

ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА НА СТРУКТУРНЫЕ И ОБМЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНО-СУХОЖИЛЬНОГО СЕГМЕНТА КОНЕЧНОСТЕЙ

Расулов Х.А.

Ташкентский педиатрический медицинский институт.

✓ Резюме,

В данной работе анализируются морфофункциональные и обменные состояния сухожильной и костной ткани в местах прикрепления сухожилий у крыс в экспериментальном гипотиреозе. Исследование проведено на 28 белых лабораторных крысах с созданием экспериментальной модели гипотиреоза путем введением мерказолила в дозе 3 мг/кг массы животных. После введения мерказолила происходило снижение секреции ТЗ и тироксина на фоне повышения содержания тиреотропина. У гипотиреоидных крыс статически значимо снижается как уровень маркеров костной резорбции β -СТХ, так и маркера костеобразования - костной щелочной фосфатазы, отражая замедление процессов ремоделирования, что в конечном итоге приводит к снижению костной массы. Обнаруженные морфологические изменения в сухожилиях свидетельствуют о негативном влиянии гипотироксинемии на состояние сухожилий на местах прикрепления к костям.

Ключевые слова: экспериментальный гипотиреоз, морфология, минеральный обмен

ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ГИПОТИРЕОЗНИНГ ОЁҚЛАР СУЯК-ПАЙ СЕГМЕНТИНИНГ ТУЗИЛИШИ ВА АЛМАШИНУВИДАГИ ЎЗГАРИШЛАРГА ТАЪСИРИ

Расулов Х.А.

Тошкент педиатрия тиббиёт институти.

✓ Резюме,

Ушбу ишда экспериментал гипотиреозда пай-апофиз комплекси тўқималарининг морфофункционал ва метаболитик ўзгаришлари тахлил қилинган. Тадқиқотлар 28 та лаборатор оқ каламушларда ўтказилиб, уларга 3 мг/кг тана вазнига ҳисоблаб мерказолил юбориш орқали гипотиреоз модели яратилди. Мерказолил юборилгач қон зардобиди ТЗ ва тироксин секрецияси камайиб тиреотропин миқдорининг ошганлиги аниқланди. Уларда суяк резорбцияси маркери β -СТХ ва суяк ҳосил бўлиш маркери - ишқорий фосфатаза миқдорининг статистик аҳамиятли ортиши, ремоделяция жараёнларини пасайиши провард натижада суяк вазнининг камайишига олиб келади. Пайларда аниқлашган морфологик ўзгаришлар эса гипотироксинемия ҳолатининг пайларнинг суяк тўқимасига бирикиш жойлари тузилишига таъсирини ифодалайди.

Калит сўзлар: экспериментал гипотиреоз, морфология, минераллар алмашинуви

INFLUENCE OF EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM ON STRUCTURAL AND EXCHANGE CHANGES OF THE BONE-TENDON SEGMENT OF THE LIMBS

Rasulov Kh.A.

Tashkent Pediatric Medical Institute.

✓ Resume,

This article analyzes the morphofunctional and metabolic changes in tendon and bone tissue at the sites of tendon attachment in rats in experimental hypothyroidism. The study was conducted on 28 white laboratory rats with the creation of an experimental model of hypothyroidism by the introduction of mercazole in a dose of 3 mg / kg of animal weight. After the introduction of mercazole, there was a decrease in the secretion of T3 and thyroxine against the background of an increase in the content of thyrotropin. In hypothyroid rats, both the level of β -CTX bone resorption markers and the bone formation marker, bone alkaline phosphatase, statically significantly decrease, reflecting slower remodeling processes, which ultimately leads to a decrease in bone mass. The morphological changes in the tendons revealed a negative effect of hypothyroxinemia on the condition of the tendons at the sites of attachment to the bones.

Keywords: experimental hypothyroidism, morphology, mineral metabolism

Актуальность

Дефицит гормонов щитовидной железы являются наиболее распространенной формой эндокринной патологии и охватывают большой контингент населения эндемических регионов, к числу которых относится и территория Республики Узбекистан. Необходимость изучения тонких механизмов патогенеза данного заболевания, сопровождающегося нарушением всех видов обмена веществ, объясняется тем, что заместительная терапия, использующаяся при лечении гипотиреоза, не обеспечивает в полной мере

необходимый баланс гормонов щитовидной железы и полноценной жизни. По-видимому, недостаточно одной только гормональной коррекции, для того чтобы достичь оптимального качества жизни пациентов с врожденным или приобретенным гипотиреозом [4,5]. В предыдущих наших работах установлено, что гипотиреоидное состояние экспериментальных животных усугубляет патоморфологические изменения суставных элементов, наблюдаемых при неправильной статике конечностей в результате врожденной дисплазии соединительной ткани [1,2,5].

По данным научной литературы в отличие от большинства гормонов, которые способны оказывать

регулирующий эффект на определённые клетки, ткани и системы, йодированные гормоны щитовидной железы обладают плейотропным действием и являются пептидами, изначальную функцию которых трудно идентифицировать [6,10,11]. Гипотиреоз ассоциируется с риском развития остеопороза. Гипотиреоз приводит к снижению скорости ремоделирования кости с увеличением продолжительности времени цикла этого процесса [2,3,4]. Дисбаланс циклов ремоделирования при гипотиреозе приводит к снижению костной массы, нарушению микроструктуры с ухудшением качества кости и повышением риска переломов.

Все вышеизложенное свидетельствует о малой изученности, разрабатываемой нами проблемы и её актуальности в связи с распространенностью деформаций и повреждений конечностей и отсутствием их морфофункционального обоснования.

Цель исследования

Изучение морфофункциональных и обменных особенностей сухожильной и костной ткани в местах прикрепления сухожилий у крыс в экспериментальном гипотиреозе.

Материал и методы

Исследование проведено на 38 белых лабораторных крысах весом 150-200 г в строгом соответствии с этическими нормами и рекомендациями по гуманному отношению к лабораторным животным, отражёнными в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей. Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении, на стандартной диете лабораторных животных. На подопытных животных нами получена экспериментальная модель гипотиреоза путем внутрижелудочным введением одним из тиреостатиков - мерказолила в дозе 3

мг/кг массы животных. Животных под лёгким эфирным наркозом выводили из эксперимента на 30-е сутки, в сыворотке крови определяли содержание кальция, магния, фосфора колориметрическими методами наборами реагентов HUMAN (Германия), маркёров ремоделирования кости - С-концевых телопептидов коллагена типа I, костной щелочной фосфатазы (реагенты "Metra BAF Kit" фирмы Quidel Corporation), уровни тиреотропина, общих Т3 и тироксина, тестостерона (реагенты ЗАО "Вектор-Бест", Россия) Для гистологического исследования брали кусочки сухожильно-костного комплекса крыс в области крупных суставов тазовых конечностей. Кусочки фиксировали в 10 %-м нейтральном формалине в течение 7 суток, затем проводили через спирты возрастающей крепости и заливали в парафин. Готовили срезы толщиной 5-6 микрон. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону.

Статическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета программ Statistica 6,0 (Stat Soft) с расчётом арифметической средней (М), стандартной ошибки средней (m) с оценкой значимости групповых различий по t-критерию Стьюдента.

Результат и обсуждение

После введения тиреостатика общее состояние особей заметно ухудшилось. Поведение животных имеет пассивный характер. Шерстные покровы без особенностей.

Результаты определения в сыворотке крови опытной группы животных тиреотропина, Т3 и тироксина свидетельствуют о развитии гипофункции щитовидной железы. После введения мерказолила происходило снижение секреции Т3 и тироксина на фоне повышения содержания тиреотропина (табл. 1).

Определение содержания в сыворотке крови опытной группы крыс маркёров метаболизма костной ткани свидетельствует о выраженных изменениях (табл. 2).

Таблица 1

Показатели тиреотропного и тиреоидных гормонов в сыворотке крови крыс при экспериментальном гипотиреозе

Гормоны	Контрольная группа, n=10	Опытная группа, n=18	P
Тиреотропин, мкМЕ/л	1,12±0,098	1,89±0,092	< 0,005
Общий тироксин, нмоль/л	77,2±3,26	59,8±2,38	< 0,05
Общий трийодтиронин, нмоль/л	2,94±0,16	1,67±0,095	< 0,005

Статически значимо снижается как уровень маркёров костной резорбции β-СТХ, так и маркёра костеобразования - костной щелочной фосфатазы, отражая замедление процессов ремоделирования, что в конечном итоге приводит к снижению костной массы [3,5].

Установлена статически значимая корреляция между уровнем такого маркёра костеобразования, как остеокальцин, и свободного тироксина, что подтверждает прямое влияние гормонов щитовидной железы на функции остеобластов [7]. Тиреоидные гормоны оказыва-

Таблица 2

Показатели минерального обмена и маркёров метаболизма костной ткани при экспериментальном гипотиреозе у крыс

Показатели	Контрольная группа, n=10	Опытная группа, n=18	P
Са общий, ммоль/л	2,25±0,090	2,02±0,085	< 0,1
P, ммоль/л	1,84±0,044	1,68±0,054	< 0,1
Mg, ммоль/л	0,92±0,058	0,81±0,041	< 0,1
Костная щелочная фосфатаза, МЕ/л	6,4±0,54	4,8±0,32	< 0,05
β-СТХ, нг/л	0,90±0,05	0,76±0,029	< 0,05

ют действие на остеобласты через сигнальную систему ядерных рецепторов, индуцируя экспрессию лиганда рецептора активатора ядерного фактора κ B (RANKL – от англ. Receptor Activator of Nuclear κ B factor Ligand) с последующим связыванием и активацией рецептора RANKL на предшественниках остеокластов, приводящими к стимуляции остеокластогенеза [6].

В результате биохимических методов исследования статистически значимых изменений в сыворотке крови у животных с гипотиреозом содержания кальция, фосфора и магния не отмечено, хотя обнаружена тенденция к снижению их уровней.

Анализ морфологической картины показывает, что изучение особенностей организации волокнистых конструкций экстрацеллюлярного матрикса в сухожилиях флексоров и экстензоров характерно количественное представительство эластических волокон и в них соотношение с коллагеновыми волокнами практически одинаково. Наряду с этими показателями площади поперечного сечения пучков, коллагеновые волокна флексоров превосходят таковые экстензоров. При анализе распределения в сухожилии крыс ГАГ, определяющих, как известно, активность трофических и консолидирующих функций соединительной ткани, нами выявлено высокое количественное представительство их сульфатированных фракций.

Следовательно, этот факт хорошо ассоциируется с современными представлениями, согласно которым накопление суммарных ГАГ тесно коррелирует с увеличением прочностных характеристик соединительной ткани [3]. При изучении структурных организаций поперечных кольцевых складок, фиксирующих апофизов костей, нами установлено, что их ткань является волокнисто-хрящевой. Изучение дистальных отделов сухожилия обнаруживают наличие шарпеевых волокон, вливающих в периост, их волоконный остов слабо эозинофилен, а коллагеновые волокна имеют преимущественно прямолинейный ход, клетки овальной формы, богатые цитоплазмой, с круглым ядром и объединены в группы.

Весьма характерным является наличие пограничного участка между сухожильной и волокнисто-хрящевой тканями. При этом волокна первой имеют волнистую конфигурацию, а клеточные элементы представлены как фиброцитами, так и фибробластами, волокна второй прямолинейны и ориентированы под углом к сухожильным, а клеточные элементы овальной формы, с плотной цитоархитектоникой, имеют объёмную цитоплазму, овальное или овально-круглое ядро. В пограничном регионе нами выявлены сосудистые клубочки, тогда как в зоне фиброзного хряща они отсутствуют. Можно полагать, что за счёт взаимодействия клеток и межклеточного вещества осуществляются внутритканевые связи. Тем не менее, результаты проведённых исследований показывают, что при развитии гипотиреоза нарушение костного ремоделирования и минерального обмена – следствие не только непосредственного влияния тиреоидных гормонов на остеобласты и остеокласты. Они могут быть связаны и с другими механизмами их действия.

Несомненно, что территориальная сопряжённость этих клеток с сосудистым руслом может быть связана с их высокими биосинтезирующими возможностями. Клеточные элементы, как известно, обеспечивают синтез экстрацеллюлярного матрикса, поддержание тканевого гомеостаза и адаптивное ремоделирование за счёт внутритканевых взаимодействий. Компоненты межклеточного вещества являются носителями основных

биомеханических свойств ткани и поэтому заслуживают пристального подробного рассмотрения.

Причиной развития описанных морфологических изменений является нарушение основного обмена. Дефицит тиреоидных гормонов ведет к развитию структурно-сосудистых углеводных дистрофий. Происходят изменения в стенках сосудов вследствие накопления в них гликопротеидов и глюкозаминогликанов, развиваются нарушения в системе микроциркуляторного русла, что ведет к гипоксии. Гипоксия является главным патогенетическим фактором в развитии дистрофических и деструктивных изменений фибробластических клеток сухожилия.

Выводы

1. У экспериментальных животных в результате моделирования гипотиреоза происходит снижение содержания в сыворотке крови тиреоидных гормонов (трийодтиронина и тироксина) при повышении концентрации тиреотропина.

2. Гипотиреозное состояние характеризуется нарушением течения процессов костного метаболизма, что находит своё отражение в снижении содержания в сыворотке крови показатели минерального обмена – уровни Ca, P и Mg.

3. Наблюдаемые деструктивные и дистрофические изменения не зрелых клеток в пограничных местах костно-сухожильного комплекса и морфологические изменения в сухожилиях по видимому происходят в результате влияния гипотироксинемии на состояние сухожилий на местах прикрепления к апофизам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Исмаилов С. И., Джалилов П. С., Расулов Х. А. Роль соматического статуса матери на развитие врожденного вывиха бедра // Проблемы остеологии. – Киев, 2004. – № 3-4. С. 120-122.
2. Козлов В.Н. Тиреоидная трансформация при моделировании эндемического эффекта у белых крыс в эксперименте. // Сибирский мед. ж. 2006; (5): 27-30.
3. Исмаилов С.И. Морфологическая характеристика дисплазии тазобедренного сустава при дисфункции щитовидной железы матери / Исмаилов С.И., Ходжаев Р.Р., Джалилов А.П., Расулов Х.А., Джалилова Ш.П. // Проблемы остеологии. – Киев, 2004. – № 3-4. С. 109-111.
4. Ночевная Л.Б., Павленко О.А., Калинина О.Ю., Столяров В.А. Состояние костной ткани у больных с впервые выявленным гипотиреозом. // Сибирский мед. ж. 2011; 26 (4): 189-193.
5. Расулов Х.А., Хидирова Г.О. Структурные предпосылки становления параартикулярных структур крыс при экспериментальном гипотиреозе. // "EDICATIO" Россия. Новосибирск. № 3. (10).2015. – С. 28-30.
6. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: рук. – СПб.: // СО-ТИС, 2002. – 288 с.
7. Шимко О.М., Хишова О.М., Кухарева Л.В. Поиск новых видов сырья лапчатки // Вестник фармации ВГМУ. – 2008. – Т. 42, № 4. – С. 1-3.
8. Bassett J.H., Boyde A., Howell P.G. et al. Optimal bone strength and mineralization requires the type 2 iodothyronine deiodinase in osteoblast. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010; 107 (6): 7604-7609.
9. Cardoso L.F., Maciel L.M., de Paula F.J.A. The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism. // Arg. Bras. Endocrinol. Metab. 2014; 58 (5): 452-462. DOI: 10.1590/0004-2730000003311.
10. Nicholls J.J., Brassill N.J., Williams G.R., Bassett J.H. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. // J. Endocrinol. 2012; 213: 209-211. DOI: 10.1530/JOE-12-0059.
11. Schwarz A.N., Sellmeyer D.E., Strotmeyer E.S. et al. Diabetes and bone loss at the hip in older black and white adults. // J. Bone Miner. Res. 2005; 20 (4): 596-603. DOI: 10.1359/JBMR.041219.

Поступил 05.03. 2019