

# ДИФFUЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Эгамбердиев А.А.<sup>1</sup>, Жуманов У.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Эгамбердиев Абдукаххор Абдукодирович – ассистент;

<sup>2</sup>Жуманов Умид Ахтам угли – студент магистратуры,  
кафедра хирургических болезней № 1,

Самаркандский государственный медицинский институт,  
г. Самарканд, Республика Узбекистан

Диффузный токсический зоб - заболевание, вызываемое чрезмерным синтезом тиреоидных гормонов и диффузно увеличенной ЩЖ. К основным клиническим проявлениям можно отнести увеличенный размер щитовидной железы, резкое похудение, экзофтальм, потливость, повышенную возбудимость и раздражительность [4, 9].

ДТЗ - аутоиммунное заболевание, характеризующееся наследственной предрасположенностью, встречается у женщин на много чаще, чем у мужчин. ДТЗ по мнению одних ученых наследуется аутосомно-рецессивным типом наследования, а по мнению других - аутосомно-доминантным путем. Скорее всего, наблюдается многофакторный тип наследования [16, 20].

Благодаря изучению заболеваний щитовидной железы впервые были обнаружены аутоиммунные механизмы развития заболеваний.

Антигенами в ЩЖ выступают белки и ферменты тироцита: тиреоглобулин (белок, состоящий из 5496 аминокислот, имеет молекулярную массу 660 кДа и является базовым компонентом коллоида фолликула), тиропероксидаза (молекулярная масса 102 кДа, состоит из 926 аминокислот, напрямую связана с мембранами апикальной части тироцита), рецептор к тиреотропному гормону (молекулярная масса 100 кДа, молекула включает 744 аминокислотных остатка).

При ДТЗ в 20-30% случаев обнаруживаются антитела к тиреоглобулину, в 85 % случаев антитела к тиреопероксидазе (что указывает на аутоиммунный характер), в 50 % случаев обнаруживаются антитела ко второму коллоидному антигену. Тиреоидстимулирующие антитела - это антитела, которые связывают и многократно стимулируют рецепторы к ТТГ или другим белковым структурам, на поверхности фолликулярных клеток. При связывании антител с рецепторами происходит стимулирование синтеза и выход тиреоидных гормонов в кровяное русло, аналогичный механизм можно наблюдать при взаимодействии с ТТГ. Однако не во всех случаях тиреоидстимулирующие антитела усиливают продукцию гормонов ЩЖ, т.к. один из классов этих антител конкурентно связывается с рецептором к ТТГ, угнетает секрецию тиреоидных гормонов, что наблюдается в случае гипотериоза.

Присутствие тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов в сыворотке крови больных не полностью объясняет патогенез ДТЗ. Можно предположить, что помимо гуморального иммунитета в механизме развития заболевания важное место занимают изменения и повреждения клеточно-опосредованного иммунитета [7, 16].

При гипертиреоидных состояниях наблюдается стимуляция окислительных процессов внутри клетки и усиление катаболизма. Больной ДТЗ резко теряет в весе, так как происходит увеличение расхода энергии, снижается концентрация жира и гликогена в печени. Развивается резкая мышечная слабость, вызванная усилением катаболизма белков [19].

Повышение окислительных процессов на периферии (окисление жиров, углеводов и в последнюю очередь белков), с одной стороны, требует постоянного достаточного количества кислорода, а с другой - образуется избыточное количество тепловой энергии (вследствие разобщения окисления и фосфорилирования), которая вызывает гипертермию, иногда до 40 С. Для удовлетворения высокой необходимости периферических отделов организма в кислороде и распределения избыточной тепловой энергии, в организме начинают развиваться компенсаторные реакции: повышается систолический объем крови и систолическая артериальная гипертензия, появляется тахипноэ и тахикардия. Помимо всего прочего, тиреоидные гормоны могут оказывать токсическое действие на сердечную мышцу [19, 20, 21].

Чрезмерная активация процессов ПОЛ при сниженной мощности систем антиоксидантной защиты лежит в основе развития многих патологических процессов в организме [13, 22], в полной мере это можно отнести и к патологиям ЩЖ.

Продукты ПОЛ всегда присутствуют в клетке, но накопление продуктов ПОЛ, опасных для организма происходит лишь в случае снижения мощности антиоксидантной защиты. Основную нагрузку по защите биомембран от продуктов перекисаации и поддержанию стационарного уровня восстановленных SH-групп белков, ферментов, гормонов и рецепторов несет регуляторная система глутатиона. Полагают, что уровень восстановленных тиолов в биологических объектах в существенной мере определяет радиочувствительность тканей. Связывая гидроперекиси, тиолы тормозят ПОЛ, стимулированное облучением, и снижают возросший в результате облучения уровень малонового диальдегида. Выявленное уменьшение содержания TSH и падение активности ГПО свидетельствует о

снижении способности мембран эритроцитов крови с патологией ЦЖ противостоять пероксидной деструкции. Сведения по поводу нарушения АОС при заболеваниях щитовидной железы (ЗЩЖ), противоречивы и неоднозначны, но многие исследователи сходятся в том, что при прогрессирующем течении ЗЩЖ компенсаторные возможности АОС истощаются, о чем свидетельствует снижение активности ферментативного звена и снижение содержания низкомолекулярных компонентов АОС [23].

Свободнорадикальное окисление (СРО) на сегодняшний день является одним из основных патогенетических механизмов многих патологических состояний и заболеваний, но не менее важными являются и физиологические эффекты самих свободных радикалов [10, 24].

Вся жизнь человека непосредственно связана с кислородом. Он является той незаменимой частью, без которой наше существование невозможно. Молекулярный кислород участвует почти во всех процессах организма как в свободном состоянии, так и в составе сложных молекул: липидах, белках, углевода. В основном состоянии молекула кислорода спонтанно не реагирует с другими молекулами, однако многие процессы с участием кислорода сопровождаются образованием высокореакционных форм кислорода - АФК [6, 17, 23].

Активные формы кислорода (АФК, реактивные формы кислорода) - свободные радикалы, ионы кислорода, и перекиси как органического, так и неорганического происхождения, которые имеют на внешней оболочке неспаренный электрон [5, 11].

АФК выполняют важную регуляторную роль в организме, так, в зависимости от силы воздействующего на клетку патогенна они могут выполнять роль индуктора апоптоза или адаптации. АФК могут действовать напрямую на органеллу и компоненты клеток, нарушая их работу, а также быть причиной свободнорадикального окисления главных компонентов клеток - нуклеиновых кислот, белков, липидов, что лежит в основе патогенеза многих заболеваний [21].

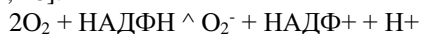
К активным формам кислорода относят: супероксид-анион радикал, пероксид водорода, гидроксильный радикал, синглетный кислород, оксид азота, гипохлориды и многие другие соединения. Супероксид-анион радикал и оксид азота относят к первичным АФК, и они помимо деструктивного действия обладают регуляторным и антимикробным действием. Оксид азота участвует в регуляции тонуса сосудов, является нейромедиатором и обладает антиагрегатными и антиадгезионными свойствами. При взаимодействии первичных АФК с ионами переменной валентности образуются вторичные АФК (гидроксильный радикал, радикалы липидов, пероксинитрит). Вторичные АФК способны повреждать липиды мембран клеток, белки и ДНК, а также являются причиной развития патологических состояний, атеросклероза и канцерогенеза [7, 24]. Вследствие взаимодействия вторичных радикалов с молекулами антиоксидантов образуются третичные АФК, они обладают различными функциями, от регуляторных до канцерогенных [8, 15].

Основным поставщиком активных форм кислорода в клетках является митохондриальная цепь переноса электронов, по-другому называемая дыхательной цепью. Около 97% всего  $O_2$ , поступающего в клетки, тратится на получение АТФ и тепла в ходе реакций окисления субстратов, а на образование АФК отводится только 3% потребляемого кислорода [9, 25]. Однако при чрезмерном потреблении кислорода клетками или сбоях в работе дыхательной цепи образование активных форм кислорода увеличивается. Утечка электронов в электрон-транспортной цепи митохондрий наблюдается с I по III митохондриальный ферментный комплекс (МФК), за счет этого часть  $O_2$  переходит в активную форму и участвует в свободнорадикальном окислении макромолекул.

Главным местом высвобождения электронов из электрон - транспортной цепи митохондрий и образования супероксиданион радикала является убихинол-цитохром С оксидоредуктаза, где генерация АФК происходит за счет одноэлектронного восстановления молекулярного кислорода от убисемихинона. В НАДН-убихинон-редуктазе источником супероксиданион радикала является семихиноновая форма флавина. При снижении активности дыхательной цепи и изменении степени восстановленности её компонентов, снижается количество утечек электронов [20].

Пероксисомы участвуют в метаболизме пероксида водорода и имеют в своем составе большое количество ферментов, необходимых для данных процессов. Благодаря активному метаболизму пероксида водорода, пероксисомы являются одним из главных генераторов АФК в клетке.

Супероксид анион радикал может продуцироваться цитохром - зависимыми оксигеназами в гладком ЭПР. В ходе иммунного и воспалительного ответа в НАД(Ф)Н-оксидазной системе плазмалеммы макрофагов и эндотелиоцитов продуцируется супероксид анион. В фагоциты поступает большое количество  $O_2$  и происходит «дыхательный взрыв», в результате которого за счет окисления цитозольного НАД(Ф)Н на внешней стороне мембраны фагоцита образуется супероксиданион радикал [25, 28].



АФК образуются и в результате окисления ряда низкомолекулярных веществ, например катехоламинов, при переходе оксигемоглобина в неактивный метгемоглобин, при метаболизме арахидоновой кислоты.

АФК могут напрямую повреждать молекулы ДНК, так, например гидроксид-радикал может взаимодействовать с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями, дезоксирибозой и рибозой. При взаимодействии супероксид-анион радикала с гуанином, образуются различные окси-производные. Образовавшиеся при перекисном окислении липидов радикалы способны напрямую повреждать молекулы ДНК. Недавно было установлено, что ядерная ДНК в меньшей степени подвергается окислительному действию АФК, благодаря наличию белков - гистонов. Митохондриальная ДНК (мтДНК) имеет близость к источникам генерации АФК и не связана с гистонами, что в свою очередь ведет к высокой степени окисления её АФК. В ходе дыхательной цепи образуется пероксид водорода, который может взаимодействовать с ионами железа и меди, которые входят в состав окислительно-восстановительных комплексов электрон-транспортной цепи внутренней митохондриальной мембраны. В результате данного взаимодействия образуется гидроксид-радикал, который способен повреждать мтДНК. После повреждения мтДНК накапливаются ошибки в синтезе компонентов дыхательной цепи, следствием этого является усиление утечки супероксиданион радикалов и нарушение функционирования дыхательной цепи. При повреждении ядерной ДНК активными формами кислорода происходит индукция процесса хромосомных аббераций, что ведет к изменениям структуры хромосом [10, 16].

При развитии окислительного стресса, свободные радикалы, помимо ДНК, способны повреждать белки, изменяя как первичную, вторичную, так и третичную структуру. Это ведет к агрегации и фрагментации белковых молекул, нарушая их функциональное состояние и активность. Так, в ходе свободнорадикальной атаки АТФазы, дегидрогеназы и другие ферменты, содержащие SH -группы окисляются и не способны выполнять свои функции. Если в составе белка содержится металл с переменной валентностью, то при присутствии перекиси водорода могут образовываться гидроксид - радикалы, которые окисляют в активном центре белка аминокислоты. Под влиянием АФК трансформируются карбоксильные группы белков, при этом образуются карбонильные группы, которые при взаимодействии с аминокислотами образуют Шиффовы основания. В результате таких взаимодействий между белковыми молекулами образуются поперечные сшивки [26, 28].

АФК играют не малую роль в сигнальных путях клеток, они способны влиять на различные транскрипционные белки и принимать участие в передаче сигналов от факторов роста. Так, например, есть данные, что АФК участвуют в качестве сигнальных молекул при активации транскрипционных ядерных факторов AP-1 (активирующий протеин-1) и NF-κB (nuclear factor κB - ядерный фактор каппа-би) и индукции экспрессии генов при иммунном ответе. Помимо того, что АФК могут выступать в качестве ингибиторов цитотоксического действия лекарственных препаратов на раковые клетки, они способны индуцировать апоптоз клетки [27, 29]. В литературе есть данные, что АФК могут в низких концентрациях способствовать делению клеток некоторых тканей, выступая в роли митотических стимуляторов.

АФК оказывают цитотоксическое действие на мембраны клеток, участвуя в перекисном окислении липидов. Мишенью активных форм кислорода служат полиненасыщенные жирные кислоты, входящие фосфолипиды клеточных мембран. ПОЛ протекает в билипидном слое мембран клеток и состоит из нескольких этапов:

1. Инициация окисления цепей.
2. Развитие цепных реакций
3. Разрушение структуры липидов
4. Обрыв цепи.

В результате ПОЛ изменяется проницаемость и текучесть мембраны, молекулы фосфолипидов способны переходить из одного монослоя мембраны в другой, изменяется активность и функциональное состояние мембранных рецепторов, энзимов, белков и ионных каналов. Конечные продукты ПОЛ - альдегиды, кетоны и предельные углеводороды [22]. Практически все продукты ПОЛ могут вызывать негативное воздействие на клетки. Так, ненасыщенные альдегиды являются мутагенами и обладают выраженной цитотоксичностью: ингибируют активность гликолиза и окислительного фосфорилирования, подавляют синтез белка и нуклеиновых кислот, окисляют SH -группы, ингибируют различные цитозольные и мембраносвязанные ферменты. Повреждение свободными радикалами липидных, белковых структур и молекул ДНК делает возможным развитие многих патологических состояний.

### Список литературы

1. *Ахмедов Р.М., Мирходжаев И.А., Хамраев У.П.* Заболевание щитовидной железы: новые аспекты болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Учебное пособие. Бухара, 2020. Издательство "Дурдона". 304 с.
2. *Бойкулов М.Ч., Тен С.А., Тешаев Ш.Ж.* Морфометрические параметры аорты у лиц мужского пола в возрастном аспекте // Академический журнал Западной Сибири, 2011. № 6. С. 9-10.

3. Даминов Ф.А., Курбаниязов З.Б., Давлатов С.С., Хайитов Л.М., Казаков М. Результаты хирургического лечения больных узловым зобом // Вестник Ташкентской медицинской академии. № 1, 2015. С. 30-32.
4. Даминов Ф.А., Сайдуллаев З.Я., Махмудов Т.Б., Азимов Р.Р., Давлатов С.С. Хирургическая тактика лечения диффузно-токсического зоба // «Академический журнал Западной Сибири», 2013. № 1. Том 9. С. 21.
5. Давлатов С.С., Рахматова Л., Марданов Ж.Н., Очилова Н. Применение малоинвазивных хирургических вмешательств при сочетанной патологии органов малого таза, щитовидной железы и желчекаменной болезни // Сборник научных трудов одарённых студентов СамМИ. 29 мая 2009 г. С. 95.
6. Давлатов С.С., Рахманов К.Э., Даминов Ф.А. Анализ результатов хирургического лечения патологии щитовидной железы // Сборник трудов XV-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке» Киров 16-18 апрель. С. 548-550.
7. Давлатов С.С., Рахманов К.Э., Гозибекоев Ж.И., Азимов Р.Р., Даминов Ф.А. Анализ результатов хирургического лечения больных узловыми образованиями щитовидной железы // Проблемы биологии и медицины, 2016. №3 (89). С. 19-22.
8. Давлатов С. С., Аюпова Е., Рашиди С. Современный подход к хирургическому лечению узловых образований щитовидной железы // «Актуальные вопросы медицины» Материалы конференции молодых ученых. Ургенч, 2010. С. 28-29.
9. Каримов Х.Я., Тен С.А., Тешаев Ш.Ж. Влияние факторов внешней среды на мужскую репродуктивную систему // Пробл. биол. и мед., 2007. Т. 2. С. 88-93.
10. Курбаниязов З.Б., Бабажанов А.С., Давлатов С.С., Гозибекоев Ж.И., Хайитов Л.М., Даминов Ф.А., Казаков М.К. Анализ результатов хирургического лечения больных узловыми образованиями щитовидной железы // Проблемы биологии и медицины, 2015. № 1. (82). С. 44-47.
11. Курбаниязов З.Б., Бабажанов А.С., Зайниев А.Ф., Давлатов С.С. Факторный анализ рецидива узлового зоба у жителей проживающих в йододефицитном регионе // Проблемы биологии и медицины, 2019. № 3 (111). С. 58-62.
12. Курбаниязов З.Б., Давлатов С.С., Даминов Ф.А., Азимов Р.Р., Юлдошев Н.Ф. Результаты хирургического лечения узловых образований щитовидной железы // Национальный хирургический конгресс совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ 4-7 апреля 2017. Москва. ISSN- 2075-6895. С. 384-385.
13. Курбаниязов З.Б., Гозибекоев Ж.И., Зайниев А.Ф., Давлатов С.С. Причины, патогенез, клиническая картина и хирургическое лечение больных с токсическими формами зоба // Проблемы биологии и медицины, 2020. № 3. Том. 119. С. 186-191. DOI: <http://doi.org/10.38096/2181-5674.2020.3.00171>.
14. Курбаниязов З.Б., Бабажанов А.С., Рахманов К.Э., Зайниев А.Ф., Гозибекоев Ж.И. Клинико-морфологическое обоснование хирургического лечения узловых образований щитовидной железы // Проблемы биологии и медицины, 2020. № 2. Том. 118. С. 71-75. DOI: <http://doi.org/10.38096/2181-5674.2020.2.00089>.
15. Курбаниязов З.Б., Давлатов С.С., Гозибекоев Ж., Махмудова А.Ш. Применение малоинвазивных хирургических вмешательств при сочетанной патологии органов малого таза, щитовидной железы и желчекаменной болезни // Научные труды Московской медицинской академии имени Сеченова. Москва, 2008. С. 200.
16. Махмудов Т.Б., Курбаниязов З.Б., Давлатов С.С. Современный взгляд на хирургическое лечение диффузно-токсического зоба // Проблемы биологии и медицины, 2010. № 2 (61). С. 95.
17. Махмудов Т.Б., Давлатов С.С., Марданов Ж.Н., Умаров У.Э. Современный взгляд на хирургическое лечение узловых образований щитовидной железы // Сборник Научно-практической конференций молодых ученых СамМИ. - 2 марта- 2010 года. С. 136.
18. Мирходжаев И.А., Зухуров С.Э. Оценка эффективности хирургического лечения диффузно-токсического зоба // Журнал: Биология и интенсивная медицина, 2017. № 4. С. 137-146.
19. Мирходжаев И.А., Комилов С.О. Оценка эффективности хирургического лечения диффузного токсического зоба. Журнал «Новый день в медицине», 2018. № 4 (24). С. 84-87.
20. Муаззамов Б.Б., Зухуров С.Э. Тактика лечения диффузно-токсического зоба после проведенной тиреоидэктомии // Содружество (российско-китайский науч. журн.), 2016. № 2. С. 59-60.
21. Рахманов К.Э., Давлатов С.С., Даминов Ф.А., Азимов Р.Р. Результаты хирургического лечения больных узловым зобом // Завадские чтения, 2017. С. 145-148.
22. Сабиров Б.У., Махмудов Т.Б., Давлатов С.С. Современный подход к хирургическому лечению узловых образований щитовидной железы // Проблемы биологии и медицины, 2008. № 4 (55). С. 120-121.

23. *Тен С.А. и др.* Показатели физического и полового развития юношей призывного возраста // Проблемы биологии и медицины, 2008. № 1. С. 51.
24. *Тешаев Ш.Ж. и др.* Морфологические изменения лимфоидных структур тонкой кишки крыс при хронической лучевой болезни // Морфология, 2019. Т. 155. № 2. С. 278-278.
25. *Харибова Е.А., Тешаев Ш.Ж.* Морфофункциональные особенности тканевой организации энтероэндокринных клеток в возрастном аспекте // Проблемы биологии и медицины, 2020. № 2. С. 168-173.
26. *Шамирзаев Н.Х., Тешаев Ш.Ж., Норова М.Б., Ядгарова Г.С., Баймурадов Р.Р.* Сравнительная характеристика морфометрических параметров головы и челюстно-лицевой области у детей с сахарным диабетом // Морфология, 2018. Т. 153. № 3. С. 313-313.
27. *Юсупов Ш.А., Курбаниязов З.Б., Давлатов С.С., Рахманов К.Э., Даминов Ф.А.* Отдаленные результаты оперативного лечения узловых образований щитовидной железы // Здобутки клінічної і експериментальної медицини, 2017. № 1. С. 80-84.
28. *Davlatov S.S., Xamraeva D., Suyarova Z.* Analysis of the results of surgical treatment of thyroid nodule// International Journal of Advanced Research and Development. Vol. 2; Issue 3; May 2017. P. 43-45.
29. *Kurbaniyazov Z., Babajanov A., Zainiev A., Rakhmanov K., Davlatov S.* Factor Analysis of Relapse of Nodular Goiter // American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2020. 10(1): 59-65. DOI: 10.5923/j.ajmms.20201001.13.