

цатиперстной кишки в 90%, желудка в 92%, и с язвенно-инфильтративным раком в 70%, Helicobacter pylori (HP)-ассоциированным. Хроническая язва двенадцатиперстной кишки и желудка закономерно разви-ваются преимущественно на фоне HP-ассоциированного пилоро-антрального хронического гастрита с атрофией, преимущественно выраженного атрофического и атрофически гиперпластического. Язвенно-инфильтративный рак желудка развивается на фоне HP-ассоциированного пилороантрального атрофического, гипертрофического пролиферативного и гипертрофического glandулярно-пролиферативного гастрита на малой кривизне и вокруг опухолю.

**Ключевые слова:** слизистая оболочка желудка, Helicobacter pylori-ассоциированный хронический гастрит.

gastritis, the last was, at patients with the ulcer of duodenum in 90%, of stomach in 92%, and with the ulcerous-infiltrative stomach cancer in 70%, Helicobacter pylori (HP)-associated. Chronical ulcer of the duodenum and stomach develops accordingly on the background of the HP-associated antral chronic gastritis with atrophy, generally expressed atrophically and atrophic hyperplastically. Ulcerous-infiltrative stomach cancer develops against a background of HP-associated pyloro-antral atrophic and atrophic-hyperplastic gastrites, as well as hypertrophic glandular-proliferative gastritis within the limits of the lesser curvature and around the tumor.

**Key words:** stomach mucous membrane, Helicobacter pylori-associated chronic gastritis.

УДК: 612.17.015.3:616.441-008.64-08]:612.6.03

### ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ДОНОЗОЛОГІЧНОМУ ГІПОТИРЕОЗІ

~~Ю.І.Мурашко, О.І.Терлецька, О.Я.Мурашко, С.М.Ковальчук  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів~~

*Робота є самостійним фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри нормальної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького „Дослідження критеріїв оцінки стану функціонально-метаболических систем організму з метою виявлення їх адаптаційно-компенсаторних можливостей при зміні ендо - і екзоєкологічних умов середовища” (2006 – 2010 рр., № державної реєстрації 0106U012661, ІН 25.01.001.06).*

Поліморфність проявів гіпотиреозу, його чисельні «клінічні маски» нерідко ускладнюють алгоритм пошуку, спричиняючи до хибної лікувальної тактики. Діагноз тиреоїдної гіпофункції, зазвичай, є запізнитим, оскільки симптоматика на етапі його доклінічного розвитку - вкрай неспецифічна. Часто дефіцит тиреоїдних гормонів клінічно реалізується моносимптомно, чи імітує низку проявів нетиреоїдного генезу, що пов'язано з поліорганністю уражень [3,5]. Раннім ефектом гіпофункції щитоподібної залози є розвиток діастолічної артеріальної гіпертензії, передумовою до чого є зростання загального периферичного опору судин. Діастолічна гіпертензія при гіпотиреозі є доволі поширеним явищем і за даними літератури [5,7] діагностується у 15-28%, що, порівняно, втричі вище, ніж в еутиреоїдній популяції. Стратегічна анатомічна позиція ендотелію між циркулюючою кров'ю та гладенькими міоцитами судин обумовлює його здатність сприймати гемодинамічні та гуморальні сигнали крові. Ймовірними причинами порушення вазодилатуючої функції при гіпотиреозі є: зниження генерації вазодилатуючих субстанцій і/чи резистентність до них судинних гладеньком'язових клітин, спотворення компенсаторних вазодилатуючих ефектів ендотелію [2,6].

Для означення потенційних можливостей судинного ендотелію запропоноване поняття «дисфункція ендотелію», що передбачає його фенотипову модифікацію з розвитком дезадаптивного стану [6,11]. Це характеризується втратою чи дисрегуляцією критичних гомеостатичних механізмів, що функціонують, зазвичай, у нормальних ендотеліоцитах. Джерелом модифікації є ендотеліоцити та гладкі міоцити судин – клітини, котрі особливо чутливі до оксидативного стресу. Патофізіологічні наслідки ендотеліальної дисфункції передбачають низку ознак хронічної судинної патології, до прикладу, зміну проникності для макромолекул плазми (ліпопротеїнів низької щільності), тромбоз, запалення та патологічну вазореактивність. Метаболічною основою ендотеліальної

дисфункції є зниження продукції монооксиду азоту та чутливості до нього, зростання реактивних форм кисню.

Цікавими є, представлені у літературі, дані щодо високої ймовірності розвитку атеросклерозу зі супровідною ендотеліальною дисфункцією у хворих на гіпофункцію щитоподібної залози [4,7,9]. Проте, детальні механізми впливу латентного дефіциту тиреоїдних гормонів на стан системи обміну холестерину, хід вільнорадикальних перетворень у взаємозв'язку з системою оксиду азоту в патогенезі ендотеліальної дисфункції при гіпотиреозі, практично не досліджені.

**Метою** роботи було дослідження окремих параметрів вільнорадикальних перетворень, що є детермінантами оксидативного стресу.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження проводили на статевозрілих щурах-самцях. Модель гіпотиреозу відтворювали шляхом 3-тижневого введення тиреостатичного препарату – мерказолілу і контролювали за вмістом тиреоїдних гормонів у крові. Використовували комплекс методик для визначення параметрів системи холестеринового забезпечення (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів різної щільності, тригліцериди), досліджували показники вільнорадикального гомеостазу (система ліпідної пероксидації – вміст дієнових кон'югатів (ДК) та ТБК-активних продуктів (ТБК-АП), пероксидну резистентність еритроцитів (ПРЕ), стан системи антиоксидантної протекції за активністю основних ферментів антирадикальної та антипероксидної дії – активність супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ), глутатіонпероксидази (ГПО)), оцінювали загальну антиоксидантну активність ( $I_{AOA}$ ), вміст метаболітів циклу оксиду азоту.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Нами показано, що однією з патогенетично визначальних ланок відтвореної донозологічної форми гіпотиреозу є розвиток оксидативного стресу, що ініціює надмірну продукцію кисневих радикалів, активацію механізмів ліпопероксидації. Це є пусковим фактором ураження клітинних та субклітинних структур зі змінами їх анатомо-функціональної організації. Зокрема, відзначено достовірне зростання ТБК-активних метаболітів у крові, що перевищує параметри норми на 27 %, ДК – на 46 % (табл. 1).

Таблиця 1

**Вміст продуктів ліпопероксидації у крові щурів за умов гіпотиреозу, ( $M \pm m$ )**

Показники	Контроль (n=8)	Гіпотиреоз (n=8)
ТБК-АП (мкмоль/мл)	92,57 ± 7,53	117,53 ± 8,16*
ДК (од Е/мл)	1,35 ± 0,11	1,97 ± 0,18*

\* вірогідність ( $p < 0,05$ ) стосовно контролю

Основні параметри прооксидантних реакцій трактувались нами у взаємозв'язку із системою ферментів окисної протидії. Доведено зниження активності СОД – на 30,5 %, ГПО – на 37,1 % щодо норми. Зафіксовано зменшення активності каталази як в сироватці, так і в цільній крові, відповідно на 24,8 % та 20,9 % ( $p < 0,05$ ) (табл.2).

Таблиця 2

**Показники антиоксидантного захисту в крові щурів за умов гіпотиреозу ( $M \pm m$ )**

Показники	Контроль n=8	Гіпотиреоз n=8
СОД (од. акт./мл·хв)	559,63 ± 46,44	389,05 ± 44,02*
ГПО (мкмоль GSH/ г·хв)	1,22 ± 0,08	0,88 ± 0,06*
Каталаза (мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> / мл·год)		
сироватка	0,137 ± 0,020	0,103 ± 0,021*
кров	66,65 ± 5,01	52,71 ± 8,34*
IAOA	1,45 ± 0,086	1,32 ± 0,156

\* вірогідність ( $p < 0,05$ ) стосовно контролю.

Отримані результати свідчать про ініціацію за даних умов вільнорадикальних реакцій, з утворенням реактивних форм кисню, що визначають подальший хід пероксидативних процесів. Свідченням активації оксигеназних реакцій є не лише вищі щодо контрольних величин значення проміжних і кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів, але і зниження основних ферментів антирадикальної дії (супероксиддисмутази) та антипероксидної дії, також загального індексу антиоксидантної активності.

Оксидативний стрес є домінуючим медіатором низки захворювань, зокрема гіпертонії, атеросклерозу, дисліпідемії та ін. Надлишкове утворення реактивних форм кисню або ж зниження антиоксидантного резерву універсально формують прооксидантний дисбаланс у судинній системі. Реактивні кисневі радикали модулюють системи внутрішньоклітинної сигнальної передачі і шляхів транскрипції та ін. Вільні радикали нейтралізують монооксид азоту та його позитивні ефекти на серцево-судинну систему [3,4,8]. Це і актуалізує проблему вивчення змін у системі оксиду азоту за умов зниження контролю з боку тиреоїдних гормонів. Один з потенційних механізмів, котрі знижують біодоступність монооксиду азоту в ендотелії – це підвищений розпад NO в результаті надмірної продукції супероксиду. Супероксидний аніон елімінує NO, в результаті чого утворюється пероксинітрит (ONOO<sup>-</sup>). Супероксид також призводить до формування окиснених форм ліпопротеїнів низької щільності [6,7,11].

У крові тварин з експериментальним гіпотиреозом відстежено зниження вмісту одного з метаболітів циклу оксиду азоту - нітрит-іону. Це, ймовірно, може бути однією з причин порушення вазодилатуючих ефектів при гіпотиреозі. Також, слід ще раз зацентувати, що згідно даних сучасної наукової літератури [5,7,10], адекватна продукція монооксиду азоту має антиатерогенний ефект, котрий полягає у пригніченні утворення комплексів окисненого холестерину з ліпопротеїнами низької щільності, попередженні вазоконстрикторних ефектів серотоніну, тромбоксану та ін.

Гіперхолестеринемія, дисліпідемія – одні з параклінічних біохімічних маркерів гіпотиреозу, що є як причиною, так і наслідком ендотеліальної дисфункції. За відтвореної нами моделі ранньої гіпотиреоїдної дисфункції рівень холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) у тварин є в межах контрольних величин, а рівень холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) достовірно зростає і його частка, відповідно, становила 22,2% проти 14,6 % - у контролі. Поза тим, відстежено зниження вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), значення якого становили  $1,08 \pm 0,04$  ммоль/л стосовно норми ( $1,35 \pm 0,09$  ммоль/л ( $p < 0,05$ )). Нами показані достовірно вищі значення коефіцієнту атерогенності відносно контрольної групи – відповідно ( $0,530 \pm 0,035$ ) проти ( $0,370 \pm 0,024$ ) ( $p < 0,05$ ), що у відсотковому відношенні становить 143 % і у контексті наведеного фактажу є показником атерогенної дисліпідемії. Отримані дані узгоджуються з науковою літературою, де засвідчено, що при донормовій концентрації тиреоїдних гормонів у крові порушується синтез і деградація ліпідів, сповільнюються процеси окиснення холестерину, знижується ефективність транспорту, метаболізму та елімінації атерогенних ліпопротеїнів з жовччю внаслідок зниження активності ліпопротеїніпази [1,4,7,9].

Резюмуючи викладене, вважаємо за можливе констатувати, що при неадекватному контролі з боку тиреоїдних гормонів за станом ліпідного обміну формується атерогенний профіль дисліпідемії, що модифікує «ендокринну» функцію ендотелію. Це згодом змінює баланс між вазоконстрикторними та вазодилататорними факторами, наслідком чого є переважання вазоспастичних ефектів та ін.

#### **Підсумки**

Судячи з отриманих результатів, за умов доклінічного гіпотиреозу реалізується низка взаємопов'язаних патогенетичних механізмів, що обумовлюють розвиток ендотеліальної дисфункції. Свідченням цього є розвиток дисліпідемії, що є структурно-функціональним фоном для атерогенезу, зниження активності NO-залежної компоненти вазодилатуючих ефектів ендотелію судин, а також надмірна продукція кисневих та ліпідних радикалів на фоні супресії ферментів антирадикальної та антипероксидної дії та, як наслідок, розвиток оксидативного стресу.

**Перспективи подальших розробок у даному напрямку.** У подальшому планується комплекс досліджень, що доповнять і розширять уявлення про механізми ендотеліальної дисфункції при донозологічному гіпотиреозі. Узагальнення патофізіологічних механізмів ендотеліальної дисфункції дає можливість оцінити і прогнозувати характер реалізації адаптивних реакцій організму, можливості оцінки індивідуальної резистентності організму.

**Література**

1. Лебединський О.С. Особливості ліпідного обміну у кролів з експериментальною гіперхолестеринемією при алотрансплантації кріоконсервованих гепатоцитів та клітин плодової печінки: Автореф. дис. ... канд. біол. наук: 03.00.19 Ін-т проблем кріобіології і кріомедицини. – Х., 2004. – 17 с.
2. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Терапевт. архив. – 2005. – № 1. – С. 82 - 87.
3. Особливості порушень гемодинаміки, перекисного окислення ліпідів та імунного статусу у хворих на дифузний токсичний зоб у похилому віці / М.І.Швед, Н.В.Пасечко, Л.П.Мартинюк, І.Г.Гарач та ін. // Міжнар. ендокринол. журн. – 2006. – № 1. – С. 12 - 14.
4. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете / В.З. Ланкин, М.О. Лисина, Н.Е. Арзамасцева и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2005. – Т.140, № 7. – С. 48 - 51.
5. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань / О.О.Мойбенко, В.Ф.Сагач, М.М.Ткаченко та ін. // Фізіол. журн. – 2004. – Т.50, № 1. – С. 11 - 30.
6. Chen K., Popel AS. Theoretical analysis of biochemical pathways of nitric oxide release from vascular endothelial cells // Free Radic. Biol. Med. – 2006. – Vol. 41, N. 4. – P. 668 - 680.
7. Kahaly GL. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism // Thyroid. – 2000. – Vol. 10, N. 7. – P. 665 - 679.
8. Prabhakar N.R., Kumar G.K. Oxidative stress in the systemic and cellular responses to intermittent hypoxia // Biol. Chem. – 2004. – Vol. 385, N. 3-4. – P. 217 - 221.
9. Nago N. Evidence-based diagnosis in clinical practice: a patient with hypercholesterolemia // Rinsho Byori. — 2003. — Vol. 51, № 7. — P. 673-677.
10. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management // JAMA. — 2004. — 291-228-238.
11. Rodondi N., Newman A.B., Vittinghoff E. et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Heart Failure, Other Cardiovascular Events, and Death//Arch Intern Med.– Nov.28, 2005.– Vol.165,P.2460-66.

**Реферати**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОМ ГИПОТИРЕОЗЕ**  
Чупашко О.И., Терлецька О.И., Чупашко О.Я., Ковальчук С.М.

Исследованы параметры холестеринового обмена, активность процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, концентрация метаболита системы монооксида азота в крови в условиях экспериментального гипотиреоза. Результаты показали, что при донозологической форме гиподисфункции щитовидной железы формируются структурно-функциональные предпосылки к эндотелиальной дисфункции.

**Ключевые слова:** холестериновый обмен, экспериментальный гипотиреоз.

**PATHOGENETIC MECHANISMS OF ENDOTHELIUM DISFUNCTION UNDER EXPERIMENTAL MILD THYROID FAILURE**  
Chupashko O.I., Terletska O.I., Chupashko O.Ya., Kovalchuk S.M.

Parametres of cholesterol-providing system, of lipid peroxidation, nitric concentration were evaluated in experiment under subclinical hypothyroidism. Data collected in this study revealed the changes in blood of the lipid profile, decrease in nitric concentration, activation of lipid peroxidation processes. It can be qualified as structural and functional precondition of endothelium disfunction under mild deficiency of thyroid hormones.

**Key words:** cholesterol-providing system, subclinical hypothyroidism.

УДК 611.31+611.428]:611.03.85

**СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ЯЗИКА В НОРМІ ТА ПІСЛЯ  
ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ**

**В.І.Щепітько, А.О.Коваленко, Г.А.Єрощенко, В.М.Коваль**  
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

*Робота є фрагментом науково-дослідної роботи ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України "Розробка нових методів кріобіологічних технологій, використання кріоконсервованих ембріональних тканин, тканин людини та тварин в медицині" № державної реєстрації 0199U000323.*