те, що він є станом гіпотиреозу на тканинному рівні, а не тільки адаптивним механізмом.

**Ключові слова:** окиснювальний стрес, щитоподібна залоза, антиоксидантний захист, прооксиданти, гіпотиреоз, гіпертиреоз

**Вступ.** Окислювальний стрес визначається як дисбаланс між виробництвом прооксидантних речовин і антиоксидантним захистом. Найважливішими прооксидантами є реактивні види кисню (РВК) і реактивні види азоту (РВА). До сімейства РВК належать супероксид-аніон, гідроксильний

радикал, перекис водню та хлорнуватиста кислота. Перші три речовини утворюються *in vivo* здебільшого в мітохондріальному дихальному ланцюзі в процесі окислювального метаболізму енергетичних субстратів. Вони є регуляторами редокс-чутливих шляхів, що беруть участь у клітинному гомеостазі, і впливають на деякі фактори транскрипції, на додаток до ендогенного пулу антиоксидантів. РВА – це пероксинітрит, що утворюється в результаті реакції оксиду азоту (NO) із супероксидом, і нітрозопероксикарбонат, що утворюється в результаті реакції пероксинітриту з вуглекислим газом. РВК і РВА вважаються важливими патогенетичними факторами при різних захворюваннях. Серед них особливу патогенетичну роль відіграють вільні радикали, тобто супероксид-аніон і гідроксильний радикал, які являють собою молекули, що характеризуються високою хімічною реактивністю за рахунок одного неспареного електрона на зовнішній орбіталі.

У деяких типах клітин, таких як лейкоцити, ендотеліальні та мезангіальні клітини, фібробласти, тироцити, ооцити, клітини Лейдіга та адипоцити, утворення РВК може відігравати функціональну роль. Подвійні оксидази (DUOX), ферменти, що мають вирішальне значення для генерації пероксиду водню, необхідні для синтезу гормонів, що каталізуються тиреоїдною пероксидазою. У щитоподібній залозі присутні дві оксидази цього сімейства (DUOX1 і DUOX2). Вони працюють спільно з DUOXA1 і DUOXA2, які є факторами дозрівання, що дозволяють ферментам DUOX транслокуватися на клітинну мембрану фолікулів і проявляти свою ферментативну активність. Крім того, НАДФ-оксидаза 4 (NOX4) є новою внутрішньоклітинною системою генерації РВК в щитоподібній залозі (ЩЗ) людини.

Підвищене утворення РВК дихальним ланцюгом внаслідок зростання енергетичних потреб або доступності субстратів, як це відбувається при ожирінні, мітохондріальній дисфункції або пошкодженні мітохондрій, може спричиняти пошкодження клітин і сприяти патофізіології різних захворювань, таких як запальні (наприклад, ревматоїдний артрит) та серцево-судинні (наприклад, інфаркт міокарда) захворювання. Патофізіологічну роль РВК також припускають при цукровому діабеті, при якому окислення супроводжує глікування *in vivo*, а антиоксидантна здатність знижена, що призводить до підвищеної чутливості до оксидативного стресу.

У різних клітинних локалізаціях, включаючи ендоплазматичний ретикулум, мітохондрії, плазматичну мембрану, пероксисоми та цитозоль, охарактеризовано різні захисні механізми, які захищають від

вільнорадикального пошкодження. Ферменти, такі як супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ) і глутатіонпероксидаза (ГПО), а також білки, що зв'язують перехідні метали, такі як трансферин, феритин і церулоплазмін, запобігають утворенню або швидко інактивують вільні радикали. СОД прискорює процес розщеплення супероксидного аніону на пероксид водню та молекулярний кисень, який зазвичай відбувається з константою швидкості у 104 рази меншою. КАТ детоксифікує пероксид водню, перетворюючи його на воду та молекулярний кисень. ГПО також бере участь у детоксифікації пероксиду водню, коли рівень пероксиду водню високий. Крім того, ГПО детоксифікує перекиси ліпідів, перетворюючи їх у відповідні спирти. Молекули «поглиначів», включаючи як водорозчинні (альбумін, білірубін, аскорбінова кислота, урати, тіоли), так і ліпородчинні (вітамін Е і коензим Q10 (CoQ10)), переривають ланцюг перекисного окислення ліпідів, реагуючи з проміжними радикалами і нейтралізуючи їх. Висока швидкість дифузії поглиначів, особливо ліпородчинних у біологічних мембранах, дозволяє їм перехоплювати радикали і перетворювати їх на більш стабільні молекули, зупиняючи таким чином радикальний ланцюг. Іноді поглиначі можуть регенеруватися. Третій захисний механізм використовує процеси, які видаляють молекули, пошкоджені окислювальною атакою, дозволяючи відновити нормальні структури.

Продукція РВК та РВА може відбуватися на клітинному рівні у відповідь на метаболічне перевантаження, спричинене надлишком макронутрієнтів. Крім того, мітохондріальна дисфункція та стрес ендотеліального ретикулуму сприяють порушенню метаболізму жирової тканини у пацієнтів з ожирінням. Генерація РВК додатково підтримується запальною реакцією, підживлюючи порочне коло. Ця картина погіршується у дітей пре- і постпубертатного віку, оскільки статеве дозрівання змінює деякі запальні маркери, пов'язані з ендотеліальною дисфункцією.

ОС може бути пов'язаний з гормональними порушеннями. Деякі гормони впливають на рівень антиоксидантів; з іншого боку, ОС може змінювати синтез, активність та метаболізм гормонів. Таким чином, ОС пов'язаний як із системним запаленням, так і з гормональними порушеннями. Зокрема, гормони щитовидної залози відіграють важливу роль в антиоксидантній модуляції. Відновлений глутатіон (ВГ) є важливим кофактором як антиоксидантних ферментів, так і дейодиназ, ферментів, відповідальних за перетворення тироксину (Т4) в трийодтиронін (Т3). Крім того, рівні малих антиоксидантних молекул, таких як вітамін Е і CoQ10, та тиреоїдних гормонів у плазмі тісно пов'язані між собою.

Гіпертиреоз і гіпотиреоз пов'язані з ОС, а особливими випадками є аутоімунний тиреоїдит або функціональна картина синдрому низького рівня Т3, що спостерігається при гострому та хронічному синдромі нетиреоїдних захворювань (НТЗ).

**Мета дослідження.** Вивчення впливу гормонів ЩЗ – тироксину та трийодтироніну – на антиоксидантну регуляцію при гіпертиреозі та гіпотиреозі.

**Матеріали та методи.** Було проведено аналіз наукових робіт та літературних джерел щодо ролі гормонів щитоподібної залози у регуляції антиоксидантної системи за допомогою електронних баз наукових публікацій PubMed та пошукових систем Google, Google Scholar та інших.

**Результати та обговорення.** Відомо, що функція щитоподібної залози впливає на активність яєчників. РВК відіграють фізіологічну роль в яєчниках, а гіпотиреоз, або синдром низького рівня Т3, може викликати дисфункцію яєчників шляхом втручання в антиоксидантні системи.

Доведено, що ОС пов'язаний як з гіпертиреозом, так і з гіпотиреозом. Однак механізми, за допомогою яких генерується ОС при цих двох станах, відрізняються: підвищене утворення РВК при гіпертиреозі та низька доступність антиоксидантів при гіпотиреозі.

Деякі ускладнення гіпертиреозу в тканинах-мішенях спричинені ОС. Тиреоїдні гормони самі по собі можуть діяти як окислювачі і спричиняти пошкодження ДНК (на відміну від КАТ), ймовірно, через фенольну групу, подібну до стероїдних естрогенів. До цього можуть бути залучені інші механізми, зокрема посилена експресія гена синтази оксиду азоту (NOS) з надлишковою продукцією NO та активація печінкового NF-κB з подальшим підвищенням рівнів цитокінів, що індукує продукцію РВК. З іншого боку, інші механізми, що регулюються тиреоїдними гормонами, здійснюють тонку регуляцію оксидативного статусу за допомогою зворотного зв'язку. Серед них білок, що роз'єднує-2 (UCP-2) та білок, що роз'єднує-3 (UCP-3). Ці молекули мають антиоксидантну активність. Однак тільки Т3 регулює UCP, тоді як Т4 не чинить на них вплив. Протилежний ефект викликають естрогени, які збільшують продукцію РВК, пригнічуючи UCP.

Підвищений оборот мітохондріальних білків і мітоптоз також беруть участь у регуляції оксидативного статусу, видаляючи пошкоджені ОС мітохондрії. Ці процеси регулюються рецептором гамма-коактиватором-1, що активується проліфератором пероксисом, який, у свою чергу, підвищується при введенні Т3.

Тиреоїдні гормони впливають на ліпідний склад тканин і, як наслідок, на сприйнятливність до ОС. Однак відповідь є тканинно-специфічною. У печінці щурів ТЗ-індукований гіпертиреоз асоціюється зі зміненими показниками перекисного окислення ліпідів, включаючи підвищені рівні реактивних сполук тіобарбітурової кислоти (РСТК) та гідроперекисів ліпідів, які є побічними продуктами перекисного окислення ліпідів. При веденні Т4 протягом 4 тижнів, не було виявлено жодних змін у продукції РСТК у печінці. У сім'яниках дорослих щурів з гіпертиреозом також не спостерігали значних змін вмісту РСТК або гідропероксидів ліпідів, однак гіпертиреоз сприяв окисленню білків у сім'яниках, на що вказує підвищений вміст карбонілів, зв'язаних з білками. Крім того, гіпертиреоз впливає на активність антиоксидантних ферментів, зокрема Mn- або Cu,Zn-СОД, КАТ і ГПО. Рівні  $\alpha$ -токоферолу та СоQ10 в організмі людини при гіпертиреозі знижені; при гіпотиреозі рівень СоQ10 був підвищений.

Дані про гіпотиреоз та ОС у людей суперечливі. У пацієнтів з первинним гіпотиреозом виявляється високий рівень малонового діальдегіду (МДА) і NO, низька активність параоксонази (ПОН) 1, ферменту, що синтезується в печінці і має антиоксидантні властивості, а також рівні СОД, які суттєво не змінювались. При лікуванні тиреоїдними гормонами рівень МДА знижується, а активність ПОН-1 – підвищується. Підвищений рівень МДА при субклінічному гіпотиреозі пов'язують не тільки зі зниженням рівня антиоксидантів, але й зі зміною ліпідного обміну.

Надлишок ТТГ безпосередньо спричиняє ОС, на що вказує підвищення МДА; це призводить до пошкодження білків.

Експериментальний гіпотиреоз впливає на результати ОС. Так гіпотиреоз, викликаний хірургічною резекцією ЩЗ у щурів, асоціювався зі зниженням ОС в серці та нирках. Медикаментозний гіпотиреоз асоціювався з підвищеним перекисним окисленням ліпідів у мигдалині та гіпокампі у щурів. Інші ділянки головного мозку, включаючи мозочок, залишалися неураженими. Пошкодження клітин у різних органах, включаючи серце, селезінку, печінку, легені та нирки, було виявлено у тварин після лікування метимазолом, але не після тиреоїдектомії.

В останні роки увага зосереджена на пошкодженнях, індукованих ОС в окремих органах, включаючи печінку, кістки, скелетні м'язи і, особливо, серце. Метаболізм кардіоміоцитів залежить від сироваткового ТЗ, оскільки ці клітини не мають значної дейодиназної активності. Повідомлялося про підвищення, зниження або незмінні рівні загальної СОД, Mn-СОД, Cu,Zn-СОД, ГПО, ВГ або

вітаміну Е в кардіоміоцитах у відповідь на гіпотиреоз. Також повідомлялося про незмінні або знижені рівні різних інших антиоксидантних молекул або параметрів, таких як CoQ9, CoQ10 і загальної антиоксидантної ємності (ЗАЄ). Ці дані свідчать про те, що оцінка одного параметра АОС не є надійним показником клітинного окислювального статусу, а оцінка ЗАЄ залежить від методу вимірювання.

Щитоподібна залоза сама може бути пошкоджена ОС, що виникає при надлишку йоду. Йодид має стимулюючу дію на генерацію пероксиду водню у зрізах щитоподібної залози та індукує апоптоз тиреоїдних клітин у високих концентраціях.

Показано, що вітамін Е захищає тканини від пошкодження, спричиненого пероксильними радикалами, головним чином, не тільки шляхом збереження поліненасичених жирних кислот у біологічних мембранах, але й шляхом зниження активності НАДФ-оксидази.

**Висновки.** Підсумовуючи вище наведене, можна зробити висновок, що окисний стрес пов'язаний з гормональними порушеннями. Серед різноманітних гормональних впливів, що впливають на антиоксидантний баланс, гормони щитоподібної залози відіграють особливо важливу роль, оскільки і гіпертиреоз і гіпотиреоз пов'язані з окиснювальним стресом як у тварин так і у людини.

### Література

1. Asayama K., Kato K. Oxidative muscular injury and its relevance to hyperthyroidism. *Free Radical Biology and Medicine*. 1990;8(3):293-303. doi: 10.1016/0891-5849(90)90077-v.
2. Dobrzyńska M. M., Baumgartner A., Anderson D. Antioxidants modulate thyroid hormone- and noradrenaline-induced DNA damage in human sperm. *Mutagenesis*. 2004;19(4):325-330. doi: 10.1093/mutage/geh037.
3. Elnakish M. T., Ahmed A. A. E., Mohler P. J., Janssen P. M. Role of oxidative stress in thyroid hormone-induced cardiomyocyte hypertrophy and associated cardiac dysfunction: an undisclosed story. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015;2015:16. doi: 10.1155/2015/854265.854265.
4. Erdamar H., Demirci H., Yaman H., et al. The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2008;46(7):1004-1010. doi: 10.1515/CCLM.2008.183.



5. Haribabu A., Reddy V. S., Pallavi C., et al. Evaluation of protein oxidation and its association with lipid peroxidation and thyrotropin levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocrine*. 2013;44(1):152-157. doi: 10.1007/s12020-012-9849-y.
6. Kang D., Hamasaki N. Mitochondrial oxidative stress and mitochondrial DNA. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2003;41(10):1281-1288. doi: 10.1515/CCLM.2003.195.
7. Mancini A., Martorana G. E., Magini M., et al. Oxidative stress and metabolic syndrome: effects of a natural antioxidants enriched diet on insulin resistance. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2015;10(2):e52-e60. doi: 10.1016/j.clnesp.2014.11.002.
8. Mancini, A., Di Segni, C., Raimondo, S., Olivieri, G., Silvestrini, A., Meucci, E., & Currò, D. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators of inflammation*, 2016, 6757154. <https://doi.org/10.1155/2016/6757154>.
9. Ohye H., Sugawara M. Dual oxidase, hydrogen peroxide and thyroid diseases. *Experimental Biology and Medicine*. 2010;235(4):424-433. doi: 10.1258/ebm.2009.009241.
10. Siti H. N., Kamisah Y., Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascular Pharmacology*. 2015;71:40-56. doi: 10.1016/j.vph.2015.03.005.
11. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M. T. D., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2007;39(1):44-84. doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.
12. Venditti P., Balestrieri M., Di Meo S., De Leo T. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *Journal of Endocrinology*. 1997;155(1):151-157. doi: 10.1677/joe.0.1550151.
13. Venditti P., Di Meo S. Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2006;63(4):414-434. doi: 10.1007/s00018-005-5457-9.
14. Zhang N., Wang L., Duan Q., et al. Metallothionein-I/II knockout mice aggravate mitochondrial superoxide production and peroxiredoxin 3 expression in thyroid after excessive iodide exposure. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015;2015:11. doi: 10.1155/2015/267027.267027.

