

ҚАЛҚАНША БЕЗІ ҚЫЗМЕТІНІҢ БҰЗЫЛУ САЛДАРЫНАН ОКСИДАТИВТІ ЖАҒДАЙЫ ӨЗГЕРУ АЯСЫНДАҒЫ ПУРИНДІК АЛМАСУ МЕТАБОЛИЗМІНІҢ ӨЗГЕРУ ЕРЕКШЕЛІГІ

¹Ішкі аурулар кафедрасы КеАҚ «Қарағанды медициналық университеті» (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Информатика және биостатистика кафедрасы КеАҚ «Қарағанды медициналық университеті» (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Ернур Касипович Беков** – Ішкі аурулар кафедрасы КеАҚ «Қарағанды медициналық университеті»; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: bekov@qmu.kz

Қазіргі әлемде еркін радикалдар мен антиоксиданттық қорғаныс арасындағы тепе-теңдіктің болмауымен сипатталатын тотығу стрессі әртүрлі аурулардың патофизиологиясының негізгі факторы ретінде қарастырылатыны және белсенді зерттеу объектісі болып табылатыны кеңінен танылды. Жасушалардың зақымдануы гидроксил радикалдарының қатысуымен ДНҚ, липидтер және ақуыздармен өзара әрекеттесудің ерекше өнімдерінің пайда болуына әкелетін тотығу стрессіне байланысты. Дененің антиоксидантты қорғанысы олардың синтезі мен айналымын бақылайтын гормондармен реттелетін ферментативті және ферментативті емес молекулаларды қамтиды.

Зерттеулер көрсеткендей, гипотиреоз да, гипертиреоз да тотығу стрессімен байланысты болуы мүмкін, бұл әртүрлі органдарда, сондай-ақ Қалқанша безінің өзінде патологияның дамуына ықпал етуі мүмкін. Алайда, пурин алмасуының бұзылуы мысалында биологиялық химия деңгейіндегі ықтимал өзгерістер туралы мәліметтер жеткіліксіз; осы шолу мақалада біз қалқанша безінің гормондары мен тотығу стрессінің антиоксидантты реттеуін қалыпты және қалқанша безінің қызметі бұзылған кезде қарастырамыз. Бұл гормоналды теңгерімсіздік компенсаторлық механизм болып табылады, ол алмастыру терапиясының мүмкіндігін одан әрі зерттеуді қажет етеді. Осылайша, тотығу стрессінің параметрлерін бағалау оның патофизиологиядағы рөлін түсінуге айтарлықтай үлес қоса алады.

Кілт сөздер: қалқанша безі; оксидативті стресс; пуриндер метаболизмі; антиоксиданттық қорғаныс; қалқанша безі гормондары; эндокриндік жүйе

Тотығу стрессінің салдарынан дамуымен жүретін әлеуметтік маңызды аурулар кең таралған. Бұл аурулардың патогенезінде иондаушы сәулелермен де, бактериялық инфекциялармен де туындаған тотығу стрессі шешуші рөл атқарады. Соңғы ғылыми жаңалықтар аутоиммунды тиропатиялардың дамуына тотығу стрессінің елеулі әсерін растайды. Қалқанша безінің гормондарының синтезі H_2O_2 концентрациясымен реттеледі деп саналады, оның жоғары уыттылығы антиоксиданттық жүйелердің белсенділігін қатаң бақылауды талап етеді. Қалыпты жағдайда тироциттердің апикальды мембранасындағы биохимиялық процестер жасушаның жойылуын болдырмайтын бос радикалдардың әсерін шектейді. Бірақ патологиялық жағдайларда ферменттік жүйелердің дисфункциясы пайда болады, бұл олардың цитоплазмадағы компоненттерінің қалыпты емес белсендеуіне әкеледі, функционалдық және морфологиялық өзгерістерді тудырады [13, 26].

Бұл шолу тотығу стрессіне, яғни бос радикалдар, прооксиданттар және реактивті оттегі түрлері сияқты жасушаларды зақымдауы мүмкін реактивті агенттердің жинақталуына бағытталған. Бұл процестер жасушалар-

дың зақымдалуын бастайды және липидтердің асқын тотығуы деп аталатын май қышқылдарының бос радикалды тотығуына негізделген әртүрлі патологиялық жағдайлардың дамуына ықпал етеді.

Тотығу стрессі прооксидантты өндіру мен антиоксиданттық қорғаныс арасындағы теңгерімсіздікке байланысты пайда болады. Негізгі прототықтырғыш заттардың қатарына реактивті оттегі түрлері (БОТ) және реактивті азот түрлері (РАТ) жатады. Биомаркерді зерттеу тотығу стрессі бұл жағдайдың механизмдерін және әртүрлі аурулардың патогенезін түсінуге көмектеседі. Тотығу стрессінің қазіргі маркерлеріне липидтердің асқын тотығу өнімдері (мысалы, липидтердің асқын тотығы және MDA) сияқты бос радикалдар тудыратын тотығу өнімдері, сондай-ақ изопростан (арахидон қышқылының тотығу өнімі), тиминегликоль және 8 басқа көрсеткіштер жатады.

Реактивті оттегі түрлері (БОТ), мысалы, супероксид радикалы (O_2^-), гидроксил радикалы ($OH^\cdot$), сутегі асқын тотығы (H_2O_2), синглетті оттегі (1O_2) және басқалары қалыпты және де биологиялық жүйелердегі негізгі элементтер болып табылады, патологиялық жағдай-

ларда. Оттегінің бұл формалары әртүрлі биологиялық жүйелерде, мысалы, митохондриялық тыныс алу тізбегінде, микросомалардың электронды тасымалдау тізбегінде, оксигемоглобиннің метгемоглобинге ауысуы кезінде, арахидон қышқылының алмасуы процестерінде, гипоксантин-ксантинооксидаза реакциясы арқылы катехоламиндердің биосинтезі және басқалары түзіледі [7, 12, 16]. БОТ иондаушы сәулеленудің, озонның, ультракүлгін сәулелердің және басқа физикалық факторлардың әсерінен де түзілуі мүмкін екенін атап өткен жөн. Жалпы, биологиялық молекулалардың тотығу процестері жиі БОТ генерациясымен жүреді [6, 7, 8, 14, 33].

Дене оттегінің төмен деңгейінде де реактивті оттегі түрлерін (БОТ) үздіксіз өндіруді жалғастырады. Әртүрлі БОТ индукциялық жүйелері бір-бірімен өзара әрекеттеседі, бұл жасушаның тіршілігі үшін бос радикалдық процестердің маңыздылығын көрсетеді. Алынған БОТ екі параллельді биохимиялық процестерге белсенді қатысады: ескі молекулалардың ыдырауы және жаңаларының синтезі. Жасушада БОТ ыдырауға ұшырайтын липидтер мен ақуыздарды тотықтырады, бұл тотыққан субстраттарға тән ферменттердің тиімдірек әрекетіне ықпал етеді [8, 10, 36]. Бұл БОТ жасушаның үнемі жүріп жатқан катаболикалық процестеріне интеграциялануына мүмкіндік береді.

Екінші жағынан, БОТ-да жаңа молекулалардың синтезінің үздіксіз процесіне қатысады. Мысалы, биологиялық мембраналарды құрайтын фосфолипидтердің поликанықпаған май қышқылдарының қалдықтарының бос радикалды тотығуы лейкотриендер, тромбоксандар және простагландиндер сияқты физиологиялық белсенді липидті заттардың түзілуіне ықпал етеді [4, 5, 8, 9, 11, 33]. Осылайша, катаболизмге де, синтезге де қатыса отырып, БОТ мембраналық фосфолипидтердің құрамын өзгерту және ақуыз құрамын жаңарту арқылы жасушалардың жаңа орта жағдайларына бейімделуіне көмектеседі. Реактивті оттегі түрлері басқа физиологиялық процестер мен метаболикалық реакцияларда да маңызды рөл атқарады. Олар дәнекер тінінің метаболизмін реттейді, фибробласттардың пролиферациясын ынталандырады, коллагеннің синтезі мен бұзылуына, сондай-ақ темір алмасуына қатысады. Кейбір оксигеназалар липофильді детоксикациялау үшін оттегі мен БОТ пайдаланады ксенобиотиктер. Реактивті оттегі түрлері эндогендік азот оксидін тежеу арқылы тамыр тонусының реттелуіне де әсер етеді. Оттегі метаболиттері жасушалық және гуморальдық иммунитеттің реакцияларына қатысады, осы процестердің реттеушілері мен эффекторлары ретінде әрекет етеді. Атап айтқанда, нейтрофилді гранулоциттердің және мононуклеарлы фагоциттердің оксидазалары арқылы түзілетін реактивті оттегі түрлері (БОТ) осы жасушалардың бактерицидтік, цитотоксикалық және иммунорегуляциялық әсер ету процестерінде маңызды функцияларды орындайды. БОТ иммунокомпетентті жасушалардың пролиферациясын ынталандырады. Лейкоциттердің белсендеуіне және қабыну ошағына көшуіне ықпал ететін хемотактикалық факторлардың түзілуіне супероксидті анион радикалының тікелей әсері байқалады [11, 12, 22, 30, 34]. Қазіргі заманғы зерттеулер көптеген фаго-

цитоз реакцияларының негізінде БОТ түзілу процестері жатқанын растайды. Фагоцитоз кезінде хемилюминесценция құбылысының айтарлықтай артуы жасушаларда ферментативті белсенділіктің жоғарылауына және бос радикалдық процестердің бастапқы дамуына ықпал ететін физиологиялық механизмдердің болуын көрсетеді [6, 11, 24, 25, 29]. Осылайша, оттегі радикалдары өздерінің жоғары реактивтілігі мен потенциалды уыттылығына қарамастан, төмен концентрацияда әртүрлі жасушалық метаболикалық реакцияларда реттеуші рөл атқарады. Физиологиялық жағдайларда еркін радикалды реакциялар қалыпты белсенділікпен жүреді. Жоғарыда аталған процестер бұл қосылыстардың гомеостазды сақтауда, организмнің иммундық қорғанысын қалыптастыруда, сондай-ақ тіңдер мен мүшелерді қалпына келтіру процестерінде маңыздылығын көрсетеді. БОТ өндірісінің ұлғаюы патологиялық процестердің дамуының бастапқы нүктесі болуы мүмкін, олар әрі қарай талқыланады [11, 12, 30, 34].

Жоғары концентрацияда радикалды қосылыстар барлық деңгейдегі биологиялық жүйелер үшін күшті улану болып табылады - молекулалықдан организмге дейін. Бос радикалдар деп аталатын бұл химиялық белсенді қосылыстар құрылымдық белоктар, жасуша мембранасының липидтері және нуклеин қышқылдары сияқты әртүрлі молекулалармен әрекеттесе алады, бұл олардың ыдырауына, ферменттердің инактивациялануына, гормондар мен олардың рецепторларының құрылымы мен қызметінің өзгеруіне әкеледі [6, 11, 31, 32].

Қалыпты жағдайда базальды метаболизмді реттейтін және өз гормондарын синтездейтін бос радикалдарды шығаратын органдардың бірі - дененің қалыпты жұмысын қамтамасыз ету үшін қалқанша безі қажет.

Қалқанша безі, ішкі секреция органы, төменгі мойынның алдыңғы жағында, бесінші мойын омыртқасынан бірінші кеуде аймағына дейін созылады. Оның пішіні Н-тен U-тәріздіге дейін өзгереді және жоғарғы және төменгі полюсі бар екі бүйірлік лобтардан тұрады, медианалық истанция арқылы жалғасады. Бездің жалпы массасы 25-40 грамм. Бүйірлік көрінісі көбелекке ұқсайды, дегенмен оның атауы «қалқанша безі» этимологиялық жағынан гректің «thyreos» сөзімен байланысты, «ұзын қалқан» дегенді білдіреді. Бұл атау көмейдің қалқанша шеміршектеріне топографиялық жақындағынан туындаса керек [1, 2, 3, 8, 28].

Қалқанша безінің қанмен қамтамасыз етілуі жоғары: оның тініндегі қан ағымының деңгейі бұлшықеттер деңгейінен шамамен 50 есе асып түседі. Оның жақын маңында жалпы ұйқы артериясы, ішкі мойын вена-сы, қайталанатын көмей нервi, жоғарғы көмей нервi, трахея, өңеш және қалқанша маңы бездері сияқты маңызды анатомиялық құрылымдар орналасқан. Бұл қалқанша безіне операцияларды қиындатады: осы құрылымдардың кез келгенінің зақымдануы ауыр, кейде өмірге қауіп төндіретін асқинуларды тудыруы мүмкін [1, 2, 8, 9, 10, 18, 19, 27].

Сондай-ақ ересектерде зат алмасуды реттеу үшін маңызды. Қалқанша безінің гормондарының α және β изоформалары әр түрлі тіңдерде әртүрлі экспрессияланады және сигнал беру процестерінде түрлі рөл-

дерді атқарады. Тироксинді (Т4) трийодтиронинге (Т3) айналдыруда 5'-дейодиназа 2 (D2) типі метаболизмді реттеудің басты механизмі болып табылады. D2 гипоталамуста, ақ және қоңыр май тіндерінде, сондай-ақ қаңқа бұлшықеттерінде экспрессияланады және бейімделген термогенез үшін маңызды. Қалқанша безі тиреотропин-релизинг-гормон (ТРГ) және тиреотропты гормон (ТТГ) арқылы реттеледі [8, 20]. Гипофиз бен гипоталамус қалқанша безінің қызметін бақылайды. Қалқанша безінің гормондарының деңгейі төмендегенде, гипоталамус ТРГ босататын гормонды шығарып, гипофизді ескертеді, ал қалқанша без бұл сигналдарға жауап ретінде көп гормондар бөледі. Қалқанша безінің гормональды фонының бұзылуы гормональды дисфункцияның түріне байланысты айқын тотығу стресінің дамуымен сипатталады [8, 14, 15, 23, 29].

Сутегі асқын тотығы оттегінің белсенді формаларының бірі болып табылады. Жоғарыда айтылғандай, қалқанша безінде физиологиялық жағдайдағы сутегі асқын тотығы қалыпты мөлшерде түзіледі. Олар йодидтің тотығуы үшін және тиреоидты гормоногенез циклына қосу үшін қажет, бұл процестер пероксидаза ферменті және сутегі тотығының көмегімен жүзеге асады. Қалыпты жағдайда бұл процесс антиоксиданттық жүйемен қатаң бақыланады [3, 4, 35, 36].

Тотығу стрессі әртүрлі ауытқулардың дамуы үшін маңызды фактор болып табылатын әртүрлі ДНҚ зақымдануын тудыруда маңызды рөл атқарады. Жасушадағы ең көп таралған метаболиттер кластарының бірі пуриндік және пиримидиндік негіздер болып табылады. Пурин – пиримидин мен имидазол сақинасынан тұратын ароматты гетероциклді қосылыс, суда оңай ериді. Пурин және пиримидиндік негіздер әртүрлі биохимиялық процестерге қатысатын нуклеозидтер мен нуклеотидтердің құрылымдық компоненттері болып табылады. Олардың РНҚ мен ДНҚ биосинтезіндегі рөлі ерекше белгілі. Рибонуклеотидтер организмде маңызды қызметтер атқарады: олар энергия көзі, реттеуші молекулалар, коферменттердің құрамдас бөлігі, метил топтарының тасымалдаушысы қызметін атқарады және көмірсулар алмасуы мен липидтердің синтезіне қатысады. Пуриндер мен пиримидиндердің метаболизмі үш негізгі жолды қамтиды: нуклеозидтер мен нуклеотидтердің синтезі, катаболизмі және өзара конверсиясы. Бұл процестерге қатысатын ферменттердің генетикалық ақаулары әртүрлі аурулардың дамуына әкелуі мүмкін.

Пурин метаболизмі әртүрлі ферменттерді қамтитын күрделі жүйе. Аденозинмонофосфаты (АМФ) АМФ деаминаза немесе нуклеотидаза арқылы аралық өнім ретінде аденозинді қалыптастыру арқылы инозинмонофосфатқа (ИМФ) айналады, содан кейін пуринді нуклеозидфосфорилаза (PNP) аденинді шығарады. Гуанинмонофосфаты (GMP) өз кезегінде нуклеотидаза арқылы гуанозинге айналады, содан кейін ПНП гуанинді құрайды [4, 7]. Гипоксантин ХОР (соның ішінде ХДН және ХО) арқылы ксантинге дейін тотығады, ал гуанин гуаниндеаминаза арқылы ксантинге айналады. Соңында, ХОР реактивті оттегі түрлерінің (БОТ) қатар түзілуімен ксантиннің несеп қышқылына дейін тотығуын катализдейді.

Негізгі пуриндік негіздер - аденин және гуанин, ал пиримидиндік негіздер - цитозин, тимин және урацил. Бұл азотты негіздер ДНҚ мен РНҚ құрылымының негізін, сонымен қатар көптеген маңызды коферменттерді және циклдік нуклеотидтерді құрайды. Пуриндік және пиримидиндік негіздердің, нуклеозидтердің, нуклеотидтердің және олардың туындыларының концентрациясындағы тепе-теңдікті сақтау барлық организмдердің, соның ішінде жасушалардың, тіндердің және мүшелердің әртүрлі типтерінің табысты дамуы мен жұмыс істеуі үшін өте маңызды.

ДНҚ молекулалары тікелей, негізінен гидроксил радикалдарының әсерінен, сондай-ақ белгілі бір дәрежеде оттегі асқын тотығы аниондарының қатысуымен зақымдалуы мүмкін. Гидроксил радикалы пурин және пиримидин негіздерімен, сондай-ақ қант қалдықтарымен (дезоксирибоза және рибоза) тікелей әрекеттесуге қабілетті. Кез келген асқын тотығу процесінде түзілетін бұл белсенді радикалдар ДНҚ молекулаларына да зиянын тигізеді.

Реактивті оттегі түрлерінің генерациялау көздеріне жақындығына және гистондармен қамтамасыз етілген қорғаныстың жоқтығына байланысты ядролық ДНҚ-ға қарағанда реактивті оттегі түрлерінің тотығу әсеріне көбірек ұшырайтыны тәжірибе жүзінде дәлелденген. Тыныс алу тізбегінде түзілген сутегі асқын тотығының (H₂O₂) Fe²⁺ және Cu²⁺ иондарымен (митохондриялық мембраналарда локализацияланған) әрекеттесуі кезінде гидроксил радикалы түзіледі, бұл mtDNA зақымдалуына әкеледі, моноаминоксидаза реакциясы кезінде түзілетін сутегі асқын тотығы (H₂O₂) әсерінен ядродан тыс нуклеин қышқылдары зақымдалуы мүмкін. Митохондриялық ДНҚ-ның (mtDNA) зақымдануы тыныс алу тізбегі компоненттерінің синтезіндегі қателерге әкеледі, бұл оның қалыпты жұмысын бұзады және супероксид аниондарының бөлінуін арттырады. Тотығу стрессінен туындаған жасушаішілік Ca²⁺ иондарының концентрациясының жоғарылауы нәтижесінде эндонуклеазалар белсендірілген кезде де ДНҚ зақымдалуы мүмкін [13, 17, 22, 26, 32].

Реактивті оттегі түрлерінің (БОТ) ДНҚ молекуласына әсері хромосомалық аберрация процестерін индукциялайды, бұл хромосомалардың құрылымының бұзылуына әкеледі. Тотығу митохондриялардағы энергияны генерациялау процесінің ажырамас бөлігі, сонымен қатар қабыну реакциясының және жалпы жасушалық қорғаныс жүйесінің маңызды құрамдас бөлігі болып табылады. Жедел қабыну реакциясы процесінде әртүрлі қабыну медиаторларын шығару және белгілі бір БОТ (соның ішінде гидроксил радикалы мен супероксид ионын) белсендіру арқылы ДНҚ-ның елеулі зақымдануын тудыруға қабілетті лейкоциттер шешуші рөл атқарады. Гидроксил радикалы ДНҚ молекулаларымен әрекеттесе отырып, гетероциклді негіздердің, қант қалдықтарының зақымдалуын және ДНҚ құрылымының модификациясын тудырады [13, 20, 21, 26, 32, 33, 34].

Осылай шала келе отырып, тотығу стрессін және оның аутоиммунды тиреоидиттің дамуына әсерін терең зерттеу оны бағалаудың жаңа әдістерін жасауға және осы ауруды емдеудің терапевтік нұсқаларын кеңейту-

ге ықпал ететінін атап өтуге болады. Қалқанша безінің гормондары антиоксиданттық жүйелерді реттеуде шешуші рөл атқарады, ал тотығу стрессі гипер- және гипотиреозда да болады. Қалқанша безінің гипотиреозының аясында тиімсіз қалқанша безінің терапиясын (ҚТБТ) емдеу мәселесі маңызды мәселе болып табылады. Әдебиеттердегі қарама-қайшы деректерге қарамастан, біздің зерттеулеріміз NTIS-ті жоғарыда аталған жағдайларға бейімделу реакциясы ретінде ғана емес, тін деңгейіндегі шынайы гипотиреоз ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Атап айтқанда, CoQ10 деңгейлері қалқанша безінің гормонының әсер етуінің сенімді көрсеткіші болып көрінеді; бұдан басқа, гипотиреоз күйін көрсете алатын NTIS физиопатологиясы үшін маңызды механизм ретінде тотығу стрессін қарастыру керек. Орынбасушы терапияның орындылығы күрделі болып қала береді және гормонды таңдау (T4 немесе T3), енгізу жолы (ішу арқылы немесе көктамыр ішіне) және әртүрлі әсер етуші факторлары бар әртүрлі клиникалық үлгілерде клиникалық соңғы нүктелерді анықтау сияқты әртүрлі аспектілерді стандарттауды талап етеді.

Төмен T3 деңгейлерінің негізінде жатқан молекулалық механизмдерді жақсырақ түсіну арқылы емдеудің оңтайлы кестесімен қатар, алмастырушы терапиядан қай пациенттер көбірек пайда көретінін анықтауға.

Ауторлардың үлесі:

Е. К. Беков, В. Б. Молотов-Лучанский, Р. Е. Бакирова – зерттеу жұмысының концепциясымен дизайны.

Е. К. Беков, Н. К. Омарбекова – мәліметтерді жинастыру және өңдеу.

Е. К. Беков – мәтінді жазу.

В. Б. Молотов-Лучанский, Р. Е. Бакирова – редакциялау.

Мүдделер қақтығысы:

Мүдделер қақтығысы анықталмады.

ӘДЕБИЕТ

1. Касаткина Э.П. Актуальные проблемы тиреоидологии: профилактика йоддефицитных заболеваний. *Проблемы эндокринологии*. 2006; 52 (6): 30-33.
2. Сергеев О.В., Сперанская О.А. *Вещества, нарушающие работу эндокринной системы: состояние проблемы и возможные направления работы*. Самара: ООО «Издательство Ас Гард»; 2014: 35.
3. Хамидулина Х.Х., Дорофеева Е.В. Эндокринные разрушители (endocrine disruptors). современное состояние проблемы. *Токсикологический вестник*. 2013; 219 (2): 51-54.
4. Asayama K., Dobashi K., Hayashibe H. Lipid peroxidation and free radical scavengers in thyroid dysfunction in the rat: a possible mechanism of injury to heart and skeletal muscle in hypothyroidism. *Endocrinology*. 1987; 121: 2112-2118.
5. Asayama K., Kato K. Oxidative muscular injury and its relevance to hyperthyroidism. *Free Radical Biology & Medicine*. 1990; 8: 293-303.
6. Baskol G. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after

treatment. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2007; 115 (8): 522-526.

7. Bianchi G., Solaroli E., Zaccheroni V. Oxidative stress and antioxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. *Hormone and Metabolic Research*. 1990; 31: 620-624.

8. Brent G.A., Davies T.F. *Williams Textbook of Endocrinology. Hypothyroidism and thyroiditis*. Philadelphia; 2012: 406-439.

9. Cheng S.Y., Leonard J.L., Davis P.J. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocrine Reviews*. 2010; 31: 139-170.

10. Citterio C.E., Targovnik H.M., Arvan P. The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2019; 15 (6): 323-338.

11. Dalle-Donne I., Scaloni A., Butterfield D.A. *Redox Proteomics: From Protein Modifications to Cellular Dysfunction and Diseases*. New-York; 2006: 234.

12. Garner B., Witting P.K., Waldeck A.R. Oxidation of high density lipoproteins. I. Formation of methionine sulfide in apolipoproteins AI and AII is an early event that accompanies lipid peroxidation and can be enhanced by alpha-tocopherol. *J. Biol. Chem*. 1998; 273: 6080-6087.

13. Gérard A.-C., Many M.-C., Daumerie Ch. Peroxiredoxin 5 expression in the human thyroid gland. *Thyroid*. 2005; 15 (3): 205-209.

14. Ghorbel H., Fetoui H., Mahjoubi A. Thiocyanate effects on thyroid function of weaned mice. *C. R. Biol*. 2008; 331 (4): 262-271.

15. Gregory A. Brent. Mechanisms of thyroid hormone action. *J. Clin. Invest*. 2012; 122 (9): 3035-3043.

16. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. New York; 2015: 242.

17. Hoermann R., Midgley J.E.M., Larisch R. Recent Advances in Thyroid Hormone Regulation: Toward a New Paradigm for Optimal Diagnosis and Treatment. *Front. Endocrinol*. 2017; 8: 364.

18. Hollenberg A.N. The role of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) neuron as a metabolic sensor. *Thyroid*. 2008; 18 (2): 131-139.

19. Joanta A.E., Filip A., Clichici S. Iodide excess exerts oxidative stress in some target tissues of the thyroid hormones. *Acta Physiol. Hung*. 2006; 93(4): 347-359.

20. Laurberg P., Pedersen I.B., Carlé A. *The relationship between thiocyanate and iodine. Comprehensive handbook of iodine: nutritional, biochemical, pathological, and therapeutic aspects*. San Diego: Academic Press; 2009: 275-281.

21. Li H.S., Carayanniotis G. Induction of goitrous hypothyroidism by dietary iodide in SJL mice. *Endocrinology*. 2007; 148 (6): 2747-2752.

22. Lopez-Torres M., Romero M., Barja, G. Effect of thyroid hormones on mitochondrial oxygen free radical production and DNA oxidative damage in the rat heart. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2000; 168 (1-2): 127-134.

23. Maenhaut C., Maenhaut C., Christophe D., Gilbert V. *Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000: 102.

24. Maier J. Iodine deficiency activates antioxidant genes and causes DNA damage in the thyroid gland of rats and mice. *Biochim. Biophys. Acta*. 2007; 1773 (6): 990-999.
25. Raftery M.J. Determination of oxidative protein modifications using mass spectrometry. *Redox report: communications in free radical research*. 2014; 19 (4): 213-218.
26. Rashmi M. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiological Reviews*. 2014; 94 (2): 355-382.
27. Rodrigo A., Fernando C., David C. Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2018; 7 (4): 160-188.
28. Salvatore B., Giovanni T., Antonio I., Roberto V. *Thyroid Gland: Anatomy and Physiology*. NY; 2018: 418.
29. Silva J.E. Physiological importance and control of non-shivering facultative thermogenesis. *Front Biosci*. 2011; 3: 352-371.
30. Stadtman E.R., Levine R.L. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*. 2003; 25 (3-4): 207-218.
31. Stefano B., Giorgia C., Lynne T. Oxidation of proteins: Basic principles and perspectives for blood proteomics. *Proteomics. Clinical applications*. 2008; 2 (2): 142-157.
32. Swaroop A., Ramasarma T. Heat exposure and hypothyroid conditions decrease hydrogen peroxide generation in liver mitochondria. *Biochemical Journal*. 1985; 226 (2): 403-408.
33. Venditti P., Puca A., Di Meo S. Effects of thyroid state on H₂O₂ production by rat heart mitochondria: sites of production with Complex I- and Complex II-linked substrates. *Hormone and Metabolic Research*. 2003; 35 (1): 55-61.
34. Villanueva C., Sánchez A., Pacheco-Rosado J. Role of Thyroid Hormones as Inductors of Oxidative Stress and Neurodegeneration. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013; 13: 1-15.
35. Yaglova N.V. Disorders in the secretory cycle of follicular thyrocytes and their correction with thyrotropic hormone in experimental non thyroidal illness syndrome. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2011; 152: 253-257.
36. Zimmermann M.B. Iodine deficiency. *Endocrine Reviews*. 2009; 30: 376-408.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Kasatkina Je.P. Aktual'nye problemy tireoidologii: profilaktika joddefitsitnyh zabolevanij. *Problemy jendokrinologii*. 2006; 52 (6): 30-33.
2. Sergeev O.V., Speranskaja O.A. Veshhestva, narushajushhie rabotu jendokrinnoj sistemy: sostojanie problemy i vozmozhnye napravlenija raboty. Samara: OOO «Izdatel'stvo As Gard»; 2014: 35.
3. Hamidulina H.H., Dorofeeva E.V. Jendokrinnye razrushiteli (endocrine disruptors). sovremennoe sostojanie problemy. *Toksikologicheskij vestnik*. 2013; 219 (2): 51-54.
4. Asayama K., Dobashi K., Hayashibe H. Lipid peroxidation and free radical scavengers in thyroid dysfunction

- in the rat: a possible mechanism of injury to heart and skeletal muscle in hypothyroidism. *Endocrinology*. 1987; 121: 2112-2118.
5. Asayama K., Kato K. Oxidative muscular injury and its relevance to hyperthyroidism. *Free Radical Biology & Medicine*. 1990; 8: 293-303.
6. Baskol G. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2007; 115 (8): 522-526.
7. Bianchi G., Solaroli E., Zaccheroni V. Oxidative stress and antioxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. *Hormone and Metabolic Research*. 1990; 31: 620-624.
8. Brent G.A., Davies T.F. *Williams Textbook of Endocrinology. Hypothyroidism and thyroiditis*. Philadelphia; 2012: 406-439.
9. Cheng S.Y., Leonard J.L., Davis P.J. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocrine Reviews*. 2010; 31: 139-170.
10. Citterio C.E., Targovnik H.M., Arvan P. The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2019; 15 (6): 323-338.
11. Dalle-Donne I., Scaloni A., Butterfield D.A. *Redox Proteomics: From Protein Modifications to Cellular Dysfunction and Diseases*. New-York; 2006: 234.
12. Garner B., Witting P.K., Waldeck A.R. Oxidation of high density lipoproteins. I. Formation of methionine sulfoxide in apolipoproteins AI and AII is an early event that accompanies lipid peroxidation and can be enhanced by alpha-tocopherol. *J. Biol. Chem*. 1998; 273: 6080-6087.
13. Gérard A.-C., Many M.-C., Daumerie Ch. Peroxiredoxin 5 expression in the human thyroid gland. *Thyroid*. 2005; 15 (3): 205-209.
14. Ghorbel H., Fetoui H., Mahjoubi A. Thiocyanate effects on thyroid function of weaned mice. *C. R. Biol*. 2008; 331 (4): 262-271.
15. Gregory A. Brent. Mechanisms of thyroid hormone action. *J. Clin. Invest*. 2012; 122 (9): 3035-3043.
16. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. New York; 2015: 242.
17. Hoermann R., Midgley J.E.M., Larisch R. Recent Advances in Thyroid Hormone Regulation: Toward a New Paradigm for Optimal Diagnosis and Treatment. *Front. Endocrinol*. 2017; 8: 364.
18. Hollenberg A.N. The role of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) neuron as a metabolic sensor. *Thyroid*. 2008; 18 (2): 131-139.
19. Joanta A.E., Filip A., Clichici S. Iodide excess exerts oxidative stress in some target tissues of the thyroid hormones. *Acta Physiol. Hung*. 2006; 93(4): 347-359.
20. Laurberg P., Pedersen I.B., Carlé A. *The relationship between thiocyanate and iodine. Comprehensive handbook of iodine: nutritional, biochemical, pathological, and therapeutic aspects*. San Diego: Academic Press; 2009: 275-281.
21. Li H.S., Carayanniotis G. Induction of goitrous hypothyroidism by dietary iodine in SJL mice. *Endocrinology*. 2007; 148 (6): 2747-2752.

22. Lopez-Torres M., Romero M., Barja, G. Effect of thyroid hormones on mitochondrial oxygen free radical production and DNA oxidative damage in the rat heart. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2000; 168 (1-2): 127-134.
23. Maenhaut C., Maenhaut C., Christophe D., Gilbert V. *Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000: 102.
24. Maier J. Iodine deficiency activates antioxidant genes and causes DNA damage in the thyroid gland of rats and mice. *Biochim. Biophys. Acta*. 2007; 1773 (6): 990-999.
25. Raftery M.J. Determination of oxidative protein modifications using mass spectrometry. *Redox report: communications in free radical research*. 2014; 19 (4): 213-218.
26. Rashmi M. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiological Reviews*. 2014; 94 (2): 355-382.
27. Rodrigo A., Fernando C., David C. Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2018; 7 (4): 160-188.
28. Salvatore B., Giovanni T., Antonio I., Roberto V. *Thyroid Gland: Anatomy and Physiology*. NY; 2018: 418.
29. Silva J.E. Physiological importance and control of non-shivering facultative thermogenesis. *Front Biosci*. 2011; 3: 352-371.
30. Stadtman E.R., Levine R.L. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*. 2003; 25 (3-4): 207-218.
31. Stefano B., Giorgia C., Lynne T. Oxidation of proteins: Basic principles and perspectives for blood proteomics. *Proteomics. Clinical applications*. 2008; 2 (2): 142-157.
32. Swaroop A., Ramasarma T. Heat exposure and hypothyroid conditions decrease hydrogen peroxide generation in liver mitochondria. *Biochemical Journal*. 1985; 226 (2): 403-408.
33. Venditti P., Puca A., Di Meo S. Effects of thyroid state on H₂O₂ production by rat heart mitochondria: sites of production with Complex I- and Complex II-linked substrates. *Hormone and Metabolic Research*. 2003; 35 (1): 55-61.
34. Villanueva C., Sánchez A., Pacheco-Rosado J. Role of Thyroid Hormones as Inductors of Oxidative Stress and Neurodegeneration. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013; 13: 1-15.
35. Yaglova N.V. Disorders in the secretory cycle of follicular thyrocytes and their correction with thyrotropic hormone in experimental non thyroidal illness syndrome. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2011; 152: 253-257.
36. Zimmermann M.B. Iodine deficiency. *Endocrine Reviews*. 2009; 30: 376-408.

31.03.2024 келіп түсті

12.05.2024, 27.08.2024 пысықтауға жіберілді

29.09.2024 қабылданды

30.09.2025 online жариялады

Ye. K. Bekov^{1*}, V. B. Molotov-Luchanskiy¹, R. Ye. Bakirova¹, N. K. Omarbekova²

FEATURES OF PURINE METABOLISM DUE TO OXIDATIVE STRESS CAUSED BY THYROID DYSFUNCTION

¹Department of Internal Diseases, Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Department of Informatics and biostatistics, Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Yernur Kasipovich Bekov** – Department of Internal Diseases, Karaganda Medical University NC JSC; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: bekov@qmu.kz

In the modern world, it is widely recognized that oxidative stress, characterized by an imbalance between free radicals and antioxidant protection, is considered as a key factor in the pathophysiology of various diseases and is the object of active study. Cell damage occurs due to oxidative stress, which leads to the formation of specific products of interaction with DNA, lipids and proteins with the participation of hydroxyl radicals. The antioxidant defense of the body includes both enzymatic and non-enzymatic molecules regulated by hormones that control their synthesis and turnover.

Studies show that both hypothyroidism and hyperthyroidism can be associated with oxidative stress, which can contribute to the development of pathology in various organs, as well as in the thyroid gland itself. However, there is insufficient data on potential changes at the level of biological chemistry, for example, a violation of purine metabolism; in this review, we consider the regulation of antioxidants by thyroid hormones and oxidative stress in normal and impaired thyroid function. This hormonal imbalance is a compensatory mechanism that requires further study of the possibility of substitution therapy. Thus, the assessment of the parameters of oxidative stress can make a significant contribution to understanding its role in pathophysiology.

Key words: thyroid gland; oxidative stress; purine metabolism; antioxidant protection; thyroid hormones; endocrine system

Е. К. Беков^{1*}, В. Б. Молотов-Лучанский¹, Р. Е. Бакирова¹, Н. К. Омарбекова²

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ПУРИНОВ НА ФОНЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, ОБУСЛОВЛЕННОГО ДИСФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Кафедра внутренних болезней НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Кафедра информатики и биостатистики НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Ернур Касипович Беков** – кафедра внутренних болезней НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя 40; e-mail: bekov@qmu.kz)

В современном мире широко признано, что окислительный стресс, характеризующийся неравновесием между свободными радикалами и антиоксидантной защитой, рассматривается как ключевой фактор в патофизиологии различных заболеваний и является объектом активного изучения. Повреждение клеток происходит вследствие окислительного стресса, который приводит к образованию специфических продуктов взаимодействия с ДНК, липидами и белками при участии гидроксильных радикалов. Антиоксидантная защита организма включает как ферментативные, так и неферментативные молекулы, регулируемые гормонами, которые контролируют их синтез и оборот.

Как показывают исследования, как гипотиреоз, так и гипертиреоз могут быть связаны с окислительным стрессом, который может способствовать развитию патологии в различных органах, а также в самой щитовидной железе. Однако существует недостаточно данных о потенциальных изменениях на уровне биологической химии, на примере нарушении пуринового обмена; в настоящем обзоре мы рассматриваем регуляцию антиоксидантов тиреоидными гормонами и окислительного стресса в норме и при нарушении функции щитовидной железы. Этот гормональный дисбаланс является компенсаторным механизмом, который требует дальнейшего изучения возможности заместительной терапии. Таким образом, оценка параметров окислительного стресса может внести значительный вклад в понимание его роли в патофизиологии.

Ключевые слова: щитовидная железа; оксидативный стресс; метаболизм пуринов; антиоксидантная защита; гормоны щитовидной железы; эндокринная система