

Д.С. Носивец

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»



Надійшла: 10.01.2019

Прийнята: 20.02.2019

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.1.47-51>

УДК 616.441-008.64:616-018

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА КОСТНО-ХРЯЩЕВУЮ ТКАНЬ

Nosivets D.S.   Influence of functional insufficiency of the thyroid gland on the bone and cartilage tissue. SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine

ABSTRACT. Background. Diseases of the thyroid gland are an urgent problem of modern society in connection with the wide, constant spread of this pathology and with somatic, reproductive and mental disorders associated with these diseases. The negative effect of thyroid hormone dysfunction on the functional state of organs and systems is due to the key role of thyroid hormones in metabolic processes. It is known that metabolic disorders negatively affect the state of bone and cartilage tissue, cause the development of a number of pathological conditions among which osteoarthritis is certainly important. **Objective** - to study the structural histological changes of the bone and cartilage tissue on the background of the hypofunction of the thyroid gland in experimental animals. **Methods.** The work used 60 white mature outbred rats of both sexes weighing 180-230 g. Experimental modeling of hypothyroidism was the use of a 0.02% solution of carbimazole (5 mg per 250 ml of saline) in the rats' drinking diet for 6 weeks. Comparative characteristics were carried out on the basis of studying the histological structure of the articular cartilage of the knee joints of intact rats. **Results.** The histological assessment of the state of bone and cartilage tissue in an experimental model of hypothyroidism has shown that the structure of cartilage and subchondral bone undergoes certain changes. The synovial membrane is sharply enlarged in thickness, its structure is friable, non-uniform, in some places destruction sites are observed. The surface of the perichondrium has an uneven edge, sometimes vacuolized. **Conclusion.** Hypofunction of the thyroid gland shows signs of inflammation of the synovial membrane, a violation of the structure of the perichondrium with signs of swelling, a violation of the trophism of the deep layers of cartilage, accompanied by destruction of a number of chondrocytes, as well as changes in the histochemical properties of amorphous substance.

Key words: hypothyroidism, changes in the bone and cartilage tissue, experimental model, histological changes, musculoskeletal system.

Citation:

Nosivets DS. [Influence of functional insufficiency of the thyroid gland on the bone and cartilage tissue]. *Morphologia*. 2019;13(1):47-51. Russian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.1.47-51>

 0000-0001-9954-6027

 dsnosivets@ukr.net

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «Morphologia»

Введение

Заболевания щитовидной железы относятся к актуальной проблеме современного общества в связи с широким, постоянным распространением данной патологии и со связанными с этими заболеваниями соматическими, репродуктивными и психическими расстройствами. В клинических условиях это обусловлено, как усилением функциональной дисфункции - гипертиреоз, так и снижением - гипотиреоз (ГИТ). Так, среди взрослого населения ГИТ встречается у 1,5-2% женщин и 0,2% мужчин, а в возрасте старше 60 лет - 6% и 2,5% соответственно. Распространенность ГТ среди женщин в регионах с нормальным потреблением йода составляет 0,5-2%, сре-

ди мужчин в 10 раз меньше, а среди пожилых людей составляет от 0,4 до 2%. По данным ВОЗ среди эндокринных нарушений, заболевания щитовидной железы занимают второе место после сахарного диабета [1-5].

Негативное влияние гормональной дисфункции щитовидной железы на функциональное состояние органов и систем обусловлено ключевой ролью тиреоидных гормонов в процессах метаболизма. Недостаточный уровень тиреоидных гормонов в органах и тканях ведет к снижению процессов ремоделирования костной ткани. При этом при ГИТ не возникают нарушения, связанные с обменом кальция, а костная ткань характеризуется меньшей плотностью трабеку-

лярной кости и большей толщиной кортикального слоя кости. Некоторые авторы в своих работах сообщили о снижении в сыворотке крови уровня кальцитонина и маркеров костеобразования (остеокальцина и щитовидного фактора), повышении уровня кальцитрола и снижении экскреции с мочой пиридинолина и дезоксипиридинолина, что подтверждает замедление костной резорбции при ГИТ. Характерно, что системный остеопороз при недостатке гормонов щитовидной железы встречается лишь при длительном и тяжелом течении заболевания [2, 3].

Известна взаимосвязь патологии щитовидной железы с развитием ревматоидного артрита и системной красной волчанки, сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии, расстройствами желудочно-кишечного тракта, энергетического обмена, вегетативной нервной системы и дисбаланса половых гормонов [6, 7]. У больных раком молочной железы, легких, желудка маркеры патологии щитовидной железы (антитироглобулиновые антитела) оказываются чаще, чем в контроле [8-10].

При ГИТ активируются процессы перекисного окисления липидов (тиреоидные гормоны в физиологических дозах обладают антиоксидантным эффектом, хотя при их избытке окислительные процессы усиливаются). Также тиреоидные гормоны в условиях стресса при падении реактивности организма оказывают антистрессовое действие и их дефицит может способствовать повышению чувствительности к стрессу. Дефицит гормонов щитовидной железы обуславливает замедление окислительно-восстановительных процессов, нарушение терморегуляции, приводит к накоплению продуктов обмена и, как следствие, к тяжелым функциональным нарушениям ЦНС, развитию дистрофии тканей за счет пропитывания тканей мукополисахаридами с формированием слизистого отека (микседема) и развитием "гипотиреозных" артропатий и миопатий. Известно, что метаболические нарушения негативно влияют на состояние костной и хрящевой ткани, обуславливают развитие ряда патологических состояний среди которых безусловно важными являются остеопороз и остеоартроз [11, 12].

Известно, что рентгенологические изменения при поражении костей и суставов на фоне ГИТ сходны с аналогичными изменениями, как при остеохондропатиях. Однако, в доступной нам литературе, мы не встретили описание структурных гистологических изменений костной и хрящевой ткани при недостаточной функции щитовидной железы.

Цель – изучить структурные гистологические изменения костно-хрящевой ткани на фоне гипопункции щитовидной железы у экспериментальных животных.

Материалы и методы

В работе использовано 60 белых половозрелых беспородных крыс обоего пола массой 180-230 г. Уход, содержание и кормление животных осуществлялся согласно требованиям нормативных документов в стандартных условиях вивария ГУ «ДМА» [13].

До начала проведения исследования комиссия по вопросам биоэтики ГУ «ДМА МЗ Украины» проверила и согласовала протокол исследования, а также все процедуры, связанные с содержанием животных, гуманным обращением с ними и их использованием в эксперименте (в соответствии с требованиями GLP и Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, которые используются для опытных и других целей от 18.03.1986 г.).

Экспериментальное моделирование ГИТ заключалось в использовании 0,02% раствора карбимазола (мерказолила) (5 мг на 250 мл физиологического раствора) в питьевом рационе крыс в течение 6 недель. Верификация адекватности модели осуществлялась через 6 недель с момента начала эксперимента путем оценки уровня ТТГ сыворотки крови.

После завершения формирования экспериментальной модели животные выведены из эксперимента путем декапитации под тиопенталовым наркозом для изучения гистоморфологических изменений в хрящевой ткани коленных суставов. Сравнительная характеристика проводилась на основании изучения гистологического строения суставного хряща коленных суставов интактных крыс.

Отобранные образцы тканей экспериментальных животных для дальнейшего гистологического исследования маркировались и фиксировались 10% нейтральным раствором формалина. Время фиксации тканей составила 5-7 суток. Декальцинацию образцов тканей проводили раствором 10% азотистой кислоты. Зафиксированные образцы тканей после соответствующей маркировки заливали в целлоидин-парафин. Далее с помощью микротомы готовили тонкие срезы толщиной 6-8 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином. Микрофотографирование окрашенных гистологических препаратов осуществлялось по общим правилам микрофотографирования на микроскопе Ulab XY-B2T.

Результаты и их обсуждение

Гистологическая оценка состояния костной и хрящевой ткани при экспериментальной модели ГИТ показала, что структура хряща и субхондральной кости подвергается определенным изменениям. Синовиальная оболочка резко увеличена в толщине, ее структура рыхлая, неоднородная, местами наблюдаются участки деструкции (рис. 1). Поверхность надхрящницы имеет неровный край, местами вакуолизирована (рис. 2). Слои надхрящницы стертые за счет набухания ткани. Основное вещество хряща состоит из

множества мелких клеток, сгруппированных между собой. Глубокие зоны имеют гиперхромную базофильную окраску аморфного вещества, а также имеют место зоны с деструкцией клеток, окрашенных гиперхромно, структура их неразличима (рис. 2). Более поверхностные зоны имеют просветления за счет набухания аморфного вещества. Субхондральная костная ткань также имеет изменения хромофильности за счет усиления степени базофилии некоторых трабекул. В некоторых поверхностных участках кости видны участки деструкции (рис. 1).

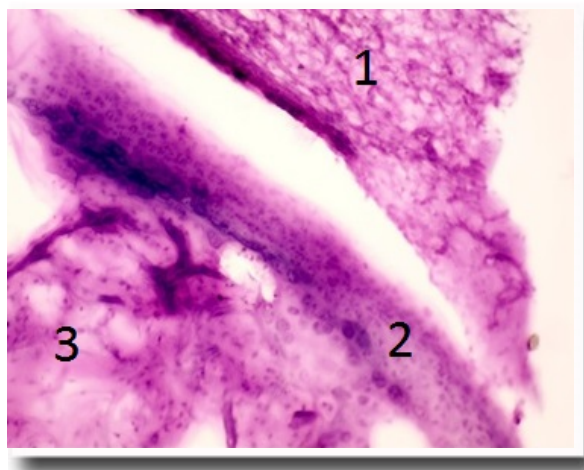


Рис. 1. Суставной хрящ коленного сустава крысы с гипотиреозом: 1 – синовиальная капсула; 2 – хрящ; 3 – костные трабекулы. Окраска гематоксилином-эозином. $\times 100$.

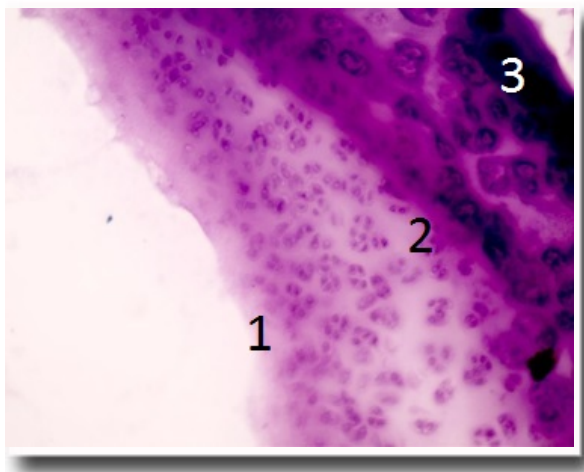


Рис. 2. Суставной хрящ зоны коленного сустава крысы с гипотиреозом: 1 – надхрящница; 2 – основное вещество хряща; 3 – зона с деструкцией клеток. Окраска гематоксилином-эозином. $\times 200$.

Сравнительный анализ с интактными животными показал, что на гистологическом препарате хряща коленного сустава интактной крысы хорошо визуализируются надхрящница, основное вещество хряща и субхондральная кость (рис. 3). Надхрящница имеет толщину, которая в несколько раз меньше толщины основного веще-

ства. Наружный слой окрашен умеренно оксифильно, глубокий клеточный плавно переходит в основное вещество. Основное вещество хряща представлено группами мелких клеток, окруженных контуром, отделяющим каждую группу от аморфного вещества. Количество клеток в группах колеблется от 4-х до 10. Некоторые группы имеют клетки с интенсивно базофильными ядрами. Граница между хрящевой и костной тканью хорошо заметна. Остеоциты в составе костной ткани располагаются единично, имеют базофильно окрашенные округлые ядра. Основное вещество костных трабекул окрашено умеренно оксифильно, пластинки костной ткани имеют упорядоченную архитектуру. Между трабекулами просматриваются очаги костного мозга и со- суды (рис. 3).

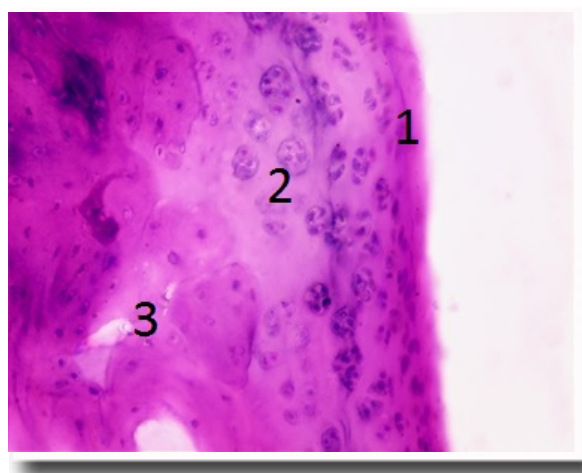


Рис. 3. Суставной хрящ зоны коленного сустава интактной крысы: 1 – надхрящница; 2 – хрящ; 3 – костные трабекулы. Окраска гематоксилином-эозином. $\times 200$.

При анализе структуры хрящевой и костной ткани коленных суставов крыс с ГИТ было установлено, что имеются признаки воспаления синовиальной оболочки, нарушение структуры надхрящницы с явлениями набухания, нарушение трофики глубоких слоев хряща, сопровождающееся деструкцией ряда хондроцитов, а также изменениями гистохимических свойств аморфного вещества. Выраженной деструкции костной ткани не наблюдалось, имели место отдельные очаги нарушения архитектуры костных трабекул.

Выводы

Метаболические нарушения при гиподисфункции щитовидной железы негативно влияют на состояние костной и хрящевой ткани, стимулируя процесс дегенерации хрящевой ткани.

При гиподисфункции щитовидной железы наблюдаются признаки воспаления синовиальной оболочки, нарушение структуры надхрящницы с явлениями набухания, нарушение трофи-

ки глубоких слоев хряща, сопровождающееся деструкцией ряда хондроцитов, а также изменениями гистохимических свойств аморфного вещества.

Выявленные структурные изменения костно-хрящевой ткани на фоне гипофункции щитовидной железы свидетельствуют о необходимости медикаментозной коррекции возникших нарушений и создают предпосылки к поиску оптимальных средств эффективной и безопасной фармакотерапии.

Перспективы дальнейших исследований

Дальнейшие исследования будут направлены на поиск оптимальных средств эффективной

и безопасной фармакотерапии гипотиреоза.

Информация о конфликте интересов

Потенциальных или явных конфликтов интересов, связанных с этой рукописью, на момент публикации не существует и не предвидится.

Источники финансирования

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской темы «Фармакологічний аналіз органотропних та ендотеліопротекцій за умов експериментальних патологічних станів» (номер державної реєстрації 0118U006631). Публікація здійснена за рахунок коштів автора.

Литературные источники References

1. Teplova LV, Eremeeva AV, Baykova OA, Suvorova NA. Revmaticheskie proyavleniya gipotireoza [Rheumatic manifestations of hypothyroidism]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2017;11(2):47-53. Russian.
2. Nosivets DS. Patologiya kistkovoyi ta hryaschovoyi tkanin na foni tireoyidnoyi disfunktsiyi [Pathology of bone and cartilage tissues against the background of thyroid dysfunction]. *Mat. XIX Mizhnar. medichnogo kongresu studentiv ta molodih vchenih*. - Ternopil: Ukrmedkniga, 2015:298. Ukrainian.
3. Merson J. Hypothyroidism. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2018;31(12):43-4.
4. Diaz A, Lipman D. Hypothyroidism. *Pediatr Rev*. 2014;35(8):336-47.
5. Tanriverdi A, Ozcan KB, Ozsoy I, Bayraktar F, Ozgen SB, Acar S, Ozpelit E, Akdeniz B, Savci S. Physical activity in women with subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2018;19:12-7.
6. Bates JN, Kohn TP, Pastuszak AW. Effect of Thyroid Hormone Derangements on Sexual Function in Men and Women. *Sex Med Rev*. 2018;17:22-8.
7. Mazurov VI. Bolezni sustavov: rukovodstvo dlya vrachey [Joint diseases: a guide for doctors]. SPb.: SpetsLit, 2008. 397 p. Russian.
8. Nosivets DS, Mamchur VI, Starovoytova NA. Osobennosti farmakoterapii degenerativno-distroficheskikh zabolovaniy oporno-dvigatel'nogo apparata pri komorbidnykh sostoyaniyakh [Features of pharmacotherapy of degenerative-dystrophic diseases of the musculoskeletal system in comorbid conditions]. *Mat. XVI Mezhdunar. konf. "Sovremennyye strategiya i taktika v nevrologii"*. Truskavets. 2014:173-6. Russian.
9. Mamchur VY, Oprishko VI, Nosivets DS. Farmnaglyad likarskih zasobiv, scho vikoristovuyutsya pri patologiyi oporno-ruhovogo aparatu [Pharmacology of drugs used in pathology of the musculoskeletal system]. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2013;21:219-21. Ukrainian.
10. Roy S, Vallepu S, Barrios C, Hunter K. Comparison of Comorbid Conditions Between Cancer Survivors and Age-Matched Patients Without Cancer. *J Clin Med Res*. 2018;10(12):911-9.
11. Khakisahneh S, Zhang XY, Nouri Z, Hao SY, Chi QS, Wang DH. Thyroid hormones mediate metabolic rate and oxidative, anti-oxidative balance at different temperatures in Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Comp Biochem Physiol & Toxicol Pharmacol*. 2018;23:82-8.
12. Benvenega S, Klose M, Vita R, Feldt-Rasmussen U. Less known aspects of central hypothyroidism: Part 1 - Acquired etiologies. *Clin Transl Endocrinol*. 2018;26(14):25-33.
13. Stefanov OV. Doklinichni doslidzhennya likarskih zasobiv (metodichni rekomendatsiyi) [Pre-clinical research of medicinal products (methodical recommendations)]. *Vid. dim "Avitsena"*. 2002. 527 p. Ukrainian.

Носівець Д.С. Вплив функціональної недостатності щитоподібної залози на кістково-хрящову тканину.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Захворювання щитоподібної залози відносяться до актуальної проблеми сучасного суспільства у зв'язку з широким, постійним поширенням даної патології та зі зв'язаними з цими захворюваннями соматичними, репродуктивними і психічними розладами. Негативний вплив гормональної дисфункції щитоподібної залози на функціональний стан органів та систем обумовлений ключовою роллю тиреоїдних гормонів в процесах метаболізму. Відомо, що метаболічні порушення негативно впливають на стан кісткової і хрящової тканини, зумовлюють розвиток ряду патологічних станів серед

яких безумовно важливим є остеоартроз. **Мета** - вивчити структурні гістологічні зміни кістково-хрящової тканини на тлі гіпофункції щитоподібної залози у експериментальних тварин. **Методи.** У роботі використано 60 білих статевозрілих безпородних щурів обох статей масою 180-230 г. Експериментальне моделювання гіпотиреозу полягало у використанні 0,02% розчину карбімазолу (мерказолілу) (5 мг на 250 мл фізіологічного розчину) в питному раціоні щурів протягом 6 тижнів. Порівняльна характеристика проводилася на підставі вивчення гістологічної будови суглобового хряща колінних суглобів інтактних щурів. **Результати.** Гістологічна оцінка стану кісткової і хрящової тканини при експериментальній моделі гіпотиреозу показала, що структура хряща і субхондральної кістки піддається певним змінам. Синовіальна оболонка різко збільшена в товщині, її структура пухка, неоднорідна, місцями вакуолізована. **Підсумок.** При гіпофункції щитоподібної залози спостерігаються ознаки запалення синовіальної оболонки, порушення структури надхряща з явищами набухання, порушення трофіки глибоких шарів хряща, що супроводжується деструкцією ряду хондроцитів, а також змінами гистохімічних властивостей аморфної речовини.

Ключові слова: гіпотиреоз, зміни кістково-хрящової тканини, експериментальна модель, гістологічні зміни, опорно-руховий апарат.

Носивець Д.С. Влияние функциональной недостаточности щитовидной железы на костно-хрящевую ткань.

РЕФЕРАТ. Актуальность. Заболевания щитовидной железы относятся к актуальной проблеме современного общества в связи с широким, постоянным распространением данной патологии и со связанными с этими заболеваниями соматическими, репродуктивными и психическими расстройствами. Негативное влияние гормональной дисфункции щитовидной железы на функциональное состояние органов и систем обусловлено ключевой ролью тиреоидных гормонов в процессах метаболизма. Известно, что метаболические нарушения негативно влияют на состояние костной и хрящевой ткани, обуславливают развитие ряда патологических состояний среди которых безусловно важным является остеоартроз. **Цель** – изучить структурные гистологические изменения костно-хрящевой ткани на фоне гипофункции щитовидной железы у экспериментальных животных. **Материалы и методы.** В работе использовано 60 белых половозрелых беспородных крыс обоего пола массой 180-230 г. Экспериментальное моделирование гипотиреоза заключалось в использовании 0,02% раствора карбимазола (мерказолила) (5 мг на 250 мл физиологического раствора) в питьевом рационе крыс в течение 6 недель. Сравнительная характеристика проводилась на основании изучения гистологического строения суставного хряща коленных суставов интактных крыс. **Результаты.** Гистологическая оценка состояния костной и хрящевой ткани при экспериментальной модели гипотиреоза показала, что структура хряща и субхондральной кости подвергается определенным изменениям. Синовиальная оболочка резко увеличена в толщине, ее структура рыхлая, неоднородная, местами наблюдаются участки деструкции. Поверхность надхрящницы имеет неровный край, местами вакуолизована. **Заключение.** При гипофункции щитовидной железы наблюдаются признаки воспаления синовиальной оболочки, нарушение структуры надхрящницы с явлениями набухания, нарушение трофики глубоких слоев хряща, сопровождающееся деструкцией ряда хондроцитов, а также изменениями гистохимических свойств аморфного вещества.

Ключевые слова: гипотиреоз, изменения костно-хрящевой ткани, экспериментальная модель, гистологические изменения, опорно-двигательный аппарат.