

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.441-002:615

УРОВЕНЬ ПРОДУКЦИИ ПЕРВИЧНЫХ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА ПРИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ТИАМАЗОЛОМ

Дудина М. А.^{1, 2}, Догадин С. А.^{1, 2}, Савченко А. А.³, Гвоздев И. И.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

³ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия

Контактная информация:

Дудина Маргарита Андреевна,
ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф.
В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава
России,
ул. Партизана Железняка, зд. 1,
Красноярск, Красноярский край, Россия,
660022.
E-mail: margo85_@bk.ru

Статья поступила в редакцию 30.11.2023
и принята к печати 21.12.2023.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Консервативная терапия тиамазолом при болезни Грейвса способствует снижению уровня окислительного стресса за счет восстановления эутиреоза и общего реактивного антиоксидантного потенциала плазмы. Однако до сих пор у пациентов с болезнью Грейвса остается неизученной радикал-продуцирующая способность нейтрофилов на начальном этапе преобразования свободных радикалов при разной длительности медикаментозного эутиреоза, что представляется значимым в раскрытии механизмов рецидивирования заболевания. **Цель** — изучить уровень продукции первичных активных форм кислорода в нейтрофилах периферической крови в зависимости от длительности медикаментозного эутиреоза у пациентов с болезнью Грейвса. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое, проспективное, контролируемое исследование с участием пациентов с лабораторно подтвержденной БГ. Подгруппы пациентов с болезнью Грейвса формировались в зависимости от длительности достигнутого медикаментозного эутиреоза при непрерывной консервативной терапии тиамазолом. Определение уровня продукции АФК в нейтрофилах периферической крови проводилось методом хемилюминесценции. Оценка спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции осуществлялась в течение 90 минут

на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «БЛМ-3607» (ООО «МедБиоТех», Красноярск). **Результаты.** В исследование включено 102 женщины с болезнью Грейвса, средний возраст $47,54 \pm 15,47$ года. Из них 75 (73,5 %) с рецидивом и 27 (26,47 %) с впервые выявленным заболеванием. Суммарный синтез (S) первичных АФК статистически значимо возрастал относительно контрольных значений у обследуемых пациентов при продолжительности эутиреоидного состояния 5–8 и 9–12 месяцев. Установлено, что у пациентов с болезнью Грейвса при стабильном медикаментозном эутиреозе в течение 5–8 и 9–12 месяцев статистически значимо возрастает показатель S зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов, соответственно, в 10,7 и 7,4 раза относительно контрольных величин. **Заключение.** Восстановление и поддержание медикаментозного эутиреоза более 12 месяцев на фоне консервативной терапии тиамазолом у пациентов с болезнью Грейвса снижает нагрузку системного окислительного стресса на иммунную систему. Однако высокая суммарная продукция первичных АФК в нейтрофилах пациентов с болезнью Грейвса в состоянии медикаментозного эутиреоза при консервативной терапии тиамазолом может играть существенную роль в разобщении функционирования НАДФН-оксидазного комплекса и определять функциональные возможности нейтрофилов при рецидиве заболевания.

Ключевые слова: активные формы кислорода, болезнь Грейвса, НАДФН-оксидаза, оксидативный стресс, тиамазол, хемилюминесценция нейтрофилов.

Для цитирования: Дудина М.А., Догадин С.А., Савченко А.А., Гвоздев И.И. Уровень продукции первичных активных форм кислорода нейтрофилов крови у пациентов с болезнью Грейвса при консервативной терапии тиамазолом. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2024; 4(1):58-67. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-58-67. EDN: ZPLPEM

THE LEVEL OF BLOOD NEUTROPHILS PRIMARY REACTIVE OXYGEN SPECIES PRODUCTION IN GRAVES' DISEASE PATIENTS UNDERGOING CONSERVATIVE THERAPY WITH THIAMAZOLE

Dudina M. A.^{1, 2}, Dogadin S. A.^{1, 2}, Savchenko A. A.³, Gvozdev I. I.³

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

² Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

³ Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of medical problems of the North, Krasnoyarsk, Russia

Corresponding author:

Dudina Margarita A.,
Krasnoyarsk State Medical University named
after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Partizana
Zheleznaya str., zd. 1, Krasnoyarsk,
Krasnoyarsk Territory, Russia, 660022.
E-mail: margo85_@bk.ru

Received 30 November 2023; accepted
21 December 2023.

ABSTRACT

Background. Conservative therapy with thiamazole in Graves' disease helps to reduce the level of oxidative stress by restoring euthyroidism and the total reactive antioxidant potential of plasma. However, until now, in patients with Graves' disease, the radical-producing ability of neutrophils remains unexplored at the initial stage of free radical conversion at different durations of drug-induced euthyroidism, which seems significant in revealing the mechanisms of disease recurrence. The aim is to study the level of production of primary reactive oxygen species in peripheral blood neutrophils depending on the duration of drug — induced euthyroidism in patients with Graves' disease. **Materials and methods.** A single-center, prospective, controlled study was conducted with the participation of patients with laboratory-confirmed Graves' disease. Subgroups of patients with Graves' disease were formed depending on the duration of achieved drug-induced euthyroidism with continuous conservative therapy with thiamazole. The level of ROS production in peripheral blood neutrophils was determined by chemiluminescence. The assessment of spontaneous and zymosan-induced chemiluminescence was carried out for 90 minutes on a 36-channel chemiluminescence analyzer BLM-3607 (Medbiotech LLC, Krasnoyarsk). **Results.** The study included 102 Graves' disease women with an average age of 47.54 ± 15.47 years. Of these, 75 (73.5 %) with relapse and 27 (26.47 %) with newly diagnosed disease. The total synthesis of (S) primary ROS increased statistically significantly relative to the control values in the examined patients with a duration of the euthyroid state of 5–8 and 9–12 months. It was found that in patients with Graves' disease with stable drug-induced euthyroidism for 5–8 and 9–12 months, the S index of zymosan-induced lucigenin-dependent chemiluminescence of neutrophils increased statistically

significantly, respectively, by 10.7 and 7.4 times relative to the control values. **Conclusion.** The restoration and maintenance of drug-induced euthyroidism for more than 12 months against the background of conservative thiamazole therapy in patients with Graves' disease reduces the load of systemic oxidative stress on the immune system. However, the high total production of primary ROS in neutrophils of patients with Graves' disease in a state of drug-induced euthyroidism with conservative thiamazole therapy may play a significant role in disconnecting the functioning of the NADPH oxidase complex and determine the functional capabilities of neutrophils in case of disease recurrence.

Key words: Graves' disease, NADPH oxidase, neutrophil chemiluminescence, oxidative stress, reactive oxygen species, thiamazole.

For citation: Dudina MA, Dogadin SA, Savchenko AA, Gvozdev II. The level of blood neutrophils primary reactive oxygen species production in Graves' disease patients undergoing conservative therapy with thiamazole. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024; 4(1):58-67. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-58-67. EDN: ZPLPEM

Список сокращений: АФК — активные формы кислорода, БГ — болезнь Грейвса, рТТГ — рецептор тиреотропного гормона.

ВВЕДЕНИЕ

Выяснение иммунологических основ развития и рецидивирования аутоиммунного гипертиреоза Грейвса до сих пор остается предметом дискуссий и мало что меняет в терапевтических подходах к этому заболеванию, а снижение уровня антител к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ) в сыворотке крови является единственным критерием эффективности лечения в клинической практике [1, 2]. Окислительный стресс быстро усиливается после повышения уровня гормонов щитовидной железы в периферической крови, а гипертиреоз при болезни Грейвса (БГ) связан с окислительным повреждением липидов и геномной ДНК в стенке аорты, усилением экспрессии интратиреоидного антиоксидантного белка пероксиредоксина 5 (PRDX5), повышенной активностью глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и каталазы в печени [3, 4]. Имеются противоречивые сообщения о том, что антииреоидные препараты снижают уровень показателей окислительного стресса за счет восстановления эутиреоза и общего реактивного антиоксидантного потенциала плазмы [5]. Другими авторами показано снижение общей антиоксидантной способности у пациентов с БГ со средней продолжительностью гипертиреоза $2,3 \pm 1,5$ месяца [6]. Однако до сих пор у пациентов

с БГ остается неизученной радикал-продуцирующая способность нейтрофилов на начальном этапе преобразования свободных радикалов при разной длительности медикаментозного эутиреоза, что представляется значимым в раскрытии механизмов рецидивирования заболевания.

В связи с этим, целью исследования являлось изучение уровня продукции первичных активных форм кислорода (АФК) в нейтрофилах периферической крови в зависимости от длительности медикаментозного эутиреоза у пациентов с БГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое, проспективное, контролируемое исследование с участием женщин с лабораторно подтвержденной БГ. Верификация диагноза и консервативное лечение пациентов с БГ проводились согласно национальным клиническим рекомендациям [7]. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (162/1 от 21.03.2019). Пациенты с БГ наблюдались в КГБУЗ «Краевая клиническая больница» с дебюта заболевания и получали медикаментозное лечение тиамазолом по стандартной схеме с постепенным переходом на поддерживающую дозу тиреостатика. Подгруппы пациентов с БГ формировались в зависимости от длительности достигнутого медикаментозного эутиреоза при непрерывной консервативной терапии тиамазолом. Стойкая нормализация гормонов щитовидной же-

лезы включала, в том числе, стабилизацию уровня ТТГ в пределах нормального референсного диапазона. Изучаемая популяция женщин с БГ была разделена на три группы: первая — продолжительность медикаментозного эутиреоза от 5 до 8 месяцев, вторая — от 9 до 12 месяцев, третья — более 12 месяцев.

Методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах на автоматическом анализаторе Architecti1000sr (Abbott Diagnostics, США) определяли уровень ТТГ и свободного тироксина (свТ4) в сыворотке крови, референсный диапазон, соответственно, 0,4–4,0 мЕд/л и 9,01–19,05 пмоль/л. Определение свободного трийодтиронина (свТ3) в сыворотке крови осуществляли методом имму-

ноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «ДС-ИФА-ТИРОИД-Т3свободный» (ООО «НПО «Диагностические системы», Россия), референсный интервал (2,14–6,42 пмоль/л). Уровень антител к рТТГ оценивался методом ИФА при помощи набора Medizym T.R.A. (Medipan Diagnostica, Германия), точка разделения — 1,5 мЕд/л. Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось при помощи аппарата Philips iU22 xMatrix (США) с линейным датчиком 7,5 МГц. Уровень продукции АФК в нейтрофилах периферической крови определялся методом хемилюминесценции. Оценка спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции осуществлялась в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном

Таблица 1. Клинико-гормональная характеристика пациентов с болезнью Грейвса в зависимости от длительности медикаментозного эутиреоза, Ме (Q_1 – Q_3)

Table 1. Clinical and hormonal characteristics of patients with Graves' disease depending on the duration of drug euthyroidism, Me (Q_1 – Q_3)

Показатели	Контроль n = 45	Пациенты с болезнью Грейвса		
		Медикамент. эутиреоз 5–8 мес. n = 40	Медикамент. эутиреоз 9–12 мес. n = 42	Медикамент. эутиреоз > 12 мес. n = 20
Возраст, лет (M ± SD)	40,03 ± 11,12	40,13 ± 12,12	42,23 ± 11,24	42,43 ± 13,02
Поддерж. доза тиамазола, мг	-	10 (10,0–20,0)	10 (10,0–20,0)	10 (10,0–15,0)
ТТГ, мЕд/л	1,12 (0,91–1,61)	0,72 (0,41–1,93) $p_1 < 0,001$	1,02 (0,54–2,91) $p_1 < 0,001$	1,82 (0,47–3,59) $p_1 < 0,001$
свТ3, пмоль/л	4,12 (1,89–5,52)	5,21 (3,72–5,63) $p_1 < 0,001$	4,81 (3,63–4,33) $p_1 = 0,006$	2,32 (2,64–5,11) $p_1 < 0,001$
свТ4, пмоль/л	14,46 (11,81–16,11)	13,11 (9,81–16,12) $p_1 < 0,001$	12,76 (9,61–16,32) $p_1 < 0,001$	15,43 (11,72–17,21) $p_1 = 0,010$ $p_3 = 0,012$
Антитела к рТТГ, МЕ/л	0,23 (0,16–0,31)	14,21 (9,36–20,32) $p_1 < 0,001$	14,42 (9,06–20,12) $p_1 < 0,001$	14,68 (9,21–24,32) $p_1 < 0,001$
Объем щитовидной железы, мл	9,21 (8,81–13,61)	28,23 (20,41–43,51) $p_1 < 0,001$	31,23 (20,63–45,21) $p_1 < 0,001$	30,51 (18,31–43,14) $p_1 < 0,001$

Примечание: p_1 — статистически значимые различия с контрольными величинами, p_2 — статистически значимые различия с показателями пациентов 1 группы, p_3 — статистически значимые различия с показателями пациентов 2 группы.

анализаторе «БЛМ-3607» (ООО «МедБиоТех», Красноярск) [8]. Реактивность нейтрофилов периферической крови охарактеризована следующими показателями: время выхода на максимум (Tmax — скорость развития хемилюминесцентной реакции), максимальное значение интенсивности (Imax — максимальный уровень синтеза АФК) и площадь под кривой хемилюминесценции (S — суммарный синтез АФК за 90 минут измерения). В качестве индикатора хемилюминесцентной реакции для выделения пула первичных АФК, образуемых НАДФН-оксидазой, использовался люцигенин.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007). Для оценки соответствия распределения количественных данных закону нормального распределения использовался тест Шапиро-Уилка. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 1 и 3 квартилей ($Q_1 - Q_3$) или в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения от среднего ($M \pm SD$) при нормальном распределении показателей. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни (Mann-Whitney U test). Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 102 женщины с БГ, средний возраст $47,54 \pm 15,47$ года. Из них 75 (73,5 %) с рецидивом и 27 (26,47 %) с впервые выявленным заболеванием. Медиана продолжительности медикаментозного лечения тиамазолом составила 10 месяцев (5,5; 12,5). На момент клинико-гормонального и иммунологического обследования у всех пациентов был достигнут индуцированный тиамазолом медикаментозный эутиреоз, что подтверждалось при объективном осмотре и соответствующими показателями тиреоидного статуса. Контрольную группу составили 45 здоровых женщин. Клинико-гормональная характеристика пациентов с БГ в зависимости от длительности медикаментозного эутиреоза представлена в таблице 1.

Данные, полученные в ходе спонтанной люцигенин-зависимой реакции хемилюминесценции нейтрофилов крови у пациентов с БГ, позволили установить, что суммарный синтез (S) первичных АФК статистически значимо возрастал относительно контрольных значений у обследуемых пациентов при продолжительности эутиреоидного состояния 5–8 и 9–12 месяцев (табл. 2). У пациентов с БГ при продолжительности медикаментозного эутиреоза более 12 месяцев в исходных пробах с люцигенином показатель S соответствовал контролю и ста-

Таблица 2. Спонтанная хемилюминесценция нейтрофилов у пациентов с болезнью Грейвса в зависимости от длительности медикаментозного эутиреоза, Me ($Q_1 - Q_3$)

Table 2. Spontaneous chemiluminescence of neutrophils in patients with the disease Graves depending on the duration of drug euthyroidism, Me ($Q_1 - Q_3$)

Показатели	Контроль n = 45	Пациенты с болезнью Грейвса		
		Медикамент. эутиреоз 5–8 мес. n = 40	Медикамент. эутиреоз 9–12 мес. n = 42	Медикамент. эутиреоз > 12 мес. n = 20
Tmax, сек.	1733 (1391–2056)	1661 (1445–1921)	1663 (1381–2423)	1232 (1091–2083)
Imax, о.е. $\times 10^3$	10,11 (0,85–28,51)	5,72 (5,21–19,51)	5,23 (1,32–13,86)	0,69 (0,47–2,24) $p_{1,2,3} < 0,001$
S, о.е. $\times$ сек. $\times 10^6$	1,72 (1,06–3,72)	17,86 (7,21–59,32) $p_1 < 0,001$	15,68 (12,21–31,22) $p_1 < 0,001$	2,81 (1,72–8,81) $p_{2,3} < 0,001$

Примечание: p_1 — статистически значимые различия с контрольными величинами, p_2 — статистически значимые различия с показателями пациентов 1 группы, p_3 — статистически значимые различия с показателями пациентов 2 группы.

статистически значимо уменьшался относительно значений, установленных у лиц с длительностью медикаментозного эутиреоза 5–8 и 9–12 месяцев. Также при спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у пациентов с БГ и длительностью медикаментозного эутиреоза более 12 месяцев отмечалось значительное снижение показателя максимального уровня синтеза ($I_{\max}$) хемилюминесцентной реакции, как относительно контроля, так и показателей, установленных у больных с длительностью медикаментозного эутиреоза 5–8 и 9–12 месяцев. Однако у пациентов с БГ, независимо от длительности медикаментозного эутиреоза, показатель скорости образования первичных АФК ($T_{\max}$) спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов соответствовал значениям, выявляемым в контрольной группе.

Наиболее выраженные изменения в продукции первичных АФК выявлены при антигенном воздействии на нейтрофилы крови пациентов с БГ, в пробах с опсонизированным зимозаном (табл. 3).

Установлено, что у пациентов с БГ при стабильном медикаментозном эутиреозе в течение 5–8 и 9–12 месяцев статистически значимо возрастает показатель S зимозан-индуцированной люциге-

нин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов, соответственно, в 10,7 и 7,4 раза относительно контрольных величин. При этом у пациентов с БГ при длительности медикаментозного эутиреоза 5–8 месяцев происходило снижение $T_{\max}$ зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов. У пациентов с БГ с длительностью медикаментозного эутиреоза более 12 месяцев выявлено снижение $I_{\max}$ зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесцентной реакции нейтрофилов, как относительно контроля, так и показателей, установленных у больных с длительностью медикаментозного эутиреоза 5–8 и 9–12 месяцев. Индекс активации у пациентов с БГ в тестах с люцигенином не имел статистически значимых различий, как с показателями контрольной группы, так и между группами лиц с БГ с разной продолжительностью медикаментозного эутиреоза.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с БГ независимо от длительности медикаментозного эутиреоза при консервативной терапии тиамазолом определялся повышенный уровень антител к рТТГ.

Таблица 3. Зимозан-индуцированная хемилюминесценция нейтрофилов у пациентов с болезнью Грейвса в зависимости от длительности медикаментозного эутиреоза, Ме (Q_1 – Q_3)

Table 3. Zymosan-induced chemiluminescence of neutrophils in patients with Graves' disease, depending on the duration of medication euthyroidism, Me (Q_1 – Q_3)

Показатели	Контроль n = 45	Пациенты с болезнью Грейвса		
		Медикамент. эутиреоз 5–8 мес. n = 40	Медикамент. эутиреоз 9–12 мес. n = 42	Медикамент. эутиреоз > 12 мес. n = 20
$T_{\max}$, сек.	1273 (803–1761)	1107 (992–1246) $p_1 = 0,005$	1346 (963–1712)	1321 (1279–1834)
$I_{\max}$, о.е. $\times 10^3$	12,73 (6,45–42,81)	15,81 (9,61–31,43)	9,21 (4,51–23,52)	2,73 (0,76–3,81) $p_{1,2,3} < 0,001$
S , о.е. $\times$ сек. $\times 10^6$	3,21 (1,32–8,16)	35,74 (21,32–85,42) $p_1 < 0,001$	24,56 (17,83–75,21) $p_1 < 0,001$	7,63 (2,91–11,83) $p_{2,3} < 0,001$
Синд./ Спонт.	1,81 (0,91–3,21)	1,42 (1,01–3,42)	1,56 (0,95–2,61)	1,98 (1,08–3,91)

Примечание: То же, что для таблицы 2.

Более того, установлено, что у обследуемых пациентов с БГ уровень антител к рТТГ статистически значимо повышен относительно контрольных значений и не различается в зависимости от длительности медикаментозного эутиреоза при консервативной терапии тиамазолом. Выявленная закономерность в продукции антител к рТТГ у пациентов с болезнью Грейвса при длительном медикаментозном эутиреозе указывает на то, что антитела к рТТГ являются специфическим маркером последующего развития заболевания, независимо от компенсации гипертиреоза и длительности эутиреоидного состояния при консервативной терапии тиамазолом.

В более ранних исследованиях нами было показано, что у пациентов с БГ в дебюте гипертиреоза, до начала консервативной терапии тиамазолом, в нейтрофилах крови скорость активации НАДФН-оксидазы при антигенной стимуляции замедлена [9]. Однако результаты настоящего исследования демонстрируют, что, несмотря на достигнутый стабильный медикаментозный эутиреоз длительностью 5–8 и 9–12 месяцев у пациентов с БГ наблюдается высокий базальный уровень продукции первичных АФК, в частности супероксидного аниона, который является ключевым фактором инициации каскада преобразований АФК [10].

Также у пациентов с БГ с продолжительностью медикаментозного эутиреоза 5–8 и 9–12 месяцев нейтрофилы периферической крови неадекватно реагируют на дополнительную нагрузку опсонизированным зимозаном. При значительном увеличении суммарного уровня продукции супероксидных анионов, продуцированных клетками иммунной системы, возрастает и скорость развития хемилюминесцентной реакции зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции. Следовательно, нейтрофилы крови пациентов с БГ в состоянии медикаментозного эутиреоза 5–8 и 9–12 месяцев интенсивно синтезируют супероксид-радикал, что отражает значительное напряжение кислородного метаболизма.

Уменьшение интенсивности и суммарной продукции супероксидного аниона отмечается вместе с увеличением времени нахождения пациентов с БГ в эутиреоидном состоянии, что подтверждается соответствием динамики наработки АФК нейтрофилами больных с продолжительностью медикаментозного эутиреоза более 12 месяцев и контрольной группы. Следовательно, при длительном эутиреоидном состоянии у пациентов с болезнью Грейвса происходит подавление АФК-продуцирующих систем клеток в начале цепи преобразования свободных радикалов, что на уровне клетки проявляется более стабильным уровнем выхода первичных АФК.

Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в ходе которых у пациентов с БГ при достижении стабильного эутиреоза в течение не менее 12 месяцев оценивали маркеры окислительного стресса по экскреции с мочой окисленных видов гуанозина, 8-оксо-7,8-дигидрогуанозина и 8-оксо-7,8-дигидро-2'-дезоксигуанозина [11]. Авторы показали, что восстановление эутиреоза на фоне приема метимазола у пациентов с гипертиреозом Грейвса на 10–25 % снижает нагрузку системного окислительного стресса. Однако появляются современные данные о том, что фенотип повышенной базальной продукции митохондриальных АФК в эутиреоидную фазу болезни Грейвса может быть связан и с токсическим эффектом длительного лечения метимазолом, усиливающего окислительно-восстановительный дисбаланс [12, 13].

Нормальное соотношение Синд./Спонт. люцигенин-зависимой хемилюминесценции у пациентов с БГ свидетельствует о сохраненных возможностях АФК-продуцирующих систем клеток на этапе суммарного эффекта образования свободных радикалов независимо от длительности медикаментозного эутиреоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, восстановление и длительное поддержание медикаментозного эутиреоза на фоне консервативной терапии тиамазолом у пациентов с БГ снижает нагрузку системного окислительного стресса на иммунную систему. Выявленные негативные последствия накопления первичных АФК в нейтрофилах пациентов с БГ в состоянии длительного медикаментозного эутиреоза при консервативной терапии тиамазолом позволяют заключить, что оксидативный стресс за счет активации перекисных процессов может играть существенную роль в разобщении функционирования НАДФН-оксидазного комплекса и может определять их функциональные возможности при рецидиве заболевания.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Grineva EN, Tsouy UA, Karonova TL, et al. Draft of the federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of amiodarone-induced thyroid dysfunction. Clinical and experimental thyroidology. 2020;16(2):12–

24. In Russian [Гринева Е.Н., Цой У.А., Каронова Т.Л. и др. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2020;16(2):12–24].

2. Ren X. Changes in Th9 and Th17 lymphocytes and functional cytokines and their relationship with thyroid-stimulating hormone receptor antibodies at different stages of Graves' disease. *Front. Immunol.* 2022;13:919681.

3. Davies TF, Morshed SA, Mezei M, et al. Brief Report – Monoclonal Antibodies Illustrate the Difficulties in Measuring Blocking TSH Receptor Antibodies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:943459.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.943459/full>.

4. Lytton SD, Schluter A, Banga PJ. Functional diagnostics for thyrotropin hormone receptor autoantibodies: bioassays prevail over binding assays. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2018;23(11):2028–2043.

5. Girolami F, Candellone A, Jarriyawattanachaiikul W, et al. Protective Effect of Natural Antioxidant Compounds on Methimazole Induced Oxidative Stress in a Feline Kidney Epithelial Cell Line (CRFK). *Vet. Sci.* 2021;8(10):220.

6. Erem C, Suleyman AK, Civan N, et al. Ischemia-modified albumin and malondialdehyde levels in patients with overt and subclinical hyperthyroidism: effects of treatment on oxidative stress. *Endocr. J.* 2015;62(6):493–501.

7. Troshina EA, Sviridenko NYu, Belovalova IM, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter (GD), nodular/multinodular goiter. *RAE*, 2021. In Russian [Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (БГ), узловым/многоузловым зобом. М.: ПАЭ, 2021].

8. Savchenko AA, Kudryavtsev IV, Borisov AG. Methods of estimation and the role of respiratory burst in the pathogenesis of infectious and inflammatory diseases. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2017;7(4):327–340. In Russian [Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Борисов А.Г. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний. *Инфекция и иммунитет*. 2017;7(4):327–340].

9. Dogadin SA, Dudina MA, Savchenko AA, et al. The respiratory explosion activity of neutrophils in blood from patients with Graves' disease manifestation. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(1):4–8. In Russian [Догадин С.А., Дудина М.А., Савченко А.А. и др. Ак-

тивность респираторного взрыва нейтрофильных гранулоцитов крови в дебюте болезни Грейвса. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(1):4–8].

10. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015;4:180–183.

11. Owczarek T, Kowalczyk E, Poliwczak AR, et al. The evaluation of selected oxidative stress parameters in patients after radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2012;32(192):382–387.

12. Candellone A, Saettone V, Badino P, et al. Management of Feline Hyperthyroidism and the Need to Prevent Oxidative Stress: What Can We Learn from Human Research? *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(9).

<https://www.mdpi.com/2076-3921/10/9/1496>

13. Savchenko AA, Grinshtejn Jul, Dresvjankina LB, et al. Chemiluminescent and enzymatic activity of blood neutrophils in patients with varying degrees of severity the community-acquired pneumonia. *Siberian Medical Review*. 2015;1:55–61. In Russian [Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Дресвянкина Л.Б. и др. Хемилюминесцентная и ферментативная активность нейтрофилов крови у больных с разной степенью тяжести внебольничной пневмонии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;1:55–61].

Информация об авторах:

Дудина Маргарита Андреевна, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, врач-эндокринолог высшей квалификационной категории;

Догадин Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, главный внештатный эндокринолог Министерства здравоохранения Красноярского края;

Савченко Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФИЦ «КНЦ СО РАН», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера»;

Гвоздев Иван Игоревич, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФИЦ «КНЦ СО РАН», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера».

Authors information:

Dudina Margarita A., M.D., Associate Professor of the Hospital Therapy and Immunology Department Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Endocrinologist of the highest qualification category;

Dogadin Sergey A., M.D., Professor of the Hospital Therapy and Immunology Department Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, The Chief Endocrinologist of the Krasnoyarsk Region Ministry of Health;

Savchenko Andrey A., M.D., Professor, The Chief of Molecular and Cell physiology and pathology Laboratory of Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of medical problems of the North;

Gvozdev Ivan I., Senior Researcher of Molecular and Cell physiology and pathology Laboratory of Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of medical problems of the North.