

А. Ю. Морозюк, Н. В. Мельниківська, М. Я. Кудря, Н. В. Устенко,
С. П. Кустова, М. О. Бойко, С. Г. Ганненко, Т. В. Матвєєва

Коморбідна ендокринна патологія як наслідок функціонально-метаболических порушень печінки та її корекція новим засобом

Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», м. Харків

Ключові слова: експериментальний гепатит, коморбідна патологія, новий засіб, порушення процесів сперматогенезу, функція щитовидної залози

Печінка – це орган з плейотропними функціями, що відіграє фундаментальну роль у багатьох метаболічних процесах. Сталий зв'язок між печінкою та багатьма іншими органами забезпечує стабільність функціонування організму, але будь-яке ураження печінки неминує викликає розлади й в інших системах організму. Велика група патологій з неспецифічними симптомами насправді є наслідком розладів печінки, проте це не завжди можна розпізнати. Серед багатьох захворювань печінки однією з найпоширеніших є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП). НАЖХП – це складна та мультифакторна хвороба, поширення якої наразі вважається неконтрольованим. За різними даними від 17 до 46 % дорослого населення в світі страждає від цього захворювання [1]. Існує значна кількість доказів зв'язку між НАЖХП й ендокринопатіями, насамперед гіпотиреозом, гіпогонадізмом, синдромом полікістозних яєчників тощо [2–4]. Тобто, ураження печінки в багатьох випадках призводить до розвитку так званої коморбідної пато-

логії. Коморбідність – це існування у пацієнта двох або більше захворювань і синдромів, які пов'язані між собою патогенетичним механізмом, співпадають за часом або є наслідком основного захворювання та його лікування. Термін «коморбідність» уперше запропонував американський лікар А. Р. Feinstein у 1970 році [5]. У таких випадках первинна патологія може довго лишатися безсимптомною або проявлятися неспецифічно. В умовах воєнного стану людина з багатьох причин не має можливості звернутися вчасно до медичного закладу та іноді змушено ігнорує симптоми захворювання на ранніх стадіях, що призводить до розвитку ускладнень, наприклад, вторинного гіпотиреозу та пов'язаної з ним інсулінорезистентності.

Загальновідомо, що одну з ключових ролей у регуляції різноманітних обмінних процесів в організмі виконує щитовидна залоза (ЩЗ), що продукує два гормони – тироксин (T_4) та трийодтиронін (T_3), які, діючи через рецептори гормонів α та β , забезпечують сталий термогенний і метаболічний гомеостаз. Її дисфункція й як наслідок зміни концентрації гормонів можуть призвести до появи відомої тріади – факторів ризику розвитку НАЖХП: інсулінорезистентності, ожиріння та дисліпідемії [6]. Тобто,

порушення регулюючої та блоксинтетичної функції печінки створює порочне коло розвитку взаємопов'язаних патологій.

Асоційована з гіпотиреозом інсуліно-резистентність обумовлена низкою процесів – підвищенням рівня деяких адипоцитокінів (лептин, вісфатин, фактор некрозу пухлини α та інтерлейкін-1), а також активацією окиснювального стресу. Саме зміни рівня цитокінів, активні форми кисню та перекисне окиснення ліпідів можуть бути об'єднувальними рисами обох патологічних станів і потенційними ланцюгами патофізіологічного механізму, що лежить в основі зв'язку між гіпотиреозом і НАЖХП.

Сьогодні доведено, що важливу роль у розвитку НАЖХП і гіпотиреозу відіграє такий мікроелемент, як селен. Його низька концентрація в організмі є характерною як для патології печінки, так і ШЗ [7].

Для пацієнтів з гіпотиреозом також є характерною атерогенна дисліпідемія, а саме гіпертригліцеридемія, підвищення рівня ліпопротеїдів низької, дуже низької щільності та ліпопротеїдів аполіпопротеїну, що спостерігається на тлі зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності. Крім того тиреотропний гормон (ТТГ), який безпосередньо продукується гіпофізом, впливає на посилення глюконеогенезу в печінці та зменшення фосфорилування 3-гідрокси-3-метил-глутарилредуктази коферменту А (HMG-CoA), що в свою чергу індукуює гіперхолестеринемію. Біологічну активність ТТГ забезпечує його специфічна взаємодія з рецептором тиреотропіну, який експресується не тільки на мембрані фолікулярних клітин ШЗ, але й на інших позатиреоїдних тканинах і клітинах, зокрема й гепатоцитах. На фоні гіпотирео-

зу та зростання рівня ТТГ відмічено зниження активності печінкової ліпопротеїнілази, що також сприяє підвищенню рівня тригліцеридів у сироватці крові [8].

Іншим актуальним напрямом сучасної ендокринології є вивчення стану чоловічої статевої функції на фоні патології печінки, адже через зміни обмінних процесів у печінці – центральному органі підтримки метаболічного гомеостазу, процеси сперматогенезу можуть також зазнавати значних змін. Стан сперматогенезу залежить від активності метаболізму андрогенів, синтезу холестеролу як головного попередника статевих гормонів та його секреції у складі ліпопротеїдів низької щільності, а також стану обміну глюкози, азотвмісних сполук, вітамінів і мінералів. У наших попередніх дослідженнях показано, що на фоні експериментального гепатиту токсичного та медикаментозного генезу в піддослідних тварин знижується кількість і рухливість сперматозоїдів, значно підвищується процент апоптичних сперматогенних клітин на тлі зниження відносної маси сім'яників [10–12].

Враховуючи зазначене вище, для ефективної корекції коморбідної патології, зокрема порушення сперматогенезу з розвитком гіпотиреозу на фоні гепатиту, перспективним є створення комбінованих лікарських засобів, які поєднували б сперматостимулюючу активність з гепатопротекторною та відновлюючим впливом на тиреоїдний статус організму. Такий інноваційний лікарський засіб розроблено в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», основною діючою речовиною якого є похідне камфороїдної кислоти – 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)амід цис-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбонової кислоти

(катіазин), який має доведену сперматостимулюючу активність і здатний покращувати функціональний стан печінки [13]. Враховуючи роль оксидативного стресу в патогенезі різних форм патоспермій і гепатиту з ознаками порушення функцій щитовидної залози, у склад нового засобу включено селеновмісну сполуку, яка завдяки вираженим антиоксидантним і мембраностабілізуючим властивостям може суттєво покращувати коригуючу дію катіазину за умов коморбідної патології.

Мета дослідження – оцінити вплив нового засобу на основі дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки на процеси сперматогенезу, тиреоїдний статус за умов токсичного та медикаментозного гепатиту.

Матеріали та методи. Досліди проведено на білих безпородних щурах-самцях масою 200–250 г. Усі маніпуляції здійснювали відповідно до положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.). Тварин утримували в стандартних умовах віварію, які відповідають нормам GLP, на звичайному раціоні та вільному доступі до води. Проведення експерименту узгоджено з Комісією з питань біоетики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (протокол від 28.10.2022 № 6). Як гепатотоксиканти використовували тетрахлорметан (CCl_4) і парацетамол [14].

Модель гепатиту відтворено шляхом підшкірного введення CCl_4 у дозі 4,5 мл/кг (50 % розчин на олії) тричі на тиждень упродовж місяця. Новий засіб на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної композиції на 2 % суспензії крохмалю вводили перорально щоденно в дозі

32 мг/кг протягом місяця. Тварин було поділено на такі групи: інтактний контроль, контроль-гепатит, щури з гепатитом, яким проводили корекцію за допомогою нового засобу.

Гепатопротекторні властивості нового засобу за умов тривалого медикаментозного ураження печінки вивчали впродовж 4 тижнів на тлі перорального введення тваринам парацетамолу в дозі 600 мг/кг.

Тварин розподілили на групи: I – контроль, щури отримували розчинник (2 % розчин крохмалю); II – щури з парацетамол-індукованим гепатитом; III – щури з гепатитом, які для корекції патології печінки отримували новий засіб на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки в ефективній дозі 32 мг/кг, яку було визначено експериментально в попередніх дослідженнях [15]. Корекцію доз проводили щотижня з урахуванням зміни маси тіла тварин.

Верифікацію функціонально-метаболічних порушень печінки проводили за допомогою біохімічних методів, а саме: досліджували зміни активності аланінамінотрансферази (АлАТ) [16], аспартатамінотрансферази (АсАТ) [16], гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ) [17] та лужної фосфатази (ЛФФ) [18] за допомогою відповідних наборів згідно з інструкцією виробника.

Для оцінювання сперматогенної функції проводили дослідження наступних показників спермограми: загальна кількість сперматозоїдів, відсоток морфологічно нормальних, патологічних форм і рухливих клітин. Дослідження балансу тиреоїдних гормонів як показника функціонального стану ЩЗ проводили шляхом імуноферментного визначення в сироватці крові вільних трийодтироніну (T_3) та тироксину (T_4) з наборами реагентів відповідно до інструкцій з

їхнього використання [19, 20] за допомогою імуноферментного аналізатора STAT FAX 2100.

Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики. Визначення характеру розподілу ознаки в виборці здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка (W). Результати представлені як середнє арифметичне та його статистична похибка ($\bar{X} \pm S\bar{X}$). Вірогідними вважали результати при $P \leq 0,05$ та близькими до статистично значущих при $0,05 < P \leq 0,1$ [21].

Результати та їх обговорення. Наведені дані свідчать, що незалежно від моделі гепатиту в тварин відмічається порушення ферментативної функції печінки й основних обмінних процесів. Так, у щурів з CCl_4 -індукованим гепатитом зареєстровано підвищення в 1,7 разу активності АлАТ і в 1,6 разу – АсАТ у сироватці крові (табл. 1). Зазначені зміни активності ензимів є індикаторами синдрому цитолізу, який виникає внаслідок порушення цілісності мембран гепатоцитів та їхніх органел, що призводить до виходу ензимів у міжклітинний простір і кров'яне русло [22]. У випадку інтоксикації CCl_4 сироваткова активність обох

трансаміназ підвищується практично однаковою мірою, що характерно саме для гепатоцелюлярного ушкодження печінки. Ознаками деструктивних змін гепатоцитів за токсичного гепатиту також є підвищення активності ГГТ та ЛФ у сироватці крові в 3,4 і 3,1 разу відповідно порівняно з контролем.

Одночасне підвищення активності означених ферментів спостерігається за холестатичного синдрому внаслідок ушкодження гепатоцитів і внутрішньопечінкових жовчних протоків зі збільшенням об'єму печінки й є характерним для отруєння CCl_4 [22]. Отже, зростання активності АлАТ, АсАТ, ГГТ і ЛФ є свідченням розвитку патологічних процесів у печінці з ознаками цитолізу та внутрішньопечінкового холестазу. Проведена корекція CCl_4 -індукованої патології печінки шляхом введення щурам нового засобу на основі дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки сприяла зниженню в сироватці крові активності ГГТ та ЛФ порівняно з групою «гепатит», що свідчить про певне покращання ферментативної активності печінки та процесів метаболізму в органі, тобто про зменшення проявів холестазу.

Таблиця 1

Показники функціонального стану печінки щурів за умов тривалого тетрахлорметан-індукованого гепатиту та його корекції новим засобом, $\bar{X} \pm S\bar{X}$

Показник	п	Контроль	п	Гепатит	п	Гепатит + новий засіб
Аланінамінотрансфераза, мккат/л	7	$0,55 \pm 0,05$	7	$0,92 \pm 0,05^{1)}$	7	$1,19 \pm 0,12^{2)}$
Аспартатамінотрансфераза, мккат/л	7	$0,31 \pm 0,03$	7	$0,51 \pm 0,03^{1)}$	7	$0,69 \pm 0,06^{2)}$
Гамма-глутамілтранс-пептидаза, мккат/л	8	$0,63 \pm 0,08$	8	$2,12 \pm 0,12^{1)}$	8	$1,63 \pm 0,13^{2)}$
Лужна фосфатаза, мкат/л	8	$18,80 \pm 1,60$	8	$57,90 \pm 3,05^{1)}$	8	$36,15 \pm 3,60^{2)}$

Примітка. Тут і в табл. 2–5: ¹⁾відхилення значуще порівняно з контролем ($P \leq 0,05$),

²⁾відхилення значуще порівняно з гепатитом ($P \leq 0,05$).

Як відомо, на гіпоталамо-гіпофізарно-еутиреοїдну вісь можуть впливати захворювання нетиреοїдного походження. У літературі зустрічаються декілька назв і термінів для таких патологій: «синдром нетиреοїдних захворювань», «еутиреοїдний патологічний синдром», «синдром еутиреοїдної слабкості», «синдром еутиреοїдного хворого». Більш прийнятною назвою вважається «синдром псевдодисфункції щитовидної залози», яка відображає сутність стану – соматогенно зумовлені порушення метаболізму гормонів ЩЗ у разі відсутності патології самої залози. Тобто, будь-які функціонально-метаболічні порушення в організмі можуть зумовити виникнення синдрому еутиреοїдної патології [23].

Патогенез зазначеного синдрому залишається дотепер невизначеним. Одним з пояснень є той факт, що на тлі різних патологічних станів фіксують пригнічення функції 5'-дейодинази – ферменту, що утворює T_3 шляхом відщеплення йодину від зовнішнього кільця T_4 . З іншого боку, на думку деяких авторів [23, 24], в основі розвитку синдрому псевдодисфункції ЩЗ лежать механізми, які пов'язані з порушенням дейодування T_4 у печінці, збільшенням або зменшенням зв'язування гормонів ЩЗ з білками плазми, підвищенням утилізації T_3 тканинами, змінами секреції ТТГ.

Ще одним з імовірних механізмів розвитку псевдопатології ЩЗ є пору-

шення активності дейодиназ. Натепер ідентифіковано три типи дейодиназ – D_1 , D_2 , D_3 . Як D_1 , так і D_2 забезпечують перетворення T_4 в його активний метаболіт T_3 шляхом дейодування [24]. Слід відзначити, що активність насамперед D_1 дуже залежить від концентрації в організмі селену. Тому можна припустити, що саме наявність селеновмісної сполуки у новому засобі може забезпечити його здатність впливати на рівень тиреοїдних гормонів у піддослідних тварин.

Проведене дослідження тиреοїдного статусу щурів (табл. 2) показало, що в тварин на тлі тривалого тетрахлорметан-індукованого гепатиту значуще знижується рівень як T_3 , так і T_4 порівняно з даними інтактних щурів. За існуючою сьогодні класифікацією типів «синдрому псевдодисфункції ЩЗ» зазначені зміни свідчать про так званий синдром низького T_4 , у разі якого знижується рівень обох досліджуваних гормонів [23].

На тлі проведеної корекції патології печінки новим засобом відмічено значуще зростання рівня обох досліджуваних гормонів.

Отже, тривалий тетрахлорметан-індукований гепатит призводить до розвитку в організмі щурів псевдодисфункції ЩЗ, що супроводжується зниженням рівня вільних трийодтироніну та тироксину. Застосування досліджуваного нового засобу, відновлюючи функціонально-метаболічний

Таблиця 2

Рівень тиреοїдних гормонів у щурів за умов тривалого тетрахлорметан-індукованого гепатиту та його корекції новим засобом, $\bar{X} \pm S\bar{x}$

Показник	n	Контроль	n	Гепатит	n	Гепатит + новий засіб
Трийодтиронін (T_3 вільний), пмоль/л	10	$4,9 \pm 0,4$	10	$2,2 \pm 0,2^{(1)}$	9	$8,3 \pm 0,5^{(2)}$
Тироксин (T_4 вільний), пмоль/л	10	$39,6 \pm 3,0$	10	$26,1 \pm 1,6^{(1)}$	9	$48,1 \pm 3,4^{(2)}$

стан печінки, сприяє зростанню концентрації зазначених гормонів.

Відомо, що патологічні процеси в печінці, які супроводжуються порушеннями основних видів метаболізму в органі, сприяють пригніченню сперматогенної функції сім'яників і характеризуються негативними змінами показників сперматогенезу.

Так, за умов тривалого токсичного CCl_4 -індукованого гепатиту спермограма щурів характеризувалася значущим зниженням загальної концентрації сперматозоїдів, їхніх морфологічно нормальних форм і відсотка рухливих сперматозоїдів, а також збільшенням відсотка патологічних форм порівняно з аналогічними показниками в контролі (табл. 3).

Зазначені зміни ймовірно пов'язані з розвитком патологічних процесів у печінці, які призводять до порушення її детоксикаційної, антиоксидантної активності, що віддзеркалюється на функціональному стані сім'яників.

Слід підкреслити, що дослідження, які були проведені в 1970–1980, довели, що CCl_4 не чинить прямої токсичної дії на сім'яники щурів, тому дану патологію у випадку порушень функціонування печінки можна вважати саме вторинною, коморбідною [26].

Введення щурам нового засобу на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки призвело до позитивних змін у спермограмі у вигляді значущого ($P \leq 0,05$) підвищення концентрації сперматозоїдів, зниження в 1,4 разу відсотка патологічних форм порівняно з відповідними показниками в групі гепатиту, а також до значущого ($P \leq 0,05$) підвищення відсотка морфологічно нормальних сперматозоїдів.

На моделі парацетамол-індукованого гепатиту в сироватці крові виявлено підвищення в 5,3 разу активності ГГТ та в 6,6 разу ЛФ порівняно з контролем, що свідчить про деструктивні зміни гепатоцитів. Уведення щурам на тлі зазначеного гепатиту нового засобу на основі катіазину та селеновмісної сполуки призводило до вірогідного зниження активності ГГТ у 2,7 разу та в 2,0 разу ЛФ порівняно з групою гепатит. Ці зміни свідчать про здатність дослідженого засобу значною мірою відновлювати структурно-функціональний стан гепатоцитів, проявляючи мембраностабілізуючі властивості, підвищуючи активність мембранозв'язаних ферментів гепатоцитів зі зменшенням ознак внутрішньопечінкового холестазу. Поряд з цим за впливу нового засобу в щурів з гепатитом було відмічено

Таблиця 3

Показники сперматогенезу в щурів за умов тривалого тетрахлорметан-індукованого гепатиту та його корекції новим засобом, $\bar{X} \pm S\bar{x}$

Показник	п	Контроль	п	Гепатит	п	Гепатит + новий засіб
Концентрація сперматозоїдів, млн/мл	10	39,85 ± 2,48	9	20,56 ± 1,21 ¹⁾	10	27,60 ± 1,70 ²⁾
Морфологічно нормальні сперматозоїди, млн/мл	10	30,71 ± 1,90	9	13,43 ± 1,33 ¹⁾	9	20,33 ± 1,78 ²⁾
Патологічні форми, %	10	18,45 ± 2,60	8	36,31 ± 2,42 ¹⁾	10	25,15 ± 2,99 ²⁾
Рухливі сперматозоїди, %	10	87,55 ± 1,32	9	67,39 ± 3,13 ¹⁾	10	70,60 ± 3,13

значуще збільшення коефіцієнта де Ритиса до показника тварин групи контролю. Водночас спостерігали підвищення активності АсАТ і зниження активності АЛАТ у сироватці крові порівняно з групою гепатиту (табл. 4).

Аналіз показників спермограми щурів з парацетамол-індукованим гепатитом показав, що в суспензії епідидиміса знижувалася загальна концентрація сперматозоїдів у 3,0 разу ($P \leq 0,05$) та відсоток їхніх морфологічно нормальних форм у 3,7 разу ($P \leq 0,05$) на тлі підвищення в 2,3 разу відсотка патологічних форм ($P \leq 0,05$) та зниження в 1,4 разу відсотка рухливих сперматозоїдів порівняно з аналогічними показниками в контрольній групі.

Корекція медикаментозного пошкодження печінки призвела до підвищення в 2,2 разу загальної кількості

сперматозоїдів, у 2,4 разу відсотка їхніх морфологічно нормальних форм на тлі зниження в 1,3 разу відсотка патологічних форм порівняно з відповідними показниками в групі гепатиту ($P \leq 0,05$).

За умов тривалого парацетамол-індукованого гепатиту відмічено достовірне зниження рівня тиреоїдних гормонів порівняно з контролем, що може свідчити саме про наявність синдрому псевдодисфункції ЩЗ (табл. 5). В умовах корекції даної патології зафіксовано значуще підвищення рівня обох гормонів.

Отже, проведені нами дослідження й отримані результати свідчать про те, що незважаючи на природу гепатотоксикантів та їхній механізм пошкоджуючої дії, в організмі тварин спостерігаються функціонально-метаболічні порушення, на тлі

Таблиця 4

Показники функціонального стану печінки щурів за умов тривалого парацетамол-індукованого гепатиту та його корекції новим засобом, $\bar{X} \pm S\bar{x}$

Показник	n	Контроль	n	Гепатит	n	Гепатит + новий засіб
Аланінамінотрансфераза, мккат/л	8	0,82 ± 0,02	8	0,90 ± 0,03	7	0,72 ± 0,06 ²⁾
Аспартатамінотрансфераза, мккат/л	8	0,50 ± 0,03	8	0,31 ± 0,03 ¹⁾	8	0,39 ± 0,03 ²⁾
Коефіцієнт де Ритиса	8	0,60 ± 0,04	8	0,34 ± 0,09 ¹⁾	8	0,59 ± 0,04 ²⁾
Гамма-глутамілтранспептидаза, мккат/л	8	2,10 ± 0,30	8	11,20 ± 1,80 ¹⁾	8	4,10 ± 0,70 ²⁾
Лужна фосфатаза, мккат/л	8	17,80 ± 2,80	8	118,30 ± 5,90 ¹⁾	8	61,70 ± 4,50 ²⁾

Таблиця 5

Рівень тиреоїдних гормонів у щурів за умов тривалого парацетамол-індукованого гепатиту та його корекції новим засобом, $\bar{X} \pm S\bar{x}$

Показник	n	Контроль	n	Гепатит	n	Гепатит + новий засіб
Тироксин (Т ₄ вільний), пмоль/л	8	21,42 ± 0,99	8	14,38 ± 1,05 ¹⁾	8	30,69 ± 1,03 ²⁾
Трийодтиронін (Т ₃ вільний), пмоль/л	8	4,36 ± 0,27	8	2,90 ± 0,29 ¹⁾	7	5,37 ± 0,20 ²⁾

яких формуються вторинні, коморбідні ендокринопатії у вигляді дисбалансу гормонів ЩЗ та порушень процесів сперматогенезу.

Висновки

1. Токсичне та медикаментозне ушкодження печінки супроводжується порушеннями метаболічної активності органу, пригніченням сперматогенної та тиреоїдної функції.
2. Застосування нового засобу за умов різних форм гепатиту сприяє

покращанню функціонально-метаболічних процесів у печінці, результатом чого є підвищення рівня гормонів ЩЗ та відновлення процесів сперматогенезу.

3. Новий засіб на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки є ефективним як потенційний лікарський засіб для корекції коморбідної патології, що виникає внаслідок функціонально-метаболічних порушень печінки.

1. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and risk of hepatocellular carcinoma progression. K. Chaitanya Thandra, A. Barsouk, K. Saginala et al. *Clin. Exp. Hepatol.* 2020. V. 6 (4). P. 289–294.
2. Clinical and molecular biomarkers for diagnosis and staging of NAFLD. S. Di Mario, A. Scamporrino, A. Filippello, A. Di Pino. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. No. 22 (21). P. 11905. URL: <https://www.researchgate.net/publication/355867311>.
3. Feisa S. V., I. V. Subclinical hypothyroidism in patients with non-alcoholic fatty liver disease at the background of carbohydrate metabolism disorders. *Wiad Lek.* 2018. V. 71 (2). P. 261–264.
4. Li A. A., Ahmed A., Kim D. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver.* 2020. V. 14 (2). P. 168–178. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7096231>.
5. Екушева Е. В. Пожилой пациент с коморбидной патологией в практике кардиолога. *Медицинское обозрение.* 2018. № 11. С. 26–29.
6. Hepatic ZIP8 deficiency is associated with disrupted selenium homeostasis, liver pathology, and tumor formation. Liu Liu, Xiangrong Geng, Yihong Cai et al. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2018. V. 315 (4). P. G569–G579.
7. Environmental factors affecting thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels. M. Babić Leko, I. Gunjača, N. Pleić, T. Zemunik. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22, No. 1. P. 6521.
8. Thyroid stimulating hormone increases hepatic gluconeogenesis via CRT2. Y. Li, L. Wang, L. Zhou et al. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017. No. 446. P. 70–80.
9. Eshraghian A., A. H. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World J. Gastroenterol.* 2014. V. 20 (25). P. 8102–8109.
10. Метаболізм оксиду нітрогену та процеси ліпопероксидації – предиктори порушень сперматогенезу у щурів із токсичним гепатитом. Н. В. Мельниківська, М. Я. Кудря, І. А. Палагіна та ін. *Пробл. ендокрин. патології.* 2020. № 4. С. 131–137.
11. Гепатопротекторна та сперматостимулююча активність фармацевтичної композиції на основі похідного камфорної кислоти катіазину в умовах коморбідної патології, індукованої тетрахлорметаном. І. А. Палагіна, М. Я. Кудря, С. П. Кустова та ін. *Пробл. ендокрин. патології: тези доп. IX З'їзду ендокринологів України, що присвяч. 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, 19–22 листоп. 2019 р. Харків, 2019. Спец. вип. С. 313–315.*
12. Гепатопротекторна активність стимулятора сперматогенеза – катіазину за умов експериментальної парацетамол-індукованої патології печінки. М. Я. Кудря, Н. В. Мельниківська, Н. В. Устенко та ін. *Пробл. ендокрин. патології.* 2015. № 4. С. 53–60.
13. Патент 38/30 А Україна, МПК 7 А 61 К 31/16; С07С 61/06; С07Д 277/00. 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)амід цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти, що стимулює сперматогенез. Ф. Г. Яременко, І. М. Свидло, В. М. Вакула та ін. (UA); заявник і патентовласник Укр. НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань. № 2000083139; заявл. 01.06.00; опубл. 13.05.01, Бюл. № 4. С. 159.
14. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рекомендации; под ред. А. В. Стефанова. Киев : ИД «Авицена», 2002. 568 с.
15. Патент 104093 UA, МПК (2015.01) А61К 31/00, А61Р 1/16 (2006.01), G01N 33/49 (2006.01). Застосування 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)аміду цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти для корекції порушень функціонального стану печінки у самців-щурів. М. Я. Кудря, Н. В. Мельниківська, Н. В. Устенко та ін. (UA); заявник і патентовласник ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (UA). № u201506901; заявл. 13.07.15; опубл. 12.01.16, Бюл. № 1. 12 с.

16. Інструкція до набору реактивів для визначення активності аспартат-аланінамінотрансфераз (АСТ – АлТ 120) в сироватці крові (метод Райтмана-Френкеля): затв. Головним лікарем клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами І. П. Семенівим 30.10.12. Б. м. : Філісіт-Діагностика, 2021. 4 с.
17. Інструкція до набору реактивів для визначення активності гамаглутаміл-транспептидази (γ-ГГТ) у сироватці крові кінетичним методом: погоджено директором Департаменту регулят. політики у сфері обігу лік. засобів та продукції у системі МОЗ України Ю. Б. Константіновим 03.12.09. Б. м. : СпайнЛаб, 2021. 4 с.
18. Інструкція до набору реактивів для визначення лужної фосфатази у сироватці крові кінетичним методом: погоджено директором Департаменту регулят. політики у сфері обігу лік. засобів та продукції у системі МОЗ України Ю. Б. Константіновим 03.12.09. Б. м. : СпайнЛаб, 2021. 4 с.
19. Інструкція з використання набору реагентів для імуноферментного визначення вільного трийодтироніну в сироватці (плазмі) крові «Вільний Т3-ІФА». Б. м. : ХЕМА, 2020. 8 с.
20. Інструкція з використання набору реагентів для імуноферментного визначення вільного тироксину в сироватці (плазмі) крові «Вільний Т4-ІФА». Б. м. : ХЕМА, 2020. 8 с.
21. Атраментова Л. А., Утевская О. М. Статистические методы в биологии: учебник для студентов высш. учебных заведений. Горловка : Вид-во Ліхтар, 2008. 248 с.
22. Влияние тетрахлорметана на состояние процессов липопероксидации крови и печени крыс. С. Ю. Большухин, С. П. Перетягин, А. К. Мартусевич, А. Г. Соловьева. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2014. Т. 1, № 1. С. 59–65.
23. DeGroot L. J. The non-thyroidal illness syndrome. *Endotext*. 2015. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285570>.
24. Dhital P., Basnet S., Poudel D. P. Impact of hypothyroidism on occurrence and outcome of acute coronary syndrome from the national inpatient sample. *Am. J. Cardiol*. 2017. V. 120 (12). P. 2160–2163.
25. Neto A. M., Zantut-Wittmann D. E. Abnormalities of thyroid hormone metabolism during systemic illness: the low T₃ syndrome in different clinical settings. *Int. J. Endocrinol*. 2016. V. 2016. P. 2157583.
26. Саночий І. В., Фоменко В. Н. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. М. : Медицина, 1979. 232 с.

А. Ю. Морозюк, Н. В. Мельниківська, М. Я. Кудря, Н. В. Устенко, С. П. Кустова, М. О. Бойко, С. Г. Ганненко, Т. В. Матвєєва

Коморбідна ендокринна патологія як наслідок функціонально-метаболічних порушень печінки та її корекція новим засобом

У медичній практиці все більше поширюється таке явище, як коморбідність, тобто, існування в пацієнта двох або більше захворювань і синдромів, що пов'язані між собою, співпадаючих за часом, або тих, що є наслідком основного захворювання та його лікування. Оскільки печінка є одним з найважливіших метаболічних органів, розповсюдження захворювань печінки значно збільшує кількість пов'язаних з ними коморбідних патологій. Однією з поширених патологій гепатобіліарної системи в світі вважають неалкогольну жирову хворобу печінки, розвиток якої може призвести також до порушень з боку щитовидної залози, сперматогенезу тощо. Слід зазначити, що діагностика та лікування коморбідних патологій значно ускладнені через неспецифічні симптоми хвороби. Для ефективної корекції коморбідної патології, що поєднує порушення сперматогенезу з розвитком гіпотиреозу на фоні гепатиту, є перспективною розробка комбінованих лікарських засобів, які б поєднували сперматостимулюючу активність з гепатопротекторною та відновлюючим впливом на тиреоїдний статус організму. У ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» розроблено такий інноваційний засіб на основі камфорної кислоти та селеновмісної сполуки.

Мета дослідження – оцінити вплив нового засобу на основі дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки на процеси сперматогенезу, тиреоїдний статус за умов токсичного та медикаментозно-го гепатиту.

Дослідження проведено на 80 безпородних білих щурах-самцях масою 200–250 г. Відтворено дві моделі експериментального гепатиту, токсичний (ураження тетрахлорметаном) і медикаментозний (парацетамол-індукований). Верифікацію ушкодження печінки проводили біохімічними методами: визначали активність АлАТ, АсАТ, ГГТ та ЛФ, також досліджували процеси сперматогенезу та рівень гормонів щитовидної залози.

В умовах як токсичного, так і медикаментозного ураження печінки в тварин виявлені значні зміни активності печінкових ферментів. Також відмічено суттєве зниження рівня тиреоїдних гормонів і значні порушення процесів сперматогенезу. В умовах корекції обох форм індукованого гепатиту новим засобом відмічена нормалізація активності печінкових ферментів, підвищення рівня тиреоїдних гормонів у піддослідних тварин і нормалізація показників спермограми.

Отже, новий засіб на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки є ефективним і перспективним як потенційний лікарський засіб для корекції коморбідної патології, що виникає внаслідок функціонально-метаболічних порушень печінки.

Ключові слова: експериментальний гепатит, коморбідна патологія, новий засіб, порушення процесів сперматогенезу, функція щитовидної залози

**A. Yu. Morozjuk, N. V. Melnykivska, M. Ya. Kudrya, N. V. Ustenko, S. P. Kustova,
M. O. Boyko, S. G. Gannenko, T. V. Matveeva**

**Comorbid endocrine pathology as a result of functional and metabolic disorders
of the liver and its correction with a new drug**

In medical practice, such a phenomenon as comorbidity is becoming more and more widespread, that is, the existence of two or more diseases and syndromes in a patient, related to each other, coinciding in time, or those that are a consequence of the main disease and its treatment. Since the liver is one of the most important metabolic organs, the spread of liver diseases significantly increases the number of associated comorbid pathologies. One of the widespread pathologies of the hepatobiliary system in the world is considered non-alcoholic fatty liver disease, its development can also lead to disorders on the part of the thyroid gland, spermatogenesis, etc. At the same time, diagnosis and treatment of comorbid pathologies are significantly complicated due to non-specific symptoms of the disease. For the effective correction of comorbid pathology, which combines a violation of spermatogenesis with hypothyroidism against the background of hepatitis, the development of such drugs that would combine spermatostimulating activity with a hepatoprotective and restorative effect on the thyroid status is promising. Such an innovative tool based on camphoric acid and a selenium-containing compound was developed at the IPEP National Academy of Sciences of Ukraine.

The aim of the research is to evaluate the effect of a new agent based on dicarboxylic acid and a selenium-containing compound on the processes of spermatogenesis, thyroid status under conditions of toxic and drug-induced hepatitis.

The researches were conducted on 80 outbred white male rats weighing 200–250 g. Two models of experimental hepatitis were reproduced, toxic (injury with carbon tetrachloride) and drug-induced (paracetamol-induced). Verification of liver damage was carried out by biochemical methods: the activity of ALT, AST, GGT and LF was determined, as well as the processes of spermatogenesis and the level of thyroid hormones were studied.

In the conditions of both toxic and drug-induced liver damage in animals, significant changes in the activity of liver enzymes were detected. A substantial decrease in the level of thyroid hormones and significant disturbances in the processes of spermatogenesis were also noted. In the conditions of correction of both forms of induced hepatitis with the new tool, the normalization of the activity of liver enzymes, an increase in the level of thyroid hormones in experimental animals and the normalization of spermogram indicators were noted. Therefore, a new agent based on a derivative of a dicarboxylic acid and a selenium-containing compound is effective and promising as a potential drug for the correction of comorbid pathology arising from functional and metabolic disorders of the liver.

Key words: *experimental hepatitis, comorbid pathology, new drug, disturbances in the processes of spermatogenesis, thyroid gland function*

Надійшла: 12 вересня 2023 р.

Прийнята до друку: 16 жовтня 2023 р.

Контактна особа: Морозюк Анастасія Юріївна, аспірантка, лабораторія токсикології та гігієнічного регламентування лікарських засобів, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», буд. 10, вул. Алчевських, м. Харків, 61002.
Тел.: + 38 0 96 235 93 61. Електронна пошта: essirejn@gmail.com