

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. І. МЕЧНИКОВА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

САКАЛЮК ОЛЕКСАНДРА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.43:591.471]:599.323.4

ДИСЕРТАЦІЯ
ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПОРУШЕНЬ У КІСТКОВІЙ ТА
ТРАВНІЙ СИСТЕМАХ ЩУРІВ ПРИ ГІПОТИРЕОЗИ

091 Біологія

09 Біологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

О.В. Сакалюк

_____ (підпис)

Науковий керівник: Макаренко Ольга Анатоліївна, д.б.н., с.н.с., зав. каф. фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти ОНУ імені І. І. Мечникова

Одеса – 2023

АНОТАЦІЯ

Сакалюк О.В. Обґрунтування профілактики порушень у кістковій та травній системах щурів при гіпотиреозі.

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук (доктора філософії) за спеціальністю 091 Біологія – Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, 2023.

Дисертаційна робота присвячена експериментальному дослідженню механізмів розвитку порушень у кістковій тканині та травному тракті лабораторних щурів при тиреоїдній недостатності, а також обґрунтуванню профілактики встановлених порушень за допомогою комплексу вітамінів, макро- та мікроелементів.

Для досягнення мети і реалізації завдань дослідження було проведено три серії експериментів на лабораторних щурах. Під час досліджень тварини знаходилися на постійному харчовому та питному режимі віварію ОНУ імені І. І. Мечникова згідно правил утримання експериментальних тварин встановлених Директивою Європейського парламенту та Ради (2010/63/EU) та наказом Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. № 249 [93].

На першому етапі на експериментальній моделі гіпотиреозу, яку створили за допомогою щоденного перорального введення мерказолілу у дозі 50 мг/кг впродовж 51 доби, проведено визначення морфометричних та біохімічних показників кісткової тканини, досліджено показники запалення, антиоксидантно-прооксидантного стану, контамінації умовно-патогенними бактеріями, антимікробного фактору у порожнині рота, печінці, сироватці крові та слизовій оболонці тонкої кишки, а також визначено ступінь всмоктування кальцію у тонкій кишці.

За результатами першого етапу роботи встановлено, що дефіцит тиреоїдних гормонів сприяв суттєвому збільшенню атрофії альвеолярного

відростку щелеп на тлі незначного збільшення мінералізації стегових кісток та хребців щурів. Посилену резорбцію кістковій тканини щелеп щурів з гіпотиреозом підтвердив біохімічний аналіз, який показав суттєве збільшення у кістковій тканині альвеолярних відростків маркерів остеорезорбції – активності еластази та кислотої фосфатази.

Експериментальний гіпотиреоз сприяв розвитку запалення, інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів, посиленій контамінації умовно-патогенними бактеріями на тлі зниження антиоксидантного та антимікробного захисту у порожнині рота, слизовій оболонці тонкої кишки, печінці та сироватці крові тварин. Також показано зменшення всмоктування кальцію в тонкій кишці та зниження цього елемента у сироватці крові щурів з гіпотиреозом, що, ймовірно, є результатом розвитку запальних процесів та дисбіозу у слизовій оболонці тонкої кишки.

За результатами першої серії експерименту зроблено припущення, що гальмування всмоктування кальцію та його дефіцит у крові тварин з гіпотиреозом викликає активацію паратгормону, якій запускає резорбцію кісткової тканини з метою забезпечення належного рівня кальцію в крові для нормального функціонування фізіологічних процесів. Тому тривала неповноцінна абсорбція кальцію у слизовій оболонці тонкої кишки при гіпотиреозі відбилася на стані кісткової тканини із зсувом процесів ремоделювання у бік резорбції, що і було доведено на альвеолярній кістці щелеп щурів з гіпотиреозом.

Отримані результати першого дослідження дають підставу для подальшого обґрунтування та розробки лікувально-профілактичних заходів з метою корекції порушень у кістковій та травній системах тварин за розвитку гіпотиреозу.

Тому другий етап роботи присвячено експериментальному дослідженню ефективності профілактики порушень у кістковій та травній системі щурів при гіпотиреозі за допомогою комплексу вітамінів, макро- та мікроелементів. Враховуючи теоретично обґрунтовані потреби у есенціальних сполуках при

гіпотиреозі для профілактичного комплексу нами обрано кальцій, магній, вітаміни Р (кверцетин), D, С, мікроелементи селен, мідь, марганець (далі – мінерально-вітамінний комплекс на основі цитрату кальцію). Кількісні характеристики складових розробленого нами комплексу для профілактики порушень у кістковій тканині та травному тракті підтверджені Свідоцтвом про реєстрацію авторського права на твір № 111997 від 21.02.2022 р. Ефективність застосування запропонованого нами комплексу вітамінів та мінералів досліджували на лабораторних щурах з моделлю гіпотиреозу протягом 51 доби. Профілактичний комплекс вводили перорально щоденно у дозі 500 мг/кг, ефективність якого оцінювали за біохімічними маркерами резорбції та остеогенезу кісткової тканини альвеолярного відростку щелеп, показниками запалення, антиоксидантно-прооксидантного стану, контамінації умовно-патогенними бактеріями, антимікробним фактором у порожнині рота, слизових оболонках шлунку, тонкої та товстої кишки, печінці та сироватці крові.

Введення мерказолілу впродовж 51 доби сприяло збільшенню органного індексу щитоподібної залози на 112,3%, що вказує на формування гіпотиреозу. У щурів, які отримували комплекс вітамінів і мінералів на фоні мерказолілу, органний індекс щитоподібної залози відповідав індексу інтактних тварин.

Підтверджені дані, а також отримані нові результати щодо механізму розвитку порушень у кістковій та травній системах лабораторних щурів при гіпотиреозі. Так, дефіцит гормонів щитоподібної залози викликав зниження рівня кальцію та активацію процесів деструкції як мінерального (активність кислої фосфатази), так і органічного компоненту (активність еластази) кісткової тканини щелеп тварин. Крім того, в кістковій тканині щелеп щурів з гіпотиреозом зареєстровано інтенсифікацію перекисного окиснення ліпідів (вміст малонового діальдегіду (МДА)) на тлі активації антиоксидантного захисту (активність глутатіонредуктази і каталази).

Моделювання гіпотиреозу у щурів індукувало розвиток запалення, інтенсифікацію перекисного окиснення ліпідів, посилену контамінацію

умовно-патогенними бактеріями у слизових оболонках травного тракту (порожнині рота, шлунку, тонкої та товстої кишці), печінці та сироватці крові тварин. Цей висновок зробили завдяки реєстрації зростання маркерів запалення (активності еластази та кислій фосфатази), вмісту МДА, активності уреазу у різних відділах травного тракту. Активація запалення, ПОЛ та посилення мікробного обсіменіння відбувалося на фоні зниження антиоксидантного (активності каталази) та антимікробного (активність лізоциму) захисту тканин травного тракту щурів з гіпотиреозом.

Профілактичне застосування вітамінно-мінерального комплексу загалом справляло позитивну дію щодо нормалізації досліджуваних показників в ротовій порожнині, слизових оболонках шлунка, різних відділів кишечника, печінці, сироватці крові, а також у кістковій тканині тварин з модельованим гіпотиреозом.

За результатами наших досліджень запропонований комплекс вітамінів та мінералів в умовах гіпотиреозу показав виражену антиоксидантну, протизапальну та антидисбіотичну ефективність в тканинах ясен та слизових оболонках шлунково-кишкового тракту, печінці та сироватці крові. Завдяки цьому нормалізувався ступінь всмоктування кальцію у тонкій кишці, вдалося подолати його дефіцит у крові та зменшити деструктивні та оксидативні процеси у кістковій тканині тварин з гіпотиреозом. Тому можемо вважати, що профілактичне застосування комплексу вітамінів та мінералів було ефективним, та призводило до нормалізації функціонального стану кісткової тканини та шлунково-кишкового тракту щурів з експериментальним гіпотиреозом.

На першому та другому етапі дослідження не було встановлено суттєвих змін морфометричних показників стану хребців та стегнових кісток. Це, на нашу думку, пов'язано, з коротким терміном відтворення гіпотиреозу у щурів. Оскільки повний цикл ремоделювання кісткової тканини у щурів складає, у середньому, 40 днів [131] видимі зміни у структурі кісткової тканини можна зареєструвати тільки через три цикли ремоделювання, тобто через 4 місяці.

У зв'язку з цим метою заключного, третього, етапу роботи стало дослідження ефективності профілактики порушень у кістковій та травній системах щурів при гіпотиреозі за допомогою запропонованого комплексу вітамінів та мінералів на тлі тривалого моделювання патології. Для цього обрали модель формування гіпотиреозу, яку створювали за допомогою щоденного введення 1 % розчину перхлорату калію з питною водою протягом 4 місяців. Для встановлення гендерної різниці порушень як при гіпотиреозі, так і при проведенні профілактики, були обрані тварини різних статей: щури були представлені самками та самцями.

Профілактичний комплекс вводили щурам у дозі 500 мг/кг, одночасно із додаванням перхлорату калію для моделювання гіпотиреозу. Ефективність мінерально-вітамінного комплексу на основі цитрату кальцію визначали за морфометричними показниками хребців, стегнових кісток та альвеолярного відростку щелеп, а також біохімічними маркерами резорбції та остеогенезу кісткової тканини альвеолярного відростку щелеп, показниками запалення, антиоксидантно-прооксидантного стану, контамінації умовно-патогенними бактеріями, антимікробного фактора у слизових оболонках порожнини рота шлунка, тонкої та товстої кишки та сироватці крові.

Моделювання гіпотиреозу за допомогою тривалого введення перхлорату калію викликало розвиток дистрофічних процесів у поперекових хребцях та стегнових кістках щурів. Спостерігали зниження щільності стегнової кістки, що відбувалося завдяки зменшенню вмісту мінерального компоненту кісткової тканини. Тривале введення щурам перхлорату калію також призвело до підвищення атрофії альвеолярного відростку щелеп. Біохімічний аналіз щелеп тварин встановив суттєві порушення метаболізму в кістковій тканині щелеп тварин при гіпотиреозі: спостерігали підвищення активності маркерів резорбції (активності еластази та кислої фосфатази) на тлі зниження активності показника остеогенезу (лужної фосфатази). Моделювання гіпотиреозу викликало оксидативний стрес у кістковій тканині щелеп щурів: активність супероксиддисмутази і глутатіонредуктази підвищувалися, а

каталази, навпаки, знижувалася. Внаслідок цього в кістковій тканині щелеп при гіпотиреозі нагромаджувалась значна кількість токсичного МДА. Важливо підкреслити, що патологічні зміни у кістковій тканині щелеп тварин при гіпотиреозі більш значно були виражені у самців.

Використання мінерально-вітамінного комплексу, що містить цитрат кальцію, вітаміни, мінерали та кверцетин, в умовах тиреоїдної недостатності ефективно попереджувало зменшення щільності стегнових кісток щурів, а також суттєво збільшило щільність поперекових хребців, гальмувало атрофію альвеолярного відростку завдяки нормалізації показників остеогенезу, резорбції та активності маркерів антиоксидантно-прооксидантного стану кісткової тканини. Необхідно зазначити, що остеотропна дія профілактичного комплексу помітніше була виражена у кістках самців з гіпотиреозом.

За результатами дослідження встановлено, що змодельований гіпотиреоз шляхом тривалого введення перхлорату калію сформував розвиток запалення, посилення мікробного обсеменення та перекисного окиснення ліпідів на тлі суттєвого зниження антимікробного та антиоксидантного захисту у слизових оболонках порожнини рота, шлунка, тонкої та товстої кишки. Профілактичне застосування комплексу з цитратом кальцію раковин устриць, вітамінів та мінералів в умовах гіпотиреозу, який індуковано перхлоратом калію, була дуже ефективною і чинило антиоксидантну, протизапальну та антидисбіотичну дію у слизових оболонках травного тракту та сироватці крові, завдяки чому, на наш погляд, вдалося зменшити деструктивні та оксидативні процеси у кістковій тканині тварин з гіпотиреозом та зберегти стан хребців, стегнових кісток та щелеп.

Ключові слова: щури, гіпотиреоз, мерказоліл, кістки, остеодистрофія, оксидативний стрес, травний тракт, запалення, дисбіоз, профілактика, цитрат кальцію, кверцетин, мінерали, вітаміни.

SUMMARY

Sakaliuk O.V. Justification of the prevention of disorders in the bone and digestive systems of rats with hypothyroidism.

Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Candidate of Biological Sciences (Doctor of Philosophy) in the specialty 091 Biology - Odesa National University named after I. I. Mechnikov, Odesa, 2023.

The dissertation is devoted to the experimental study of the mechanisms of development of disorders in the bone tissue and digestive tract of laboratory rats with thyroid insufficiency, as well as the justification of the prevention of established disorders using a complex of vitamins, macro- and microelements.

To achieve the goal and implement the research objectives, three series of experiments were conducted on laboratory rats. During the research, the animals were on a constant food and drink regime of the vivarium of the I. I. Mechnikov National University of Ukraine in accordance with the rules for keeping experimental animals established by the Directive of the European Parliament and the Council (2010/63/EU) and the order of the Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine dated 01.03. 2012 No. 249 [93].

At the first stage, on the experimental model of hypothyroidism, which was created with the help of daily oral administration of mercazolil at a dose of 50 mg/kg for 51 days, the morphometric and biochemical indicators of bone tissue were determined, the indicators of inflammation, antioxidant-prooxidant status, contamination with opportunistic bacteria were investigated, antimicrobial factor in the oral cavity, liver, blood serum and mucous membrane of the small intestine, as well as the degree of absorption of calcium in the small intestine.

According to the results of the first stage of the work, it was established that the deficiency of thyroid hormones contributed to a significant increase in the atrophy of the alveolar process of the jaws against the background of a slight increase in the mineralization of the femurs and vertebrae of rats. Enhanced resorption of the

bone tissue of the jaws of rats with hypothyroidism was confirmed by biochemical analysis, which showed a significant increase in the bone tissue of the alveolar processes of markers of osteoresorption - the activity of elastase and acid phosphatase.

Experimental hypothyroidism contributed to the development of inflammation, intensification of lipid peroxidation, increased contamination with opportunistic bacteria against the background of a decrease in antioxidant and antimicrobial protection in the oral cavity, mucous membrane of the small intestine, liver, and blood serum of animals. Also shown is a decrease in the absorption of calcium in the small intestine and a decrease in this element in the blood serum of rats with hypothyroidism, which is probably the result of the development of inflammatory processes and dysbiosis in the mucous membrane of the small intestine.

According to the results of the first series of experiments, it is assumed that the inhibition of calcium absorption and its deficiency in the blood of animals with hypothyroidism causes the activation of parathyroid hormone, which triggers the resorption of bone tissue in order to ensure the proper level of calcium in the blood for the normal functioning of physiological processes. Therefore, long-term inadequate absorption of calcium in the mucous membrane of the small intestine during hypothyroidism affected the state of bone tissue with a shift of remodeling processes towards resorption, which was proven in the alveolar bone of the jaws of rats with hypothyroidism.

The obtained results of the first study provide a basis for further substantiation and development of therapeutic and preventive measures aimed at correcting disorders in the bone and digestive systems of animals with the development of hypothyroidism.

Therefore, the second stage of the work is devoted to the experimental study of the effectiveness of prevention of disorders in the bone and digestive system of rats with hypothyroidism using a complex of vitamins, macro- and microelements. Taking into account the theoretically justified needs for essential compounds in hypothyroidism, we have chosen calcium, magnesium, vitamins P (quercetin), D, C,

microelements selenium, copper, manganese for the preventive complex (hereinafter referred to as a mineral-vitamin complex based on calcium citrate). Quantitative characteristics of the components of the complex developed by us for the prevention of disorders in bone tissue and the digestive tract are confirmed by the Certificate of Copyright Registration for the work No. 111997 dated 21.02.2022. The effectiveness of the use of the complex of vitamins and minerals proposed by us was studied on laboratory rats with a model of hypothyroidism for 51 days. The prophylactic complex was administered orally daily in a dose of 500 mg/kg, the effectiveness of which was assessed by biochemical markers of resorption and osteogenesis of bone tissue of the alveolar process of the jaws, indicators of inflammation, antioxidant-prooxidant status, contamination with opportunistic bacteria, antimicrobial factor in the oral cavity, mucous membranes of the stomach, small and large intestine, liver and blood serum.

Administration of mercazolil for 51 days contributed to an increase in the organ index of the thyroid gland by 112.3%, which indicates the formation of hypothyroidism. In rats that received a complex of vitamins and minerals against the background of mercazolil, the organ index of the thyroid gland corresponded to the index of intact animals.

Confirmed data, as well as obtained new results regarding the mechanism of development of disorders in bone and digestive systems of laboratory rats with hypothyroidism. Thus, the deficiency of thyroid hormones caused a decrease in the level of calcium and the activation of the processes of destruction of both the mineral (acid phosphatase activity) and the organic component (elastase activity) of the bone tissue of animal jaws. In addition, in the bone tissue of the jaws of rats with hypothyroidism, an intensification of lipid peroxidation (content of malondialdehyde (MDA)) against the background of activation of antioxidant protection (activity of glutathione reductase and catalase) was registered.

Modeling of hypothyroidism in rats induced the development of inflammation, intensification of lipid peroxidation, increased contamination with opportunistic bacteria in the mucous membranes of the digestive tract (mouth cavity, stomach,

small and large intestine), liver and blood serum of animals. This conclusion was made due to the registration of the growth of inflammatory markers (elastase and acid phosphatase activity), MDA content, and urease activity in different parts of the digestive tract. Activation of inflammation, LPO and increased microbial insemination occurred against the background of a decrease in antioxidant (catalase activity) and antimicrobial (lysozyme activity) protection of tissues of the digestive tract of rats with hypothyroidism.

Prophylactic use of the vitamin-mineral complex generally had a positive effect on the normalization of the studied indicators in the oral cavity, gastric mucosa, various parts of the intestine, liver, blood serum, and also in the bone tissue of animals with simulated hypothyroidism.

According to the results of our research, the proposed complex of vitamins and minerals in conditions of hypothyroidism showed pronounced antioxidant, anti-inflammatory and anti-dysbiotic effectiveness in gum tissues and mucous membranes of the gastrointestinal tract, liver and blood serum. Thanks to this, the degree of absorption of calcium in the small intestine was normalized, it was possible to overcome its deficiency in the blood and reduce destructive and oxidative processes in the bone tissue of animals with hypothyroidism. Therefore, we can assume that the prophylactic use of a complex of vitamins and minerals was effective and led to the normalization of the functional state of bone tissue and the gastrointestinal tract of rats with experimental hypothyroidism.

At the first and second stages of the study, no significant changes in the morphometric indicators of the condition of the vertebrae and femurs were established. This, in our opinion, is connected with the short period of reproduction of hypothyroidism in rats. Since the complete cycle of bone tissue remodeling in rats is, on average, 40 days [131], visible changes in the structure of bone tissue can be registered only after three remodeling cycles, that is, after 4 months.

In this regard, the goal of the final, third stage of the work was to investigate the effectiveness of prevention of disorders in the bone and digestive systems of rats with hypothyroidism using the proposed complex of vitamins and minerals against

the background of long-term modeling of the pathology. For this purpose, a hypothyroidism formation model was chosen, which was created by daily administration of 1% potassium perchlorate solution with drinking water for 4 months. In order to establish gender differences in both hypothyroidism and prevention, animals of different sexes were selected: rats were represented by females and males.

The prophylactic complex was administered to rats at a dose of 500 mg/kg, simultaneously with the addition of potassium perchlorate to simulate hypothyroidism. The effectiveness of the mineral-vitamin complex based on calcium citrate was determined by morphometric indicators of the vertebrae, femurs and alveolar process of the jaws, as well as biochemical markers of resorption and osteogenesis of bone tissue of the alveolar process of the jaws, indicators of inflammation, antioxidant-prooxidant state, contamination with opportunistic pathogenic bacteria, antimicrobial factor in the mucous membranes of the oral cavity of the stomach, small and large intestine and blood serum.

Modeling of hypothyroidism with the help of long-term administration of potassium perchlorate caused the development of dystrophic processes in the lumbar vertebrae and femurs of rats. A decrease in the density of the femur bone was observed, which occurred due to a decrease in the content of the mineral component of bone tissue. Long-term administration of potassium perchlorate to rats also resulted in increased atrophy of the alveolar process of the jaws. Biochemical analysis of animal jaws established significant metabolic disorders in the bone tissue of animal jaws with hypothyroidism: an increase in the activity of resorption markers (elastase and acid phosphatase activity) was observed against the background of a decrease in the activity of the osteogenesis indicator (alkaline phosphatase). Simulation of hypothyroidism caused oxidative stress in the bone tissue of the jaws of rats: the activity of superoxide dismutase and glutathione reductase increased, and catalase, on the contrary, decreased. As a result, a significant amount of toxic MDA accumulated in the bone tissue of the jaws during hypothyroidism. It is important to

emphasize that pathological changes in the bone tissue of the jaws of animals with hypothyroidism were more significantly expressed in males.

The use of a mineral-vitamin complex containing calcium citrate, vitamins, minerals and quercetin in conditions of thyroid insufficiency effectively prevented a decrease in the density of the femurs of rats, and also significantly increased the density of the lumbar vertebrae, inhibited the atrophy of the alveolar process due to the normalization of the indicators of osteogenesis, resorption and activity of markers antioxidant-prooxidant state of bone tissue. It should be noted that the osteotropic effect of the prophylactic complex was more pronounced in the bones of males with hypothyroidism.

According to the results of the study, it was established that simulated hypothyroidism by long-term administration of potassium perchlorate formed the development of inflammation, increased microbial insemination and lipid peroxidation against the background of a significant decrease in antimicrobial and antioxidant protection in the mucous membranes of the oral cavity, stomach, small and large intestine. Prophylactic use of a complex with calcium citrate of oyster shells, vitamins and minerals in conditions of hypothyroidism, which was induced by potassium perchlorate, was very effective and had an antioxidant, anti-inflammatory and anti-dysbiotic effect in the mucous membranes of the digestive tract and blood serum, thanks to which, in our opinion, it was possible to reduce destructive and oxidative processes in the bone tissue of animals with hypothyroidism and preserve the condition of vertebrae, femurs and jaws.

Key words: rats, hypothyroidism, mercazolil, bones, osteodystrophy, oxidative stress, digestive tract, inflammation, dysbiosis, prevention, calcium citrate, quercetin, minerals, vitamins.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації

1. Макаренко О. А., Задерей О. В. Характеристика біохімічних та морфометричних показників кісткової системи при експериментальному гіпотиреозі. *Colloquium journal*. 2020. № 35(87). С. 38-41 (ISSN 2520-6990).
2. Задерей О. В., Макаренко О. А. Біохімічні показники сироватки крові та печінки щурів при експериментальному гіпотиреозі. *Вісник морської медицини*. 2020. №4(89). С.98-102. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4430778>
3. Makarenko, O. A., Zaderei, O. V., & Maikova, H. V. Efficacy of using a complex of minerals and vitamins for prevention of complications in bone tissue and the digestive tract in rats with hypothyroidism. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2021. № 12(3). С. 438-444. <https://doi.org/10.15421/022160>
4. Задерей О. В., Макаренко О. А. Дослідження ефективності профілактики порушень у слизовій оболонці тонкої кишки щурів за експериментального гіпотиреозу. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2022. № 2 (68). С. 114-120. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6814974>
5. Макаренко О. А., Задерей О. В., Зубачик М. В. Експериментальне обґрунтування профілактики порушень метаболізму кісткової тканини щелеп щурів при гіпотиреозі. *Проблеми ендокринної патології*. 2022. № 3(79). С. 65-71. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.3.09>
6. Задерей О. В., Ходаков І. В. Зміни щільності і складу кісткової тканини та атрофії альвеолярної кістки у щурів при гіпотиреозі та корекції комплексом мінералів та вітамінів. *Вісник Одеського національного університету. Біологія*. 2023. Том 28. № 1 (52). С. 108-117 [https://doi.org/10.18524/2077-1746.2023.1\(52\).284690](https://doi.org/10.18524/2077-1746.2023.1(52).284690)

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Задерей О. В., Майкова Г.В., Ходаков І.В., Макаренко О.А. Порушення морфометричних показників попереркових хребців та стегнових кісток щурів

з гіпотиреозом. *Актуальні питання судової ветеринарії, морфології та патоморфології*: матеріали Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (м. Одеса, 17–18 червня 2021 р.). Одеса: ОДАУ, ФВМ, 2021. С. 59.

2. Задерей О.В., Майкова А. В. Макаренко О.А. Ступень адсорбції кальцію у тонкій кишці щурів на тлі мерказолілового гіпотиреозу. *Actual trends of modern scientific research*: матеріали X міжнародної науково-практичної конференції (м. Мюнхен, 11-13 апреля 2021 р).

3. Задерей О. В., Макаренко О. А. Ефективність комплексної профілактики порушень у кісткової тканині щурів на тлі гіпотиреозу. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція*: матеріали IV Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції з участю (м. Харків 18 листопада 2021 р.). Харків: Національний фармацевтичний університет, 2021. С. 112-114

4. Задерей О. В., Макаренко О. А., Хромагіна Л. М. Профілактика запалення та оксидативного стресу у тонкій кишці щурів за експериментального гіпотиреозу. *XXI-і читання В. В. Підвисоцького*: бюлетень матеріалів наукової конференції (м. Одеса, 23-24 червня 2022 р.). Одеса: УкрНДІ медицини транспорту, 2022. С. 27-29.

5. Сакалюк О. В., Макаренко О. А. *Морфометричні зміни кісткової тканини та атрофії альвеолярної кістки у щурів при гіпотиреозі та з профілактики комплексом вітамінів та мінералів*: матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Харків 18 травня 2022 р.). Харків: Національний фармацевтичний університет, 2022. С. 266

6. Макаренко. О. А. Спосіб профілактики порушень кісткового метаболізму при гіпотиреозі: Свідectво про реєстрацію авторського права на твір № 111997 від 21.02.2022 р.; заявл. 18.01.2022 р. № с202200364. / О. А. Макаренко, О. В. Задерей, І. В. Ходаков, Л. М. Хромагіна.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. СТАН ПРОБЛЕМИ ГІПОТИРЕОЗУ.....	27
1.1 Поширеність гіпотиреозу серед населення України та світу, його вплив на органи і системи.....	26
1.2 Фізіологія кісткової тканини та її зміни при гіпотиреозі....	37
1.3 Нестача вітамінів, макро- та мікроелементів за розвитку гіпотиреозу	44
1.4 Побічні прояви та механізм дії тиреостатиків.....	47
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ, ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	51
2.1 Умови проведення експерименту.....	52
2.2 Характеристика препаратів, які застосовували у роботі...	54
2.3 Морфометричні та біохімічні методи дослідження.....	58
2.4 Статистична обробка даних.....	66
РОЗДІЛ 3. СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ТА ТРАВНОГО ТРАКТУ ЩУРІВ ПРИ РОЗВИТКУ ГІПОТИРЕОЗУ ТА ПРОФІЛАКТИКА ПОРУШЕНЬ	68
3.1 Стан кісток та травного тракту щурів при моделюванні гіпотиреозу за допомогою мерказолілу.....	68
3.2 Застосування мінерально-вітамінного комплексу з метою профілактики порушень у кістковій та травній системах щурів з мерказоліловим гіпотиреозом.....	79
3.3 Вплив комплексу вітамінів, макро- та мікроелементів у кістковій тканині та травному тракті у щурів з довготривалою моделлю гіпотиреозу, індукованого перхлоратом калію	97

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ	
РЕЗУЛЬТАТІВ	126
ВИСНОВКИ.....	141
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ	
ДЖЕРЕЛ.....	144

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АлАт	аланінамінотрансфераза
АПК	антигенпрезентуючі клітини
АІТ	аутоімунний тиреоїд
ГП	гіпотиреоз
КФ	кисла фосфатаза
ЛГ	лютенізуючий гормон
ЛФ	лужна фосфатаза
МДА	малоновий діальдегід
МК	мінеральний компонент
МОК	мінерально-органічний компонент
ОК	органічний компонент
ПТГ	Паратгормон
СД	Ступінь дисбіозу
СОД	супероксиддисмутаза
Т3	трийодтиронін
Т4	тироксин
ТГ	тропний гормон
ТПО	тиреопероксидаза
ТТГ	тиреотропний гормон
ФСГ	фолікулосимулюючий гормон
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
ЩЗ	щитоподібна залоза

ВСТУП

Актуальність роботи.

Гіпотиреоз – недостатність функції щитоподібної залози і є одним з найпоширеніших ендокринних захворювань. Патології щитоподібної залози є значущою медико-соціальною проблемою. Це пов'язується зі зростанням поширеності тиреоїдної дисфункції, та її впливом майже на всі системи органів. Поширеність гіпотиреозу у загальній популяції людей становить від 0,2 до 2%, проте у старших вікових групах збільшується у кілька разів [57].

Найбільш класичними симптомами є стомлюваність, непереносимість холоду, апатія та байдужість, депресія, послаблення пам'яті та здатності до концентрації уваги, сухість шкіри, сухість та ламкість волосся, ламкість нігтів, блідість шкіри, збільшення маси тіла, запори та надмірна сонливість. У виняткових випадках це може призвести до серцевих захворювань [109], генералізованого набряку (мікседеми), дихальної недостатності та мікседематозної коми зі втратою свідомості. Літні пацієнти мають значно менше симптомів, ніж молоді люди, скарги часто малопомітні та нечіткі [125]. У багатьох пацієнтів похилого віку, що страждають гіпотиреозом, присутні неспецифічні геріатричні синдроми – сплутаність свідомості, анорексія, втрата ваги, нетримання сечі та зниження рухливості. Часто виникають симптоми порушення опорно-рухового апарату (особливо артралгії), але артрит зустрічається рідко [2, 80].

Низький рівень гормонів щитоподібної залози може спричинити порушення овуляції, ановуляцію або нерегулярні менструальні цикли через декомпенсацію ФСГ та ЛГ (відповідальних за контроль овуляційного циклу) та перешкоджати овуляції. Дисфункція щитоподібної залози також супроводжується ускладненнями під час вагітності, такими як викидні (відсоток ризику у пацієток з гіпотиреозом множить на чотири), артеріальна гіпертензія, передчасні пологи, затримка росту плода або відшарування плаценти [124].

Гіпотиреоз пов'язаний з багатьма захворюваннями, що вражають більшість систем органів тіла, особливо це стосується травної та опорно-рухової систем [96, 29].

Порушення з боку шлунково-кишкової системи при гіпотиреозі часто ігноруються через деякі явні системні симптоми серцево-судинних, нервово-м'язових та очних порушень з дисфункцією щитоподібної залози. Виснаження гормонів щитоподібної залози пригнічує секреторні функції шлунково-кишкового тракту. Гіпотиреоз впливає на всю шлунково-кишкову систему і викликає гіпомоторику [30].

Поширеним способом лікування гіпотиреозу є замісна гормональна терапія. Для замісної терапії доступні різні препарати тиреоїдних гормонів, включаючи синтетичні Т4 (L-тироксин [левотироксин]), Т3 (ліотиронін), поєднання обох синтетичних гормонів та екстрактів висушеної щитоподібної залози тварин [47]. Проте, існують непоодинокі випадки передозування гормональними препаратами через складність у підборі терапевтичної дози. Так, для людей із прихованими захворюваннями серця побічна дія препаратів на серце (аритмії, інфаркт міокарда) може бути вкрай небезпечною. Тривале передозування тироксином призводить до підвищення ризику остеопорозу [49]. У 0,1-0,5% пацієнтів розвивається небезпечне ускладнення – агранулоцитоз (зниження рівня лейкоцитів)

Незважаючи на поширеність гіпотиреозу, що займає одне з провідних місць у структурі ендокринної патології, недостатньо вивчений його вплив на стан кісткової системи та шлунково-кишкового тракту і засоби негормональної корекції його проявів.

Це свідчить про необхідність проведення більш детальних досліджень з метою уточнення механізмів порушень у кістковій тканині хворих із гіпотиреозом, визначення маркерів резорбції, які беруть участь в даній патології, а також обґрунтування розробки лікувально-профілактичних негормональних засобів і оцінки їх ефективності задля запобігання порушень.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до планів НДР кафедри фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти ОНУ ім. І.І. Мечникова «Дослідження лікувально-профілактичних властивостей раковин молюсків чорного моря» (№ ДР 0119U000499, Шифр № 188), та ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії НАМН України» «Експериментальне дослідження змін тканин ротової порожнини у щурів під впливом ксенобіотиків та гіпоксії» (№ ДР 0120U105477, Шифр НАМН 108.21)

Мета дослідження

Експериментально дослідити причини розвитку порушень у кістковій тканині та травному тракті лабораторних щурів на тлі дефіциту тиреоїдних гормонів та обґрунтувати профілактику встановлених змін за допомогою вітамінів, макро- та мікроелементів для подальшого впровадження у клініку гіпотиреозу.

Для досягнення мети були сформульовані наступні завдання:

1. Дослідити стан деяких морфометричних та біохімічних показників кісткової тканини у щурів з мерказоліловим гіпотиреозом;
2. Визначити показники запалення та дисбіозу у слизових оболонках травного тракту щурів з мерказоліловим гіпотиреозом;
3. Обґрунтувати застосування мінерально-вітамінного комплексу, що містить цитрат кальцію, вітаміни і мінерали з метою подолання наслідків експериментального гіпотиреозу та дослідити його ефективність у щурів з мерказоліловим гіпотиреозом;
4. Провести дослідження профілактичної дії запропонованого комплексу на стан кісткової тканини щурів при тривалому гіпотиреозі, що викликано перхлоратом калію;
5. Дослідити ефективність дії профілактичного комплексу на процеси запалення та стан дисбіозу у травному тракті щурів з гіпотиреозом, який моделювали за допомогою перхлорату калію;

6. Провести порівняння показників у самців і самок щурів за ступенем порушень у кістковій тканині та слизових оболонках травного тракту щурів з тривалим дефіцитом тиреоїдних гормонів.

Об'єкт дослідження – стан кісткової системи та травного тракту щурів при формуванні гіпотиреозу.

Предмет дослідження – порушення у кістковій та травній системах щурів при гіпотиреозі та обґрунтування профілактики порушень вітамінами та мінералами.

Методи дослідження: експериментальні на тваринах – для вивчення впливу гіпотиреозу на стан кісткової тканини і травного тракту, статистичні

Наукова новизна отриманих результатів.

Результати проведених експериментальних досліджень на лабораторних щурах дозволили поглибити відому схему патогенезу остеодистрофії, індукованої тиреоїдною недостатністю.

Вперше показано, що дефіцит гормонів щитоподібної залози у щурів викликає зниження окремих ланок неспецифічної резистентності, а саме – антиоксидантного та антимікробного захисту на рівні цілого організму, а також у слизових оболонках шлунково-кишкового тракту.

Доведено суттєве зниження всмоктування кальцію у слизовій оболонці тонкої кишки щурів з тиреоїдною недостатністю, що пояснили розвитком запалення та дисбіозу у тонкій кишці.

Вперше встановлено, що остеодистрофія у щурів при нетривалому дефіциті гормонів щитоподібної залози (введення мерказолілу впродовж 51-ї доби) розвивається завдяки тільки активації процесів резорбції у кістковій тканині, а більш тривала тиреоїдна недостатність (введення перхлорату калію впродовж 4-х місяців) викликає, додатково, гальмування процесів кісткоутворення.

Вперше доведено розвиток порушень антиоксидантно-прооксидантної системи в кістковій тканині тварин з гіпотиреозом, що робить додатковий

внесок у виникнення структурно-функціональних змін кісток при цій патології.

Встановлені порушення в кістковій та травній системах при гіпотиреозі більшою мірою виражені у самців.

На підставі літературних даних та власних результатів досліджень щодо зниження антиоксидантного та антимікробного захисту організму та травного тракту в умовах дефіциту гормонів щитоподібної залози, з метою профілактики виявлених порушень обрано склад профілактичного комплексу, який містить цитрат кальцію, кверцетин, вітаміни, макро- та мікроелементи.

Експериментально на двох моделях гіпотиреозу доведена профілактична ефективність запропонованого профілактичного комплексу вітамінів та мінералів щодо нормалізації показників запалення, дисбіозу, антиоксидантно-прооксидантного системи у слизових оболонках травного тракту, а також з боку структури деяких кісток та маркерів остеорезорбції і кісткоутворення.

Практичне значення отриманих результатів.

На підставі проведених експериментальних досліджень особливостей остеодистрофії, яка викликана дефіцитом гормонів щитоподібної залози, розроблено склад мінерально-вітамінного комплексу, який ефективно запобігає порушенням неспецифічної резистентності організму, травної системи та кісткової тканини в умовах тиреоїдної дисфункції.

Отримані результати експериментального дослідження доводять ефективність попередження порушень у травній та кістковій системах за допомогою запропонованого комплексу на ранніх стадіях тиреоїдної недостатності.

Це дає підставу рекомендувати використання компонентів мінерально-вітамінного комплексу у клінічній практиці для осіб при наявності факторів (забруднення навколишнього середовища та харчових продуктів, шкідливе виробництво), які призводять до дефіциту гормонів щитоподібної залози, що може стати якісною альтернативою гормонотерапії гіпотиреозу.

Особистий внесок здобувача.

Автором було виконано пошук та аналіз літератури по обраній темі. Разом з керівником визначені мета та задачі дослідження, сформульовані висновки. Дисертантом самостійно були обрані методи дослідження, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написані статті, дисертаційна робота. Дисертантка самостійно моделювала патологію на щурах, готувала вітамінно-мінеральний комплекс та вводила препарати. Частково виконувала біохімічні дослідження в лабораторії біохімії інституту стоматології та щелепно-лицьової хірургії за допомогою співробітників, за що висловлюю подяку працівникам лабораторії.

Дослідження були проведені на наступних базах:

- Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, кафедра фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти.
- ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії НАМН України», лабораторія біохімії (директор – проф., член-кор. НАМН України Шнайдер С. А.).

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати роботи доповідалися на науково-практичних конференціях: Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Актуальні питання судової ветеринарії, морфології та патоморфології» (Одеса, 2021 р.); IV Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція»: (м. (Харків, 2021 р.) наукова конференція «XXI–і читання В. В. Підвисоцького» (м. Одеса, 2022 р.).

Публікації. Матеріали дисертації опубліковані у 11 наукових працях, з них 3 статті в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 Web of Science, 1 Scopus, 5 тез доповідей в матеріалах конференцій, 1 Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 164 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду

літератури, опису матеріалів та методів дослідження, одного розділу опису власних результатів спостережень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел літератури. Робота ілюстрована 37 таблицями і 4 рисунками. Список використаних джерел включає 190 видань (43 україномовні, 147 англomовні).

РОЗДІЛ 1

СТАН ПРОБЛЕМИ ГІПОТИРЕОЗУ

1.1 Поширеність гіпотиреозу серед населення України та світу, його вплив на органи і системи

Гіпотиреоз залишається однією з найрозповсюдженіших ендокринних патологій по всьому світі [106, 183].

За даними ВООЗ, близько 2 мільярдів людей страждають на хронічний йододефіцит, що призводить до негативних наслідків: розвитку захворювань щитоподібної залози таких як ендемічний дифузний і вузловий зоб, психічна і фізична відсталість дітей, кретинізм, невиношування вагітності [22]; значне підвищення ризику індукованого радіацією раку щитоподібної залози в разі ядерної аварії. У дітей частота вродженої форми гіпотиреозу сягає 1 : 3000–4000. Кожного року понад два мільйони дорослих і 650 тисяч дітей із захворюваннями щитоподібної залози потребують спеціалізованого ендокринологічного догляду [35].

Дефіцит йоду є одна з найпоширеніших причин розумової відсталості. Останніми роками дослідження по всьому світу показали, що середній рівень інтелектуального розвитку (IQ) в районах із сильним дефіцитом йоду на 15-20% нижче, ніж у регіонах з помірним дефіцитом йоду. Дефіцит йоду є особливо небезпечним в дитячому віці, бо гормони щитоподібної залози необхідні для регуляції диференціації тканини всіх органів і систем, у тому числі головного мозку. В залежності від ступеня дефіциту йоду, існує ризик сповільнення психомоторного розвитку аж до ендемічного кретинізму [111].

В Україні збільшення захворюваності раком щитоподібної залози вперше зареєстровано в 1990 році – через 4 роки після аварії на Чорнобильській АЕС.

Відомо, що понад 80% радіоактивних ізотопів, викинутих в атмосферу після вибуху реактора, становили ізотопи радіоактивного йоду, який в організмі людини вибірково поглинається тільки клітинами щитоподібної

залози і спричиняє різні патології, насамперед рак ЩЗ. Після аварії на Чорнобильській АЕС з 1990 року в Україні встановлено значне збільшення захворюваності на рак щитоподібної залози (ЩЗ) серед дітей та підлітків. З 1986 по 2001 рік прооперовано 2371 особу віком від 0 до 18 років на момент аварії. Серед них 1639 хворих були в дитячому віці (0-14 років) та 697 хворих – у підлітковому (15-18 років).

Медико-соціальна значущість і актуальність проблеми в Україні зумовлена тим, що практично у всіх регіонах спостерігається природний дефіцит йоду [7]. Традиційно, в Україні, регіонами із значною нестачею йоду є Закарпатська, Івано-Франківська, Волинська, Львівська, Рівненська, Чернівецька та Тернопільська області.

У 1930-1970-х роках використання йодованої солі та антиструміну допомогло досягнути значного прогресу у боротьбі з ендемічним зобом на Буковині, але наприкінці 1980-х років стався рецидив ендемічного зобу внаслідок припинення йодної профілактики. На додачу, за останні десять років можливості населення забезпечувати себе самостійно достатньою кількістю продуктів, що містять йод, різко знизилися, що призводить до збільшення зобу, несприятливих тенденцій до патології щитоподібної залози та значного збільшення частоти захворювань на зоб II типу серед дітей. Посилення інтересу до проблем патології щитоподібної залози в Україні в останні роки зумовлена зростанням серед дорослого населення тимчасової та стійкої втрати працездатності [32, 176].

Чисельність населення, що страждає на захворювання щитоподібної залози в Україні за останні 10 років зросла з 689 тис. до 1 млн 846 тис (за поширеністю відповідно з 941,6 до 4210,4 випадків на 100 тис. населення). Найбільше страждають на гіпотиреоз люди віком понад 60 років. Відсоток хворих на гіпотиреоз серед обстежених сягає 6 % у жінок і 2,5 % серед чоловіків [86]. Оцінюючи поширеність патологій ЩЗ по Україні в цілому, слід зазначити, що з 2015 р. до 2020 року обсяг патології щитоподібної залози не тільки збільшився, але змінилася і його структура (табл. 1.1) [32].

Таблиця 1.1

**Поширеність тиреоїдних захворювань серед дорослого населення
України в 2015 та 2020 роках**

Патологія	Поширеність (кількість осіб на 100 тис. населення)	
	2015 р.	2020 р.
дифузний зоб 1-3 ступеню	1731,4	1687,9
вузловий зоб	766,4	891,5
гіпотиреоз	251,6	302,8
тиреотоксикоз	465,3	543,7
рак щитоподібної залози	106,7	132,2

Патологія щитоподібної залози станом на 2020 рік в Україні становить 48% від загальної ендокринологічної захворюваності з урахуванням того факту, що до захворювань щитоподібної залози відноситься дифузний зоб I-III ступеня, вузловий зоб, гіпотиреоз, тиреоїдит, тиреотоксикоз і рак щитоподібної залози. Для порівняння, цукровий діабет становить приблизно 40,0% від загальної структури ендокринних захворювань.

Медико-соціальне значення гіпотиреозу визначається не тільки його великою поширеністю і тенденцією до подальшого збільшення числа хворих, але і тим збитком, що наносить гіпотиреоз суспільству як хронічне захворювання [37].

Щитоподібна залоза є найбільшою серед ендокринних залоз, вона розташована з боків трахеї у вигляді правої та лівої долі, що з'єднані між собою перешийком. У дорослої людини її маса становить приблизно 20 г. Тканина утворена залозистими фолікулами, де синтезуються гормони трийодтиронін (Т3) і тироксин (Т4). Для синтезу цих гормонів потрібні йод та амінокислота тирозин. Вплив тироксину і трийодтироніну схожий, хоча активність другого значно вища. Оскільки ефект тироксину розвивається через певний час і виявлено, що він здатний перетворюватись у тканинах у трийодтиронін, то, можливо, він виступає у ролі прогормону. Т3 та Т4

посилюють окиснювальні процеси в тканинах. Вони стимулюють поглинання клітинами кисню і виділення вуглекислого газу. Це сприяє підвищенню основного обміну та утворенню тепла, посилюється розщеплення нутрієнтів. Тиреоїдні гормони також посилюють вплив адреналіну і симпатичної нервової систем [84].

Кальцитонін – це гормон, що знижує рівень іонів кальцію і фосфору в плазмі крові за рахунок зниження накопичення його в кістках, і так само, як і Р – посилення виведення з сечею. Виділення тиреокальцитоніну регулюється вмістом кальцію у плазмі крові. При зростанні кальцію посилюється виділення кальцитоніну, що і підтримує постійний рівень кальцію в організмі.

Гормони щитоподібної залози потрібні для росту та розвитку організму. Т3 (трийодтиронін) і Т4 (тироксин) містять у складі атоми йоду, синтезуються та секретуються клітинами фолікулярного епітелію щитоподібної залози. В регуляції утворення цих гормонів бере участь тиреотропний гормон ТТГ, що виробляється передньою часткою гіпофіза. Синтез ТТГ регулюється гіпоталамусом через тиреоліберін. При зниженні рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові збільшується біосинтез та вивільнення ТТГ, який, зв'язуючись із рецепторами клітин щитоподібної залози, запускає каскад біохімічних реакцій, що призводять до утворення Т3 та Т4 [158, 43].

У печінці Т4 метаболізується до Т3 і обидва ці гормони замикають петлю негативної зворотної зв'язку, пригнічуючи продукцію ТТГ [141]. Т3 і Т4, що надійшли в кров, зв'язуються з білками сироватки крові, що здійснюють транспортну функцію. Т3 циркулює у крові переважно у вільному вигляді. Активність його вище в 3-5 разів у порівнянні з Т4 за рахунок низького зв'язку з білками крові, а біодоступність висока - він легко проникає через клітинні мембрани, досягаючи ядра. Т3 і Т4 мають багатосторонній стимулюючий вплив на всі види обміну (водно-сольовий, білковий, жировий, вуглеводний та енергетичний) регулюють функцію органів і тканин, їх трофіку та метаболізм. Підсилюючи окислювально-відновні процеси Т3 і Т4 підвищують потреби тканин у кисні, стимулюють ріст та проліферацію клітин.

В полі зору науковців наразі знаходяться питання, що стосуються впливу тиреоїдних гормонів на кісткову тканину [43].

До чинників ризику розвитку гіпофункції щитоподібної залози відносяться: жіноча стать; вік старше 60 років [162]; аутоімунні захворювання, такі як Аддисонова хвороба, перніціозна анемія, цукровий діабет 1 типу; підгострий і післяпологовий тиреоїдити; рак тканин голови і шиї; захворювання щитоподібної залози у родичів; куріння; гіперхолестеринемія; підвищення ТТГ в сироватці крові; застосування медикаментозних засобів (аміодарон, карбонат літію, α -інтерферон, йод і бромвмісні і інші препарати). Головним фактором ризику є аутоімунний тиреоїдит.

За відсутності адекватного лікування у разі гіпотиреозу зростає ризик розвитку ускладнень, таких як синдром штучного (медикаментозного/екзогенного) тиреотоксикозу.

Цей синдром викликаний надмірним введенням препаратів тиреоїдних гормонів – тироксину (Т4), трийодтироніну (Т3) – як замісного лікування при гіпотиреозі. Добре відомо, що як передозування, так і нестача тиреоїдних гормонів призводить до несприятливих наслідків. Так, передозування левотироксином (L-T4) з розвитком медикаментозного тиреотоксикозу є фактором ризику фібриляції передсердь [61] та остеопорозу у жінок постменопаузального віку [98]. Недостатність дози L-T4 супроводжується симптомами та клінічними проявами гіпотиреозу та в цілому зниженням якості життя. Недостатність дози L-T4 може несприятливо позначатися на прогнозі пацієнтів із диференційованим раком щитоподібної залози (ЩЗ), які отримують супресивну терапію [62, 168].

Економічний вплив недіагностованого/нелікованого гіпотиреозу може бути значним, особливо з огляду на витрати, пов'язані з материнським і вродженим гіпотиреозом [131, 164] або пацієнтів з гіпотиреозом, які мають такі супутні захворювання, як цукровий діабет [150].

Гіпотиреоз також супроводжується пригніченням якості життя, перш за все, унаслідок таких симптомів, як зміни маси тіла, втома, слабкість і депресія

[85, 102, 161]. Лікарі та самі пацієнти оцінюють втому та емоційну сприйнятливість як такі, що мають особливе відношення до впливу гіпотиреозу [174]. У міру прогресування тиреоїдного дефіциту формується характерна зовнішність пацієнта з гіпотиреозом: одутлість обличчя, з грубими рисами, блідість, сухість (аж до іхтіозу) шкіри з жовтуватим забарвленням внаслідок гіперкаротинемії, рідке волосся, випадання зовнішньої третини брів (симптом Хертога), щільні набряки кінцівок. Типовими є зниження функції потових і сальних залоз, ламкість, смугастість нігтів, макрогლოსія, відбитки зубів по латеральних краях [66]. Відкладення мукополісахаридів у голосових зв'язках та сухість слизових оболонок дихальних шляхів роблять тембр голосу низький, а голос грубий, іноді хрипкий. Внаслідок муцинозного набряку слизової оболонки носа, слухової труби та органів середнього вуха у хворих з гіпотиреозом нерідко спостерігається утруднення носового дихання, зниження гостроти слуху [105].

Гіпотиреоз може провокувати багато інших захворювань, що вражають більшість органів тіла, але найбільш широко досліджується з точки зору серцево-судинних захворювань [169]. Зокрема, гіпотиреоз асоціюється зі зниженою скоротливістю серцево-судинної системи, і його зв'язок з ішемічною хворобою серця давно визнаний [73, 151]. Гіпотиреоз також сприяє безпліддю і може спричинити зворотню деменцію, а також нейросенсорні, опорно-рухові та шлунково-кишкові симптоми [73]. У значної кількості нелікованих пацієнтів із явним або субклінічним гіпотиреозом спостерігаються ознаки безсимптомної сенсорної нейропатії дрібних нервових волокон [128].

Стан функціонування травної системи залежить від складних нейрогуморальних регуляторних механізмів. Одним із таких механізмів є тісний взаємозв'язок між ендокринними гормонами та гастроінтестинальними гормонами, які синтезуються ендокринними клітинами слизової оболонки кишечника. Гастроінтестинальні гормони дванадцятипалої кишки беруть участь у регуляції секреції, рухової активності, живлення кишечника, а також

у роботі інших ендокринних залоз. Гормони щитоподібної залози впливають на гастроінтестинальний гомеостаз, тому слід оцінювати її функціональний стан та роль у розвитку різних захворювань травної системи. В роботі Laterza L. відзначається, що: «Патологія ЩЗ негативно впливає на стан слизової оболонки гастродуоденальної ділянки двома шляхами: безпосередньо, впливаючи на метаболізм та регенерацію епітелію, й опосередковано, взаємодіючи з гастроінтестинальними гормонами та змінюючи їх ефекти» [122].

З боку шлунково-кишкового тракту, поряд з набряком та атрофією слизових оболонок, характерно уповільнення часу випорожнення шлунка та просування їжі по кишечнику, часто визначається гіпо-/ахлоргідрія, метеоризм. При гіпотиреозі як наприкінці АІТ може спостерігатися аутоімунний гастрит, пов'язаний з наявністю циркулюючих у крові антитіл до парієтальних клітин (епітеліальні клітини шлунка, що секретують хлоридну кислоту та внутрішній антианемічний фактор), внутрішнього фактору Кастла [171]. АПК виявляють у 32-40 % пацієнтів із гіпотиреозом у результаті АІТ [71, 90]. Іноді спостерігається гепатомегалія. Порушенню моторики сприяють дискінезії жовчних шляхів з утворенням каменів, запорів, рідко кишкової непрохідності [25, 71, 181].

«Виникнення синдрому подразненого кишечника з дизбіозом може бути обумовлене порушенням функціонального стану щитоподібної залози, а саме впливом тиреоїдних гормонів на моторику та трофіку товстого кишечника», – відмічають в роботах Liu J. та ін. [126].

Зважаючи на те, що гормони щитоподібної залози є справжніми антиоксидантами токоферольного типу, спроможні стимулювати диференціювання В-клітин, гуморальну імунну відповідь, фагоцитарну активність лейкоцитів та функціонування різних популяцій імунокомпетентних клітин, є сенс розглядати опосередкований ефект тиреоїдних гормонів у механізмі розвитку та підтримки синдрому

підразненого кишечника, так як, за даними досліджень, у пацієнтів із дисбактеріозом спостерігаються відхилення в імунному статусі [79, 171].

При гіпотиреозі знижується транспортна функція нирок, що призводить до підвищення екскреції натрію та зниження екскреції калію [92]. Швидкість ниркового кровотоку, клубочкової фільтрації знижується, об'єм сечі знижений, характерна атонія сечовивідних шляхів, що сприяє розвитку сечової інфекції. Порушення функції нирок та секреції антидіуретичного гормону можуть призводити до гіпонатріємії [154].

Зміни опорно-рухового апарату характеризуються артралгіями, ригідністю м'язів. Враження м'язів може призводити до розвитку клінічних проявів міопатії (м'язова слабкість, збільшення креатинкінази, характерні зміни при електроміографії) [158].

Через ментальні розлади пацієнти не завжди адекватно сприймають свій стан. Спостерігається пригніченість, постійна сонливість, апатичність, погіршення пам'яті, депресія, брадифренія, зниження рухової активності, реакції, нестійка хода, мова сповільнена. Спотворюється сон: з'являється сонливість в денний час і, навпаки, безсоння вночі. Дефіцит тиреоїдних гормонів впливає і на стан периферичної нервової системи: характерні втрата чутливості в кінцівках, парестезії (зумовлені нейропатіями), невралгії, порушення смаку [177].

Досить часто за патології щитоподібної залози розвиваються ревматологічні синдроми, а саме артропатії та міопатії. Існує велика різноманітність клінічних проявів гіпотиреоїдної міопатії, у межах від безсимптомного підвищення м'язових ферментів, проксимальної слабкості (особливо в згиначах стегна), поліміозитоподібного синдрому до появи м'язових судом і псевдогіпертрофії м'язів [170].

Порушення статевої функції у жінок нерідко характеризуються меноррагіями, рясними та тривалими менструаціями, часто на тлі ановуляторних циклів. Частота гіпотиреозу у структурі тиреоїдних порушень у жінок з безпліддям досягає 78,4%, тому детальна оцінка функції

щитоподібної залози має стати обов'язковим елементом алгоритму діагностики репродуктивних розладів [22]. У більшості пацієток із гіпотиреозом страждають на недостатність лютеїнової фази менструального циклу. Характерна функціональна гіперпролактинемія (до 40% випадків), що призводить до галактореї та аменореї (поєднання первинного) гіпотиреозу з гіперпролактинемічним гіпогонадізмом – синдром Ван Віка-Росса-Геннеса). Підвищення рівня пролактину спричинене тим, що при зниженні концентрації тиреоїдних гормонів спостерігається збільшення чутливості пролактотрофів до тироліберину, так як у крові за принципом негативного зворотного зв'язку зростає рівень тироліберину, що посилює утворення та вивільнення ТТГ та пролактину. Крім того, дефіцит Т3 порушує утворення дофаміну (пролактинінгібіруючий фактор) у гіпоталамусі, необхідного для пульсуючої секреції рилізінг-фактору лютеїнізуючого гормону. Важливо, що зазначені порушення нормалізуються відповідною замісною терапією тиреоїдними гормонами [58].

У хворих із гіпотиреозом нерідко розвивається анемія (нормохромна нормоцитарна, гіпохромна залізодефіцитна, В12-дефіцитна), що посилює дистрофічні зміни міокарда [64, 66, 77]. Наявність мегалобластів може вказувати на супутній аутоімунний гастрит [71]. Зниження агрегаційної здатності тромбоцитів, плазмового рівня факторів Віллебранта та ІХ фактора згортання у поєднанні з підвищеною ламкістю капілярів посилює кровоточивість.

При гіпотиреозі вироблення енергії в м'язах знижується через зменшення глікогенолізу та окисного метаболізму мітохондрій, що, імовірно, сприяє міалгії, втомі й слабкості [104]. Характерним є зниження м'язової сили без видимої атрофії, і навпаки, іноді спостерігається псевдогіпертрофія м'язів унаслідок просочування мукопротеїну. М'язова маса збільшується, м'язи стають щільними, погано рухливими, добре контуруються (синдром Гофмана). Найчастіше вражаються проксимальні відділи кінцівок [65]. «Першими ознаками захворювання можуть бути радикуліти й неврити.

Можуть спостерігатися судоми, уповільнена релаксація. Описані випадки тяжких поліневритів із м'язовими атрофіями, парезами й паралічами верхніх і нижніх кінцівок. Відзначаються ураження черепних нервів і відповідні порушення, подовження часу скорочення й розслаблення м'язів», – відмічається в роботах Журавльової М. О. та Олійника Л. В. [8]. Зустрічається також набряк підшкірної клітковини тильного боку кистей рук і стоп (відсутність ямки при натисканні), гіперкератоз у ділянці долонь і підшов. Вираженість міопатії пропорційна тяжкості гіпотиреозу [8].

Виділяють такі види гіпотиреозу:

- первинний гіпотиреоз (вроджений) – вроджене порушення щитоподібної залози, що веде до зниження вироблення необхідних гормонів. Значно частіше зустрічається первинний гіпотиреоз (95 %), викликаний патологічним процесом у самій ЩЗ [78].

- вторинний гіпотиреоз виникає внаслідок порушень функціонування гіпоталамуса або гіпофіза, що забезпечують вироблення в достатній кількості гормонів щитоподібної залози.

- субклінічний – гіпотиреоз, за якого не проявляються симптоми. Зустрічається частіше, ніж клінічний тип. Найчастіше від нього страждають жінки похилого віку, і дуже рідко діти [142].

- аутоімунний – це хронічне запальне захворювання щитоподібної залози аутоімунного походження, за якого в організмі людини спостерігаються антитіла, що руйнують клітини щитоподібної залози.

Нелікований первинний гіпотиреоз іноді призводить до гіперплазії тиреотропних клітин гіпофіза. Такі хворі можуть скаржитися на головний біль, порушення зору, а під час обстеження у них іноді виявляється збільшення турецького сідла [112]. У дорослих найчастіша причина первинного гіпотиреозу – аутоімунний тиреоїдит (АІТ), поширеність якого, за даними різних досліджень, незважаючи на деяку різницю в статі, віці, расі та споживанні йоду досягає близько 5 % серед населення [72, 90]. До інших причин гіпотиреозу внаслідок руйнування ЩЗ належать тиреоїдектомія,

терапія радіоактивним йодом, зовнішнє опромінення при променевої терапії злоякісних новоутворень поза ЩЗ.

При вторинному гіпотиреозі щитоподібна залоза позбавлена стимулюючого впливу ТТГ. Суттєвих клінічних відмінностей між вираженими формами первинного та вторинного гіпотиреозу немає. В залежності від ступеню ураження вторинний гіпотиреоз може ускладнитися іншими проявами гіпоталамо-гіпофізарних порушень, останні можуть включати на певному етапі їх розвитку зниження секреції антидіуретичного гормону [187].

Патологія ЩЗ може виявитися з народження (вроджений гіпотиреоз) при наявності ембріопатії ЩЗ (агенезія, гіпогенезія, дистопія) або вродженої неспроможності ферментативних систем, що беруть участь у біосинтезі тиреоїдних гормонів.

Причиною вродженого гіпотиреозу можуть бути мутації генів, що призводять до порушень закладки, міграції, диференціювання ЩЗ; дефектів біосинтезу тиреоїдних гормонів (ТТФ1, ТТФ2, PAX-8, NIS, ТРО, ген йодтирозиндейодинази).

Клінічні прояви гіпотиреозу досить різноманітні, їх вираженість визначається віком пацієнта, швидкістю розвитку дефіциту тиреоїдних гормонів, а також етіологією захворювання [24, 143].

Різнманітність клінічних проявів гіпотиреозу обумовлено зниженням концентрації тиреоїдних гормонів, в результаті пригнічуються основні метаболічні реакції і, що особливо характерно, уповільнюються окисні процеси, основний обмін, термогенез, знижується активність різних ферментних систем, загальний кровотік [10, 150].

Накопичення в тканинах та серозних порожнинах білка та рідини обумовлюється посиленою екстравазацією білків плазми та недостатністю лімфовідтоку [99]. Основним патогенетичним механізмом симптомів тиреоїдної недостатності є розвиток так званого муцинозного (слизового)

набряку, збільшенням синтезу та накопиченням гідрофільних глікозаміногліканів у міжклітинній речовині дерми та інших тканинах [66].

1.2 Фізіологія кісткової тканини та її зміни при гіпотиреозі

Перш ніж дати характеристику відомим на сьогодні порушенням у скелеті при дефіциті тиреоїдних гормонів, нагадаємо основи фізіології кісткової тканини. Елементарною структурною одиницею губчастої кісткової тканини є кісткова трабекула, що заповнена остеоцитами із мінералізованим матриксом, зі сторони кісткового мозку її покриває остеод – немінералізований матрикс, що складається на 95 % з колагенів і на 5 % з неколагенових білків (остеокальцин, остеонектин, фосфопротейни). Остеод утворюють остеобласти, що також входять до складу трабекул губчастої кісткової тканини [108, 159].

Резорбція остеокластів, остеоліз остеоцитів і кісткоутворення лежать в основі процесу ремоделювання кісток, тобто їх розсмоктування. Зазначимо, що процеси ремоделювання губчастої і компактної кісткових тканин дещо відмінні [31, 51].

В роботах Brendon L. зазначено: «Резорбція остеокластів починається фазою активування остеокластів, попередники яких утворюються у кістковому мозку і під впливом цілого ряду факторів хемотаксису (ІФР-1, інтерлейкін 8) мігрують через систему судинних каналів у кісткову тканину, диференціюються у зрілі остеокласти і за допомогою експресованих на них інтегринів вступають у контакт з матриксом кістки, після чого настає фаза резорбції. У цій фазі зрілі остеокласти синтезують ферменти (кислу фосфатазу, лізоцим, β -глюкуронидазу, колагеназу), які руйнують немінералізований матрикс кістки з формуванням ділянки резорбції, у якому також знищуються остеоцити і неорганічна субстанція кістки» [67, 182].

За утворення нової кісткової тканини відповідають остеобласти, які рухаються у порожнину осередку резорбції у вигляді попередників, стають зрілими клітинами і утворюють колагени і неколагенові білки, складові

частини остеоїду, формують фібрили і колагенові волокна, створюючи каркас із колагену.

«Заключним етапом новоутворення кісткової тканини є процес мінералізації – від остеобластів відділяються невеличкі частинки, до складу яких входять лужна фосфатаза, остеокальцин, кальцій, пірофосфатаза і які в немінералізованому матриксі стають ядрами формування кристалів гідроксиапатиту» - зазначають Abe E. та ін. [44].

Процеси ремоделювання компактної кісткової тканини здійснюються в судинних каналах, внутрішня поверхня кісткового каналу руйнується остеокластами, а утворення і мінералізацію остеоїда здійснюють остеобласти [140, 175]. Гормони щитоподібної залози активують остеокласти й остеобласти, тим самим беруть участь у регуляції кісткового ремоделювання.

Багато соматичних захворювань викликають розлади функціонування кісткової тканини, що спричинює розвиток остеодистрофічних змін, зокрема остеопороз. Сучасні дані вказують на те, що кількість хворих на остеопороз у світі перевищує 200 млн., і ця цифра невпинно зростає, і в деяких країнах Європи сягає 10% від населення [160].

Відомо, що погіршення функціонування щитоподібної залози впливає на кістковий метаболізм [55, 115, 123]. Основним наслідком гіпотиреозу є підвищення числа переломів, що призводить до значного зниження якості життя [182].

В даний час достатньо мало уваги приділяється патології кісткової тканини і розвитку вторинного остеопорозу при захворюваннях щитоподібної залози в порівнянні з іншими ендокринними остеопатіями, що може бути обумовлено багатьма причинами, в тому числі відносно повільним розвитком кісткової патології, малою вираженістю клінічних проявів і меншою частотою важких клінічних захворювань у порівнянні, наприклад, з глюкокортикоїдним остеопорозом або пошкодженням кісток при сахарному діабеті [87, 148]. Дослідження останніх років вказують на те, що гормони щитоподібної залози

впливають на кістковий метаболізм, і, таким чином, порушення їх синтезу можуть бути причиною остеопорозу [103, 186].

Існує чимало досліджень, присвячених вивченню клінічної значущості маркерів кісткового ремоделювання при захворюваннях опорно-рухової системи. Проте, вивчення цих показників при тиреоїдних патологіях обмежені окремими спостереженнями [132].

При важкому нелікованому гіпотиреозі затримка розвитку скелета, дефект ендохондральної осифікації, низька вираженість і епіфізарна дисгенезія добре відомі клінічними ознаками, які можна зупинити, якщо вчасно діагностувати гіпотиреоз і вдатися до профілактичних заходів [82, 115].

У дорослих явний гіпотиреоз індукує низький кістковий обмін з подовженим циклом ремоделювання кісток, що викликається зниженням резорбції кісток остеокластами разом із зниженням активності остеобластів. Навпаки, при стані гіпертиреозу спостерігається високий метаболізм кісткової тканини з укороченим часом ремоделювання [89]. Невідповідність між утворенням кістки і резорбцією призводить до негативного балансу з чистою поверхнею кістки [81, 118].

При різних захворюваннях щитоподібної залози відбувається зміна рівня та співвідношення гормонів, що регулюють мінеральний обмін в організмі. Це призводить до порушення процесів всмоктування кальцію у кишечнику, утилізації його кістковою тканиною, виведення та реабсорбції кальцію та фосфору нирками, внаслідок чого відбувається зміна мінерального гомеостазу в організмі взагалі й у ротовій порожнині зокрема [84, 147].

На думку деяких вчених питання про вплив гіпотиреозу на формування остеопорозу залишається дискусійним. Практично відсутні дані про вивчення стану міцності губчастої кістки при тиреоїдній патології, отримано недостатньо результатів про порівняльну ефективність променевих методів дослідження (двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія, кількісна комп'ютерна томографія, ультразвукова остеометрія) в діагностиці остеопорозу в осіб з тиреопатіями [23].

Те, що тиреоїдні гормони стимулюють остеобласти та остеокласти, не викликає сумнівів, проте довгий час вважалося, що їх вплив на ці клітини не є прямим. У дослідженнях *in vitro* було показано, що потрібна присутність остеобластів для стимуляції остеокластів, механізм цього взаємозв'язку залишається не з'ясованим.

Згодом з'ясовано, що свій ефект на остеобласти трийодтиронін надає безпосередньо через тиреоїдні рецептори альфа ($TR\alpha$) [156] або опосередковано, стимулюючи синтез остеокальцину, колагену I типу та лужної фосфатази [144]. Також Т3 опосередковано регулює відповідь остеобластів на паратиреоїдний гормон, завдяки зміні синтезу рецепторів до паратгормону [100]. Вплив трийодтироніну на остеокласти відбувається завдяки стимуляції цитокінів (інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8, простагландину E2), що беруть участь в остеокластогенезі [43]. Тироксин же має набагато меншу спорідненість до рецепторів тиреоїдних гормонів [60].

Тиреоїдні гормони чинять пряму і опосередковану дію на кісткову тканину. По-перше вони сприяють підвищенню чутливості рецепторів на поверхні остеокластів до паратиреоїдного гормону [88].

По-друге, зазначимо пряму дію ТТГ на кісткову тканину. ТТГ є глікопротеїновим гормоном, що складається з двох субодиниць альфа та бета.

Свою дію ТТГ здійснює через зв'язок з рецептором до тиреотропного гормону. Це рецептор, що активується тиреотропним гормоном (ТТГ) та стимулює продукцію тиреоїдних гормонів (тироксина Т4) та трийодтироніна (Т3) фолікулярними клітинами, на поверхні мембран яких він розташований [19].

Активація рецепторів до ТТГ веде до збільшення рівня внутрішньоклітинного кальцію та регуляції витрати йоду, йодування тиреоглобуліну, а аденілатциклаза регулює поглинання йоду та натрій-йодний транспорт. Багато вчених вважають, що рецептори ТТГ присутні не тільки в клітинах щитоподібної залози, а й у гіпофізі, нирках, лімфоцитах, м'язах, шкірі, кістках [92].

Дисбаланс циклів ремоделювання при гіпотиреозі зрештою призводить до зниження кісткової маси, порушення мікроархітектури зі збільшенням крихкості кісткової тканини та підвищенням ризику переломів [138]. У літературі є дані про те, що при гіпотиреозі в основному страждає губчаста кістка, а в кортикальній кістці відбувається навіть надмірна мінералізація, що, однак, не призводить до зниження ризику переломів.

Механізми цих явищ не до кінця вивчені [70], можливо тиреоїдні гормони впливають на біологічну доступність та дію естрогенів та/або андрогенів. Інші автори порушення перебігу ремоделювання при дії тиреоїдних гормонів пов'язують зі зміною активності в кістковій тканині дейодиназ D2 (активатор утворення T3) та D3 (інактиватор T3) у остеобластах.

Порушення якості кісткової тканини при дефіциті тиреоїдних гормонів може бути пов'язане не лише зі зниженням прямої стимулюючої дії T3 на остеобласти та остеокласти, але і з наявним при цьому гормональним дисбалансом в організмі [117, 188].

Зниження активності метаболізму при гіпотиреозі змінює чутливість рецепторних систем до впливу гормонів на різних рівнях регулювання. Декомпенсований первинний гіпотиреоз нерідко супроводжується гіперпролактинемією, яка опосередковано через порушення секреції лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів гіпофіза призводить до зменшення секреції естрогену. Це, у свою чергу, викликає стимуляцію синтезу остеобластами біологічно-активних речовин, які активізують резорбцію кісткової тканини: IL-1, IL-6, TNF- β , гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора [12, 113].

У випадку декомпенсованого гіпотиреозу дефіцит тиреоїдних гормонів може викликати розвиток остеопенії й остеопорозу [139]. Це зумовлено тим, що у хворих на гіпотиреоз відбувається гальмування швидкості утворення остеобластів з преостеобластів, процес утворення колагенових і неколагенових білків, через що сповільнюється кісткоутворення [116].

«Оскільки за гіпотиреозу знижується всмоктування кальцію у кишечнику, він може призводити до виникнення вторинного гіперпаратиреозу через наявність гіпокальціємії з відомими наслідками дії надлишку паратгормону на кісткову тканину», - зазначає в роботах Bassett J. H. D. [54].

Як за гіпотиреозу, так і за тиреотоксикозу, відмічаються порушення перетворення вітаміну D в активні метаболіти. Це підвищує процес руйнування кісткової тканини за цих захворювань. Окрім цього, декомпенсований первинний гіпотиреоз часто супроводжується гіперпролактинемією, що опосередковано через порушення секреції лютеїнізуючого і ФС (фолікулосимулюючого) гормону гіпофізу спричинює зменшення синтезу естрогенів, що, викликає посилення синтезу остеобластами біологічно активних речовин, що активують резорбцію кісткової тканини, – інтерлейкінів-1 і 6, фактора некрозу пухлин- β , гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора [82].

Як вже відмічалось нами раніше, при порушеннях функцій щитоподібної залози порушуються усі види метаболізму. Це супроводжується утворенням ерозій емалі та дентину, некрозу емалі в ділянці шийок зубів і при цьому спостерігають гіперестезію дентину, а також патологічне стирання зубів, що є наслідком порушення обміну речовин в тканинах зуба [190]. Порушення білкового та фосфорнокальцієвого обмінів може впливати на процеси ремінералізації емалі та дентину, а також на утворення замісного дентину [190].

Дослідження авторів вказують на те, що у 70 % хворих із тривалістю захворювання більше 4 років виявили, ерозії твердих тканин зубів. Інші вчені відмічають, що у хворих на тиреотоксикоз дентиклі у пульповій камері зубів зустрічаються майже в 3 рази частіше [31].

У випадку посиленого катаболізму гормон тирокальцитонін чинить гіпокальціємічну дію, гальмує резорбцію кістки при патологічних процесах і посттравматичній регенерації [189].

При обстеженні порожнини рота у хворих на тиреотоксикоз відмічають значну набряклість усієї слизової оболонки, у 93% хворих – ціаноз, у 30 % – атрофію, а у 8 % – гіпертрофію сосочків язика, у 46 % хворих спостерігали хронічний катаральний гінгівіт.

Гіпотиреоз також впливає на стан фосфорно-кальцієвого обміну та кістковий метаболізм [55, 56].

Дослідити вплив гіпотиреозу на мінеральну щільність кісткової тканини важко через малу чисельність досліджень у нелікованих пацієнтів, а також у зв'язку з тим, що ці хворі, як правило, похилого віку і мають додаткові фактори, що схильні до остеопорозу [132, 163]. Важко простежити у динаміці вплив гіпотиреоїдного статусу на стан кістяка, оскільки хворим із виявленим гіпотиреозом негайно призначається замісна терапія тиреоїдними гормонами. Тим не менш, у пацієнтів з нелікованим гіпотиреозом відзначені ознаки зниження як кісткоутворення, так і кісткової резорбції.

За даними ряду дослідників, у хворих з декомпенсованим гіпотиреозом відмічається тенденція до зменшення екскреції кальцію з сечею, а також підвищення рівня ПТГ та $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ [5, 75].

При гіпофункції щитоподібної залози уповільнено кісткове ремоделювання – у 2-3 рази знижено швидкість обох складових ремоделюючого циклу як кісткової резорбції, так і кісткового формування [121]. Це супроводжується зменшенням екскреції оксипроліну з сечею та рівня остеокальцину у крові. Рівні кальцію та фосфору в крові і в сечі здебільшого залишаються без істотних змін. На думку низки авторів, для гіпотиреозу характерна резистентність до ефектів паратгормону, при цьому рівень інтактного паратгормону найчастіше залишається в нормі, проте є низка повідомлень, що вказують на підвищення рівня ПТГ та $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$, що в якійсь мірою підтримує концепцію резистентності до ПТГ. У пацієнтів, які перебувають на замісній терапії, відзначається підвищення показників кісткового обміну, найбільш виражене при вродженому гіпотиреозі, що може

бути пов'язано з тривалістю проведеної замісної терапії та раннім початком захворювання [179].

Таким чином, актуальність вивчення проблеми впливу гіпо- і гіпертиреозу на стан кісткової тканини і вибір ефективних методів лікування остеодистрофії не викликає сумнівів.

1.3 Нестача вітамінів, макро- та мікроелементів за розвитку гіпотиреозу

Аналіз наукових джерел дозволяє стверджувати, що у більшості хворих на гіпотиреоз спостерігається дефіцит вітамінів, макро- та мікроелементів [4, 34, 136, 184]. Добро відомо про важливу роль цих есенціальних сполук, як частин загальної гомеостатичної системи, у регуляції діяльності всіх систем організму [15, 36, 119, 172].

Перш за все, до макроелементів, що беруть безпосередню участь у регулюванні кісткового обміну, належать кальцій та магній, які забезпечують в організмі процеси формування кісткової тканини, емалі зубів, та беруть участь більше ніж в 300 біологічних реакціях [63, 107]. Відомо, що дефіцит магнію призводить до зниження функції щитоподібної залози (гіпотиреоз) через синергічну функцію паращитоподібної залози, яка регулює всмоктування магнію. Магній стимулює щитоподібну залозу виробляти тироксин, а також бере безпосередню участь у перетворенні тироксину в трийодтиронін. Магній також відіграє важливу роль у поглинанні йоду щитоподібною залозою [110].

В розвитку гіпотиреозу суттєву роль відіграє не тільки дефіцит йоду, але й селену [52]. В 60-х рр. ХХ століття встановлено, що селен, як антиоксидант, бере участь у руйнуванні гідропероксидів і пероксидів ліпідів, захищаючи залозу від оксидативного стресу [114]. Відомо, що селен є складовою частиною йодтироніндефодінази – ензиму, відповідального за периферійне перетворення тироксину в печінці та нирках, тому його дефіцит

супроводжується нестачею ферменту і, як наслідок, незавершеністю обміну йоду [21].

Se-залежний глутатіон пероксидази бере участь в антиоксидантному захисті щитоподібної залози [120, 157].

Надважливою є роль дейодинази 2-го типу, яка каталізує активуюче дейодування Т4 з утворенням Т3, регулюючи наявність Т3 в певних тканинах. Дефіцит Se розглядають як фактор економії йоду, але за умови його нестачі нестача селену сприятиме зниженню функції щитоподібної залози. За нестачі селену знижується проліферація тиреоїдних клітин і посилюється проліферація фібробластів, що спричинює, як результат, розвиток фіброзу й перешкоджає регенерації тиреоїдної тканини [52, 101].

Як складова численних ферментів і кофактор, марганець відіграє важливу роль у ряді фізіологічних процесів у ссавців. При нестачі марганцю порушуються процеси окостеніння в усьому скелеті, трубчасті кістки товщають і коротшають, суглоби деформуються [149]. Марганцевмісний фермент супероксиддисмутаза (Mn-SOD), є основним антиоксидантним ферментом, який нейтралізує токсичну дію активних форм кисню [145, 70]. Роль SOD у щитоподібній залозі включає не тільки захист клітин від радикалів, але і участь у виробленні H_2O_2 як субстрату пероксидази щитоподібної залози. Існує ряд досліджень щодо змін активності Mn-SOD у зв'язку з дисфункцією щитоподібної залози [153].

Купрум є надважливим мікроелементом антиоксидантного захисту організму. Фізіологічна роль міді пов'язана з її участю в роботі ряду ферментів: перекисної дисмутази та тирозинази, які беруть участь у виробництві меланіну; допомін-бета-гідроксилази, від якої залежить виробництво катехоламінів. Його нестача впливає на ендокринну систему, в тому числі щитоподібну залозу. В той же час відмічається зниження цього елемента у сироватці крові пацієнтів з гіпотиреозом, що може призводити до порушення окисно-відновних процесів в організмі. Тому є доцільним використання цього

елементу в якості компонента профілактичного комплексу для пацієнтів з порушеннями функцій щитоподібної залози [59].

Існує чимало літературних даних щодо зобогенної дії дефіциту цинку. Він є компонентом більш ніж 200 металопротеїнів, наприклад, ядерного рецептора T₃, що пояснює надважливе значення для тиреоїдного метаболізму [91].

Фермент супероксид дисмутаза, що містить цинк, захищає щитоподібну залозу від оксидативного стресу, а зниження активності цього ферменту підвищує ризики гіперплазії щитоподібної залози [4, 149]. Існує думка, що за рівнем цинку у добовій сечі можна говорити про стан щитоподібної залози, бо зниження його екскреції може бути ознакою гіпотиреозу [105].

Дефіцит вітаміну D корелює з зниженням функції щитоподібної залози та тяжкістю гіпотиреозу, що визначає необхідність додаткового призначення вітаміну D усім пацієнтам із аутоімунною патологією залози. Встановлено, що 25(OH)D має достовірно сильну негативну кореляцію з антитілами до тиреопероксидази та рівнем тиреотропного гормону, середню позитивну кореляцію із рівнями тироксину та трийодтироніну [42, 127, 173].

Аскорбінова кислота є одним із регуляторів окисно-відновних реакцій і має виразну відновлювальну здатність. У хворих з гіпотиреозом виявлено значні зміни в прооксидантно-антиоксидантному балансі зі значним превалюванням першої ланки, що проявляється інтенсифікацією процесів вільнорадикального окиснення і зниженням антиоксидантних систем захисту. Патологічні наслідки виникають при надмірному накопиченні активних форм кисню, пероксидів і їх вторинних продуктів – стані, званому зазвичай окислювальним стресом [137]. Аскорбінова кислота виступає кофактором гідроксилаз, бере участь у катаболізмі тироксину, реакціях біосинтезу адреналіну й норадреналіну, тиреоїдних гормонів [94]. В залежності від умов середовища і концентрації може функціонувати як антиоксидант, так і як прооксидант, що може стабілізувати ланки перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих з гіпотиреозом.

Так як за дисфункції щитоподібної залози порушуються ланки антиоксидантно-прооксидантної системи, пацієнтам рекомендовано вводити препарати, що запобігають оксидативному стресу. Одним із способів запобігання процесу окисного стресу є використання кверцетину – природного біофлавоноїда, що виділяють з софори японської або деревини модрини [40]. Завдяки хімічній будови, кверцетин є найактивнішим антиоксидантом серед відомих біофлавоноїдів і проявляє свою дію на всіх етапах утворення активних форм кисню і перекисів ліпідів [16]. Однак, роботи щодо захисній дії флавоноїдів в умовах гіпотиреозу відсутні, що показує новизну наших досліджень.

Таким чином, аналіз сучасної проблеми патогенезу гіпотиреозу дозволив теоретично обґрунтувати введення до профілактичного комплексу кальцію, магнію, вітамінів Р (кверцетину), D, С, мікроелементів селену, міді, марганцю для посилення антиоксидантної системи, як важливого компонента ланок метаболізму, при дефіциті гормонів щитоподібної залози.

Крім того, дефіцит макро- та мікроелементів може бути пов'язаний не лише з недостатнім надходженням їх до організму, а й з порушенням засвоєння відповідних речовин у шлунково-кишковому тракті, що має місце при функціональному зниженні активності щитоподібної залози.

1.4 Побічні прояви та механізм дії тиреостатиків

Чимало лікарських засобів здатні пригнічувати функцію щитоподібної залози, спричинюючи гіпотиреоз. Зокрема, це відноситься до препаратів, які застосовуються для лікування тиреотоксикозу. Тривале застосування в неадекватних дозах метимазолу, тіамазолу, мерказолілу, пропілтіоурацилу призводить до гіпотиреозу. Здатні пригнічувати продукцію тиреоїдних гормонів карбонат літію, сульфаніламід, перхлорат калію, етіонамід, резорцин, тіоціанати, фенілбутазон, парааміносаліцилова кислота, кобальт [2].

З групи тиреостатиків найбільш часто застосовуються *препарати тіамазолу*. У організмі карбімазол перетворюється на тіамазол і здійснює

тиреостатичний ефект. Основним механізмом дії метимазолу на функціонування щитоподібної залози є вплив на ранній стадії синтезу її гормонів за участю тиреоїдної пероксидази (ТПО), однак механізм, за допомогою якого метимазол пригнічує цю стадію, невідомий [69]. ТПО разом з перекисом водню зазвичай каталізує перетворення йодиду в йод, а потім додатково каталізує включення цього йоду в положення 3 і/або 5 фенольних кілець залишків тирозину в тиреоглобуліні. Потім ці молекули тиреоглобуліну відщеплюються в фолікулярних клітинах щитоподібної залози з утворенням тироксину або трийодтироніну, які є основними гормонами, що виробляються щитоподібною залозою [71].

Метимазол може безпосередньо пригнічувати ТПО, але, як було показано *in vivo*, замість цього діє як конкурентний субстрат для ТПО, таким чином сам стаючи йодованим і перешкоджаючи йодуванню тиреоглобуліну.

Запропонована теорія полягає в тому, що сірчаний фрагмент метимазолу може безпосередньо взаємодіяти з атомом заліза в центрі молекули гему ТПО, таким чином пригнічуючи його здатність йодувати залишки тирозину [71]. Інші запропоновані механізми з більш слабкими доказами включають зв'язування метимазолу безпосередньо з тиреоглобуліном або пряме інгібування самого тиреоглобуліну [69].

Тиреостатичний ефект пов'язаний зі здатністю блокувати фермент тиреопероксидазу, що бере участь в йодуванні тирозину і конденсації йодтирозинів, з утворенням трийодтироніну і тироксину. Ця властивість дозволяє проводити симптоматичну терапію тиреотоксикозу, за винятком випадків розвитку тиреотоксикозу внаслідок вивільнення гормонів після руйнування клітин щитоподібної залози (після лікування радіоактивним йодом або при тиреойдиті).

Тіамазол пригнічує фермент тиреопероксидазу, яка зазвичай бере участь у синтезі гормонів щитоподібної залози шляхом окислення аніону йодиду (I^-) до йоду (I_2), гіпоїдної кислоти (НОІ) та ферментно-пов'язаного гіпойодату (ЕОІ), сприяючи приєднанню йоду до залишків тирозину на попередник

гормону тиреоглобуліну, необхідний етап у синтезі трийодтироніну (Т3) і тироксину (Т4). Він не пригнічує дію натрійзалежного транспортера йодиду, розташованого на базолатеральних мембранах фолікулярних клітин. Інгібування цього етапу вимагає конкурентних інгібіторів, таких як перхлорат і тіоціанат.

Можливі механізми дії тіамазолу можна підсумувати і описати наступним чином:

- порушує синтез гормонів щитоподібної залози, в наслідок чого знижує основний обмін,
- прискорює виведення з щитоподібної залози йодидів,
- підвищує реципрокну активацію синтезу і виділення гіпофізом ТТГ.

Ще одним поширеним тиреостатиком виступає перхлорат калію [146]. Перхлорат є забруднювачем навколишнього середовища, який може порушити нормальну функцію ЩЗ, зменшуючи поглинання йоду з циркуляції клітинами фолікулів щитоподібної залози через конкурентне інгібування симпортера йодиду натрію. Перхлорат можна знайти у воді, молоці та деяких харчових культурах, включаючи зелені листові овочі та фрукти. Було виявлено, що він присутній у 77 з 342 продуктів харчування, протестованих у Великобританії в 2014-2015 рр. [1]. Він також присутній у добривах, ракетному паливі, вибухових речовинах, феєрверках, і подушках безпеки. Перхлорат є приблизно в 15 разів сильнішим, ніж, наприклад тіоціанат, як інгібітор симпортера йодиду натрію [178], а у фармакологічних дозах, як відомо, пригнічує синтез гормонів щитоподібної залози. Проте існує занепокоєння, що навіть низький рівень впливу перхлорату може порушити синтез гормонів ЩЗ, особливо за наявності дефіциту йоду.

Перхлорат (ClO_4^-) гальмує поглинання йодиду щитоподібною залозою на клітинному рівні. Через подібність іонного розміру та заряду до йодиду перхлорат інгібує симпортер йодиду натрію (NIS) без переміщення у фолікулярну клітину щитоподібної залози [166]. Константа інгібування, K_i , оцінюється як від 0,4 мкмоль до 24 мкмоль. У терапевтичних дозах це

конкурентне інгібування зменшує надходження йодиду в ЩЗ, що призводить до зменшення доступності йодиду для синтезу гормонів і, отже, до зниження синтезу Т3 і Т4 [166]. Коли споживання йоду в навколишньому середовищі є низьким або поглинання йодиду достатньо пригнічене, перхлорат здатний викликати зоб і гіпотиреоз через пригнічене поглинання йоду. При високих дозах перхлорату калію зменшення рівня Т3 і Т4 може супроводжуватися підвищенням рівня ТТГ через петлю негативного зворотного зв'язку, впливаючи на ЩЗ, гіпофіз і гіпоталамус [135].

Таким чином, застосування тиреостатиків може призвести до зниження функції щитоподібної залози, що супроводжується розвитком гіпотиреозу і призведе до генералізованих наслідків на системи органів. Тому існує необхідність в патогенетичному обґрунтуванні та розробці методів безпечної профілактики та усунення як симптомів патології, так і ускладнень з боку кісткової та травної систем.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ, ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Умови проведення експерименту.

Щури лінії Wistar, на яких проводилися дослідження, утримувалися в стандартних умовах віварію ОНУ імені І.І. Мечникова на повноцінному комбінованому раціоні. При роботі з тваринами керувалися Законом України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» (№ 249 від 01.03.2012 р.) з урахуванням правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях [27].

Метою першого етапу дослідження було визначення стану кісткової та травної систем у щурів з гіпотиреозом. Для цього у щурів створили модель гіпотиреозу за допомогою перорального введення мерказолілу у дозі 50 мг/кг впродовж 51 доби, провели визначення морфометричних та біохімічних показників кісткової тканини, а також дослідили показники запалення, антиоксидантно-прооксидантного стану, контамінації умовно-патогенними бактеріями, антимікробний фактор у порожнині рота, печінці, сироватці крові та слизовій оболонці тонкої кишки, ступінь всмоктування кальцію у тонкій кишці.

Дослід проводили на самках щурів (205-220 г, 5 місяців). Тварини були поділені на дві групи. Перша група (n = 10) була інтактною та слугувала контролем. У щурів другої групи (n = 10) моделювали стан гіпотиреозу шляхом перорального введення препарату «Мерказоліл» (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна), діючою речовиною якого є тіамазол).

Протягом 20 діб щури отримували препарат у дозі 25 мг/кг маси тіла щоденно, протягом наступних 30 діб дозу збільшили до 50 мг/кг. Щурів виводили з експерименту на 51 день під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця, попередньо визначивши масу тіла.

Виділяли стегнові та поперекові хребці, визначали в них ступінь атрофії та морфометричні показники: щільність, вміст мінерально-органічного компоненту (МОК), мінерального компоненту (МК) та органічного компоненту (ОК). В сироватці крові визначали активність кислої і лужної фосфатази, еластази, каталази, аланінамінотрансферази і вміст кальцію.

В тканинах ясен визначали біохімічні показники запалення, антиоксидантного та антимікробного захисту: активність лізоциму, еластази, уреаз, кислої фосфатази та вміст МДА (малонового діальдегіду).

В слизовій оболонці товстої та тонкої кишки визначали активність еластази, каталази, уреаз, кислої фосфатази, лізоциму та ступінь дисбіозу.

В гомогенатах печінки (50 мг / мл 0,05 М тріс-НСІ буфер рН 7,5) визначали активність еластази, уреаз, лізоциму, каталази та лужної фосфатази.

В тонкій кишці досліджували всмоктування кальцію. Виділяли щитоподібну залозу, яку зважували для розрахунку органного індексу.

Другий етап роботи присвячено дослідженню впливу введення комплексу вітамінів, макро- та мікроелементів з метою профілактики порушень у кістковій та травній системі щурів при гіпотиреозі за допомогою вищевказаних показників.

Дослід провели на самках лабораторних щурів (165 ± 23 г, 2,5 місяця), яким моделювали гіпотиреоз та проводили профілактику. Тварини були поділені на три групи. Перша група була інтактною ($n = 12$) і слугувала контролем. У щурів другої групи ($n = 8$), введенням перорально препарату «Мерказоліл», моделювали стан експериментального гіпотиреозу. У щурів третьої групи ($n = 8$) моделювали гіпотиреоз «Мерказолілом» і одночасно вводили перорально комплекс макро- та мікроелементів, вітамінів у дозі 500 мг/кг. Дози компонентів профілактичного комплексу, адекватні добовій кількості для людини, із урахуванням співвідношення між масою і поверхнею тіла у людини і щура [33].

Тривалість експерименту склала 51 день. Щурів виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (20 мг / кг), попередньо визначивши масу тіла. Розрахунок органного індексу щитоподібної залози здійснювали за формулою: вага залози в мг / вага тіла в г [33]. В кістковій тканині щелеп щурів визначали вміст кальцію, показники запалення (активність еластази, кислої фосфатази), показник ремоделювання кісткової тканини – активність лужної фосфатази та антиоксидантно-прооксидантного статусу (активність каталази, глутатіонредуктази, вміст МДА). В гомогенатах ясен, печінки, та слизових оболонках шлунку, тонкої та товстої кишки з'ясовували активність еластази, кислої фосфатази, уреаз, лізоциму, каталази, та вміст МДА. В сироватці крові визначали активність еластази, кислої та лужної фосфатази, АЛАТ та каталази [5].

На третьому етапі дослідження моделювання гіпотиреозу збільшили до 4 місяців, оскільки після відтворення патології протягом 51 дня не встановили суттєвих змін морфометричних показників кісток.

Дослідження проведено щурах обох статей (2,5-3 місяці, 120-180 г.). Всього в цьому досліді було використано 36 щурів, яких поділили на три групи, по 12 тварин у кожній: 1) інтактна, 2) з моделлю гіпотиреозу та 3) щури, яким на тлі гіпотиреозу щоденно вводили комплекс вітамінів та мінералів з метою профілактики гіпотиреозу у дозі 500 мг/кг. Кожна група включала 6 самок і 6 самців. Гіпотиреоз моделювали шляхом перорального введення 1 % розчину перхлорату калію. Склад профілактичного комплексу представлений комплексом макро- та мікроелементів (селен, марганець, мідь, магній, цинк та кальцій), вітамінами С та D, кверцетином (табл. 2.1).

Тривалість моделювання гіпотиреозу та прийому вітамінно-мінерального комплексу склала 4 місяці. Щурів виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг / кг) шляхом тотального кровопускання з серця, попередньо визначивши масу тіла.

Проводили розрахунок органного індексу щитоподібної залози. Визначали морфометричні показники стегнових кісток та поперекових

хребців: щільність, розрахунок мінерального та органічного компонентів. Виділяли нижні щелепи, у яких оцінювали ступінь атрофії альвеолярного відростку. У гомогенатах кісткової тканини щелеп (75 мг/мл 0,1 М цитратного буферу рН 6,1) досліджували біохімічні показники руйнування (активність еластази та кислій фосфатази) та ремоделювання (активність лужної фосфатази) кісткової тканини, а також визначали показники антиоксидантного захисту: активність СОД, каталази, глутатіонредуктази, та вміст МДА.

У слизовій оболонці ротової порожнини, визначали вміст МДА, активність еластази, каталази, уреаз, лізоциму та кислій фосфатази. В слизових оболонках шлунку досліджували вміст МДА, каталази, еластази, уреаз та кислій фосфатази. Також з'ясовували показники запалення слизової оболонки тонкої та товстої кишки: активність еластази та кислій фосфатази, стан антимікробного захисту: активність лізоциму, уреаз, ступінь дисбіозу, та показники антиоксидантно-прооксидантного захисту – активність каталази та вміст МДА.

У сироватці крові тварин оцінювали активність еластази, кислій фосфатази, лужної фосфатази, аланінамінотрансферази (АЛАТ), каталази.

2.2 Характеристика препаратів, які застосували у роботі

Для моделювання гіпотиреозу в першій частині експерименту було використано препарат вітчизняного виробництва «Мерказоліл», ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я». Реєстраційне посвідчення UA/4882/01/01 23.03.2021. Мерказоліл є специфічним синтетичним тиреостатиком, тим самим пригнічує активність йодпероксидази – ферменту, що бере участь у синтезі гормонів щитоподібної залози. Мерказоліл пригнічує синтез тироксину, знижує основний обмін, прискорює виведення із щитоподібної залози йодидів, пригнічує активність ферментативних систем, бере участь в окисленні йодидів у йод, що призводить до гальмування йодування тиреоглобуліну [122, 129, 148].

На третьому етапі експерименту для моделювання гіпотиреозу було використано перхлорат калію, який гальмує поглинання йодиду щитоподібною залозою на клітинному рівні. Через подібність іонного розміру та заряду до йодиду перхлорат інгібує симпортер йодиду натрію (NIS) без переміщення у фолікулярну клітину щитоподібної залози. У терапевтичних дозах це конкурентне інгібування зменшує надходження йодиду в щитовидну залозу, що призводить до зменшення доступності йодиду для синтезу гормонів і, отже, до зниження синтезу Т3 і Т4.

З метою профілактики розвитку гіпотиреозу на тлі його моделювання тиреостатиками, одночасно застосовували вітамінно-мінеральний комплекс, склад якого вказано в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Склад профілактичного комплексу на основі цитрату кальцію

Компонент	Кількість
Кальцій (цитрат кальцію з раковин устриць) – лабораторний зразок власної технології	15 мг
Магній («Магній активний», ТОВ «Еліт-фарм», м. Дніпро Україна)	10 мг
Марганець («Марганець активний», ТОВ «Еліт-фарм», м. Дніпро, Україна)	5 мг
Мідь («Мідь активна», ТОВ «Еліт-фарм», м. Дніпро, Україна)	5мг
Селен («Селен активний», ТОВ «Еліт-фарм», м. Дніпро, Україна)	2,5 мг
Цинк («Цинк активний» ТОВ «Еліт-фарм», м. Дніпро, Україна)	2,5 мг
Аскорбінова кислота («Київський вітамінний завод» ПАТ, м. Київ, Україна)	5 мг
Вітамін D («Олідетрим Кідс краплі оральні» МЕДАНА ФАРМА АО, Польща)	3 МО
Кверцетин («Кверцетин», ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна	5 мг
Добова доза комплексу на 100 г щура	50мг

Всі компоненти комплексу мають сертифікати якості та дозволені для застосування з лікарською і профілактичною метою.

Завдяки теоретичному обґрунтуванню такого профілактичного комплексу нами обрано кальцій, магній, кверцетин (вітамін Р), вітаміни D, С, мікроелементи селен, мідь, марганець та цинк. Обґрунтування компонентів профілактичного комплексу нами викладені в науковому творі «Спосіб профілактики порушень кісткового метаболізму при гіпотиреозі» (свідectvo про реєстрацію авторського права на твір № 111997) [130].

– Кальцій (цитрат кальцію з раковин устриць) – лабораторний зразок власної технології – життєво необхідний для формування кісток, здорового стану ясен та шкіри. Він відіграє важливу роль у процесах регуляції діяльності серця та передачі нервових імпульсів. Кальцій необхідний у дитячому, підлітковому віці і навіть у віці старше 50 років. Особливо необхідно приймати кальцій при клімаксі та для профілактики остеопорозу. Цитрат кальцію нами було обрано тому, що серед солей саме цитрат кальцію має найвищу біодоступність [17].

– Магній («Магній активний», ТОВ «Еліт-фарм», Україна, Дніпро), бере участь у передачі нервових імпульсів і в скороченні м'язів, що надзвичайно важливо для роботи серцево-судинної системи та розслаблення м'язів. Сприяє підтримці здоров'я кісток та зубів, а також регулює процес поділу клітин. Магній підтримує психологічні функції, чим пояснюється його загальновідомий «антистресовий» вплив [155].

– Марганець («Марганець активний», ТОВ «Еліт-фарм», м. Дніпро Україна,), впливає на роботу деяких ензимів, що контролюють рівень цукру в крові, бере участь у метаболізмі енергії і виробництві тиреоїдних гормонів. Крім цього, марганець підвищує активність наймогутнішого антиоксиданту в організмі людини - супероксиду дисмутази [46].

– Мідь («Мідь активна», ТОВ «Еліт-фарм», Україна, Дніпро), виконує важливу роль в регуляції окислювально-відновних, нейроендокринних процесів, кровотворення, пігментації шкіри та волосся. Бере участь у

виробленні гормону щитоподібної залози тироксину та формуванні сполучної тканини, що становить основу опорно-рухового апарату, шкіри. Мідь має виражену протизапальну властивість, пом'якшує прояв аутоімунних захворювань [84].

– Селен («Селен активний», ТОВ «Еліт-фарм», м. Дніпро, Україна), необхідний організму для підвищення імунітету, нормального обміну речовин, поліпшення роботи мозку, зниження ризику серцево-судинних захворювань, функціонування щитоподібної залози, захисту клітин від ушкоджень, пов'язаних з окислювальним стресом. Збільшує утворення та активність Т-лімфоцитів, антитіл, макрофагів, інтерферону, які визначають роботу імунної системи, що захищає нас від патогенних мікробів, інфекцій і вірусів [97, 165].

– Цинк («Цинк активний» ТОВ «Еліт-фарм», м. Дніпро, Україна) – бере участь в регуляції активності більш ніж 200 ферментних систем, активує клітинний імунітет, бере участь в регуляції розмноження, росту та розвитку клітин, виробленні білків, травних ферментів, інсуліну, нормалізації артеріального тиску. Сприяє посиленню росту волосся та нігтів, регенерації шкіри, розщепленню алкоголю, виробленню тестостерону та сперматозоїдів [74].

– Аскорбінова кислота («Київський вітамінний завод» ПАТ, м. Київ, Україна,) бере участь в окисно-відновних реакціях, метаболізмі вуглеводів, тирозину, заліза, перетворенні фолієвої кислоти на фолінієву, згортанні крові, в утворенні стероїдних гормонів, колагену та проколагену, регенерації тканин, регуляції проникності капілярів, синтезі ліпідів та білків, процесах клітинного дихання. Вітамін С сприяє підвищенню опірності організму до інфекцій та несприятливого впливу зовнішнього середовища [129, 167].

– Вітамін D («Олідетрим Кідс краплі оральні» МЕДАНА ФАРМА АО, Польща) регулювання метаболізму кальцію та фосфатів, сприяє правильній мінералізації кісток. Також вітамін D необхідний для функціонування паращитоподібних залоз, кишечника, нирок і кісткової системи. Відіграє

істотну роль в абсорбції кальцію і фосфатів з кишечника, у транспорті мінеральних солей і в процесі кальцифікації кісток, регулює виведення кальцію і фосфатів нирками [134]. Концентрація іонів кальцію впливає на ряд важливих біохімічних процесів, які обумовлюють підтримку тону м'язів скелетної мускулатури, беруть участь у проведенні нервового збудження і впливають на згортання крові [50, 152].

– Кверцетин («Кверцетин», ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна) має виражені антиоксидантні властивості і зміцнює засновану на ферментах систему захисту організму від оксидантів. Таким чином, він підтримує організм під час стресу, зниженого імунітету, запалення чи алергії [95].

2.3 Морфометричні та біохімічні методи дослідження

2.3.1 Підрахунок органного індексу (OI).

Органний індекс (OI) щитоподібної залози розраховували як співвідношення маси залози у мг до маси тіла у г (2.1):

(2.1)

$$OI = \frac{m_1}{m_2}$$

де:

OI – органний індекс

m_1 – маса щитоподібної залози, мг.

m_2 – маса щура, г.

2.3.2 Підрахунок степеню атрофії альвеолярного відростку (CA)

Ступень атрофії (CA) альвеолярного відростку щелеп щурів визначали за оцінкою дистрофічного процесу в пародонті. Ступінь атрофії розраховували по оголенню коренів молярів тварин у відсотках [18] за формулою (2.2), рисунок 2.1:

(2.2)

$$CA = \frac{L \cdot 100}{M} \%$$

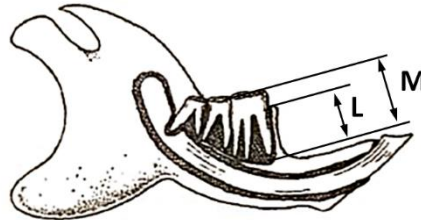


Рисунок 2.1 Розрахування ступеню атрофії альвеолярного відростка щурів

де:

CA – ступень атрофії

L – відстань від краю альвеоли до анатомічної шийки зуба,

M – відстань від краю альвеоли до вершини горбка зуба.

2.3.3. Щільність кісток ρ розраховували за формулою:

$$\rho = m/V, \quad (2.3)$$

де

ρ – щільність,

m – маса вологої кістки,

V – її об'єм.

2.3.3 Визначення об'єму кісток

Об'єм кісток визначали на основі виміру діючої на кістку при повному зануренні у воду архімедової сили, шляхом зважування кістки в повітрі та в воді. Величину архімедової сили, як різницю між вагою кістки в повітрі та при зануренні її в воду з урахуванням прискорення сили тяжіння і щільності води, переводили в об'єм води, що витісняє кістка, який і дорівнює об'єму кістки [41].

2.3.4 Визначення мінерального та органічного компонентів у кістках

Вміст мінерального та органічного компонентів у різних кістках щурів визначали завдяки тому, що кісткова тканина представляє собою систему з трьох основних компонентів: мінеральний компонент (МК), органічний компонент (ОК) і вода. МК значною мірою складається з солей кальцію, переважно з гідроксиапатиту, ОК – переважно з колагену. Кожен із наведених компонентів має індивідуальні значення щільності $\rho_{\text{мін}}$ і $\rho_{\text{орг}}$, які приймали як константні значення. Вагове та об'ємне відношення МК і ОК в кістці формує певне значення щільності мінерального-органічного комплексу (МОК). Завдяки використанню значень щільності МК, ОК і МОК оцінювали ваговий вміст МК і ОК у досліджуваній кістці.

Базою для обчислення абсолютного та відносного вмісту компонентів в кістках є формула визначення об'ємного вмісту МК (2.4):

$$V_{\text{мін}} = V_{\text{мок}} \cdot \frac{\rho_{\text{мок}} - \rho_{\text{орг}}}{\rho_{\text{мін}} - \rho_{\text{орг}}} \quad (2.4)$$

де:

$V_{\text{мін}}$ – об'єм МК, мм³;

$V_{\text{мок}}$ – об'єм МОК, мм³;

$\rho_{\text{мок}}$ – щільність МОК, мг/мм³;

$\rho_{\text{мін}}$ – щільність МК, мг/мм³;

$\rho_{\text{орг}}$ – щільність ОК, мг/мм³.

Об'єм та щільність МОК ($V_{\text{мок}}$ і $\rho_{\text{мок}}$) розраховували шляхом попереднього визначення маси вологої і висушеної кістки, та її об'єму [41].

2.3.5 Приготування гомогенатів кісткової тканини

Гомогенати кісткової тканини готували при низькій температурі (на лотку зі льодом) для збереження активності ферментів.

Очищені цільні кістки зважували на терезах, кістки подрібнювали за допомогою кусачок і поміщали в охолоджену ступку. Гомогенати готували на 0,1 N цитратному буфері рН 6,1 за співвідношенням 75 мг кістки на 1 мл буфера. Пробірки з гомогенатами струшували на шейкері протягом 15 хвилин при температурі + 4°C. Після цього гомогенати центрифугували 20 хвилин при 2 500 об/хв і температурі + 4°C. Для аналізу відбирали надосадову рідину.

2.3.6 Визначення активності еластази

Активність еластази оцінювали за ступенем гідролізу синтетичного субстрату N-t-BOC-L-alanine-p-nitrophenyl ester (BOC) за методом Visser et Blouf. Під дією еластази від субстрату відщеплюється p-нітрофенол жовтого кольору, при цьому інтенсивність забарвлення розчину пропорційна рівню активності еластази. Активність еластази виражали в мікрокаталах на 1 кг кісткової тканини (мк-кат /кг), де 1 катал – це активність еластази, що каталізує відщеплення 1 p-нітрофенолу за 1 секунду [96].

2.3.7 Визначення активності кислої та лужної фосфатаз

Активність кислої та лужної фосфатази визначали за гідролізом субстрату p-нітрофенілфосфату по методу Бессея-Лоурі-Брока. Субстрат для кислої фосфатази готували на цитратному буфері рН 4,8, для лужної фосфатази – рН 10,5. Під впливом фосфатаз від субстрату відщеплюється p-нітрофенол, що в лужному середовищі має жовтий колір. Інтенсивність забарвлення розчину пропорційна активності ферменту. Активність ферментів виражали в мікрокаталах на 1 кг кісткової тканини (мк-кат /кг). За 1 катал приймали активність ферменту, що здатна утворити 1 моль p-нітрофенолу [96].

2.3.8 Визначення вмісту кальцію у кістковій тканині

Для визначення вмісту кальцію кісткову тканину ретельно очищали від м'яких тканин і кісткового мозку та висушували до постійної ваги при 65 °C.

Наважку 50 мг поміщали у пробірку, заливали 2 мл 0,2 N HCl. Струшували на шейкері протягом 24 годин при кімнатній температурі. Гідролізат переносили через паперовий фільтр в мірну колбу на 25 мл. Фільтр кілька разів промивали 0,1 N HCl і доводили об'єм до 25 мл 0,1 N HCl. В приготованому гідролізаті проводили кількісне визначення іонізованого кальцію за допомогою арсеназного реагенту, який утворює з іонами кальцію забарвлений комплекс, інтенсивність якого оцінюють спектрофотометрично [96].

2.3.9 Визначення активності каталази

Активність каталази визначали методом, що заснований на здатності перекису водню утворювати стійкий забарвлений комплекс з молібдатом амонію з максимумом поглинання при 410 нм. Активність каталази оцінювали по інтенсивності забарвлення розчинів та виражали в мкат/кг [96].

2.3.10 Визначення активності супероксиддисмутази (СОД)

Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за методом, заснованому на ступеню гальмування ферменту кісткової тканини у реакції окислення кверцетину та виражали в умовних одиницях [96].

2.3.11 Визначення активності глутатіонредуктази

Визначення активності глутатіонредуктази засноване на том, що фермент каталізує відновлення окисненого глутатіону, використовуючи як відновний еквівалент окиснений глутатіон-кофактор за схемою: $GSSG + 2НАДФ\cdot H = 2GSH + 2НАДФ$. Величина показника активності ферменту залежить від кількості відновленого глутатіону в середовищі інкубації. На спад екстинції при довжині 340 нм впливає інтенсивність окислення НАДФ-Н. Одиниця активності глутатіонредуктази – це кількість ферменту, яка при 37°C за 1 хвилину відновлює 1М GSSG. Активність глутатіонредуктази виражали у ммоль/кг [96].

2.3.12 Визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА)

Вміст малонового діальдегіду (МДА) проводили з 2-тіобарбітуровою кислотою, з якою він реагує при високій температурі в кислому середовищі, утворюючи забарвлений триметилловий комплекс, с максимумом поглинання при довжині хвилі 532 нм. Кількість малонового діальдегіду в ммоль/кг тканини [96].

2.3.13 Приготування гомогенатів слизових оболонок травного тракту

Гомогенати слизових оболонок порожнини рота, шлунка, тонкої та товстої кишки готували на 0,05 М трис-НСІ буфері рН 7,6 зі розрахунку 50 мг тканини на 1 мл буфера. Гомогенізацію здійснювали у порцелянових ступках, які були розташовані на заморожених акумуляторах холоду. Гомогенати при постійному помішуванні витримували 30 хв в холодильнику, потім центрифугували при 2500 об/хв і +4°C протягом 15 хв. Супернатант переносили у чисті пробірки і використовували для біохімічного аналізу [96].

У слизових оболонках травного тракту проводили визначення маркерів запалення, до яких відносять активність еластази та кислої фосфатази. Стан антиоксидантно-прооксидантної системи оцінювали по активності каталази та вмісту малонового діальдегіду. Активності цих ферментів і вміст малонового діальдегіду визначали за допомогою вищеописаних методів.

2.3.14 Визначення активності уреазі та лізоциму в слизових оболонках шлунково-кишкового тракту щурів

У слизових оболонках шлунково-кишкового тракту щурів досліджували ступінь контамінації умовно-патогенними бактеріями за допомогою визначення активності уреазі. Метод заснований на здатності ферменту розщеплювати сечовину до аміаку, який з реактивом Неслера дає жовте забарвлення. Інтенсивність забарвлення проби прямо пропорційна активності уреазі проби, яку виражали в мікрокаталах на кг гомогенату слизової

оболонки, де 1 катал – це активність ферменту, що каталізує відщеплення 1 молю аміаку за 1 секунду [96].

Активність лізоциму є індикатором ступеня стійкості слизових оболонок до мікробних інвазій. Визначення активності лізоциму засноване на здатності лізоциму лізувати бактерії *Micrococcus lysodeikticus*. При взаємодії лізоциму з субстратом спостерігається його просвітлення, ступінь якого пропорційна активності лізоциму. Активність лізоциму виражали у од/кг слизової оболонки [96].

2.3.15 Розрахунок ступеню дисбіозу

Ступень дисбіозу у слизових оболонках травного тракту розраховували як відношення показників активності уреазы і лізоциму, які в свою чергу є відносними до контрольних значень, за формулою (2.5):

$$СД = \frac{У_{відн}}{Л_{відн}}, \text{ ум. од.} \quad (2.5)$$

де:

$У_{відн}$ – уреазы відносна

$Л_{відн}$ – лізоцим відносний

2.3.16 Приготування гомогенатів печінки щурів

Гомогенати печінки щурів готували на 0,05 М трис-НСІ буфері рН 7,6 зі розрахунку 50 мг тканини на 1 мл буфера. Гомогенізацію здійснювали у порцелянових ступках на акумуляторах холоду. Витримували гомогенати при постійному помішуванні протягом 30 хв в холодильнику, потім центрифугували при 2500 об/хв і +4°С протягом 15 хв. Супернатант переносили у чисті пробірки і використовували для біохімічного аналізу.

2.3.17 Дослідження всмоктування кальцію в тонкій кишці щурів

Досліджували всмоктування кальцію в тонкій кишці тварин за методом Уголева і Заріпова. Попередньо готували іонізовану форму препарату кальцію.

1 г цитрату кальцію піддавали гідролізу 25 мл 0,1 Н НСІ 2 години при температурі 37° С.

Потім доводили рН розчину до 7,0 0,1 Н бікарбонатним буфером. Отриманий розчин розводили у 4 рази буфером та використовували для введення в ізольовану кишку щурів.

Для виділення відрізка кишки дослідним щурам вводили внуришньочеревинно тіопенталовий наркоз (20 мг/кг). Розкривали черевну порожнину, ізолювали ділянку тонкої кишки, що відходить від 12-палої, довжиною 5 см, за допомогою накладення вузлів шовковою ниткою. В ізольованій ділянці вводили 1,5 мл іонізованого розчину кальцію. Залишали розчин у кишці на 60 хв. Потім ретельно отримували розчин, що залишився після всмоктування, переносили у пробірки, заморожували до проведення визначення кальцію, попередньо визначивши об'єм отриманої рідини. Кількість кальцію визначали шляхом множення об'єму на концентрацію.

Далі об'єм рідини, що не всмокталась, виміряли та визначали скільки кальцію всмокталося та залишилося невсмоктаним. Для визначення кількості кальцію використовували методику визначення загального кальцію у біологічних рідинах з арсеназо III. Принцип методу - кальцій в зразку з арсеназо III утворює забарвлений комплекс, який можна виміряти спектрофотометрично [96].

У печінці тварин проводили визначення активності еластази, кислої фосфатази, вміст МДА, активність уреазы, лізоциму, каталази за допомогою вищеописаних методів.

У сироватці крові тварин оцінювали активність еластази, кислої фосфатази, лужної фосфатази, АлАТ (аланінамінотрансферази), каталази за допомогою вищеописаних методів.

Амінотрансферази – ферменти, що каталізують перенесення аміногрупи з амінокислоти на кетокислоти (переамінування). В результаті переамінування, що відбувається під дією АлАТ, утворюються щавлевооцтова і пірвіноградна кислоти. Щавлевооцтова кислота, у свою чергу, під дією

ферментів перетворюється у пірвіноградну кислоту, яка в лужному середовищі реагує з 2,4-динитрофенілгідразином, утворюючи забарвлені сполуки. Інтенсивність забарвлення пропорційна кількості утвореної пірвіноградної кислоти і визначається колориметричним методом [85].

2.4 Статистична обробка даних

Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятою методикою Стьюдента з поправкою Бонферроні [3, 9]. Розрахунки робили з використанням пакета Microsoft [®]EXCEL [14]. При математичній обробці первинного матеріалу були розраховані відносні величини, середні арифметичні величини і похибки середніх величин. Обчислювали середнє статистичне значення (M) і стандартну похибку (m), оцінювали достовірність відмінностей середніх величин (P) із використанням t -критерію Стьюдента [9]. Результати вважали достовірними при $P < 0,05$. Дані p менше ніж 0,05 вважалися значущими.

Спочатку визначали середнє арифметичне за формулою (2.6):

$$M = \frac{\sum x}{n}, \text{ де} \quad (2.6)$$

M – середнє арифметичне;

x – результат виміру;

n – число визначень.

Потім визначали квадратичну похибку одиничного виміру (2.7):

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}}, \text{ де} \quad (2.7)$$

σ – квадратична помилка;

d – відмінність одиничного виміру від контролю;

n – число визначень.

На наступному етапі визначали середню арифметичну похибку:

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}, \text{ де}$$

m – середня арифметична похибка;

σ – квадратична похибка;

n – число визначень.

Критерій вірогідності p визначали по таблиці Стьюдента – Фішера, попередньо обчисливши показник вірогідності відмінностей (2.8):

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}, \text{ де} \quad (2.8)$$

t – показник вірогідності відмінностей;

M_1 – середнє арифметичне дослідної групи;

M_2 – середнє арифметичне контрольної групи;

m_1 – середня арифметична похибка дослідної групи;

m_2 – середня арифметична похибка контрольної групи.

РОЗДІЛ 3

СТАН КІСТКОВОЇ СИСТЕМИ ТА ТРАВНОГО ТРАКТУ ЩУРІВ ПРИ РОЗВИТКУ ГІПОТИРЕОЗУ ТА ПРОФІЛАКТИКА ПОРУШЕНЬ

3.1 Стан кісток та травного тракту щурів при моделюванні гіпотиреозу за допомогою мерказолілу

На першому етапі роботи з метою виявлення впливу тиреоїдної недостатності на стан кісток були проведені дослідження морфометричних та біохімічних показників у деяких кістках і травному тракті лабораторних щурів на тлі гіпотиреозу, викликаним введенням високих доз мерказолілу. Перш за все встановлено, що введення високих доз мерказолілу щурам дозволило сформувати у них стан гіпотиреозу, про що свідчить збільшення у 3,3 рази органного індексу щитоподібної залози у цих тварин з $0,058 \pm 0,007$ (у інтактних) до $0,193 \pm 0,024$ (у щурів з гіпотиреозом, $p < 0,001$).

Відомо, що зростання маси щитоподібної залози при дефіциті тиреоїдних гормонів відбувається за принципом "зворотного зв'язку", коли нестача гормонів щитоподібної залози веде до активації рилізінг-гормону в гіпоталамусі, що викликає збільшення виділення тиреотропного гормону в аденогіпофізі, яке, у свою чергу, викликає гіпертрофію щитоподібної залози.

3.1.1 Дослідження морфометричних та біохімічних показників кісток щурів при гіпотиреозі

У виділених поперекових хребцях і стегнових кістках щурів проводили реєстрацію і аналіз наступних морфометричних показників: щільність, вміст мінерально-органічного компоненту (МОК), розрахунок мінерального (МК) та органічного компонентів (ОК). Результати цього дослідження наведені у таблицях 3.1 і 3.2.

Щільність вологих хребців у щурів з гіпотиреозом мала тенденцію до збільшення лише на 2,3 %, а щільність сухих хребців – на 6,3 %. Вміст мінерально-органічного компоненту кісток щурів другої групи збільшився на

2,7 %. Отримані дані свідчать, що у щурів з гіпотиреозом спостерігалось слабка тенденція до збільшення мінеральної щільності кісткової тканин хребців.

Таблиця 3.1

Морфометричні показники поперекових хребців самок щурів при експериментальному гіпотиреозі

Показник	Інтактні	Гіпотиреоз
Щільність вологих хребців	1,376 ± 0,008	1,408 ± 0,027 p > 0,1
Щільність сухих хребців	0,798 ± 0,022	0,840 ± 0,057 p > 0,1
Вміст МОК, % (вагова частка)	57,98 ± 1,240	59,52 ± 2,975 p > 0,1
Вміст МК, % (вагова частка)	27,41 ± 0,417	30,28 ± 1,463 p < 0,05
Вміст ОК, % (вагова частка)	30,57 ± 1,159	29,24 ± 1,602 p > 0,1

Примітка: p - показник достовірності відмінностей у порівнянні з інтактною групою.

Вміст мінерального компоненту кісткової тканини хребців у щурів групи з гіпотиреозом вірогідно ($p < 0,05$) збільшився на 10,5 % у порівнянні з рівнем у контрольній групі (табл. 3.1). В той же час спостерігається зменшення вмісту органічної компоненти на 4,4 % у групи, яка приймала мерказоліл (табл. 3.1). Такі зміни, ймовірно, обумовлені нестачею тиреоїдних гормонів, через що відбувається руйнування колагену в кістках.

Щільність вологих стегнових кісток у групи з гіпотиреозом також збільшилася на 3,8 % в порівнянні з контрольною групою, а щільність сухих стегнових кісток – на 8,5 %. Вміст мінерально-органічної компоненти у другій групі збільшився на 4,2 % у порівнянні з контролем (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Морфометричні показники стегнових кісток самок щурів при експериментальному гіпотиреозі

Показник	Інтактні	Гіпотиреоз
Щільність вологих кісток	1,467 ± 0,026	1,523 ± 0,042 p > 0,1
Щільність сухих кісток	0,940 ± 0,045	1,019 ± 0,075 p > 0,1
Вміст МК, % (вагова частка)	34,34 ± 1,651	38,48 ± 2,348 p > 0,1
Вміст ОК, % (вагова частка)	29,59 ± 1,162	28,14 ± 0,78 p > 0,1
Вміст МОК, % (вагова частка)	63,93 ± 2,042	66,62 ± 3,108 p > 0,1

Примітка: p - показник достовірності відмінностей у порівнянні з інтактною групою.

При цьому слід зазначити, що у щурів з мерказоліловим гіпотиреозом також спостерігається збільшення відносного об'єму мінеральної компоненти в діафізі стегнової кістки на 12,1 %, та зменшення відносного об'єму органічної компоненти на 4,9 %.

Такі дані можуть бути пояснені тим, що між кінцем однієї молекули тропоколагену у кістці і початком наступної є проміжок. Цей проміжок відіграє особливу роль при формуванні кістки. Цілком ймовірно, що проміжки вздовж ряду молекул тропоколагену містять центри відкладення мінеральних складових частин кісткової тканини. Кристали в зоні колагену стають ядрами мінералізації, де в просторі між колагеновими волокнами відкладається гідроксилапатит [39]. При формуванні кістки в зоні кальцифікації за участю лізосомних протеїназ відбувається деградація протеогліканів. У міру мінералізації кісткової тканини кристали гідроксилапатита витісняють не

тільки протеоглікани, а й воду. Тобто, щільна, повністю мінералізована кістка практично зневоднена [68].

Зміни у морфометричних показниках стегнових кісток щурів мали такий же характер, як і у поперекових хребцях, тобто у трубчастій кістці процеси мінералізації проходять так само, як і в губчастій [133].

Статистичний аналіз досліджуваних показників не виявив достовірної різниці між значеннями у контрольній групі та групі тварин, які отримували мерказоліл. Однак, при аналізі отриманих результатів можна виділити стійку тенденцію до незначного підвищення щільності вологих та сухих кісток обох видів, а також збільшення % мінерального компоненту кісткової тканини щурів з експериментальним гіпотиреозом. При цьому органічна частина хребців та стегнових кісток кілька знижується, хоча і недостовірно. Така закономірність може свідчити про тенденцію до патологічного або компенсаторного посилення мінералізації кісткової тканини при дефіциті тиреоїдних гормонів (табл. 3.1 і 3.2).

Дослідження ступеню атрофії альвеолярних відростків щурів показало, що експериментальний гіпотиреоз сприяв суттєвому його підвищенню в альвеолярних відростках – на 32,9 % ($p < 0,05$) по відношенню до контрольної групи ($24,0 \pm 2,0$ та $31,9 \pm 2,2$, відповідно). Це свідчить про посилення резорбції кісткової тканини щелеп тварин з патологією.

При проведенні біохімічних досліджень альвеолярних відростків щурів було помічено підвищення активності ферментів, які приймають участь у резорбції кісткової тканини (табл. 3.3). Так, активність кислої фосфатази у кістковій тканині щелеп щурів з гіпотиреозом збільшилася на 29,4 % ($p < 0,05$), а активність еластази – на 21,1 % ($p < 0,05$). Різниці в активності кісткової лужної фосфатази (показника остеогенезу) між інтактною і експериментальною групою при моделюванні гіпотиреозу не відмічалось.

Таблиця 3.3

Показники резорбції та остеогенезу у альвеолярних відростках щурів з гіпотиреозом

Показник	Інтактні	Гіпотиреоз
Активність лужної фосфатази, мккат/кг	37,0 ± 3,1	36,6 ± 2,7 p > 0,05
Активність кислої фосфатази, мккат/кг	2,89 ± 0,23	3,74 ± 0,27 p < 0,05
Активність еластази, мккат/кг	19,9 ± 1,4	24,1 ± 1,2 p < 0,05

Примітка: p - показник достовірності відмінностей у порівнянні з інтактною групою.

Таким чином, аналіз отриманих морфометричних та біохімічних показників кісток щурів показав, що за дефіциту тиреоїдних гормонів відбувається суттєве збільшення атрофії альвеолярної кістки щелеп, посилюється її резорбція, на тлі незначного збільшення мінералізації стегнових кісток та хребців. Це можна пояснити особливостями будови досліджуваних кісток, рівнем метаболізму та фізичного навантаження на них.

Можна припустити, що такі зміни при недостатності тиреоїдних гормонів пов'язані, з одного боку, з уповільненням кісткового ремоделювання, а з другого – безперервним процесом мінералізації, яким в проміжках між молекулами тропоколагену утворюються ядра мінералізації та відкладається гідроксиапатит, відбувається витіснення з цих проміжків води та протеогліканів [68].

3.1.2 Дослідження показників запалення, антиоксидантного та антимікробного захисту, мікробного обсіменіння у яснах, слизовій оболонці тонкої кишки, сироватці крові та у печінці щурів з гіпотиреозом

У таблиці 3.4 наведені результати аналізу біохімічних показників у яснах досліджуваних щурів. Як видно, експериментальний гіпотиреоз викликає

підвищення маркерів запалення у яснах щурів: активності еластази – на 41,5 % ($p < 0,05$) та кислій фосфатази – на 44,9 % ($p < 0,05$). Активність уреазу в яснах щурів з гіпотиреозом також збільшилася на 65,1 % ($p < 0,05$) одночасно відмічається зниження активності лізоциму на 51,3 % ($p < 0,01$).

Таблиця 3.4

Біохімічні показники тканин ясен щурів при експериментальному (мерказоліловому) гіпотиреозі

Показники	Інтактні	Гіпотиреоз
Активність лізоциму, од/г	$0,113 \pm 0,009$	$0,055 \pm 0,009$ $p < 0,01$
Активність еластази, мккат/кг	$59,7 \pm 6,9$	$84,5 \pm 7,2$ $p < 0,05$
Активність уреазу, мккат/кг	$0,209 \pm 0,019$	$0,345 \pm 0,031$ $p < 0,05$
Активність кислій фосфатази, мккат/кг	$16,97 \pm 1,82$	$24,59 \pm 2,06$ $p < 0,05$
МДА, ммоль /кг,	$8,21 \pm 0,93$	$13,94 \pm 1,28$ $p < 0,01$

Примітка: p - показник достовірності відмінностей у порівнянні з інтактною групою.

Вміст МДА (малонового діальдегіду) у яснах щурів з гіпотиреозом підвищувався на 69,8%, що відображає посилення процесів перекисного окиснення ліпідів та наявність окислювального стресу в тканині ясен за експериментального гіпотиреозу (табл. 3.4).

Отримані дані свідчать про наявність запального процесу, зниження опірності бактеріальним інфекціям, посилення перекисного окиснення ліпідів і контамінації умовно-патогенними бактеріями у ротовій порожнині тварин за гіпотиреозу.

Біохімічні дослідження слизової оболонки тонкої кишки встановили, що моделювання гіпотиреозу у щурів супроводжується підвищенням активності еластази (маркер запалення) на 15,6 %, уреазі (показник росту умовно-патогенної мікробіоти) – на 82,6 % та ступеню дисбіозу у 2,95 рази. Усі ці зміни зареєстровано на тлі суттєвого зниження антимікробного захисту слизової оболонці тонкої кишки щурів з гіпотиреозом. Про що зробили висновок через зменшення активності лізоциму на 38,0 % (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Біохімічні показники слизової оболонки тонкої кишки щурів при експериментальному (мерказоліловому) гіпотиреозі

Показники	Інтактні	Гіпотиреоз
Активність еластази, мккат/кг	3,07 ± 0,29	3,55 ± 0,43 p > 0,05
Активність каталази, мкат/кг	0,83 ± 0,09	0,86 ± 0,11 p > 0,05
Активність уреазі, мккат/кг	0,23 ± 0,03	0,42 ± 0,05 p < 0,05
Активність кислої фосфатази, мккат/кг	35,20 ± 4,60	35,70 ± 4,60 P > 0,1
Активність лізоциму, од/кг	140,10 ± 16,90	86,80 ± 7,60 p < 0,05
Ступень дисбіозу	1,00 ± 0,09	3,05 ± 0,31 P < 0,001

Примітка: p - показник достовірності відмінностей у порівнянні з інтактною групою.

Активність каталази у 2-ій групі була вище на 3,6 %. Тенденція підвищення активності цього ферменту, яка намітилася, говорить про активацію антиоксидантного захисту кісткової тканини у відповідь на посилення пероксидації ліпідів, яке викликане гіпотиреозом.

Достовірних відмінностей в показниках активності кислої фосфатази - маркеру запальних та деструктивних резорбтивних явищ у тонкої кишки між контрольною групою і групою експериментальних щурів не відмічалось (табл. 3.5).

Ступінь дисбіозу слизової оболонки тонкої кишки щурів був вище у 3 рази в групі з гіпотиреозом у порівнянні з інтактною групою.

Досліджували всмоктування кальцію в тонкому кишечнику. Кількість введеного кальцію склала 9,12 моль. Залишок кальцію у вмісті кишки контрольної групи становив 2,8 моль, у групі з гіпотиреозом – 4,68 моль, що свідчить про вірогідне зниження всмоктування кальцію на 29,7 % (рис. 3.1).

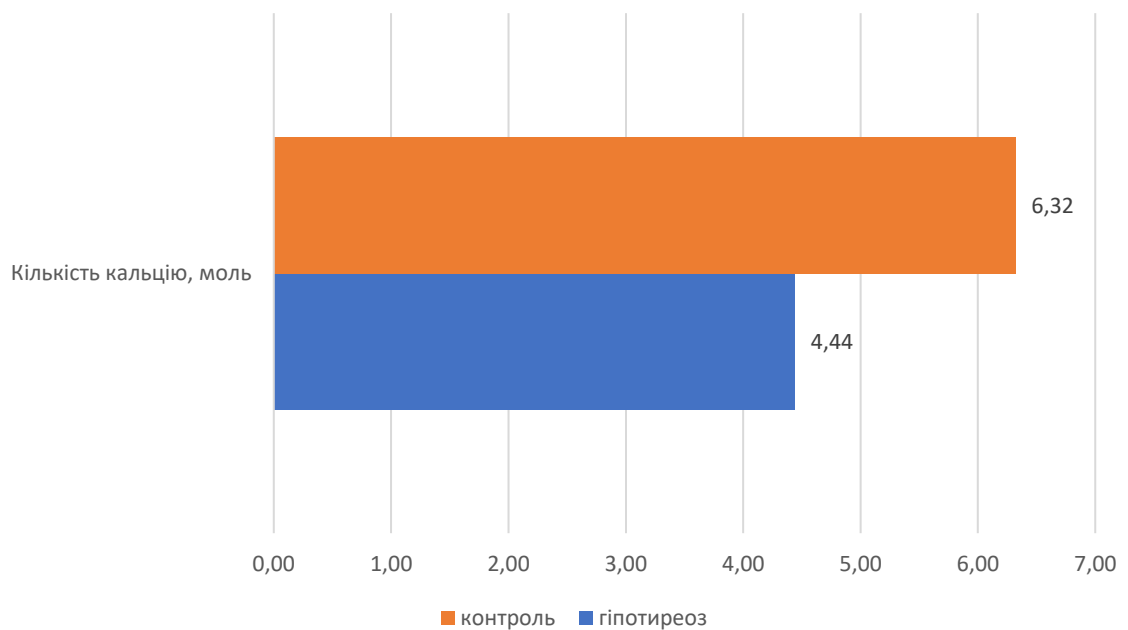


Рисунок 3.1 Всмоктування кальцію у слизовій оболонці тонкої кишки щурів із гіпотиреозом, моль.

Зниження всмоктування кальцію може мати негативні наслідки: зменшення рівня цього елемента (кальцію) в крові. Дефіцит кальцію в крові тварин може призвести до активації паратгормону, який запускає резорбцію кісткової тканини з метою забезпечення належного рівня кальцію в крові для нормального функціонування фізіологічних процесів [6].

На нашу думку, гальмування всмоктування кальцію у тонкої кишці може бути викликане зниженням антимікробного захисту внаслідок чого виникає дисбіоз та запалення. А тривала неповноцінна абсорбція кальцію при гіпотиреозі неодмінно позначиться на стані кісткової тканини із зсувом процесів ремоделювання у бік резорбції. Отримані результати диктують необхідність більш поглибленого дослідження цієї проблеми з метою обґрунтування профілактичних заходів захисту кісткової тканини.

У таблиці 3.6 наведені результати дослідження біохімічних показників у сироватці крові щурів.

Таблиця 3.6

Біохімічні показники сироватки крові щурів з гіпотиреозом

Показники	Інтактні	Гіпотиреоз
Активність еластази, мк-кат/л	149,3 ± 15,8	237,0 ± 21,6 p < 0,001
Активність кислої фосфатази, мк-кат/л	0,61 ± 0,05	0,80 ± 0,09 p < 0,01
Активність лужної фосфатази, мк-кат/л	0,66 ± 0,08	1,49 ± 0,12 p < 0,001
Активність АЛТ, мк-кат/л	0,313 ± 0,026	0,195 ± 0,014 p < 0,001
Активність каталази, мкат/л	0,142 ± 0,011	0,055 ± 0,07 p < 0,05
Вміст кальцію, ммоль/л	3,098 ± 0,251	2,052 ± 0,187 p < 0,001

Примітка: p - показник достовірності відмінностей у порівнянні з інтактною групою.

Як видно, експериментальний гіпотиреоз викликає підвищення активності еластази в сироватці крові щурів на 58,7 % (p < 0,001), що є ознакою системного запалення. Активність фосфатаз в сироватці крові щурів при гіпотиреозі також була достовірно підвищена: кислої – на 31,1 % (p < 0,01), а лужної, більш значно – на 125,8 % (p < 0,001). Підвищення активності цих ферментів є наслідком порушень або функції гепатоцитів, або метаболізму

кісткової тканини в результаті тривалої дії високих доз тиреостатика. В якості підтвердження функціонального порушення печінки при гіпотиреозі є зниження активності сироваткової аланінамінотрансферази (АлАТ) на 37,7 % ($p < 0,001$).

Поряд з цим моделювання гіпотиреозу призвело до виснаження антиоксидантного захисту організму, про що свідчить зниження активності каталази на 61,3 % ($p < 0,05$). Крім цього, експериментальний гіпотиреоз викликав істотне зниження рівня кальцію в сироватці крові на 33,7% ($p < 0,001$), що може бути пов'язано зі зменшенням всмоктування в тонкій кишці та порушенням (компенсаторною інтенсифікацією) біосинтезу кальцитоніну щитоподібною залозою під впливом тиреостатика, а також зі змінами кісткового метаболізму (табл. 3.6).

В таблиці 3.7 представлені результати визначення біохімічних показників у печінці щурів з експериментальним гіпотиреозом.

Таблиця 3.7

Вплив гіпотиреозу на біохімічні показники печінки щурів

Показники	Інтактні	Гіпотиреоз
Активність еластази, мккат/кг	247,9 ± 21,5	323,6 ± 23,8 $p < 0,001$
Активність уреазы, мккат/кг	0,085 ± 0,007	0,212 ± 0,019 $p < 0,001$
Активність лізоциму, од/г	0,106 ± 0,09	0,055 ± 0,007 $p < 0,05$
Активність каталази, мкат/кг	4,99 ± 0,59	5,42 ± 0,41 $p > 0,05$
Активність лужної фосфатази, мккат/кг	162,8 ± 19,3	136,0 ± 11,8 $p > 0,05$

Примітка: p - показник достовірності відмінностей показників по відношенню до інтактної групи.

Моделювання гіпотиреозу призвело до порушень наступних показників у печінці: спостерігалось збільшення активності еластази на 30,5 % ($p < 0,001$),

та активності уреазу у 2,5 рази ($p < 0,001$) на тлі зменшення активності лізоциму у 1,9 рази ($p < 0,05$). Це свідчить про наявність запального процесу та посилення інтоксикації з одночасним зниженням антимікробного захисту печінки щурів з гіпотиреозом. Активність каталази та лужної фосфатази у печінці щурів з гіпотиреозом суттєво не змінились (табл. 3.7).

Проведені біохімічні дослідження сироватки крові і печінки щурів з гіпотиреозом дозволили зробити висновки, що моделювання патології щитоподібної залози за допомогою введення високих доз тиреостатику викликало розвиток запальних процесів у печінці і організмі тварин у цілому, функціональні порушення у печінці, зниження антиоксидантного захисту організму, антитоксичної та антимікробної функції печінки.

Підсумовуючи результати проведеного експериментального дослідження, необхідно виділити наступне. Дефіцит тиреоїдних гормонів, який створили введенням щурам високих доз мерказолілу, призводить до суттєвого збільшення атрофії альвеолярної кістки щелеп на тлі незначного збільшення мінералізації стегнових кісток та хребців. Це можна пояснити різною якістю досліджуваних кісток, рівнем метаболізму та високим фізичним навантаженням на щелепи гризунів. Посилену резорбцію кісткової тканини щелеп щурів з гіпотиреозом підтвердив біохімічний аналіз, який показав суттєве збільшення активності кісткових еластази та кислій фосфатази.

Експериментальний гіпотиреоз сприяв розвитку запалення, інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів, контамінації умовно-патогенними бактеріями на тлі зниження антиоксидантного та антимікробного захисту у порожнині рота, слизовій оболонці тонкої кишки, печінці та сироватці крові тварин. Встановлені порушення, особливо розвиток запалення та дисбіозу у слизовій оболонці тонкої кишки, на нашу думку, є причиною суттєвого зменшення всмоктування кальцію в тонкій кишці щурів з гіпотиреозом.

У свою чергу зниження всмоктування кальцію може мати негативні наслідки, що перш за все відбивається на зменшенні рівня цього елемента в

крові. Припускаємо, що дефіцит кальцію викликає активацію паратгормону, якій запускає резорбцію кісткової тканини з метою забезпечення належного рівня кальцію в крові, що є необхідною умовою нормального функціонування фізіологічних процесів. Тому тривала неповноцінна абсорбція кальцію у слизовій оболонці тонкої кишки при гіпотиреозі неодмінно позначається на стані кісткової тканини із зсувом процесів ремоделювання у бік резорбції, що і було показано у альвеолярній кістці щелеп щурів з гіпотиреозом [56, 70].

Результати проведеного дослідження дають підставу для обґрунтування та розробки лікувально-профілактичних заходів з метою корекції порушень у кістковій та травній системах тварин при розвитку гіпотиреозу, які будуть альтернативою гормональній терапії.

3.2 Застосування мінерально-вітамінного комплексу з метою профілактики порушень у кістковій та травній системах щурів з мерказоліловим гіпотиреозом

На другому етапі роботи теоретично обґрунтували складові профілактичного комплексу та провели дослідження його ефективності при моделюванні у щурів мерказолілового гіпотиреозу.

Добре відомо про важливу роль деяких есенціальних сполук, як частин загальної гомеостатичної системи, у регуляції діяльності всіх систем організму, через що існує потреба у розробці профілактики порушень кісткового метаболізму при гіпотиреозі за допомогою комплексу вітамінів, макро- та мікроелементів. Завдяки теоретичному обґрунтуванню потреби у есенціальних сполуках при гіпотиреозі для профілактичного комплексу нами обрано кальцій, магній, кверцетин (вітамін Р), вітаміни D, С, мікроелементи селен, мідь, марганець та цинк (табл. 2.1). Кількісні характеристики складових розробленого нами комплексу для профілактики порушень у кістковій тканині та травному тракті підтверджені Свідоцтвом на авторське право [Науковий твір «Спосіб профілактики порушень кісткового метаболізму при гіпотиреозі» № 111997].

Введення мерказолілу щурам впродовж 51 доби сприяло підвищенню органного індексу щитоподібної залози на 112,3 % ($0,106 \pm 0,009$ мг/г і $0,225 \pm 0,017$ мг/г, відповідно, $p < 0,001$), що свідчить про формування гіпотиреозу у цих тварин. У щурів 3-ої групи, які отримували на тлі прийому мерказолілу комплекс вітамінів та мінералів, органний індекс щитоподібної залози відповідав рівню у інтактних тварин і дорівнював $0,134 \pm 0,015$ мг/г ($p_1 > 0,05$). Отримані результати говорять про високу протекторну ефективність запропонованого комплексу з цитрату кальцію, магнію, вітамінів Р (кверцетину), D, С, мікроелементів Cu, Se, Mn, Zn по відношенню до щитоподібної залози в умовах діє тиреостатику.

На першому етапі, як вказано вище, нами було встановлено посилення резорбції кісткової тканини альвеолярного відростку щелеп щурів з експериментальним гіпотиреозом, який викликали за допомогою мерказоліла. Тому для з'ясування механізмів цих порушень, а також ефективності запропонованої схеми профілактики було проведено біохімічні дослідження показників резорбції кісткової тканини та остеогенезу. Результати цієї роботи наведені у табл. 3.8

Проведені дослідження активності ферментів кісткової тканини щелеп щурів встановили достовірне підвищення активності двох показників, які характеризують резорбцію кістки. Так, активність еластази та кислій фосфатази у альвеолярному відростку підвищувалась на 68,3 % ($p < 0,01$) та 46,4 % ($p < 0,001$), відповідно, по відношенню до показника тварин контрольної групи. Отримані дані свідчать про підвищення запальних та деструктивних резорбційних явищ у кістковій тканині щелеп тварин з гіпотиреозом. Активність лужної фосфатази, маркера кісткоутворення, зменшилася на 11,0 % ($p < 0,05$) по відношенню до контролю, що вказує на гальмування процесів ремоделювання кісткової тканини за розвитку гіпотиреозу (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Показники ремоделювання у альвеолярному відростку щурів з гіпотиреозом на тлі профілактики комплексом мінералів та вітамінів

Показник	інтактна група	гіпотиреоз	гіпотиреоз + профілактика
Активність еластази, мккат/кг	18,61 ± 0,89	31,31 ± 1,55 p ≤ 0,01	23,09 ± 0,76 p > 0,1 p ₁ < 0,05
Активність кислої фосфатази, мккат/кг	2,74 ± 0,22	4,01 ± 0,55 p ≤ 0,05	3,21 ± 0,43 p > 0,1 p ₁ > 0,1
Активність лужної фосфатази, мккат/кг	45,26 ± 3,07	40,30 ± 4,29 p ≤ 0,05	52,17 ± 5,3 p > 0,1 p ₁ > 0,1
Вміст іонізованого кальцію, мг/г	2,42 ± 0,09	2,19 ± 0,08 p > 0,1	2,46 ± 0,06 p > 0,1 p ₁ > 0,1

Примітка: p - достовірність відмінностей щодо показників в інтактній групі; p₁ - достовірність відмінностей щодо показників у групі «гіпотиреоз».

У кістковій тканині щелеп щурів 3-ої групи, яким проводили профілактику вітамінами та мінералами на тлі моделювання гіпотиреозу, спостерігали достовірне зниження активності еластази на 26,2 % (p₁ < 0,05) у порівнянні з щурами, яким моделювали гіпотиреоз, та зниження активності кислої фосфатази на 20,0 % (p₁ < 0,05) відповідно до показника у групі з патологією. Ці зміни свідчать про зменшення запальних та деструктивних резорбтивних явищ у кістковій тканині тварин із гіпотиреозом під впливом мінерально-вітамінного комплексу.

Активність лужної фосфатази у кістковій тканині альвеолярного відростку щурів, яким проводили профілактику за допомогою комплексу препаратів, була вищою на 29,4 % (p₁ > 0,1) ніж у щурів з гіпотиреозом (табл. 3.8). Підвищення активності цього ферменту свідчить, вірогідно, про активацію остеобластів, а значить і стимуляцію мінералізації кісткової тканини, яка декілька була знижена у результаті дії високих доз тиреостатика.

Також визначали рівень іонізованого кальцію в альвеолярному відростку щурів з гіпотиреозом та за його профілактики. Результати аналізу наведені у табл. 3.8. У щурів другої групи спостерігаємо достовірне зменшення іонізованого кальцію у альвеолярному відростку на 9,5 % ($p > 0,1$) по відношенню до показника контрольної групи тварин, що свідчить про ознаки дефіциту гідроксиапатиту та розвиток остеопенічного стану. У групи тварин, яка отримувала профілактичний комплекс на тлі моделювання гіпотиреозу рівень кальцію збільшувався на 12,3 % ($p_1 > 0,1$) в кістковій тканині щелеп і відповідав показнику контрольних щурів (табл. 3.8).

Отже, можна зробити висновок про активацію процесів запалення і деструкції, зниження рівня кальцію в кістковій тканині тварин з гіпотиреозом. Профілактичне введення пропонованого вітамінно-мінерального комплексу на основі цитрату кальцію ефективно запобігало розвитку деструктивних явищ в кістковій тканині щурів, які отримували мерказоліл для моделювання гіпотиреозу.

В таблиці 3.9 наведені показники антиоксидантно-прооксидантної системи кісткової тканини піддослідних тварин.

Вміст МДА у кістковій тканині щелеп щурів з гіпотиреозом підвищувався на 31,5 % ($p < 0,001$), що відображає посилення процесів перекисного окиснення ліпідів та наявність оксидативного стресу в кістковій тканині при гіпотиреозі. Активність каталази у 2-ій групі була вище на 14,6 %, проте тенденція підвищення активності цього ферменту, яка намітилася, говорить про активацію антиоксидантного захисту кісткової тканини у відповідь на посилення пероксидації ліпідів, яке індуковано розвитком гіпотиреозу (табл. 3.9).

Активність другого антиоксидантного ферменту глутатіонредуктази в кістковій тканині альвеолярного відростка збільшувалася у щурів з гіпотиреозом на 46,5 % ($p < 0,01$) що може свідчити про активацію глутатіонової ланки антиоксидантного захисту, як компенсаторну відповідь на інтенсифікацію перекисного окислення ліпідів.

Таблиця 3.9

Показники антиоксидантно-прооксидантної системи у кістковій тканині альвеолярного відростку щурів з гіпотиреозом на тлі профілактики комплексом вітамінів та мінералів

Показник	інтактна група	гіпотиреоз	гіпотиреоз + профілактика
Вміст МДА, ммоль/кг	3,72 ± 0,28	4,89 ± 0,31 p < 0,001	3,63 ± 0,24 p > 0,1 p ₁ < 0,05
Активність каталази, мкат/кг	2,05 ± 0,16	2,35 ± 0,17 p > 0,1	2,13 ± 0,14 p > 0,1 p ₁ > 0,1
Глутатіонредуктаза мкмоль/сек г	0,331 ± 0,06	0,485 ± 0,06 p < 0,01	0,364 ± 0,03 p > 0,1 p ₁ < 0,01

Примітка: p - достовірність відмінностей щодо показників в інтактній групі; p₁ - достовірність відмінностей щодо показників у групі «гіпотиреоз».

Застосування мінерально-вітамінного комплексу на основі цитрату кальцію у якості профілактики гіпотиреозу сприяло попередженню підвищення вмісту МДА та активності глутатіонредуктази в кістковій тканині щелеп тварин 3-ї групи. Активність каталази у кістковій тканині щелеп щурів з гіпотиреозом та додавання профілактичного комплексу суттєво не змінилася (табл. 3.9).

Таким чином, експериментальний гіпотиреоз, сформований за допомогою мерказолілу, викликав патологічні зміни в кістковій тканині лабораторних щурів. Так, проведені дослідження підтвердили активацію резорбційних, запальних, перекисних процесів у кістковій тканині щурів з гіпотиреозом, що може бути пов'язано з недостатнім всмоктуванням кальцію та низьким його рівнем у крові. Це припущення було зроблено на підставі зниження інтенсивності всмоктування кальцію у слизовій оболонці тонкої кишки щурів з гіпотиреозом (розділ 3.1.1). Логічним наслідком цього є неодмінно зниження рівня кальцію в крові, що запускає механізм руйнування кісткової тканин з участю паратгормону.

У свою чергу зниження всмоктування кальцію у тонкій кишці щурів з гіпотиреозом може бути наслідком порушень у травному тракті. Тому далі проводили дослідження стану різних відділів шлунково-кишкового тракту експериментальних тварин за допомогою маркерів запальних процесів (активність еластази та кислій фосфатази), показника обсіменіння умовно-патогенною мікробіотою (активність уреаз), фактору неспецифічного антимікробного захисту (активність лізоциму), стану антиоксидантно-прооксидантної системи (вміст МДА та активність каталази).

Як показано у таблиці 3.10, активність еластази в тканинах ясен щурів з гіпотиреозом була підвищена на 49,5 % в порівнянні з показником інтактної групи ($p \leq 0,05$). Активність другого маркера запалення (кислій фосфатази) в яснах щурів, яким вводили мерказоліл, також була на 21,0 % вище, ніж у здорових тварин ($p < 0,05$).

Отримані данні свідчать про наявність запального процесу у порожнині рота тварин з гіпотиреозом, якій викликали тривалим введенням мерказолілу.

Одночасно з розвитком запалення в яснах щурів на тлі розвитку гіпотиреозу встановлено збільшення вмісту МДА на 44,4 % ($p < 0,05$), що говорить про активацію перекисного окиснення ліпідів, а також збільшення активності уреаз 45,8 % ($p < 0,001$), яке вказує на посилення контамінації умовно-патогенних бактерій у ротовій порожнині тварин з гіпотиреозом.

Моделювання патології гіпотиреозу істотно не впливало на показники неспецифічної резистентності – лізоцим та каталазу, активність яких не мала достовірних змін по відношенню до рівня у яснах інтактних щурів (табл. 3.10).

Введення мінерально-вітамінного комплексу третій групі щурів сприяло збереженню показників на рівні контролю. Так, активність еластази в яснах третьої групи щурів була на 25,6 % нижче, ніж у другої групи ($p < 0,05$) та відповідала значенням у інтактних щурів. Під впливом комплексу препаратів в яснах щурів зменшувалась також активність кислій фосфатази на 28,8 % ($p < 0,01$). Отримані результати дослідження маркерів запалення говорять про

протизапальну дію профілактичного комплексу препаратів вітамінів та мінералів в умовах розвитку гіпотиреозу.

Таблиця 3.10

Біохімічні показники тканин ясен щурів при мерказоліловому гіпотиреозі та за використання мінерально-вітамінного комплексу

Показник	інтактна група	гіпотиреоз	гіпотиреоз + профілактика
Активність еластази, мккат/кг	92,33 ± 6,57	138,00 ± 11,36 p < 0,05	109,83 ± 8,37 p > 0,1 p ₁ > 0,1
Активність кислій фосфатази, мккат/кг	25,40 ± 1,24	30,81 ± 2,65 p < 0,01	23,93 ± 1,84 p < 0,05 p ₁ > 0,1
Вміст МДА, ммоль/кг	25,75 ± 1,86	37,18 ± 2,61 p < 0,05	28,53 ± 2,14 p > 0,1 p ₁ < 0,05
Активність уреазы, мккат/кг	0,48 ± 0,03	0,70 ± 0,09 p < 0,001	0,53 ± 0,04 p > 0,1 p ₁ < 0,05
Активність лізоциму, од/кг	95 ± 7	107 ± 9 p > 0,1	132 ± 11 p > 0,1 p ₁ > 0,1
Активність каталази, мкат/кг	9,89 ± 0,63	8,64 ± 0,79 p > 0,1	11,73 ± 0,92 p > 0,1 p ₁ > 0,1

Примітка: p - достовірність відмінностей щодо показників в інтактній групі; p₁ - достовірність відмінностей щодо показників у групі «гіпотиреоз».

Введення комплексу запобігало також підвищенню МДА в яснах щурів з гіпотиреозом, рівень якого у тварин третій групи був знижений на 30,3 % (p₁ < 0,05) в порівнянні з показником другої групи та суттєвої різниці з інтактним контролем виявлено не було. Поряд із високим рівнем активності каталази (підвищення на 18,6 %) спостерігали падіння рівня МДА у яснах щурів з гіпотиреозом, які отримували мінерально-вітамінний комплекс (p < 0,05), що дозволяє розглядати комплекс препаратів як здатний посилювати

антиоксидантний захист у порожнині рота від оксидативного стресу, що мав місце при розвитку експериментального гіпотиреозу (табл. 3.10).

Регулярне профілактичне введення вітамінів та мінералів щурам з гіпотиреозом сприяло також зниженню активності уреазу в яснах тварин на 24,3 % ($p < 0,05$), що свідчить про наявність антибактеріальних властивостей комплексу препаратів. Ймовірно, падіння активності уреазу під дією комплексної профілактики є наслідком підвищення активності лізоциму на 23,4 % ($p < 0,05$) в яснах тварин, яким вводили мінерально-вітамінний комплекс.

Таким чином, отримані результати (табл. 3.10) свідчать, що експериментальний гіпотиреоз призводить до патологічних порушень в тканинах ясен щурів, а саме – розвитку запалення, підвищенню проникності мембран, активації перекисного окиснення ліпідів та посиленої контамінації умовно-патогенними бактеріями. Профілактичне введення мінерально-вітамінного комплексу ефективно попереджувало встановлені порушення завдяки антиоксидантним, протибактеріальним та антизапальним властивостям компонентів профілактичного комплексу.

На наступному етапі проводили біохімічні дослідження слизової оболонки шлунку експериментальних тварин, використовували ті ж показники, що і в тканинах ясен. Отримані дані наведені у таблиці 3.11. Як видно з цих даних, в слизовій оболонці шлунку щурів 2-ої групи, яка отримувала мерказоліл, активність еластази достовірно зростала на 24,3 % ($p \leq 0,05$) у порівнянні з тваринами інтактної групи, а активність лізосомального ферменту кислої фосфатази – на 35,3 % ($p < 0,05$). Це свідчить про розвиток запальних процесів в слизовій оболонці шлунку тварин на тлі гіпотиреозу, викликаного мерказолілом.

Про підвищення оксидативного стресу в слизовій оболонці шлунку тварин з гіпотиреозом свідчить тенденція до підвищення вмісту МДА на 21,9 % (хоча $p > 0,1$). Одночасно з цим зареєстровано зниження антиоксидантного захисту в шлунку щурів з гіпотиреозом, про що говорить зменшення

активності каталази на 18,7 % ($p \leq 0,05$). Активність уреазу в слизовій оболонці шлунку другої групи на 30,5 % перевищувала активність цього показника в контрольній групі ($p < 0,05$), що вказує на зріст умовно-патогенної мікробіоти в цьому біотопі. У гомогенатах слизової оболонки шлунку щурів 2-ї групи після введення мерказолілу спостерігали зменшення активності лізоциму у 2,3 рази, що свідчить про зниження рівня неспецифічного антимікробного захисту слизової оболонки шлунку тварин з гіпотиреозом (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Біохімічні показники слизової оболонки шлунку щурів з гіпотиреозом та на тлі використання профілактичного комплексу

Показник	інтактна група	гіпотиреоз	гіпотиреоз + профілактика
Активність еластази, мккат/кг	$129,8 \pm 9,2$	$161,4 \pm 12,0$ $p < 0,05$	$126,6 \pm 10,4$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$
Активність кислої фосфатази, мккат/кг	$31,31 \pm 2,53$	$42,35 \pm 3,76$ $p < 0,05$	$35,09 \pm 2,14$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$
Вміст МДА, ммоль/кг	$13,28 \pm 1,09$	$16,19 \pm 1,12$ $p > 0,01$	$10,19 \pm 0,98$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$
Активність уреазу, мккат/кг	$1,54 \pm 0,08$	$2,01 \pm 0,16$ $p < 0,05$	$1,56 \pm 0,10$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$
Активність лізоциму, од/кг	21 ± 2	9 ± 1 $p < 0,01$	15 ± 2 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
Активність каталази, мкат/кг	$4,11 \pm 0,25$	$3,34 \pm 0,27$ $p < 0,05$	$4,20 \pm 0,19$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$

Примітка: p - достовірність відмінностей щодо показників в інтактній групі; p_1 - достовірність відмінностей щодо показників у групі «гіпотиреоз».

Профілактичне введення комплексу щурам з гіпотиреозом вірогідно знижувало рівень обох маркерів запалення у слизовій оболонці шлунку:

еластази на 21,6 % ($p \leq 0,05$) а кислій фосфатази на 17,1 % ($p_1 \leq 0,01$) показники їх активності майже відповідали нормальним значенням.

Завдяки введенню мінерально-вітамінного комплексу на основі цитрату кальцію в слизовій оболонці шлунка тварин 3-ї групи спостерігали суттєве зниження показника перекисного окиснення ліпідів, що був на 37,1 % нижче ніж в групі з гіпотиреозом та на 23,2 % нижче ніж в першій групі. Введення комплексу препаратів також ефективно запобігало зниженню активності каталази у слизовій оболонці шлунку тварин з гіпотиреозом. Активність цього ферменту в групі за додавання профілактичного комплексу була вище ніж у 2-ої групі та майже дорівнювала показнику в контрольній групі (табл. 3.11).

Використання мінерально-вітамінного комплексу на основі цитрату кальцію надало позитивний ефект по відношенню до лізоциму, активність якого в слизовій оболонці шлунку тварин 3-ої групи збільшилася на 66,7 % ($p_1 \leq 0,05$) хоча і зберігалася низькою порівняно з показником в інтактній групі. Завдяки підвищенню активності лізоциму у слизовій оболонці шлунку щурів 3-ої групи нормалізувалась активність уреазы (табл. 3.11).

Отримані біохімічні показники стану слизової оболонки шлунку тварин з гіпотиреозом вказали на розвиток запалення, активацію перекисного окиснення ліпідів, посилення контамінації умовно-патогенними бактеріями на тлі зниження антимікробного та антиоксидантного захисту слизової оболонки. Регулярне введення комплексу вітамінів та мінералів щурам з гіпотиреозом ефективно запобігало встановленим порушенням в слизовій оболонці шлунка.

В слизовій оболонці тонкої кишки експериментальних тварин визначали ті ж показники, що й в слизових оболонках шлунку. Результати наведені у таблиці 3.12, і вказують на посилення запальних процесів у щурів з гіпотиреозом, про що свідчить підвищення активності еластази на 37,6 % ($p < 0,05$) в порівнянні з показником у інтактних тварин. Про наявність запалення в слизовій оболонці тонкої кишки щурів, яким вводили мерказоліл, також говорить підвищення активності кислій фосфатази на 16,9 % (хоча $p > 0,1$).

Поряд зі активацію запальних процесів в слизовій оболонці тонкої кишки щурів з гіпотиреозом встановлена інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів, на що вказує підвищення рівня МДА у 1,5 разів ($p < 0,05$).

Таблиця 3.12

Біохімічні показники слизової оболонки тонкої кишки щурів з гіпотиреозом та на тлі використання профілактичного комплексу

Показник	інтактна група	гіпотиреоз	гіпотиреоз + профілактика
Активність еластази, мкат/кг	$1,33 \pm 0,07$	$1,83 \pm 0,12$ $p < 0,05$	$1,55 \pm 0,09$ $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$
Активність кислої фосфатази, мкат/кг	$46,30 \pm 3,18$	$54,14 \pm 3,96$ $p > 0,1$	$45,52 \pm 2,78$ $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$
Вміст МДА, ммоль/кг	$2,74 \pm 0,16$	$4,07 \pm 0,26$ $p < 0,05$	$1,28 \pm 0,10$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$
Активність уреазы, мкат/кг	$1,27 \pm 0,08$	$1,85 \pm 0,14$ $p < 0,01$	$1,38 \pm 0,09$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$
Активність лізоциму, од/кг	51 ± 6	14 ± 2 $p < 0,001$	49 ± 5 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$
Активність каталази, мкат/кг	$3,20 \pm 0,21$	$2,70 \pm 0,19$ $p > 0,1$	$4,14 \pm 0,32$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$

Примітка: p - достовірність відмінностей щодо показників в інтактній групі; p_1 - достовірність відмінностей щодо показників у групі «гіпотиреоз».

Розвиток гіпотиреозу викликав також посилення контамінації умовно-патогенною мікробіотою на слизовій оболонці тонкої кишки, оскільки активність уреазы у щурів другої групи зросла на 45,7 % ($p < 0,01$). На тлі активації патологічних процесів в слизовій оболонці тонкої кишки щурів з гіпотиреозом спостерігали суттєве зниження її антимікробної функції по зниженню активності лізоциму у 3,6 рази ($p \leq 0,001$) а також тенденцію до

зменшення анти-оксидантного захисту по зниженню активності каталази на 15,6 % ($p > 0,1$, табл. 3.12).

Регулярне введення щурам 3-ої групи профілактичного комплексу на основі вітамінів і мінералів надало виражену протекторну дію на слизову оболонку тонкої кишки щурів з гіпотиреозом. Так, показники маркерів запалення в слизовій оболонці тонкої кишки щурів 3-ї групи знизилися до значень інтактних тварин ($p > 0,1$). Активність уреазы в тонкій кишці після застосування вітамінно-мінерального комплексу також зменшилася до показників інтактних щурів ($p > 0,1$).

Введення комплексу препаратів щурам з гіпотиреозом дуже ефективно попереджало падіння активності лізоциму в слизовій оболонці тонкої кишки, який не відрізнявся від нормальних значень ($p > 0,1$). Активність каталази після введення профілактичного комплексу була вище рівня у тварин інтактної групи ($p < 0,05$). Завдяки антиоксидантним властивостям профілактичного комплексу вміст МДА в слизовій оболонці тонкої кишки щурів 3-ї групи знижувався в 3,2 рази в порівнянні з рівнем у 2-ій групі ($p < 0,001$) і одночасно в 2,1 рази було нижче значень в інтактній групі щурів ($p \leq 0,05$, табл. 3.12).

Отже, за біохімічного аналізу слизової оболонки тонкої кишки щурів показано, що тиреоїдна недостатність призводить до таких самих патологічних змін, як і в тканинах ротової порожнини, і слизовій оболонці шлунка: запалення, оксидативний стрес, зниження антимікробного захисту і посилений ріст і розмноження умовно-патогенних бактерій. Введення вітамінно-мінерального комплексу на основі цитрату кальцію ефективно попереджало виявлені порушення в слизовій оболонці тонкої кишки щурів з гіпотиреозом, проявляючи протизапальну, антимікробну і антиоксидантну дію.

Результати біохімічного дослідження показників в слизовій оболонці товстої кишки щурів представлені в таблиці 3.13 і свідчать про розвиток подібних порушень під впливом моделювання гіпотиреозу за допомогою

введення мерказоліла. Це, перш за все, наявність запальних процесів. Активність еластази в слизовій оболонці товстої кишки щурів з гіпотиреозом була на 29,3 % вище ніж в контрольній групі ($p \leq 0,05$).

Таблиця 3.13

Біохімічні показники слизової оболонки товстої кишки щурів з гіпотиреозом та за використання профілактичного комплексу

Показник	інтактна група	гіпотиреоз	гіпотиреоз + профілактика
Активність еластази, мккат/кг	168,2 ± 12,7	217,4 ± 13,5 $p < 0,05$	158,7 ± 9,8 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$
Активність кислої фосфатази, мккат/кг	28,43 ± 2,05	34,26 ± 1,96 $p < 0,05$	28,97 ± 2,08 $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$
Вміст МДА, ммоль/кг	5,77 ± 0,46	8,55 ± 0,63 $p < 0,05$	6,41 ± 0,50 $p > 0,1$ $p_1 \leq 0,01$
Активність уреазы, мккат/кг	3,10 ± 0,18	3,80 ± 0,24 $p < 0,05$	3,21 ± 0,26 $p > 0,1$ $p_1 < 0,1$
Активність лізоциму, од/кг	40 ± 3	19 ± 2 $p < 0,01$	44 ± 5 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$
Активність каталази, мкат/кг	4,92 ± 0,26	4,38 ± 0,39 $p < 0,05$	4,64 ± 0,31 $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$

Примітка: p - достовірність відмінностей щодо показників в інтактній групі; p_1 - достовірність відмінностей щодо показників у групі «гіпотиреоз».

Другий маркер запалення активність кислої фосфатази в слизовій оболонці товстої кишки щурів з гіпотиреозом також збільшувався на 20,5 % по відношенню до контрольних значень ($p \leq 0,05$).

Про інтенсифікацію перекисного окиснення ліпідів в слизовій оболонці товстої кишки щурів, яким моделювали гіпотиреоз, свідчить зростання на 48,2

% вмісту МДА ($p < 0,05$) на тлі незначного зниження активності каталази – на 11,0 % ($p < 0,01$). Розвиток гіпотиреозу більш суттєво впливав на антимікробну функцію товстої кишки щурів, оскільки активність лізоциму в його слизовій оболонці знизилася у 2,1 рази ($p < 0,001$). Наслідком низької активності лізоциму в цьому біотопі стало підвищення активності уреазы на 22,6 % ($p < 0,05$), а значить і посилення росту умовно-патогенних бактерій.

Застосування вітамінно-мінерального комплексу на основі цитрату кальцію попереджувало усі встановлені порушення в слизовій оболонці товстої кишки, що були викликані розвитком гіпотиреозу. Маркери запалення (активність еластази і кислій фосфатази), оксидативного стресу (рівень МДА), контамінації умовно-патогенних бактерій (активність уреазы), а також показники неспецифічної резистентності (активність лізоциму і каталази) в слизовій оболонці товстої кишки щурів 3-ої групи, яка отримувала комплекс препаратів, відповідали нормальним значенням, тобто значенням у інтактних тварин (табл. 3.13).

Біохімічні показники сироватки крові у щурів з гіпотиреозом та на тлі застосування вітамінно-мінерального комплексу наведені в табл. 3.14.

Активність еластази в сироватці крові щурів другої групи була на 37,2 % вище нормальних значень ($p < 0,01$), а в групі з профілактикою показник відрізнявся від контролю на 9,3 % та на 31,4 % від групи з гіпотиреозом. Дані свідчать про суттєве зниження запальних процесів в третій групі. Подібні результати спостерігаємо при дослідженні активності кислій фосфатази, її активність в сироватці крові щурів з гіпотиреозом підвищилася на 18,3 % ($p < 0,05$) в порівнянні з першою групою, а в третій групі цей показник залишився на рівні контролю ($p > 0,1$).

Активність лужної фосфатази в сироватці крові щурів другої груп тварин знизилася на 26,6 % ($p < 0,01$) а в групі з профілактикою відповідала нормальному рівню ($p > 0,1$).

Активність АЛАТ в сироватці крові щурів з гіпотиреозом виявилась на 69,6 % нижче ніж в контрольній групі, а в третій групі активність ферменту збільшилась на 35 % ($p_1 < 0,05$), хоча і була на 25 % нижче контролю.

Зниження активності сироваткової каталази в групі з гіпотиреозом на 31,8 % ($p < 0,01$) свідчить про наявність оксидативного стресу в організмі тварин. Застосування мінерально-вітамінного комплексу в третій групі забезпечило збільшення активності каталази у сироватці крові щурів до рівня показників у інтактній групі.

Таблиця 3.14

Біохімічні показники сироватки крові щурів з гіпотиреозом та за використання профілактичного комплексу

Показник	інтактна група	гіпотиреоз	гіпотиреоз + профілактика
Активність еластази, мккат/л	247,5 ± 16,8	394,1 ± 24,1 $p < 0,01$	270,4 ± 21,3 $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$
Активність кислої фосфатази, мккат/л	1,25 ± 0,09	1,53 ± 0,12 $p > 0,1$	1,22 ± 0,08 $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$
Активність лужної фосфатази, мккат/л	2,37 ± 0,19	1,74 ± 0,12 $p < 0,01$	2,49 ± 0,23 $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$
Активність АЛАТ, мккат/л	0,580 ± 0,037	0,342 ± 0,027 $p < 0,01$	0,462 ± 0,031 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
Активність каталази, мкат/л	0,22 ± 0,01	0,15 ± 0,01 $p < 0,01$	0,20 ± 0,02 $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$

Примітка: p - достовірність відмінностей щодо показників в інтактній групі; p_1 - достовірність відмінностей щодо показників у групі «гіпотиреоз».

В порівнянні з групою щурів, в якій моделювали гіпотиреоз, у щурів, яким вводили мінерально-вітамінний комплекс на основі цитрату кальцію, рівень активності каталази був вище на 33,3 % ($p_1 < 0,05$), що вказує на те, що комплекс препаратів, який використовували для профілактики гіпотиреозу

здатний посилювати антиоксидантний захист організму, що, безумовно, є актуальним в умовах гіпотиреозу.

Біохімічні показники печінки щурів з гіпотиреозом також свідчать про наявність запальних процесів в цьому органі: активність еластази в другій групі підвищилась на 44,2 % в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,01$), а активність кислої фосфатази на 33,9 % ($p < 0,05$) (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Біохімічні показники печінки щурів з гіпотиреозом та за використання профілактичного комплексу

Показник	інтактна група	гіпотиреоз	гіпотиреоз + профілактика
Активність еластази, мккат/кг	344,20 ± 29,50	496,20 ± 51,08 $p < 0,01$	390,10 ± 28,40 $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$
Активність кислої фосфатази, мккат/кг	124,00 ± 8,60	166,10 ± 12,90 $p < 0,05$	134,30 ± 10,70 $p > 0,1$ $p_1 < 0,1$
Вміст МДА, ммоль/кг	40,98 ± 4,06	53,94 ± 4,96 $p < 0,01$	42,76 ± 3,81 $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$
Активність уреазы, мккат/кг	0,024 ± 0,002	0,21 ± 0,02 $p < 0,001$	0,04 ± 0,004 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$
Активність лізоциму, од/кг	12,00 ± 2,00	5,00 ± 1,00 $p < 0,01$	9,00 ± 1,00 $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$
Активність каталази, мкат/кг	5,22 ± 0,46	4,80 ± 0,29 $p > 0,1$	5,10 ± 0,37 $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$

Примітка: p - достовірність відмінностей щодо показників в інтактній групі; p_1 - достовірність відмінностей щодо показників у групі «гіпотиреоз».

Завдяки застосуванню мінерально-вітамінного комплексу в печінці щурів третьої групи маркери запалення були нижче на 21,4 % (активність еластази) та 23,7 % (активність кислої фосфатази) в порівнянні з показниками у печінці щурів другої групи.

Вміст МДА, показник наявності оксидативного стресу, в печінці групи щурів з гіпотиреозом був на 31,6 % ($p < 0,01$), а після профілактики лише на 4,2 % вище, ніж у контрольній групі. Застосування мінерально-вітамінного комплексу допомогло знизити окисний стрес при гіпотиреозі на 26,2 % в порівнянні з другою групою ($p_1 < 0,01$), в якій моделювали гіпотиреоз. Підтверджує посилення оксидативного стресу в печінці щурів другої групи щурів зниження активності каталази. В порівнянні з контролем відмічаються зниження активності цього ферменту на 5,2 % ($p > 0,1$). Завдяки компонентам мінерально-вітамінного комплексу вдалось посилити рівень антиоксидантного захисту, про що свідчить підвищення активності каталази в третій групі на 6,3 % в порівнянні з групою, де моделювали гіпотиреоз.

Активність уреазы – показника інтоксикації, в печінці другої групи була на 8,8 разів більше ніж у першій ($p < 0,001$), а в печінці групи з профілактикою – на 62,5 % в порівнянні з контролем ($p < 0,01$). Отже, в третій групі рівень інтоксикації був у 5,4 рази нижче, що вказує на наявність антитоксичних властивостей комплексу препаратів.

Моделювання гіпотиреозу призвело до зниження активності лізоциму на 58,3 % ($p < 0,01$) в печінці другої групи щурів. Використання профілактичного комплексу на тлі гіпотиреозу сприяло збільшенню активності лізоциму на 80,0 % ($p_1 < 0,05$), що свідчить про значну імуномодулюючу дію компонентів препарату.

Підводячи загальний підсумок проведеному експериментальному дослідженню, необхідно сформулювати основні положення. Перш за все, моделювання гіпотиреозу у лабораторних щурів за допомогою введення тиреостатика мерказолілу викликало зниження рівня кальцію та активацію процесів деструкції, як мінерального (активність кислої фосфатази), так і органічного компоненту (активність еластази) кісткової тканини щелеп тварин. Крім того, в кістковій тканині щелеп щурів з гіпотиреозом зареєстровано інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів (вміст МДА) на

тлі активації антиоксидантного захисту (активність глутатіонредуктази і каталази).

На фоні гіпотиреозу спостерігалася інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів в слизових оболонках травного тракту щурів, про що свідчить зростання МДА на фоні зниження активності каталази. Такий ефект спостерігали також і в печінці. Також відмічали наявність запальних процесів у печінці, слизових оболонках травного тракту та сироватці, про що свідчить підвищення маркерів запалення, зокрема активності еластази та кислій фосфатази, на фоні мікробіотного обсеменення.

Застосування вітамінно-мінерального комплексу загалом мало позитивний ефект щодо нормалізації досліджуваних показників в ротовій порожнині, слизових оболонках шлунка, різних відділів кишечника, а також в кістковій тканині тварин з гіпотиреозом.

За результатами наших досліджень запропонований комплекс вітамінів та мінералів в умовах гіпотиреозу показав виражену антиоксидантну, протизапальну та антидисбіотичну ефективність в тканинах ясен та слизових оболонках шлунково-кишкового тракту, печінці та сироватці крові, завдяки чому вдалося нормалізувати кількість всмоктування кальцію у тонкій кишці, подолати його дефіцит у крові та припинити деструктивні та оксидативні процеси у кістковій тканині тварин з гіпотиреозом.

Тому, загалом, профілактика комплексом вітамінів та мінералів була ефективною в організмі, зокрема в травному тракті, та призвела до нормалізації функціонального стану кісткової тканини щурів з експериментальним гіпотиреозом.

На першому етапі дослідження нам не вдалося виявити суттєвих змін у морфометричних параметрах стегнових кісток та поперекових хребців щурів, яким відтворювали гіпотиреоз за допомогою мерказолілу (3.1.1). На наш погляд, це пов'язано із недостатньою тривалістю моделювання патології, оскільки процес ремоделювання кісткової тканини у щурів становить 3-4 місяці. Тому метою заключного етапу стало відтворення гіпотиреозу протягом

4 місяців за допомогою перхлорату калію, а також дослідження ефективності впливу профілактичного комплексу вітамінів та мінералів на кісткову систему та органи травлення при гіпотиреозі.

3.3 Вплив комплексу вітамінів, мікро- та макроелементів на кісткову тканину та травний тракт у щурів з довготривалою моделлю гіпотиреозу, що індукований перхлоратом калію

Дослідження показали, що тривале моделювання гіпотиреозу сприяло підвищенню органного індексу щитоподібної залози у щурів на 32,2 % у самців ($0,115 \pm 0,01$ і $0,152 \pm 0,015$ відповідно) та у самок на 41,8 % ($0,134 \pm 0,01$ і $0,190 \pm 0,2$), що свідчить про формування гіпотиреозу у цих тварин. У щурів 3-ої групи, які отримували комплекс вітамінів та мінералів, органний індекс щитоподібної залози відповідав рівню інтактних тварин.

У виділених поперекових хребцях і стегнових кістках самок та самців щурів проводили аналіз морфометричних показників: щільність, розрахунок мінерального та органічного компонентів кісткової тканини. Результати цього дослідження наведені у таблицях 3.16 та 3.17.

Моделювання гіпотиреозу суттєво не впливало на масу та об'єм стегнових кісток щурів, так само як і введення мінерально-вітамінного комплексу. Проте, відмічалось достовірне зменшення мінеральної щільності стегнових кісток у самок щурів з гіпотиреозом на 1,8 % ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою, а у самців на 2,2 % ($p < 0,05$). Водночас, за використання профілактичного комплексу, цей показник не має достовірної відмінності від показників інтактної групи (табл. 3.16)

Не встановлено достовірної різниці і між вмістом мінерального компоненту стегнових кісток у самців щурів, хоча спостерігалася тенденція до зменшення цього показника при гіпотиреозі (табл. 3.16).

У самок щурів із гіпотиреозом відмічається зменшення мінерального компоненту стегнових кісток на 7,17 % ($p < 0,05$).

В групі щурів, в якій до раціону додавали мінерально-вітамінний комплекс, немає достовірної різниці у вмісті мінерального компоненту в порівнянні із інтактною групою. У групі, в якій застосовували профілактичний комплекс, цей показник був у самців на 8,4 % ($p_1 < 0,01$), а у самок на 8,6 % ($p_1 < 0,01$) вище, ніж у групі щурів з гіпотиреозом.

Таблиця 3.16

Морфометричні параметри стегнових кісток щурів з гіпотиреозом та на тлі профілактики

Показник		Групи		
		інтактна	гіпотиреоз	гіпотиреоз + профілактика
Маса, мг	самці	401,18 ± 34,289	398,37 ± 19,09	377,57 ± 25,32
	самки	339,07 ± 13,22	331,05 ± 19,3	332,45 ± 13,03
Об'єм, мм ³	самці	271,85 ± 22,06	276,44 ± 12,93	257,37 ± 16,78
	самки	227,59 ± 22,06	225,75 ± 12,28	223,19 ± 8,16
Щільність, мг/мм ³	самці	1,47 ± 0,01	1,44 ± 0,09 $p < 0,05$	1,466 ± 0,003 $p_1 < 0,05$
	самки	1,49 ± 0,01	1,47 ± 0,01 $p < 0,05$	1,49 ± 0,01 $p_1 < 0,05$
Вміст мінерального компоненту (вагова доля), %%	самці	34,34 ± 0,90	32,66 ± 0,68	35,40 ± 0,33 $p_1 < 0,01$
	самки	37,22 ± 0,77	34,55 ± 0,48 $p < 0,05$	37,78 ± 0,47 $p_1 < 0,001$
Вміст органічного компоненту (вагова доля), %%	самці	30,85 ± 0,62	29,67 ± 1,32	27,19 ± 0,85 $p_1 < 0,01$
	самки	26,89 ± 1,06	29,00 ± 0,95	25,14 ± 0,37 $p_1 < 0,01$

Примітка: p – вірогідність відмінностей показників по відношенню до інтактної групи, p_1 – вірогідність відмінностей показників по відношенню до групи «гіпотиреоз».

Вміст органічного компоненту стегнових кісток самок і самців щурів із гіпотиреозом не мав достовірної різниці з показником інтактної групи. Відмічається достовірне зменшення цього показника в групі щурів, де

використовували мінерально-вітамінний комплекс, в порівнянні з контрольною групою ($p_1 < 0,01$, табл. 3.16).

При дослідженні маси та об'єму поперекових хребців щурів не відмічено достовірної різниці між групами як у самок та і у самців (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

Морфометричні параметри поперекових хребців щурів з гіпотиреозом та після профілактики

Показник		Групи		
		інтактна	гіпотиреоз	гіпотиреоз+ профілактика
Маса, мг	самці	96,80 ± 10,39	90,48 ± 7,46	89,78 ± 6,49
	самки	78,37 ± 6,49	84,50 ± 8,68	83,25 ± 6,10
Об'єм, мм ³	самці	70,45 ± 7,45	65,43 ± 4,95	63,68 ± 4,60
	самки	56,69 ± 4,81	61,51 ± 5,93	58,91 ± 4,21
Щільність, мг/мм ³	самці	1,37 ± 0,005	1,38 ± 0,01	1,410 ± 0,01 p < 0,01 p ₁ < 0,05
	самки	1,38 ± 0,0111	1,37 ± 0,01	1,41 ± 0,01 p < 0,05 p ₁ < 0,01
Вміст мінерального компоненту (вагова доля), %%	самці	26,96 ± 0,64	27,29 ± 0,81	32,30 ± 1,03 p < 0,001 p ₁ < 0,01
	самки	26,92 ± 0,78	28,44 ± 0,69	31,97 ± 0,77 p < 0,001 p ₁ < 0,01
Вміст органічного компоненту (вагова доля), %%	самці	31,10 ± 1,245	31,60 ± 1,082	25,16 ± 1,43 p < 0,01 p ₁ < 0,01
	самки	33,18 ± 0,930	27,01 ± 1,394 p < 0,01	26,33 ± 1,035 p < 0,001

Примітка: p – вірогідність відмінностей показників по відношенню до інтактної групи, p₁ – вірогідність відмінностей показників по відношенню до групи «гіпотиреоз».

В групі щурів з гіпотиреозом, де до раціону додавали комплекс із вітамінів і мінералів, встановлено підвищення щільності поперекових хребців: у самців щільність поперекових хребців була на 2,8 % ($p < 0,01$), а у самок на 2,0 % ($p < 0,05$) вище в порівнянні з щільністю хребців у інтактній групі. Щільність поперекових хребців в самців із гіпотиреозом, які отримували профілактичний комплекс, була на 2,2 % вище ($p_1 < 0,05$), а у самок на 3,1 % ($p_1 < 0,01$) в порівнянні із показником у групі щурів, яким моделювали гіпотиреоз.

Показник вмісту мінерального компонента мав тенденцію до збільшення у самців із гіпотиреозом, а в самок достовірно збільшився на 5,6 %. І в самок і в самців спостерігали достовірне підвищення вмісту мінерального компонента після введення мінерально-вітамінного комплексу на основі цитрату кальцію, навіть по відношенню до рівня інтактних щурів. В групі із гіпотиреозом не спостерігали достовірних змін у вмісті органічного компонента в порівнянні з контрольною групою у самців, а в самок цей показник знизився на 18,6 %. За використання мінерально-вітамінного комплексу показник вмісту органічного компонента стегнових кісток і поперекових хребців достовірно знизився і в самок і в самців в порівнянні з групою із гіпотиреозом.

У таблиці 3.18 наведено результати дослідження ступеня атрофії альвеолярного відростка щурів.

Гіпотиреоз, який моделювали за допомогою перхлорату калію, призвів до підвищення ступеню атрофії показника у самиць на 15,8 % ($p < 0,05$). Після використання мінерально-вітамінного комплексу вдалося загальмувати та знизити атрофію альвеолярного відростка щелеп на 21,5 % в порівнянні з групою, де моделювали гіпотиреоз ($p_1 < 0,05$). Цей показник у групі тварин з профілактикою не відрізнявся від значень у інтактній групі ($p > 0,1$) (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

**Вплив комплексу вітамінів та мінералів на ступінь атрофії
альвеолярного відростка щурів з гіпотиреозом, %**

Групи тварин	інтактні	Гіпотиреоз (перхлорат калію)	гіпотиреоз + профілактика
самки	28,5 ± 1,1	33,0 ± 1,4 p < 0,05	25,9 ± 2,5 p > 0,1 p ₁ < 0,05
самці	27,9 ± 1,6	34,1 ± 3,1 p < 0,01	23,4 ± 1,5 p < 0,05 p ₁ < 0,01

Примітка: p – вірогідність відмінностей показників по відношенню до інтактної групи, p₁ – вірогідність відмінностей показників по відношенню до групи «гіпотиреоз».

У самців з гіпотиреозом ступінь атрофії альвеолярного відростка також підвищився на 22,2 % (p < 0,01), а після профілактики цей показник знизився на 31,4 % (p₁ < 0,01). Важливо зазначити, що використання комплексу вітамінів і мінералів на тлі гіпотиреозу призвело до зниження ступеня атрофії альвеолярного відростка у самців навіть у порівнянні з показником у контрольних тварин на 16,1 % (p < 0,05, табл. 3.18).

Отримані дані свідчать про те, що розвиток дистрофічних процесів у кістковій тканині щелеп щурів при гіпотиреозі, викликаний тривалим введенням перхлоратом калію, був більш виражений у самців.

На наступному етапі проводили визначення маркерів резорбції та ремоделювання кісткової тканини щелеп щурів при гіпотиреозі та за його профілактиці (табл. 3.19). Введення перхлорату калію супроводжувалось збільшенням активності кислої фосфатази, що є показником маркера остеорезорбції, і бере участь у руйнуванні гідроксиапатиту кісткової тканини. У кістковій тканині щелеп самок, де моделювали гіпотиреоз, показник був на 29,7 % вище (p < 0,01), а у самців – на 58,5 % (p < 0,01), ніж в інтактній групі (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

Біохімічні показники альвеолярного відростка щурів при гіпотиреозі та при використанні мінерально-вітамінного комплексу

Групи тварин		Активність кислої фосфатази, мккат/кг	Активність еластази, мккат/кг	Активність лужної фосфатази, мккат/кг
інтактні	самці	4,96 ± 1,05	6,65 ± 1,62	41,91 ± 3,73
	самки	5,63 ± 0,73	7,62 ± 1,01	35,71 ± 3,69
Гіпотиреоз (перхлорат калію)	самці	7,86 ± 1,68 p < 0,01	18,81 ± 2,11 p < 0,001	26,61 ± 2,01 p < 0,002
	самки	7,30 ± 1,08 p < 0,01	17,82 ± 2,44 p < 0,01	28,67 ± 2,26 p < 0,05
гіпотиреоз + профілактика	самці	6,07 ± 1,38 p < 0,1 p ₁ < 0,05	10,99 ± 2,79 p < 0,01 p ₁ < 0,01	41,86 ± 5,44 p > 0,5 p ₁ < 0,001
	самки	5,79 ± 0,74 p > 0,5 p ₁ < 0,05	8,87 ± 1,18 p < 0,05 p ₁ < 0,01	39,13 ± 4,54 p > 0,3 p ₁ < 0,001

Примітка: p – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з інтактною групою, p₁ – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з групою «гіпотиреоз».

Введення щурам 3-ої групи комплексу вітамінів та мінералів сприяло гальмуванню активності кісткової кислої фосфатази, підвищеної за умов гіпотиреозу, на 26,1 % у самок (p₁ < 0,05) і на 21,2 % у самців (p₁ < 0,05) в порівнянні із щурами, яким моделювали гіпотиреоз. Значення цього показника не перевищувало контрольний рівень (p > 0,1 у самців і p > 0,5 у самок). Посилаючись на отримані дані, можна засвідчити зниження інтенсивності руйнування кісткової тканини щурів з тиреоїдною недостатністю на тлі профілактики за допомогою комплексу вітамінів та мінералів (табл. 3.19).

У кістковій тканині щелеп самок при гіпотиреозі підвищилась активність еластази у 2,3 рази (p < 0,01), а в щелепах самців – у 2,8 разів (p < 0,001).

Отримані результати свідчать, що за тиреоїдної недостатності посилюється руйнування білків альвеолярного відростка щелеп. Більш значне руйнування, як білкової (за показником активності еластази), так і неорганічної частини (за показником активності кислій фосфатази) кісткової тканини встановлено у щелепах самців (табл. 3.19). Тому і атрофія альвеолярного відростка при експериментальному гіпотиреозі більш виражена у самців.

Введення мінерально-вітамінного комплексу з метою профілактики на тлі моделювання гіпотиреозу забезпечило зниження рівня активності еластази в щелепах самок на 100,9 % ($p_1 < 0,01$), а в кістковій тканині самців – на 71,2 % ($p_1 < 0,01$), хоча її значення зберіглось на достовірно високому рівні по відношенню до відповідних значень у інтактних щурів ($p < 0,01$ у самців і $p < 0,05$ у самок, табл. 3.19).

Поряд з підвищенням маркерів резорбції у кістковій тканині щелеп щурів з гіпотиреозом зареєстровано зниження активності лужної фосфатази на 24,8 % у самок ($p < 0,05$) і більш суттєве на 57,5 % у самців ($p < 0,002$), що свідчить про гальмування інтенсивності процесів мінералізації кісткової тканини в умовах гіпотиреозу (табл. 3.19).

Введення тваринам 3-ої групи профілактичного комплексу сприяло підвищенню активності кісткової лужної фосфатази у самців та самок до рівня контрольних значень ($p > 0,3-0,5$). Підвищення активності цього ферменту говорить про активацію остеогенезу під впливом комплексу препаратів, що був знижений у результаті тривалої дії тиреостатика.

Таким чином, показники, наведені в табл. 3.19, вказують на суттєві порушення метаболізму кісткової тканини щелеп тварин при гіпотиреозі та їх попередження за допомогою мінерально-вітамінного комплексу. Важливо підкреслити, що патологічні зміни у кістковій тканині щелеп тварин при гіпотиреозі більш значно виражені у самців.

Результати дослідження у альвеолярних відростках щурів стану антиоксидантної системи за активністю ферментів СОД, каталази та ГР наведено у табл. 3.20.

Таблиця 3.20

Біохімічні показники антиоксидантної системи альвеолярного відростка щурів при гіпотиреозі та при використанні профілактичного комплексу

Групи тварин		Активність СОД, ум. од.	Активність каталази, мкат/кг	Активність глутатіон-редуктази, мкмоль/сек*г	Вміст МДА, ммоль/кг
інтактні	самці	46,18 ± 3,84	2,05 ± 0,28	2,61 ± 0,56	5,97 ± 1,14
	самки	49,79 ± 8,2	2,07 ± 0,35	2,93 ± 0,67	5,99 ± 0,61
Гіпотиреоз (перхлорат калію)	самці	63,94 ± 2,26 p < 0,003	1,46 ± 0,44 p < 0,005	4,56 ± 0,5 p < 0,01	7,31 ± 0,42 p < 0,02
	самки	71,92 ± 3,36 p < 0,001	1,45 ± 0,13 p < 0,006	4,64 ± 0,46 p < 0,04	7,49 ± 0,95 p < 0,03
гіпотиреоз + профілактика	самці	51,78 ± 6,48 p > 0,5 p ₁ < 0,004	2,16 ± 0,35 p > 0,3 p ₁ < 0,03	2,79 ± 0,67 p > 0,3 p ₁ < 0,003	5,50 ± 0,82 p > 0,2 p ₁ < 0,002
	самки	54,04 ± 9,76 p > 0,2 p ₁ < 0,004	2,08 ± 0,3 p > 0,5 p ₁ < 0,001	3,31 ± 0,56 p > 0,1 p ₁ < 0,003	6,00 ± 0,46 p > 0,5 p ₁ < 0,01

Примітка: p – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з інтактною групою, p₁ – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з групою «гіпотиреоз».

У першій лінії антиоксидантного захисту виступає СОД, яка інактивує супероксид аніони з утворенням пероксидом водню. Відмічали підвищення активності СОД у щелепах самок з гіпотиреозом на 44,5 % (p < 0,001), а у самців – на 38,5 % (p < 0,003). Цей факт можна пояснити компенсаторною стимуляцією активності СОД у відповідь на зростання супероксид аніонів у кістковій тканині щурів на тлі дефіциту тиреоїдних гормонів (табл. 3.20).

Профілактичне введення комплексу вітамінів та мінералів самкам з гіпотиреозом попереджувало підвищення активності супероксиддисмутази у кістковій тканині щелеп щурів, показники якої були знижені на 24,9 % відносно активності СОД у 2-й групі самок тварин ($p_1 < 0,004$), а в щелепах самців – на 19,0 % ($p_1 < 0,004$). Отримані дані говорять про антиоксидантні властивості комплексу в умовах гіпотиреозу, що дозволяє зберегти власний антиоксидантний потенціал.

Наступним ферментом антиоксидантного захисту є каталаза, що розщеплює пероксид водню до води та кисню. На відміну від СОД, розвиток гіпотиреозу призвів до зниження її активності в щелепах самок на 30,0 % ($p < 0,006$) та альвеолярній кістці самців – на 28,8 % ($p < 0,005$). Припускаємо, що зниження активності каталази може бути пов'язане з підвищенням інтенсивності гідролізу збільшених кількостей пероксиду водню, який утворився в результаті активної дії супероксиддисмутази, що в результаті призвело до виснаження резервних можливостей каталази кісткової тканини в умовах дефіциту тиреоїдних гормонів. Застосування профілактичного комплексу попереджало зниження активності каталази як в щелепах самок, так і самців ($p > 0,3-0,5$). Антиоксидантні властивості мінерально-вітамінного комплексу підтверджено результатами, що наведені в таблиці 3.20.

Представником глутатіонової антиоксидантної системи є глутатіонредуктаза, яка бере участь у відновленні дисульфід глутатіону до його сульфгідрильної форми. В кістковій тканині тварин гіпотиреоз призвів до збільшення активності цього ферменту: у самок – на 58,4 % ($p < 0,03$), а у самців – на 74,4 % ($p < 0,02$). Це вказує на активну участь глутатіонредуктази кісткової тканини у відновленні антиоксиданту глутатіону в умовах розвитку гіпотиреозу. В щелепах тварин, яким вводили вітамінно-мінеральний комплекс на основі цитрату кальцію, активність глутатіонредуктази була на 24,8 % нижче, ніж у групі самок з патологією ($p_1 < 0,003$), і на 32,9 % нижче, ніж у самців ($p_1 < 0,003$). Зміна активності глутатіонредуктази під впливом профілактики підтверджує здатність комплексу вітамінів та мінералів

позитивно впливати на стан антиоксидантної системи, а саме підтримувати в нормальному стані активність основних антиоксидантних ферментів за умов гіпотиреозу (табл. 3.20).

В кістковій тканині щелеп щурів визначали вміст МДА (малонового діальдегіду), який є кінцевим продуктом перекисного окиснення ліпідів. Розвиток тиреоїдної недостатності призвів до суттєвого зростання вмісту малонового діальдегіду в кістковій тканині щелеп самок – на 25,0 % ($p < 0,03$) і на 22,4 %, – в кістковій тканині самців з гіпотиреозом ($p < 0,02$). Використання мінерально-вітамінного комплексу у 3-й групі тварин дозволило зберегти значення вмісту МДА в кістковій тканині альвеолярного відростка на рівні інтактного контролю ($p > 0,2-0,5$).

Узагальнюючи отримані дані, наведені в табл. 3.20, можна зробити висновок про суттєві порушення в стані антиоксидантно-прооксидантної системи кісткової тканини щелеп щурів в умовах тиреоїдної недостатності. Так, активність СОД і глутатіонредуктази кісткової тканини компенсаторно підвищувалися, а каталази, навпаки, знижувалася. Внаслідок цього в кістковій тканині щелеп при гіпотиреозі нагромаджується значна кількість токсичного МДА, що свідчить про присутність оксидативного стресу в кістковій тканині. Припускаємо, що оксидативний стрес став ініціатором активації деструктивних ферментів кісткової тканини: кислій фосфатази та еластази (табл. 3.19), які й стали, зрештою, причиною резорбції альвеолярного відростка щурів при гіпотиреозі (табл. 3.20).

Введення комплексу вітамінів та мінералів тваринам з гіпотиреозом ефективно запобігало порушенням процесів ремоделювання кісткової тканини щелеп та стану її антиоксидантно-прооксидантної системи. Досліджувані показники у щурів з гіпотиреозом після застосування мінерально-вітамінного комплексу відповідали нормальним значенням. Наведені результати дають можливість зробити висновок, що запропонований мінерально-вітамінний комплекс має виражені антиоксидантні та антирезорбційні властивості в умовах тиреоїдної недостатності.

На наступному етапі досліджували стан слизовій оболонки ротової порожнини щурів з гіпотиреозом та на тлі використання вітамінного комплексу. Вміст МДА в слизовій оболонці порожнини рота щурів із гіпотиреозом був на 23,5 % вище у самок ($p < 0,003$) і на 37,4 % вище у самців ($p < 0,06$) ніж у інтактних тварин. В слизовій оболонці ротової порожнини щурів третьої групи вміст МДА був на рівні контролю і у самців ($p > 0,3$) і в самок ($p > 0,4$). Про виражені антиоксидантні властивості комплексу свідчить зниження рівня МДА у щурів третьої групи: у самок на 26,6 % ($p_1 < 0,008$) а у самців на 26,0 % ($p_1 < 0,007$) в порівнянні з групою щурів з гіпотиреозом (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

Показники МДА, еластази та каталази в слизовій оболонці ротової порожнини щурів при гіпотиреозі та при використанні вітамінно-мінерального комплексу

Групи тварин		Вміст МДА ммоль/кг	Активність еластази мккат/кг	Активність каталази мкат/кг
інтактні	самці	29,38 ± 2,37	105,06 ± 7,69	9,58 ± 0,82
	самки	30,02 ± 4,43	108,67 ± 9,85	10,60 ± 1,87
гіпотиреоз (перхлорат калію)	самці	40,38 ± 3,22 $p < 0,06$	129,67 ± 9,38 $p < 0,007$	10,80 ± 0,39 $p < 0,05$
	самки	37,07 ± 3,28 $p < 0,003$	135,78 ± 11,71 $p < 0,005$	9,87 ± 1,02 $p > 0,3$
гіпотиреоз + профілактика	самці	32,05 ± 4,42 $p > 0,3$ $p_1 < 0,007$	97,33 ± 9,41 $p > 0,1$ $p_1 < 0,003$	10,41 ± 1,63 $p > 0,2$ $p_1 > 0,3$
	самки	29,29 ± 3,00 $p > 0,4$ $p_1 < 0,008$	91,67 ± 8,53 $p < 0,03$ $p_1 < 0,004$	10,49 ± 1,15 $p > 0,5$ $p_1 > 0,3$

Примітка: p – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з інтактною групою, p_1 – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з групою «гіпотиреоз».

У самок із гіпотиреозом активність каталази у слизовій оболонці ротової порожнини лише мала тенденцію до підвищення, а у самців на 12,7 % ($p < 0,05$) була вище за інтактну групу. Використання профілактичного комплексу достовірно не впливало на активність ферменту в слизовій оболонці ротової порожнини щурів в порівнянні з групою хворих щурів.

Проведені дослідження показали підвищення активності еластази у слизовій оболонці ротової порожнини щурів із гіпотиреозом на 24,9 % у самок ($p < 0,005$) і на 23,4 % у самців ($p < 0,007$) у порівнянні з інтактною групою.

У третій групі активність ферменту в самців достовірно не відрізнялася від контролю, а у самок на 18,5 % була нижче контролю. У групі хворих самок щурів активність еластази в слизовій оболонці ротової порожнини була на 48,1 % вище від групи, якій до раціону додавали профілактичний комплекс ($p_1 < 0,004$), а у самців на 33,2 % ($p_1 < 0,003$, табл. 3.21).

При дослідженні активності уреазы (табл. 3.22) в слизовій оболонці ротової порожнини щурів із гіпотиреозом встановлено підвищення показника в 1,6 разів у самців ($p < 0,005$) і у 1,64 разів у самок ($p < 0,002$), порівняно із інтактною групою. В третій групі активність ферменту у самок достовірно не відрізнялася від контролю, а у самців на 20,4 % ($p < 0,06$) перевищувала показники контрольної групи. Профілактичний комплекс сприяв зниженню уреазы у самців на 34,9 % ($p < 0,01$), а у самок на 24,8 % ($p < 0,02$).

Дефіцит тиреоїдних гормонів викликав зниження активності лізоциму у слизовій оболонці ротової порожнини самок у 2,07 рази ($p < 0,02$) і самців – у 1,5 рази ($p < 0,01$) в порівнянні з інтактним контролем (табл. 3.22). Завдяки використанню профілактичного комплексу показник активності лізоциму у слизовій оболонці ротової порожнини третьої групи майже досягнув рівня інтактного контролю у самок ($p > 0,4$), а у самців не змінився і залишався низьким ($p < 0,01$). Отримані результати свідчать про стимуляцію неспецифічного антимікробного захисту слизової ротової порожнини щурів комплексом вітамінів та мікроелементів в умовах тиреоїдної недостатності у самок.

Таблиця 3.22

Біохімічні показники слизової оболонки ротової порожнини щурів при гіпотиреозі та при використанні вітамінно-мінерального комплексу

Групи тварин		Активність уреаз мккат/кг	Активність лізоциму, одиниці од/кг	Активність кислої фосфатази, мккат/кг	Ступінь дисбіозу
інтактні	самці	0,93 ± 0,08	0,04 ± 0,01	21,72 ± 2,17	1,05 ± 0,15
	самки	0,99 ± 0,09	0,03 ± 0,01	21,49 ± 2,69	1,02 ± 0,11
гіпотиреоз (перхлорат калію)	самці	1,49 ± 0,12 p < 0,005	0,03 ± 0,003 p < 0,01	32,39 ± 3,52 p < 0,004	2,46 ± 0,25 p < 0,001
	самки	1,63 ± 0,15 p < 0,002	0,01 ± 0,01 p < 0,02	31,06 ± 3,78 p < 0,007	3,43 ± 0,33 p < 0,001
гіпотиреоз + профілак- тика	самці	1,12 ± 0,16 p < 0,06 p ₁ < 0,02	0,031 ± 0,03 p < 0,01 p ₁ > 0,4	26,98 ± 2,41 p < 0,04 p ₁ < 0,05	1,72 ± 0,18 p < 0,05 p ₁ < 0,05
	самки	1,06 ± 0,12 p > 0,3 p ₁ < 0,01	0,03 ± 0,01 p > 0,4 p ₁ < 0,01	26,79 ± 2,15 p < 0,04 p ₁ < 0,08	1,15 ± 0,13 p > 0,5 p ₁ < 0,001

Примітка: p – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з інтактною групою, p₁ – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з групою «гіпотиреоз».

Як наведено у табл. 3.22, активність кислої фосфатази в слизовій оболонці ротової порожнини самок щурів, яким вводили перхлорат калію, була вище на 44,5 %, ніж у здорових тварин (p < 0,007), а у самців – на 49,1 % (p < 0,004). В порівнянні з групою тварин з гіпотиреозом, при додаванні профілактичного комплексу активність ферменту в слизовій оболонці ротової порожнини самок щурів знизилась на 13,7 % (p₁ < 0,08), а в самців на 16,7 % (p₁ < 0,05) та перевищували нормальні значення на 24,2 % у слизовій оболонці ротової порожнини обох статей.

Визначали ступінь дисбіозу у слизовій оболонці ротової порожнини щурів. За модельованого гіпотиреозу цей показник у хворих самок щурів в 3,4 рази перевищував показник інтактної групи, а в самців в 2,3 рази. За

використання профілактичного комплексу ступінь дисбіозу у самок щурів зберігся майже на рівні контролю ($p > 0,5$), а в самців перевищував в 1,6 рази.

За результатами дослідження встановлено, що модельований тривалим введенням перхлорату калію гіпотиреоз сформував розвиток запалення, посилення мікробного обсеменення та перекисного окиснення ліпідів на тлі суттєвого зниження антимікробного та антиоксидантного захисту у слизовій оболонці ротової порожнини щурів. Мінерально-вітамінний комплекс сприяв посиленню антиоксидантного захисту та пригніченню запальних процесів слизової оболонки ротової порожнини щурів із модельованим гіпотиреозом.

В таблиці 3.23 наведені результати визначення біохімічних показників слизової оболонки шлунку щурів.

Таблиця 3.23

Біохімічні показники слизової оболонки шлунку щурів із гіпотиреозом та за використання вітамінно-мінерального комплексу

Групи тварин		Вміст МДА, ммоль/кг	Активність каталази мкат/кг	Активність еластази мкат/кг
інтактні	самці	6,11 ± 0,56	3,19 ± 0,92	99,9 ± 5,55
	самки	5,17 ± 0,33	3,72 ± 0,77	91,02 ± 11,00
гіпотиреоз (перхлорат калію)	самці	9,14 ± 1,02 $p < 0,02$	5,43 ± 0,60 $p < 0,002$	141,87 ± 15,87 $p < 0,001$
	самки	9,10 ± 1,03 $p < 0,015$	5,31 ± 1,00 $p < 0,015$	160,35 ± 12,18 $p < 0,02$
гіпотиреоз + профілактика (вітамінно- мінеральний комплекс)	самці	7,69 ± 0,61 $p < 0,07$ $p_1 < 0,07$	4,01 ± 0,93 $p < 0,025$ $p_1 < 0,002$	105,02 ± 12,33 $p < 0,25$ $p_1 < 0,003$
	самки	5,49 ± 0,55 $p > 0,4$ $p_1 < 0,01$	3,81 ± 0,64 $p > 0,4$ $p_1 < 0,006$	97,80 ± 9,08 $p > 0,4$ $p_1 < 0,06$

Примітка: p – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з інтактною групою, p_1 – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з групою «гіпотиреоз».

Вміст МДА в слизовій оболонці шлунка щурів із гіпотиреозом був на 76,0 % вище у самок ($p < 0,015$) і на 49,6 % вище у самців ($p < 0,02$) в порівнянні із контролем. Про виражені антиоксидантні властивості комплексу свідчить зниження рівня МДА в шлунку щурів третьої групи самок на 39,7 % ($p_1 < 0,01$) а в самців на 15,9 % ($p_1 < 0,07$) в порівнянні з групою щурів хворих на гіпотиреоз (табл. 3.23). В слизовій оболонці шлунку щурів третьої групи рівень МДА був на 25,8 % вище за інтактний контроль у самців, а у самок залишилася майже на рівні інтактного контролю ($p > 0,4$).

Дослідження діяльності каталази показали підвищення активності ферменту у слизовій оболонці шлунку самок із гіпотиреозом на 42,7 % ($p < 0,015$), а у самців на 70,2 % ($p < 0,002$). Використання профілактичного комплексу дозволило покращити стан антиоксидантного захисту, про що свідчить зниження активності ферменту у самок до рівня контролю, а в самців показник перевищував інтактну групу на 25,7 % ($p < 0,025$). У порівнянні з групою із гіпотиреозом, активність ферменту в групі, в якій до раціону додавали комплекс вітамінів та мінералів, була на 28,2 % нижче ($p_1 < 0,006$) у самок і на 26,5 % у самців ($p_1 < 0,002$, табл. 3.23).

Проведені дослідження показали підвищення активності еластази у слизовій оболонці шлунка щурів із гіпотиреозом на 76,2 % у самок ($p < 0,02$) і на 42,0 % у самців ($p < 0,001$) в порівнянні з інтактною групою. В третій групі активність ферменту в самок і самців достовірно не відрізнялася від контролю (табл. 3.23). Завдяки профілактиці активність еластази в слизовій оболонці шлунку самців була менше на 25,9 % ($p_1 < 0,003$), а у самок на 39,0 % ($p_1 < 0,06$).

В таблиці 3.24 представлено результати визначення активності уреазі, кислої фосфатази та лізоциму в слизовій оболонці шлунка щурів.

При дослідженні активності уреазі в слизовій оболонці шлунка щурів із гіпотиреозом встановлено підвищення активності ферменту в 3,5 рази у самців ($p < 0,001$) та в 3,0 рази у самок ($p < 0,007$) порівняно із інтактною групою. В третій групі активність ферменту достовірно не відрізнялася від інтактної групи як у самців, так і у самок ($p > 0,1-0,7$). Введення профілактичного

комплексу щурам сприяло зниженню активності уреазу у самок на 54,4 % ($p_1 < 0,01$), а у самців на 68,8% ($p_1 < 0,001$).

Таблиця 3.24.

Біохімічні показники слизової оболонки шлунку щурів із гіпотиреозом та за використання вітамінно-мінерального комплексу

Групи тварин		Активність уреазу, мккат/кг	Активність кислої фосфатази, мккат/кг	Активність лізоциму, од/кг	Ступінь дисбіозу
інтактні	самці	0,35 ± 0,04	24,88 ± 2,10	0,05 ± 0,01	1,10 ± 0,01
	самки	0,38 ± 0,07	19,47 ± 1,98	0,08 ± 0,01	1,2 ± 0,008
гіпотиреоз (перхлорат калію)	самці	1,25 ± 0,13 $p < 0,001$	34,09 ± 2,38 $p < 0,01$	0,002 ± 0,0006 $p < 0,001$	8,9 ± 0,6
	самки	1,14 ± 0,12 $p < 0,007$	34,09 ± 1,86 $p < 0,006$	0,003 ± 0,0007 $p < 0,002$	7,5 ± 0,4
гіпотиреоз + профілактика	самці	0,39 ± 0,05 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$	23,73 ± 1,96 $p > 0,4$ $p_1 < 0,001$	0,026 ± 0,006 $p < 0,003$ $p_1 < 0,004$	2,1 ± 0,2
	самки	0,52 ± 0,08 $p > 0,7$ $p_1 < 0,01$	24,33 ± 2,18 $p > 0,8$ $p_1 < 0,001$	0,04 ± 0,004 $p < 0,007$ $p_1 < 0,001$	2,7 ± 0,3

Примітка: p – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з інтактною групою, p_1 – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з групою «гіпотиреоз».

Як наведено у табл. 3.24, активність кислої фосфатази в слизовій оболонці шлунка самок щурів, яким вводили перхлорат калію, була вище на 75,1 %, ніж у здорових тварин ($p < 0,006$), а у самців – на 36,9 % ($p < 0,01$). В слизовій оболонці шлунка тварин з додаванням мінерально-вітамінного комплексу активність кислої фосфатази майже не відрізнялась від контрольних значень у самців і самок ($p > 0,4-0,8$). У порівнянні з групою із гіпотиреозом показник в групі, де використовувався профілактичний комплекс, був на 28,6 % нижче у самок ($p_1 < 0,001$) та на 30,4 % у самців ($p_1 < 0,001$), що говорить про протизапальні властивості профілактичних препаратів (табл. 3.24).

Згідно з таблицею 3.24, активність лізоциму в слизовій оболонці шлунку щурів із гіпотиреозом знизилась на 96,1 % у самців ($p < 0,001$) та самок ($p < 0,002$). В порівнянні з щурами з гіпотиреозом, активність ферменту в групі щурів, яким вводили мінерально-вітамінний комплекс в 16 разів перевищувала показник в самців та в 13,3 рази показник у самок, що говорить про активацію власного антибактеріального захисту слизової оболонки шлунку під впливом комплексу.

Ступінь дисбіозу в слизовій оболонці шлунку щурів із гіпотиреозом у самців був вище у 8,0 разів, а у самок у 6,2 разів і порівнянні із контрольною групою. Як видно, ступінь дисбіозу в слизовій оболонці шлунку щурів був більш виражений у самців. Використання профілактичного комплексу призвело до зниження ступеню дисбіозу в слизовій оболонці шлунку самців у 4,2 рази, а у самок – у 2,8 рази, що говорить про виражені антидисбіотичні властивості комплексу препаратів. Хоча ступінь дисбіозу у щурів 3-ої групи перевищував контрольні значення у середньому в 2 рази.

Проведені дослідження підтвердили розвиток запалення, посилення мікробної контамінації та перекисного окиснення ліпідів на тлі суттєвого зниження антимікробного та антиоксидантного захисту у слизовій оболонці шлунку щурів, яким тривалий час моделювали гіпотиреоз за допомогою перхлорату калію. Введення профілактичного комплексу, що складався з мінералів, вітамінів та кверцетину, сприяв посиленню антиоксидантного та антимікробного захисту, а також зниженню запалення у шлунку щурів із модельованим гіпотиреозом.

У табл. 3.25 наведені дані визначення маркерів запалення у слизовій оболонці тонкої кишки. Активність кислої фосфатази, в слизовій оболонці тонкої кишки самок щурів, яким вводили перхлорат калію, була вище на 30,6 %, ніж у здорових тварин ($p < 0,002$), а у самців – на 39,1 % ($p < 0,001$). Профілактичний комплекс забезпечив зниження активності кислої фосфатази в слизовій оболонці шлунку самок щурів на 22,9 % ($p_1 < 0,004$) та на 26,6 % у

самців ($p_1 < 0,01$), що вказує на протизапальні властивості профілактичних препаратів (табл. 3.25).

Таблиця 3.25

Показники запалення тонкої кишки щурів при гіпотиреозі та за використання вітамінно-мінерального комплексу

Групи тварин		Активність кислоти фосфатази, мккат/кг	Активність еластази, мккат/кг
інтактні	самці	43,26 ± 3,27	934,2 ± 81,8
	самки	48,01 ± 2,01	1014,9 ± 174,5
Гіпотиреоз (перхлорат калію)	самці	60,18 ± 6,43 $p < 0,001$	1317,2 ± 72,3 $p < 0,001$
	самки	62,72 ± 6,25 $p < 0,002$	1398,7 ± 75,5 $p < 0,001$
гіпотиреоз + профілактика	самці	44,20 ± 4,09 $p > 0,3$ $p_1 < 0,01$	1016,8 ± 112,5 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$
	самки	48,32 ± 3,15 $p > 0,5$ $p_1 < 0,004$	1044,7 ± 115,9 $p > 0,5$ $p_1 < 0,002$

Примітка: p – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з інтактною групою, p_1 – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з групою «гіпотиреоз».

Активність другого маркера запалення, еластази, в слизовій оболонці тонкої кишки тварин з гіпотиреозом також була підвищена: у групі самок – на 37,8 % ($p < 0,001$) і у самців – на 41,0 % ($p < 0,001$) в порівнянні з показником інтактної групи. Введення комплексу вітамінів та мінералів тваринам 3-ої групи призвело до достовірного зменшення активності еластази у слизовій оболонці тонкої кишки на 25,3 % – у самок ($p_1 < 0,002$) і на 22,8 % – у самців ($p_1 < 0,001$), що практично не відрізнялось від показників контрольної групи (табл. 3.25).

Таким чином, моделювання гіпотиреозу у щурів сприяло розвитку запальних процесів у слизовій оболонці тонкої кишки, наслідком чого могло стати зниження абсорбції в тонкому кишечнику необхідних компонентів

(мінералів, амінокислот та вітамінів) для ремоделювання кісткової тканини та запустити процес її резорбції. Регулярне введення щурам 3-ої групи мінерально-вітамінного комплексу чинило виражену протекторну протизапальну дію на слизову оболонку тонкої кишки щурів з гіпотиреозом.

У табл. 3.26 представлено результати визначення активності лізоциму та уреазу в слизовій оболонці тонкої кишки щурів, а також розрахованого індекс – ступінь дисбіозу.

Таблиця 3.26

Стан антимікробного захисту та ступень обсеменення бактеріями у тонкій кишці щурів при гіпотиреозі та за використання вітамінно-мінерального комплексу

Групи тварин		Активність лізоциму, од/кг	Активність уреазу, мккат/кг	Ступінь дисбіозу (у.о.)
інтактні	самці	0,069 ± 0,009	2,41 ± 0,26	1,02 ± 0,09
	самки	0,077 ± 0,012	2,48 ± 0,28	1,03 ± 0,07
Гіпотиреоз (перхлорат калію)	самці	0,031 ± 0,005 p < 0,001	4,23 ± 0,46 p < 0,001	3,9 ± 0,24 p < 0,001
	самки	0,037 ± 0,006 p < 0,001	4,07 ± 0,53 p < 0,005	3,42 ± 0,27 p < 0,001
гіпотиреоз + профілактика	самці	0,058 ± 0,006 p > 0,3 p ₁ < 0,001	2,86 ± 0,37 p > 0,6 p ₁ < 0,001	1,41 ± 0,12 p < 0,05 p ₁ < 0,001
	самки	0,068 ± 0,009 p > 0,1 p ₁ < 0,001	2,33 ± 0,37 p > 0,2 p ₁ < 0,001	1,04 ± 0,09 p > 0,1 p ₁ < 0,001

Примітка: p – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з інтактною групою, p₁ – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з групою «гіпотиреоз».

Як бачимо, дефіцит тиреоїдних гормонів викликав зниження активність лізоциму у слизовій оболонці тонкої кишки самок у 2,08 разів (p < 0,001) і у самців – у 2,2 рази (p < 0,001) в порівнянні з контролем. Завдяки використанню профілактичного комплексу показник активності лізоциму у слизовій

оболонці тонкої кишки третій групи майже досягнув рівня контролю, як у самців ($p > 0,3$), так і у самок ($p > 0,1$). Отримані результати свідчать про стимуляцію неспецифічного антимікробного захисту слизової тонкої кишки щурів комплексом вітамінів та мікроелементів в умовах тиреоїдної недостатності, яку викликали за допомогою перхлорату калію.

Про посилення росту умовно-патогенних бактерій свідчить підвищення активності уреазу у слизовій оболонці тонкої кишки самок щурів із гіпотиреозом на 64,1 % ($p < 0,005$), а у самців на 75,5 % ($p < 0,001$). У слизовій оболонці тонкої кишки самок 3-ої групи, у якій застосовували профілактичний комплекс активність уреазу знизилася на 42,8 % ($p_1 < 0,001$), а у самців – на 32,4 % ($p_1 < 0,001$). Рівень активності уреазу у цьому випадку відповідав значенням норми ($p > 0,2-0,6$), що говорить про наявність антибактеріальних властивостей запропонованого мінерально-вітамінного комплексу (табл. 3.26).

Розрахований за цими показниками ступінь дисбіозу в слизовій оболонці тонкої кишки самців щурів з гіпотиреозом перевищував показник контрольної групи в 3,8 рази ($p < 0,001$), а у самок у 3,3 рази ($p < 0,001$). Наслідком дисбіозу є розвиток запально-дистрофічного процесу в кишечнику, що погіршує процеси всмоктування в ньому. За використання профілактичного комплексу ступінь дисбіозу тонкої кишки у самок щурів майже досягнув контрольного значення, а у самців перевищував в 1,4 рази ($p < 0,05$), що свідчить про здатність профілактичного комплексу стимулювати підвищення рівня неспецифічного імунітету.

Результати показників антиоксидантно-прооксидантної системи в слизовій оболонці тонкої кишки щурів наведені у табл. 3.27.

У слизовій оболонці тонкої кишки самок щурів з гіпотиреозом спостерігали інтенсифікацію перекисного окиснення ліпідів, про що свідчить підвищений вміст МДА на 114,6 % ($p < 0,001$) у самок та на 89,9 % ($p < 0,001$) у самців, а також знижена активність каталази – на 16,7 % у самок ($p < 0,05$) та на 35,0 % у самців ($p < 0,01$) порівнянні з інтактним контролем (табл. 3.27).

За використання профілактичного комплексу в третій групі показник МДА у слизовій оболонці тонкої кишки був нижче в самців на 59,3 % ($p_1 < 0,001$) та на 50,8 % в самок ($p_1 < 0,001$) по відношенню до щурів із гіпотиреозом. Падіння рівня МДА у слизовій оболонці тонкої кишки можна розглядати як свідчення того, що комплекс препаратів здатний посилювати антиоксидантний захист в тонкій кишці та знижувати оксидативний стрес, що мав місце за розвитку експериментального гіпотиреозу.

Таблиця 3.27

Стан антиоксидантної-прооксидантної системи в слизовій оболонці тонкої кишки щурів при гіпотиреозі та за використання вітамінно-мінерального комплексу

Групи тварин		Вміст МДА, ммоль/кг	Активність каталази, мкат/кг	Індекс АПІ
інтактні	самці	19,51 ± 1,44	4,26 ± 0,47	2,18 ± 0,19
	самки	20,77 ± 2,92	3,83 ± 0,48	1,84 ± 0,14
Гіпотиреоз (перхлорат калію)	самці	37,05 ± 3,98 $p < 0,001$	2,77 ± 0,28 $p < 0,01$	0,75 ± 0,08 $p < 0,001$
	самки	44,57 ± 3,24 $p < 0,001$	3,19 ± 0,66 $p < 0,05$	0,72 ± 0,06 $p < 0,001$
гіпотиреоз + профілактика	самці	15,06 ± 1,17 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	3,08 ± 0,62 $p < 0,01$ $p_1 > 0,1$	2,05 ± 0,27 $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$
	самки	21,91 ± 2,16 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$	2,92 ± 0,67 $p > 0,2$ $p_1 > 0,2$	1,33 ± 0,15 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$

Примітка: p – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з інтактною групою, p_1 – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з групою «гіпотиреоз».

Введення мінерально-вітамінного комплексу щурам із гіпотиреозом не мало істотного впливу на активність каталази у слизовій оболонці тонкої кишки як самців, так і самок. При цьому очевидно, що комплекси компонентів могли стимулювати інші ланки антиоксидантної системи, як ферментативні, так і неферментативні (за рахунок аскорбінової кислоти, кверцетину, селену),

внаслідок чого було зареєстровано нормалізацію вмісту МДА у слизовій оболонці тонкої кишки щурів з гіпотиреозом, що отримувала профілактику ($p > 0,1-0,05$; табл. 3.27).

Підтвердженням цього є результати розрахунку антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ). Його значення знижуються в слизовій оболонці тонкої кишки щурів з гіпотиреозом у 2,9 рази у самців ($p < 0,001$) та у 2,5 рази у самок ($p < 0,001$). Введення профілактичного комплексу дозволило підвищити цей показник майже до рівня контролю. У порівнянні з щурами, яким вводили комплекс мінералів та вітамінів, показник був у 2,7 разів вище у самців ($p_1 < 0,01$) і в 1,8 разів у самок ($p_1 < 0,01$, табл. 3.27).

Проведені дослідження встановили розвиток запалення, посилення мікробної контамінації та перекисного окиснення ліпідів на тлі суттєвого зниження антимікробного та антиоксидантного захисту у слизовій оболонці тонкої кишки щурів, що індуковано тривалим введенням перхлорату калію, якій блокує захват йоду щитоподібною залозою та синтез тиреоїдних гормонів. Більшість порушень більш значно виражена у самців. Профілактичний комплекс, що складався з мінералів, вітамінів та кверцетину сприяв посиленню антиоксидантного захисту та пригніченню запальних процесів тонкій кишці щурів із модельованим гіпотиреозом.

Провели біохімічні дослідження слизової оболонки товстої кишки щурів із гіпотиреозом та за використання комплексу вітамінів, мінералів, та кверцетину. У табл. 3.28 наведені дані визначення маркерів запалення в слизовій оболонці товстої кишки. Активність кислої фосфатази в слизовій оболонці товстої кишки самок щурів, яким вводили перхлорат калію, була вище на 76,6 %, ніж у здорових тварин ($p < 0,005$), а у самців – на 78,7% ($p < 0,001$). В слизовій оболонці товстої кишки тварин з додаванням профілактичного комплексу активність цього ферменту майже не відрізнялась від контрольних значень. В порівнянні з групою із гіпотиреозом показник в групі, в якій застосовували профілактичний комплекс, був на 36,5 % нижче у

самок ($p_1 < 0,01$) та на 44,2 % у самців ($p_1 < 0,002$), що вказує на протизапальні властивості профілактичних препаратів (табл. 3.28).

Таблиця 3.28

Біохімічні показники запалення слизової оболонки товстої кишки щурів із гіпотиреозом та за використання вітамінно-мінерального комплексу

Групи тварин		Активність кислій фосфатази, мккат/кг	Активність еластази, мккат/кг	Вміст МДА, ммоль/кг
інтактні	самці	12,73 ± 0,74	120,80 ± 22,98	3,46 ± 0,31
	самки	12,48 ± 2,50	140,44 ± 14,47	2,35 ± 0,32
гіпотиреоз	самці	22,75 ± 4,69 $p < 0,001$	269,20 ± 37,14 $p < 0,001$	8,56 ± 1,02 $p < 0,002$
	самки	22,04 ± 4,6 $p < 0,005$	199,78 ± 24,18 $p < 0,004$	5,22 ± 0,67 $p < 0,007$
гіпотиреоз + профілактика	самці	12,70 ± 2,26 $p < 0,49$ $p_1 < 0,002$	121,55 ± 27,69 $p < 0,30$ $p_1 < 0,001$	4,36 ± 0,49 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$
	самки	13,99 ± 2,05 $p < 0,15$ $p_1 < 0,01$	150,0 ± 13,28 $p < 0,2$ $p_1 < 0,005$	2,85 ± 0,41 $p < 0,12$ $p_1 < 0,003$

Примітка: p – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з інтактною групою, p_1 – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з групою «гіпотиреоз».

Активність еластази у слизовій оболонці товстої кишки самок щурів з гіпотиреозом була вище на 42,2 %, а в самців – на 122,8 % ($p < 0,001$).

В групі, якій вводили профілактичний комплекс, активність еластази в слизовій оболонці товстої кишки у самок щурів була на 24,9 % нижче, ніж у групі щурів з гіпотиреозом. У самців активність ферменту в слизовій оболонці товстої кишки була на 54,8 % нижче, ніж в групі з гіпотиреозом та знаходилася на рівні значень контрольної групи (табл. 3.28).

Визначали вміст МДА в слизовій оболонці товстої кишки щурів. Гіпотиреоз спричинив збільшення цього показника в самців на 147,4 %, а у самок – на 122,1 %. Введення профілактичного комплексу сприяло

зменшенню вмісту МДА на 51,0 % у самців та на 54,6 % у самок, що підтверджує здатність комплексу підвищувати опірність слизових оболонок травного тракту оксидативному стресу.

В табл. 3.29 наведено результати біохімічних показників антимікробного, антиоксидантного захисту, маркера мікробного обсіменіння та ступеню дисбіозу у слизовій оболонці товстої кишки щурів.

Таблиця 3.29

Біохімічні показники слизової оболонки товстої кишки щурів із гіпотиреозом та за використання вітамінно-мінерального комплексу

Групи тварин		Активність лізоциму од/кг	Активність каталази мкат/кг	Активність уреазы мккат/кг	Ступінь дисбіозу
інтактні	самці	0,023 ± 0,002	4,06 ± 0,35	1,25 ± 0,15	1,02 ± 0,11
	самки	0,021 ± 0,003	3,95 ± 0,28	1,57 ± 0,19	1,01 ± 0,10
Гіпотиреоз (перхлорат калію)	самці	0,009 ± 0,001 p < 0,001	2,98 ± 0,39 p < 0,001	3,90 ± 0,33 p < 0,001	8,01 ± 0,79 p < 0,001
	самки	0,01 ± 0,002 p < 0,005	3,29 ± 0,48 p < 0,02	3,56 ± 0,41 p < 0,002	4,72 ± 0,5 p < 0,001
гіпотиреоз + профілактика	самці	0,028 ± 0,004 p > 0,10 p ₁ < 0,003	4,75 ± 0,40 p > 0,9 p ₁ < 0,001	1,45 ± 0,16 p > 0,3 p ₁ < 0,001	1,06 ± 0,11 p > 0,10 p ₁ < 0,001
	самки	0,022 ± 0,003 p > 0,4 p ₁ < 0,003	4,55 ± 0,59 p < 0,03 p ₁ < 0,006	1,34 ± 0,15 p > 0,05 p ₁ < 0,002	1,02 ± 0,12 p > 0,10 p ₁ < 0,001

Примітка: p – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з інтактною групою, p₁ – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з групою «гіпотиреоз».

За тиреоїдної дисфункції відмічали зниження активності лізоциму у слизовій оболонці товстої кишки у самок на 52,4 % (p < 0,005) а в самців на 60,9 % (p < 0,001). Цей показник у слизовій оболонці товстої кишки в групі із профілактичним комплексом залишався на рівні інтактного контролю, як у самок, так і у самців (p > 0,1-0,4). В групі із профілактичним комплексом активність лізоциму в слизовій оболонці тонкої кишки була на 120,0 % вище у

самок і на 211,1 % - у самців ніж в групі щурів з гіпотиреозом. Отримані результати свідчать про стимуляцію неспецифічного антимікробного захисту слизової товстої кишки щурів комплексом вітамінів та мікроелементів в умовах тиреоїдної недостатності.

Активність каталази в слизовій оболонці товстої кишки щурів з гіпотиреозом була на 16,7 % нижче у самок і на 26,6 % у самців в порівнянні з контролем. За використання профілактичного комплексу активність ферменту в товстій кишці щурів навіть перевищувала показники контрольної групи: на 15,2 % у самок ($p < 0,03$) та на 17,0 % у самців ($p < 0,009$). В порівнянні з щурами, яким моделювали гіпотиреоз, активність каталази в товстій кишці щурів в групі, якій вводили профілактичний комплекс вітамінів та мінералів, була на 59,4 % вище у самців і на 38,3 % у самок.

Підвищення активності уреазы у слизовій оболонці товстої кишки самок щурів з гіпотиреозом у 2,26 рази і у 3,12 рази у самців говорить про посилення росту умовно-патогенної мікробіоти на тлі дефіциту тиреоїдних гормонів. Показник активності ферменту у слизовій оболонці товстої кишки тварин, які отримували на тлі гіпотиреозу профілактичний комплекс, був знижений на 62,4 % ($p_1 < 0,002$) у самок і на 62,8 % ($p_1 < 0,001$) у самців і відповідав значенням у інтактних тварин (табл. 3.29). Ступінь дисбіозу в товстій кишці щурів підвищилася при розвитку гіпотиреозу: у самців у 8,01 разів, а у самок – у 4,72 рази. Профілактичний комплекс сприяв нормалізації ступеня дисбіозу у слизової оболонці товстої кишки щурів.

Досліджували деякі біохімічні показники сироватки крові у щурів з гіпотиреозом та після використання профілактичного комплексу (табл. 3.30).

Активність еластази в сироватці крові самок щурів з гіпотиреозом була вище на 33,7 %, а у самців – на 114,2 % в порівнянні з контролем. В групі з профілактичним комплексом показник знизився на 60,2 % у самок та на 64,8 % у самців, ніж в групі з гіпотиреозом. Дані свідчать про суттєве зменшення запальних процесів у групі тварин, в якій використовували комплекс з мінералів, вітамінів та кверцетину.

Таблиця 3.30

Показники запалення у сироватці крові щурів при гіпотиреозі та за використання вітамінно-мінерального комплексу

Групи тварин		Активність еластази, мккат/л	Активність кислій фосфатази, мккат/л
інтактні	самці	139,1 ± 20,1	1,67 ± 0,40
	самки	194,2 ± 8,5	1,57 ± 0,17
Гіпотиреоз (перхлорат калію)	самці	297,9 ± 41,2 p < 0,001	1,68 ± 0,64 p > 0,5
	самки	259,6 ± 4,7 p < 0,001	1,49 ± 0,60 p > 0,4
гіпотиреоз + профілактика	самці	193,2 ± 25,9 p < 0,005 p ₁ < 0,005	1,71 ± 0,52 p > 0,5 p ₁ > 0,5
	самки	156,4 ± 30,1 p < 0,014 p ₁ < 0,003	1,18 ± 0,32 p > 0,05 p ₁ > 0,1

Примітка: p – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з інтактною групою, p₁ – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з групою «гіпотиреоз».

При дослідженні активності кислій фосфатази в сироватці крові щурів із гіпотиреозом та після проведення профілактики суттєвих змін не встановлено.

Досліджували активність АЛАТ в сироватці крові щурів із гіпотиреозом (табл. 3.31). Гіпотиреоз знизив цей показник у самців на 32,1 % (p < 0,03), у самок на 22,0 % (p < 0,01), що може свідчити про зниження функціональної активності гепатоцитів.

Після використання профілактичного комплексу активність АЛАТ в сироватці крові щурів підвищилась на 25,0 % у самців (p₁ < 0,008) і на 7,7 % - у самок (p₁ < 0,26).

Зниження активності каталази в сироватці крові щурів з гіпотиреозом у самців на 50,0 % а у самок на 30,8 % свідчить про наявність окисного стресу. Застосування профілактичного комплексу в третій групі забезпечило

підвищення каталази в порівнянні з показниками щурів із гіпотиреозом у самців на 19,0 %, а у самок на 18,5 %, що говорить про комплекс препаратів, який використовували для профілактики гіпотиреозу як такий, що здатний посилювати антиоксидантний захист організму, що, безумовно, є актуальним в умовах профілактики та лікування гіпотиреозу.

Таблиця 3.31

Біохімічні показники сироватки крові щурів із гіпотиреозом та за використання вітамінно-мінерального комплексу

Групи тварин		Активність АЛАТ, мккат/л	Активність каталази, мкат/л	Активність лужної фосфатази, мккат/л
інтактні	самці	0,53 ± 0,14	0,42 ± 0,05	2,59 ± 0,62
	самки	0,50 ± 0,047	0,39 ± 0,06	2,47 ± 0,62
гіпотиреоз	самці	0,36 ± 0,06 p < 0,03	0,21 ± 0,02 p < 0,001	5,82 ± 0,36 p < 0,001
	самки	0,39 ± 0,04 p < 0,01	0,27 ± 0,03 p < 0,003	3,85 ± 0,47 p < 0,06
гіпотиреоз + профілактика	самці	0,45 ± 0,03 p > 0,14 p ₁ < 0,008	0,25 ± 0,02 p < 0,001 p ₁ > 0,05	3,17 ± 0,58 p > 0,05 p ₁ < 0,004
	самки	0,42 ± 0,05 p < 0,03 p ₁ < 0,26	0,32 ± 0,03 p < 0,05 p ₁ > 0,05	2,45 ± 0,79 p > 0,4 p ₁ < 0,01

Примітка: p – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з інтактною групою, p₁ – вірогідність відмінностей показників в порівнянні з групою «гіпотиреоз».

Дослідження активності лужної фосфатази в сироватці крові щурів показало підвищення її активності у самців на 124,7 % (p < 0,001), а у самок на 55,9 % (p < 0,06), що свідчить про явища холестазу. В групі, де використовували профілактичний комплекс активність ферменту була вище у самців на 22,4 % вище, а у самок не достовірно, але знизилась на 0,8 % (p > 0,4). В порівнянні з щурами, яким моделювали гіпотиреоз, активність

ферменту в групі із профілактичним комплексом була нижче на 45,5 % у самців ($p_1 < 0,004$) і на 36,3 % у самок ($p_1 < 0,01$).

Таким чином, моделювання гіпотиреозу перхлоратом калію призвело до значного підвищення активності еластази в сироватці крові у щурів обох статей, що свідчить про наявність запальних процесів. Використання мінерально-вітамінного комплексу забезпечило зниження активності еластази у сироватці крові самок та самців. За тривалого моделювання гіпотиреозу спостерігали зниження активності АЛАТ та каталази в сироватці крові щурів. За введення мінерально-вітамінного комплексу вдалося суттєво підвищити ці показники, що характеризує препарат як запобіжник оксидативного стресу та гепатопротектор. Активність лужної фосфатази у щурів із гіпотиреозом суттєво знижувалася, особливо це помітно у самців. За використання профілактичного комплексу вдалося значно знизити цей показник, найкраще на профілактику реагували самці.

Мінерально-вітамінний комплекс загалом чинив позитивний ефект щодо нормалізації досліджуваних показників в ротовій порожнині, слизових оболонках шлунка, тонкої та товстої кишки, а також у кістковій тканині тварин з модельованим гіпотиреозом. Дослідження показало, що запропонований комплекс вітамінів та мінералів в умовах гіпотиреозу надав виражену антиоксидантну, протизапальну та антидисбіотичну ефективність в тканинах ясен та слизових оболонках шлунково-кишкового тракту та сироватці крові, подолати його дефіцит у крові та припинити деструктивні та оксидативні процеси у кістковій тканині тварин з гіпотиреозом. Тому загалом, профілактика комплексом вітамінів та мінералів була ефективною та призводила до нормалізації функціонального стану та кісткової системи.

Результати досліджень наведених у даному розділі викладені в публікаціях автора:

1. Макаренко О. А. Задерей О. В. Характеристика біохімічних та морфометричних показників кісткової системи при експериментальному гіпотиреозі. *Colloquium journal*. 2020. № 35(87). С. 38-41 (ISSN 2520-6990).

2. Задерей О. В., Макаренко О. А. Біохімічні показники сироватки крові та печінки щурів при експериментальному гіпотиреозі. *Вісник морської медицини*. 2020. №4(89). С.98-102. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4430778>

3. Makarenko, O. A., Zaderei, O. V., & Maikova, H. V. Efficacy of using a complex of minerals and vitamins for prevention of complications in bone tissue and the digestive tract in rats with hypothyroidism. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2021. № 12(3). С. 438-444. <https://doi.org/10.15421/022160>

4. Задерей О. В., Макаренко О. А. Дослідження ефективності профілактики порушень у слизовій оболонці тонкої кишки щурів за експериментального гіпотиреозу. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2022. № 2 (68). С. 114-120.

5. Макаренко О. А., Задерей О. В., Зубачик М. В. Експериментальне обґрунтування профілактики порушень метаболізму кісткової тканини щелеп щурів при гіпотиреозі. *Проблеми ендокринної патології*. 2022. № 3(79). С. 65-71. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.3.09>

6. Задерей О. В., Ходаков І. В. Зміни щільності і складу кісткової тканини та атрофії альвеолярної кістки у щурів при гіпотиреозі та корекції комплексом мінералів та вітамінів. *Вісник Одеського національного університету. Біологія*. 2023. Том 28. № 1 (52). С. 108-117 [https://doi.org/10.18524/2077-1746.2023.1\(52\).284690](https://doi.org/10.18524/2077-1746.2023.1(52).284690)

7. Макаренко. О. А. Спосіб профілактики порушень кісткового метаболізму при гіпотиреозі: Свідectво про реєстрацію авторського права на твір № 111997 від 21.02.2022 р.; заявл. 18.01.2022 р. № с202200364. / О. А. Макаренко, О. В. Задерей, І. В. Ходаков, Л. М. Хромагіна.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Гіпотиреоз є одним з найпоширеніших ендокринних захворювань та має дуже серйозне медико-соціальне значення, тому, що спостерігається чітка тенденція до подальшого збільшення числа хворих, особливо у старших вікових групах [38]. В Україні зареєстровано 90 884 тис. хворих на гіпотиреоз, частота зустрічаності 6 % серед жінок і 2,5 % у чоловіків. Частота вродженої форми гіпотиреозу у дітей становить 1 : 3000-4000.

Гіпотиреоз може бути клінічно вираженим або безсимптомним. Клінічно виражений гіпотиреоз характеризується широким спектром порушень. Їх наявність і вираженість залежить від тяжкості перебігу гіпотиреозу. Хворі скаржаться на слабкість, стомлюваність, послаблення пам'яті, сонливість, апатію, мерзлякуватість, погану переносимість холоду, сухість шкіри, болі в суглобах і м'язах, запори, осиплість голосу, набряки, задишку, депресію. У окремих хворих відзначається порушення функцій м'язів: повільне скорочення і повільна релаксація – синдром Гофмана [26].

Оскільки гормони щитоподібної залози контролюють формування та резорбцію кісткової тканини, відхилення у її функціонуванні призводять до порушення обміну кальцію та фосфору, мінералізації кісткової тканини, і, як наслідок, формування кісткової системи в цілому [185]. У пацієнтів з гіпотиреозом сповільнюється кісткове ремоделювання, у 2-3 рази знижена швидкість обох складових ремоделюючого циклу – кісткової резорбції й кісткового формування. Але до сих пір залишається суперечливим, які саме процеси порушуються при тиреоїдній недостатності – формування або руйнування кісткової тканини.

На нашу думку, у розвитку остеодистрофії або остеопорозу при гіпотиреозі суттєве значення може мати не тільки прямий вплив гормонів щитоподібної залози на процеси ремоделювання кісткової тканини, а також порушення з боку травного тракту. Аналіз наукових джерел дозволяє

стверджувати, що у більшості хворих на гіпотиреоз спостерігається дефіцит вітамінів, макро- та мікроелементів [180], що, за нашим припущенням, може бути наслідком погіршення всмоктування есенціальних нутрієнтів у результаті розвитку патологічних процесів у шлунково-кишковому тракті при тиреоїдній недостатності.

Розуміння патогенезу розвитку остеодистрофії при дефіциті гормонів щитоподібної залози дозволить розробити патогенетично обґрунтовану схему профілактики порушень метаболізму кісткової тканини, ускладнень з боку травного тракту та покращити загальний стан пацієнтів із гіпотиреозом, а також осіб із факторами ризику цього захворювання.

Необхідно підкреслити, що для функціональної корекції щитоподібної залози зазвичай призначають замісну гормональну терапію (L-тироксин). Але, по-перше, відомі численні випадки передозування L-тироксином, що може спричинити зниження впливу при замісній гормонотерапії гіпотиреозу [20]. По-друге, початкові стадії чи незначну тиреоїдну недостатність можна коригувати комплексом вітамінів та мінералів, які є дефіцитними при гіпотиреозі.

Тому, дослідження патогенезу розвитку остеодистрофії і порушень у шлунково-кишковому тракті в умовах тиреоїдної недостатності, а також розробка профілактичних заходів для запобігання розвитку патології кісткової та травної систем, є дуже актуальним.

Експериментальна робота присвячена дослідженню механізмів розвитку порушень у кістковій тканині та травному тракті лабораторних щурів при дефіциті тиреоїдних гормонів, а також обґрунтуванню профілактики встановлених змін за допомогою мінерально-вітамінного комплексу.

Для досягнення мети і реалізації завдань дослідження було проведено три експерименти на лабораторних щурах. Під час досліджень тварини знаходилися на постійному харчовому та питному режимі віварію ОНУ імені І. І. Мечникова згідно правил утримання експериментальних тварин встановлених Директивою Європейського парламенту та Ради (2010/63/EU) та

наказом Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. № 249.

На першому етапі на моделі гіпотиреозу, яку індукували щоденним пероральним введенням мерказолілу у дозі 50 мг/кг впродовж 51 доби, проведено визначення морфометричних та біохімічних показників деяких кісток, а також дослідження маркерів запалення, показників антиоксидантно-прооксидантної системи, контамінації умовно-патогенними бактеріями, антимікробного фактора у порожнині рота, печінці, сироватці крові та слизовій оболонці тонкої кишки. Визначали також ступінь всмоктування кальцію у тонкій кишці тварин.

Введення високих доз мерказоліла щурам дозволило сформувати у них стан гіпотиреозу, доказом чого було збільшення у 3,3 рази органного індексу щитоподібної залози: з $0,058 \pm 0,007$ (інтактні) до $0,193 \pm 0,024$ (щури, які отримували мерказоліл).

Експериментальний гіпотиреоз сприяв тенденції до збільшення мінералізації стегнових кісток та поперекових хребців щурів, що може свідчить про патологічне або компенсаторне посилення мінералізації кісткової тканини в умовах дефіциту тиреоїдних гормонів. Встановлені зміни у стегнових кістках та поперекових хребцях при недостатності тиреоїдних гормонів пов'язані, з одного боку, з уповільненням кісткового ремоделювання, а з другого – безперервним процесом мінералізації, за якого в проміжках між молекулами тропоколагену утворюються ядра мінералізації та відкладається гідроксиапатит, відбувається витіснення з цих проміжків води та протеогліканів [68].

Одночасно з цим показано збільшення атрофії альвеолярного відростку щелеп на 32,9 %, а значить і посилення її резорбції, що підтвердив біохімічний аналіз, який показав підвищення у кістковій тканині альвеолярних відростків щелеп маркерів остеорезорбції – активності еластази на 21,1 % та кислій фосфатази на 29,4 %.

Встановлені різноспрямовані зміни в різних кістках щурів (посилення мінералізації хребців та стегових кісток та активація резорбції у щелепах), насамперед, свідчать про розвиток патологічних змін у кістковій тканині при гіпотиреозі, а з іншого боку – їх можна пояснити різною функцією та будовою досліджуваних кісток, рівнем метаболізму та фізичного навантаження на них.

З боку травного тракту експериментальний гіпотиреоз сприяв зменшенню всмоктування кальцію у тонкій кишці тварин на 29,7 % та зниженню цього елементу у сироватці крові на 33,7 %. На нашу думку, це стало наслідком патологічних змін у слизовій оболонці тонкої кишки: розвитком запалення (підвищення активності еластази на 15,6 %), посиленою контамінацією умовно-патогенними бактеріями (зростання активності уреазы на 82,6 % та ступеню дисбіозу у 2,95 рази) на тлі зниження антимікробного захисту (зменшення активності лізоциму на 38,0 %).

Експериментальний гіпотиреоз викликав також підвищення маркерів запалення у тканинах ясен щурів: активності еластази – на 41,5 % та кислої фосфатази – на 44,9 %, вмісту МДА на 69,8%, мікробної контамінації за збільшенням активності уреазы на 65,1 % одночасно з зниженням активності лізоциму на 51,3 %. У сироватці крові щурів зі гіпотиреозом встановлено підвищення активності еластази на 58,7 %, кислої фосфатази – на 31,1 %, лужної фосфатази – на 125,8 %. Підвищення активності цих ферментів є наслідком порушень або функції гепатоцитів або метаболізму кісткової тканини в результаті дії високих доз тиреостатика. В якості підтвердження функціонального порушення печінки при гіпотиреозі є зниження активності сироваткової аланінамінотрансферази (АлАТ) на 37,7 %. Поряд з цим встановлено виснаження антиоксидантного захисту організму, про що свідчить зниження активності каталази на 61,3 % у сироватці крові щурів на тлі дефіциту гормонів щитоподібної залози.

Моделювання гіпотиреозу призвело до порушень наступних показників у печінці: збільшення активності еластази на 30,5 % та уреазы у 2,5 рази на тлі зменшення активності лізоциму у 1,9 рази.

За результатами першого експерименту зроблено припущення, що гальмування всмоктування кальцію та його дефіцит у крові тварин з гіпотиреозом викликало активацію паратгормону, що запускає резорбцію кісткової тканини з метою забезпечення належного рівня кальцію в крові для нормального функціонування фізіологічних процесів. Тому тривала неповноцінна абсорбція кальцію у слизовій оболонці тонкої кишки при гіпотиреозі відбилася на стані кісткової тканини із зсувом процесів ремоделювання у бік резорбції, що і було доведено на альвеолярній кістці щелеп щурів з гіпотиреозом. У свою чергу причиною порушення всмоктування кальцію в слизовій оболонці тонкої кишки щурів при гіпотиреозі, на наш погляд, є розвиток запалення, дисбіозу, активації перекисного окиснення ліпідів на тлі зниження антиоксидантного та антимікробного захисту не тільки в тонкій кишці, а й у ротовій порожнині, печінці і на рівні цілого організму.

Отримані нами результати можна підтвердити дослідженнями авторів, зокрема в роботі В.С Іванова та співав. [11] відмічається, що при моделюванні йодної недостатності в кістковій тканині пародонту порушувався стан мінерального обміну, відмічалася активація остеокластів, проте, автори зазначають, що показники резорбції кісткової тканини пародонту щурів під дією мерказолілу не зазнали суттєвих змін. Ряд досліджень [48, 115] вказують на виникнення остеопорозу кісткової тканини на фоні гіпотиреозу. Частота остеопенії та остеопорозу достовірно збільшувалася в усіх групах хворих із порушеннями функціонального стану ЩЗ. Основним чинником, що призводить до зниження кісткової міцності у пацієнтів із АІТ, є надмірна або недостатня продукція гормонів щитоподібної залози, а також лікування супресивними дозами левотироксину.

В роботах С. В. Фейса та В. Раца [28, 38] підкреслюється залежність активації перекисного окиснення ліпідів на фоні гіпотиреозу. Дослідження інших вчених підтверджують [79], що при гіпотиреозі порушується діяльність травної системи: спостерігається зниження апетиту, атрофія слизової

оболонки шлунку, нудота, блювота, дискінезія товстої кишки, жовчовивідних шляхів, гепатомегалія у людей з гіпотиреозом. Зниження моторної функції шлунково-кишкового тракту – це найбільш поширена ознака дефіциту тиреоїдних гормонів.

Тиреоїдна недостатність може впливати безпосередньо на структуру і функцію печінки. Запальні процеси у ротовій порожнині хворих на гіпотиреоз відрізняються високою активністю запальних та деструктивних явищ з боку зубо-щелепного з'єднання. На нашу думку, джерелом патологічних змін в травному тракті тварин при гіпотиреозі є ослаблення неспецифічної резистентності, а саме факторів антимікробного захисту (активності лізоциму) і антиоксидантної системи (активності каталази) у слизових оболонках. Наслідком цього є розвиток оксидативного стресу та посилений зріст умовно-патогенних бактерій у шлунково-кишковому тракті, що запускає каскад запальних реакцій і розвиток дисбіозу, наявність яких у тонкій кишці неодмінно буде гальмувати всмоктування різних речовин, зокрема кальцію. Низький рівень кальцію в крові ініціює резорбцію кісткової тканини. Тому патогенетична схема порушень у травному тракті та кістковій тканині, які були наслідком дефіциту гормонів щитоподібної залози, виглядає наступним чином (рис. 4.1).

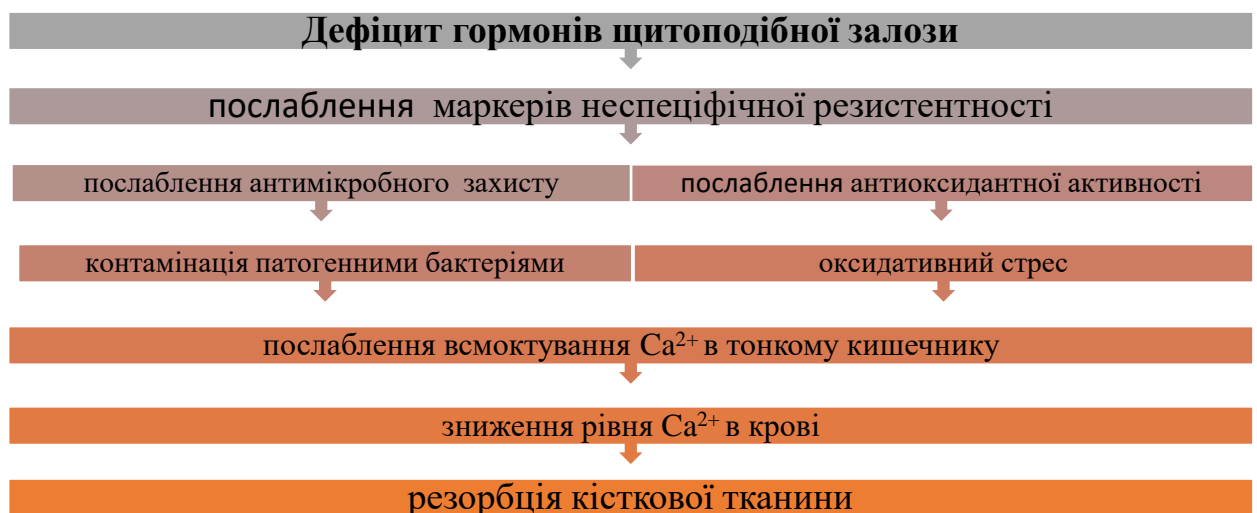


Рисунок 4.1. Схема патогенезу розвитку остеодистрофії на тлі тиреоїдної недостатності.

Висновки першого дослідження дають підставу для подальшого обґрунтування та розробки лікувально-профілактичних заходів з метою попередження порушень у кістковій та травній системах тварин в умовах дефіциту тиреоїдних гормонів.

Тому другий етап роботи присвячено експериментальному дослідженню ефективності профілактики порушень у кістковій та травній системах щурів з гіпотиреозом за допомогою комплексу вітамінів, макро- та мікроелементів. Завдяки теоретичному обґрунтуванню потреби у есенційних сполуках при гіпотиреозі для профілактичного комплексу нами обрано кальцій у вигляді цитрату з раковин устриць, магній, вітаміни Р (кверцетин), D, С, мікроелементи селен, мідь, марганець. Кількісні характеристики складових розробленого нами комплексу для профілактики порушень у кістковій тканині та травному тракті підтверджені Свідоцтвом про реєстрацію авторського права на твір № 111997 від 21.02.2022 р.

Ефективність застосування запропонованого комплексу вітамінів та мінералів досліджували на лабораторних щурах, яким відтворювали гіпотиреоз за допомогою мерказолілу у дозі 50 мг/кг впродовж 51 доби. Профілактичний комплекс вводили тваринам одночасно з формуванням гіпотиреозу щоденно у дозі 500 мг/кг. Ефективність комплексу оцінювали за біохімічними показниками маркерів резорбції та остеогенезу кісткової тканини альвеолярного відростку щелеп, показникам запалення, антиоксидантно-прооксидантного стану, контамінації умовно-патогенними бактеріями, антимікробного фактора у порожнині рота, слизових оболонках шлунка, тонкої та товстої кишки печінці та сироватці крові.

Формування гіпотиреозу було підтверджено збільшенням органного індексу щитоподібної залози на 112,3 %. А у щурів, які отримували комплекс вітамінів і мінералів на фоні мерказолілу, органний індекс щитоподібної залози відповідав значенням у інтактних тварин.

Підтверджені результати першого експерименту стосовно механізму розвитку порушень у кістковій тканині щурів при гіпотиреозі: зниження рівня

кальцію на 9,5 % та активація процесів деструкції, як мінерального (зріст активності кислої фосфатази на 46,4 %), так і органічного компоненту (збільшення активності еластази на 68,3 %) альвеолярного відростку щелеп тварин. Крім того, в кістковій тканині щелеп щурів з гіпотиреозом зареєстровано інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів (зріст вмісту МДА на 31,5 %) на тлі активації антиоксидантного захисту (підвищення активності глутатіонредуктази на 46,5 % та каталази на 14,6 %).

Гіпотиреоз у щурів призвів до розвитку запалення, інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів, посиленої контамінації умовно-патогенними бактеріями у слизових оболонках травного тракту (порожнини рота, шлунку, тонкої та товстої кишки), печінці та сироватці крові тварин. Це висновок зробили завдяки зростанню маркерів запалення у слизових оболонках шлунково-кишкового тракту: активності еластази на 24,3-49,5 % та кислої фосфатази на 16,9-33,9 %, вмісту МДА на 21,9-48,2 %, активності уреазы на 22,6-62,5 %. Активація запалення, ПОЛ та посилення мікробного обсіменіння відбувалося на фоні зниження антиоксидантного (активності каталази на 5,2-31,8 %) та антимікробного (активності лізоциму у 2,1-3,6 рази) захисту тканин травного тракту щурів з гіпотиреозом.

Профілактичне введення запропонованого вітамінно-мінерального комплексу виявило позитивну дію щодо нормалізації досліджуваних показників в ротовій порожнині, слизових оболонках шлунка, різних відділах кишечника, печінці, сироватці крові, а також в кістковій тканині тварин з гіпотиреозом. Усі досліджені показники у щурів з гіпотиреозом, які отримували профілактичний комплекс, відповідали значенням у здорових тварин. Винятком стала активність лізоциму у слизовій оболонці шлунку, рівень якої був нижчим за нормальні значення ($p < 0,05$) та активність уреазы в печінці, яка також перевищувала рівень показника у здорових щурів ($p < 0,01$). У слизовій оболонці тонкої кишки введення комплексу виявило виражену антиоксидантну дію: вміст МДА був нижчим, ніж відповідний у інтактних щурів ($p < 0,05$), а активність каталази – навпаки вище ($p < 0,05$).

Таким чином, за результатами досліджень запропонований комплекс вітамінів та мінералів в умовах гіпотиреозу надав виражену антиоксидантну, протизапальну та антидисбіотичну ефективність в тканинах ясен, слизових оболонках шлунково-кишкового тракту, печінці та сироватці крові, компенсував дефіцит кальцію у крові, гальмував деструктивні та оксидативні процеси у кістковій тканині тварин з гіпотиреозом. Загалом, профілактика комплексом була ефективною у травному тракті та призвела до нормалізації стану кісткової тканини щурів з дефіцитом тиреоїдних гормонів.

Підтвердженням доцільності обраних нами компонентів препарату є дослідження авторів [90], які зазначають, що пацієнтам, які страждають на аутоімунний тиреоїдит і гіпотиреоз, слід призначати, зокрема, добавки вітаміну D для корекції наслідків гіпотиреозу [45].

Наявні клінічні дослідження показують знижений рівень селену, знижений вміст кальцію, магнію, цинку та міді в сироватці крові хворих порівняно з відповідними показниками в контрольній групі.

На першому та другому етапі дослідження не було встановлено суттєвих змін морфометричних показників якості хребців та стегнових кісток. Це пов'язано на нашу думку з коротким терміном відтворення гіпотиреозу у щурів. Процес ремоделювання кісткової тканини у щурів становить у середньому 40 днів (в різних кістках та різному віці), унаслідок цього зміни у структурі кісткової тканини можна зареєструвати через три цикли ремоделювання, тобто через 4 місяці.

Тому метою заключного третього етапу роботи стало дослідження ефективності профілактики порушень у кістковій тканині та травному тракті щурів при тривалому моделюванні гіпотиреозу за допомогою запропонованого комплексу цитрату кальцію, вітамінів та мінералів. Для цього обрали модель гіпотиреозу шляхом щоденного введення перхлорату калію протягом 4 місяців. Дослідження були проведені на самках і самцях для встановлення гендерної різниці як порушень при гіпотиреозі, так і ефективності проведення профілактики у тварин різних статей.

Профілактичний комплекс вводили щурам з гіпотиреозом щоденно у дозі 500 мг/кг. Ефективність визначали по морфометричним показникам хребців, стегнових кісток та альвеолярного відростку щелеп, а також біохімічним маркерам резорбції та остеогенезу альвеолярного відростку щелеп, показникам запалення, антиоксидантно-прооксидантної системи, контамінації умовно-патогенними бактеріями, антимікробного фактора у слизових оболонках порожнині рота, шлунка, тонкої та товстої кишки та сироватці крові.

Нами показано, що тривале моделювання гіпотиреозу сприяло підвищенню органного індексу щитоподібної залози у щурів на 32,2 % у самців ($0,115 \pm 0,01$ і $0,152 \pm 0,015$ відповідно) та у самок на 41,8 % ($0,134 \pm 0,01$ і $0,190 \pm 0,2$), що свідчить про формування гіпотиреозу у цих тварин. У щурів 3-ої групи, яка отримувала комплекс вітамінів та мінералів, органний індекс щитоподібної залози відповідав рівню у інтактних тварин.

Моделювання гіпотиреозу шляхом тривалого введення перхлорату калію викликало розвиток дистрофічних процесів у поперекових хребцях та стегнових кістках щурів. Спостерігали зниження щільності стегнової кістки, яке відбувалося завдяки зменшенню вмісту мінерального компоненту кісткової тканини.

Тривале введення щурам перхлорату калію також призвело до підвищення атрофії альвеолярного відростку щелеп. Щільність стегнових кісток у самок з гіпотиреозом зменшилася на 1,8 %, а у самців на 2,2 %. Атрофія альвеолярного відростку щелеп самок підвищилась на 15,8 %, а у самців – на 22,2 %. Таким чином, патологічні зміни у кістковій тканині щелеп тварин, а саме активація резорбційних процесів, при гіпотиреозі більш значно виражені у самців.

Біохімічний аналіз щелеп тварин встановив: підвищення маркерів резорбції (активності еластази у 2,3 рази у самок та у 2,8 рази у самців та кислій фосфатази на 29,9 % у самок та 58,5 % у самців) на тлі зниження маркеру остеогенезу (активності лужної фосфатази на 24,8 % у самок та на 57,5 % у

самців), наявність оксидативного стресу (активність супероксиддисмутази і глутатіонредуктази на 58,4 % у самок та на 74,4 % у самців підвищувалися, а каталази, навпаки, знижувалася приблизно однаково у обох статей). Внаслідок цього в кістковій тканині щелеп при гіпотиреозі нагромаджувалася значна кількість токсичного МДА у середньому на 23,5 % у самців та самок.

Біохімічні порушення у кістковій тканині щелеп тварин при гіпотиреозі також більш значно виражені у самців, що вказано на рисунку 4.2.

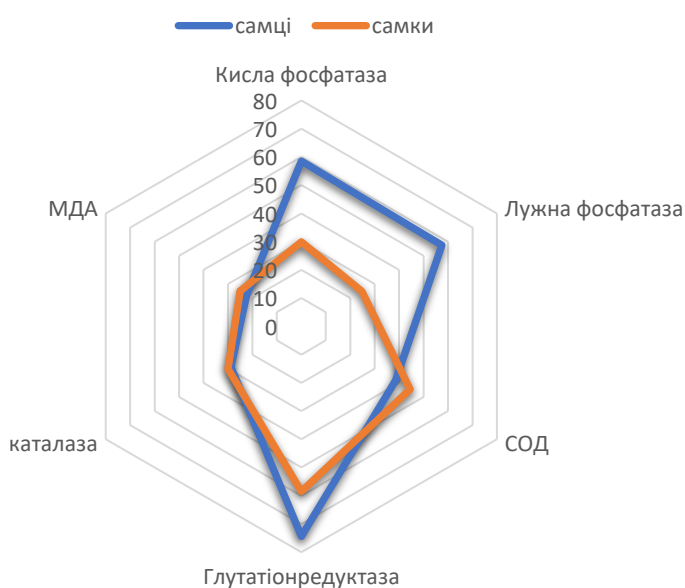


Рисунок 4.2. Відхилення біохімічних показників в тканині щелеп тварин від контролю при гіпотиреозі (%).

Використання профілактичного комплексу, що містить цитрат кальцію, вітаміни, мінерали та кверцетин, в умовах тиреоїдної недостатності ефективно попереджувало зменшення щільності стегнових кісток щурів, а також суттєво збільшило щільність поперекових хребців, гальмувало атрофію альвеолярного відростку завдяки нормалізації показників остеогенезу, резорбції та маркерів антиоксидантно-прооксидантного стану кісткової тканини.

Необхідно зазначити, що остеотропна дія профілактичного комплексу помітніше була виражена у кістках самців з гіпотиреозом.

За результатами дослідження встановлено, що модельований тривалим введенням перхлорату калію гіпотиреоз сформував розвиток запалення

(підвищення активності еластази, кислої фосфатази), посилення мікробного обміну (збільшення активності уреаз та ступеня дисбіозу) та перекисного окиснення ліпідів (зріст рівня МДА) на тлі суттєвого зниження антимікробного (зменшення активності лізоциму) та антиоксидантного (падіння активності каталази) захисту у слизових оболонках порожнини рота, шлунка, тонкої та товстої кишки.

Табл. 4.1-4.5 демонструють позначені зміни, які в переважній більшості випадків були встановлені в слизових оболонках травного тракту та сироватці крові самців.

Таблиця 4.1

Порівняльні зміни в слизовій оболонці ротової порожнини щурів із гіпотиреозом по відношенню до інтактних, %

Показники	самці	самки	Різниця між самками та самцями
МДА	+ 37,4	+ 23,5	13,9
Активність еластази	+ 23,4	+ 24,9	1,5
Активність каталази	-12,7	- 12,7	0
Активність уреаз	+ 64,6	+ 60,2	4,4
Активність лізоциму	- 2,07	- 1,5	0,57
Активність КФ	+ 49,1	+ 44,5	4,6
СД	+ 236,3	+ 134,3	102,0

Таблиця 4.2

Порівняльні зміни в шлунку щурів із гіпотиреозом по відношенню до інтактних, %

Показники	самці	самки	різниця
Вміст МДА	+ 76,0	+ 49,6	26,4
Активність каталази	- 70,2	- 42,7	27,5
Активність еластази	+ 76,2	+ 42,0	34,2
Активність уреаз	+ 257,1	+ 200,0	57,1
Активність КФ	+ 75,1	+ 37,8	37,3
Активність лізоциму	- 96,2	- 92,0	4,2
СД	+ 709,1	+ 525,0	184,1

Таблиця 4.3

Порівняльні зміни в тонкій кишці щурів із гіпотиреозом по відношенню до інтактних, %

Показники	самці	самки	різниця
Активність КФ	+ 39,1	+ 30,6	8,5
Активність еластази	+ 41,0	+ 37,8	3,2
Активність уреаз	+ 75,5	+ 64,1	11,4
Активність лізоциму	- 2,2	- 2,08	0,12
СД	+ 282,4	+ 232,0	49,6
Вміст МДА	+ 114,6	+ 89,9	24,7
Активність каталази	- 34,9	- 16,7	18,2
АПІ	- 2,9	- 2,6	0,3

Таблиця 4.4

Порівняльні зміни в товстій кишці щурів із гіпотиреозом по відношенню до інтактних, %

Показники	самці	самки	різниця
Активність КФ	+ 78,7	+ 76,6	2,1
Активність еластази	+ 122,8	+ 42,2	80,6
Активність лізоциму	- 60,9	- 52,4	8,5
Активність каталази	- 26,6	- 16,7	9,9
Активність уреаз	+ 212,0	+ 126,8	85,2
СД	+ 685,3	+ 367,3	318,0

Таблиця 4.5

Порівняльні зміни в сироватці щурів із гіпотиреозом по відношенню до інтактних, %

Показники	самці	самки	різниця
Активність еластази	+ 113,6	+ 33,7	79,9
Активність КФ	+ 4,1	+ 0,6	3,5
Активність АЛАТ	- 32	- 22	10,0
Активність каталази	- 50	- 30,1	19,9
Активність ЛФ	+ 124	+ 55,9	68,1

Профілактика гіпотиреозу, вітамінно-мінеральним комплексом, індукованого перхлоратом калію, була ефективною і чинила антиоксидантну, протизапальну та антидисбіотичну дію у слизових оболонках травного тракту та сироватці крові.

Результати проведених експериментальних досліджень на лабораторних щурах дозволили поглибити відому схему патогенезу розвитку остеодистрофії, що індуковано тиреоїдною недостатністю. Як указано на запропонованій нами схемі патогенезу розвитку остеодистрофії на тлі тиреоїдної недостатності (рис. 4.1), дефіцит гормонів щитоподібної залози призводить до ослаблення факторів неспецифічної резистентності, а саме антимікробного захисту за участю лізоциму та антиоксидантного захисту, зокрема каталази, у травному тракті. В результаті розвивається оксидативний стрес та посилюється ріст умовно-патогенних бактерій у шлунково-кишковому тракті, що у свою чергу запускає каскад запальних реакцій і розвиток дисбіозу, наявність яких в слизовій оболонці тонкої кишки неодмінно буде гальмувати всмоктування різних речовин, зокрема кальцію [3, 96].

Недостатній рівень кальцію в крові через активацію паратгормон запускає процеси резорбції кісткової тканини для подолання його дефіциту і підтримання на нормальному рівні фізіологічних процесів [92]. Тому ми вважаємо, що дефіцит тиреоїдних гормонів не тільки напряму порушує метаболізм кісткової тканини, а також опосередковано – через розвиток запалення та дисбіозу у слизових оболонках шлунково-кишкового тракту та порушення всмоктування есенціальних речовин.

Проведене дослідження вперше встановило, що розвиток остеодистрофії у щурів при нетривалому дефіциті гормонів щитоподібної залози (мерказоліл 51 день) виникає завдяки тільки активації процесів резорбції у кістковій тканині, а більш тривала тиреоїдна недостатність (перхлорат калію 4 місяці) викликає додатково гальмування процесів кісткоутворення.

Біохімічні дослідження вперше довели розвиток порушень у антиоксидантно-прооксидантній системі кісткової тканини тварин з гіпотиреозом, що робить додатковий внесок у структурно-функціональні зміни кісток при дефіциті тиреоїдних гормонів.

На підставі власних результатів досліджень та літературних даних про зниження антиоксидантного та антимікробного захисту організму та травного тракту щурів в умовах дефіциту гормонів щитоподібної залози було запропоновано склад вітамінно-мінерального комплексу, який містить цитрат кальцію, кверцетин, вітаміни, макро- та мікроелементи.

Експериментально на двох моделях гіпотиреозу доказана профілактична ефективність запропонованого профілактичного комплексу вітамінів та мінералів щодо нормалізації показників запалення, дисбіозу, антиоксидантно-прооксидантного стану у слизових оболонках травного тракту, а також з боку структури деяких кісток та маркерів остеорезорбції і кісткоутворення.

Використання запропонованого нами вітамінно-мінерального комплексу спрямовано на припинення першої ланки патогенезу остеодистрофії при гіпотиреозі – ослаблення неспецифічної резистентності. Завдяки збереженню антиоксидантного та антимікробного захисту на високому рівні у травній системі щурів з гіпотиреозом компонентами комплексу вдалося припинити розвиток запалення та дисбіозу у слизових оболонках і забезпечити необхідний рівень всмоктування есенціальних речовин, зокрема кальцію для нормального процесу ремоделювання кісткової тканини.

Профілактичне застосування вітамінно-мінерального комплексу було ефективним, та призводило до нормалізації структурно-функціонального стану хребців, стегнових кісток та щелеп щурів з експериментальним гіпотиреозом.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено експериментальне науково-практичне обґрунтування рішення актуального завдання сучасної медико-біологічної проблеми, яка пов'язана з виявленням нових ланок патогенезу остеодистрофії на тлі дефіциту гормонів щитоподібної залози та розробкою схеми профілактики порушень у кістковій та травній системах при гіпотиреозі із застосуванням вітамінно-мінерального комплексу.

1. Моделювання гіпотиреозу у самок щурів шляхом перорального щоденного введення мерказолілу протягом 51 дня призвело до змін у кістковій тканині: підвищення атрофії альвеолярного відростку щелеп на 32,9 %, маркерів остеорезорбції – активності еластази на 21,1 % та кислої фосфатази на 29,4 %, зниження рівня кальцію на 9,5 %, а також до підвищення вмісту МДА на 31,5 %, активності глутатіонредуктази на 46,5 % та каталази на 14,6 %.

2. Експериментальний мерказоліловий гіпотиреоз викликав суттєві порушення у травному тракті тварин: гальмування всмоктування кальцію у тонкій кишці тварин на 29,7 % та зниження його рівня у сироватці крові на 33,7 %, підвищення активності еластази на 15,6 %, активності уреазы на 82,6 % та ступеню дисбіозу у 2,95 раза на тлі зниження активності лізоциму на 38,0 %. У яснах щурів із гіпотиреозом встановлено збільшення активності еластази на 41,5 % та кислої фосфатази – на 44,9 %, вмісту малонового діальдегіду – на 69,8 % та активності уреазы на 65,1 % одночасно зі зменшенням активності лізоциму на 51,3 %. У сироватці крові щурів з гіпотиреозом встановлено підвищення активності еластази – на 58,7 %, кислої фосфатази – на 31,1 %, лужної фосфатази – на 125,8 %, зниження активності аланінамінотрансферази на 37,7 % та активності каталази на 61,3 %. У печінці тварин зареєстровано збільшення активності еластази на 30,5 % та уреазы у 2,5 раза на тлі зменшення активності лізоциму у 1,9 рази.

3. З метою профілактики порушень за гіпотиреозу зроблено теоретичне обґрунтування складу профілактичного комплексу цитрату кальцію з раковин устриць, вітамінів, макро- та мікроелементів для посилення неспецифічної резистентності (антиоксидантного та антимікробного захисту), як важливого компоненту порушення метаболізму при недостатності гормонів щитоподібної залози. Склад профілактичного комплексу наведено у Свідоцтві про реєстрацію авторського права на твір № 111997 від 21.02.2022 р.

4. Моделювання гіпотиреозу у щурів за допомогою перхлорату калію протягом 4 місяців викликало значні порушення у кістках, а саме: зменшення щільності стегнових кісток на 1,8-2,2 %, підвищення атрофії альвеолярного відростка на 15,8-22,2 %. У кістковій тканині щелеп щурів встановлено підвищення активності еластази у 2,3-2,8 рази, кислої фосфатази – на 29,7-58,5 %, зниження активності лужної фосфатази на 24,8-57,5 %, підвищення активності супероксиддисмутази на 38,5-44,5 %, зниження активності каталази на 28,8-30,0 %, збільшення активності глутатіонредуктази на 58,4-74,4 % та зростання рівня малонового діальдегіду на 22,4-25,0 %.

5. Дефіцит тиреоїдних гормонів, який викликаний перхлоратом калію, сприяв змінам у слизових оболонках травного тракту щурів. Так, встановлено підвищення активності еластази від 23,4 до 122,8 %, кислої фосфатази від 30,6 до 78,7 %, активності уреазы від 64,1 до 126,0 %, ступеня дисбіозу у 2,46-8,01 рази, зріст рівня малонового діальдегіду від 23,5 до 147,4 % на тлі зменшення активності лізоциму на 51,9-96,2 % та активності каталази на 16,7-70,2 %. У сироватці крові тварин введення перхлорату калію сприяло підвищенню активності еластази на 33,7-113,6 %, кислої фосфатази на 0,6-4,1 % та лужної фосфатази на 55,9-124,0 %, зменшення активності каталази на 30,1-50,0 %, аланінамінотрансферази на 22,0-32,0 %.

6. Порівняльний аналіз ступеню порушень у кістковій тканині та слизових оболонках травного тракту щурів при гіпотиреозі виявив більш значні зміни у самців. А саме: збільшення атрофії альвеолярного відростку у самців було на 6,4 % більш ніж у самок. Активність еластази на 49,0 %, кислої фосфатази на

28,6 %, супероксиддисмутази і глутатіонредуктази на 16,0 % була вищою у кістковій тканині самців ніж у самок на тлі більш значного зменшення активності лужної фосфатази на 32,7 % у кістках самців з гіпотиреозом. У слизових оболонках травного тракту самців з гіпотиреозом показники запалення на 1,5-80,6 %, маркер мікробної контамінації – на 4,4-85,2 %, а ступінь дисбіозу – на 49,6-318,0 % перевищували відповідні значення у слизових оболонках самок.

7. Введення комплексу вітамінів та мінералів щурам оптимізувало порушення у кістковій тканині, що були індуковані тиреоїдною недостатністю, а саме: гальмувало розвиток атрофії альвеолярного відростка, попереджувало зменшення щільності стегнових кісток, підвищувало активність лужної фосфатази, зменшувало активність еластази та кислій фосфатази, нормалізувало активність антиоксидантних ферментів.

Профілактика запропонованим комплексом в умовах гіпотиреозу чинила антиоксидантну, протизапальну та антидисбіотичну дію на слизові оболонки травного тракту та сироватку крові: попереджувала підвищення активності еластази, кислій фосфатази, уреазы та вмісту малонового діальдегіду на тлі стимулювання активності каталази та лізоциму.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Агентство харчових стандартів Великобританії. Дослідження рівня перхлорату у фруктах і овочах, споживаних у Великобританії (2016). [<https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20180411191502/https://www.food.gov.uk/sites/default/files/fera-perchlorate-levels-report.pdf>]

(перевірено 15 вересня 2023 р.)

2. Аметов А. С., Грабовська-Цветкова А. М. Гіпотиреоз. *Клініч. фармакологія і терапія*. 2007. №.6(1). С. 24–28.

3. Атраментова Л. О., Утєвська О. М. *Біометрія: підручник для студентів вищих навчальних закладів*. Харків: Ранок. 2007. 176 с

4. Барышева Е. С. Роль микроэлементов в функциональном и структурном гомеостазе щитовидной железы (клинико-экспериментальное исследование). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2010. № 731. С. 15–25.

5. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике: справочное пособие. Одеса: Астропринт. 2005. 616 с.

6. Гураніч С. П. Визначення вмісту кальцію в альвеолярних відростках та активності фосфатаз сироватки крові щурів із ендокринопатіями. Матеріали ХХ-го з'їзду Українського Фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П.Г. Костюка. 2019 трав. 27-30; Київ. *Фізіологічний журнал*. 2019. № 65 (3). С. 124.

7. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2020 р. Київ: Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка. 2021. С. 210

8. Журавльова М. О., Олійник Л. В. Артропатії при ендокринних захворюваннях (лекція). Харківський національний медичний університет. *Ендокринологія*. 2021. № 1(10). С. 49–56

9. Зінченко О. П., Степанюк Я. В. Математичні методи в біології. Статистичні таблиці та основні статистичні формули : метод. матеріали до

викон. лабораторних робіт. Східноєвропейський національний університет імені Лесі Українки, біологічний факультет, кафедра зоології. Луцьк : Медіа. 2016. 28 с.

10. Золотухин С. Е., Аусси Г.С., Шпаченко Н. Н. Роль гормонов щитовидной и паращитовидной желез в патогенезе глюкокортикоидного остеопороза и заболеваний пародонта (экспериментальное исследование). *Укр. морфол. альманах*. 2008. №2. С. 10–13.

11. Іванов В. С., Іванова В. В. Вивчення впливу експериментального гіпотиреозу на стан зубо-щелепної системи і тканин ротової порожнини щурів. *An overview of modern scientific research in various fields of science: матеріали I Міжнародна науково-практичної конференції « (Amsterdam, October 17 – 19 2022)*. Амстердам. 2022. С. 92

12. Красас ДЖ. Е., Перрос П. Репродуктивная функция у пациентов с заболеваниями щитовидной железы. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2005. №1. С. 71-76.

13. Кузьменко Ю. Ю., Стеченко Л. О. Імуногістохімічне дослідження нирки щурів при вродженому і набутому гіпотиреозі та за умов замісної гормонотерапії. *Світ медицини та біології*. 2016. № 3 (57). С. 118–122.

14. Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН. 2000. 320 с.

15. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков. Одесса: КП ОГТ. 2005. 74 с.

16. Макаренко О. А. Антиоксидантні механізми дії флаванолігнінів у кістковій тканині. *Одеський медичний журнал*. 2010. № 5 (121). С. 17-20

17. Макаренко О. А. Як захистити кісткову тканину. 2013. Одеса: КП «Одеська міська друкарня». 52 с.

18. Макаренко О. А., Хромагіна Л. М., Ходаков І. В. [та ін.] Методи дослідження стану кишечника та кісток у лабораторних щурів. *Довідник*. Одеський національний університет імені І. І. Мечникова (Одеса). 2022. 81 с.

19. Маньковский Б. Н. Влияние патологии щитовидной железы на структуру костной ткани. *Эндокринология*. 2019. Т. 45(1). С. 20–21.
20. Маслянко В. А. Особливості діагностики та лікування вторинного гіпотиреозу. *Міжнародний ендокринологічний журнал* 2019. № 15(8). Р. 649–656. doi: 10.22141/2224-0721.15.8.2019.191690
21. Паньків В. И. Проблема сочетанного дефицита йода и селена в развитии заболеваний щитовидной железы. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2014. № 5 (61). С. 75–80.
22. Паньків В. І. Йодний дефіцит і вагітність: стан проблеми та шляхи її вирішення. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2008. № 5. С. 27–34.
23. Паньків В. І. Корекція функціонального стану печінки в пацієнтів з автоімунними захворюваннями щитоподібної залози. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. № 14(5). С. 499–502. doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142687
24. Паньків В. І. Практична тиреоїдологія. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю. 2011. 224 с.
25. Паньків І. В. Вплив субклінічного та явного гіпотиреозу на показники мінеральної щільності кісткової тканини. *Проблеми остеології*. 2015. № 18(1). С. 35–39.
26. Поляченко Ю. В., Передерій В. Г., Волосовець О. П. [та ін.] Медична освіта у світі та в Україні. Навчальний посібник. К.: Книга плюс. 2005. 384 с.
27. Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах: Наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. *Офіційний вісник України*. 2012. № 24. С. 82. Стаття 924, код акта 60909/2012 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12>
28. Раца В., Федів О. Оцінка стану оксидантно-протиоксидантної системи та пероксидного окиснення ліпідів у хворих на хронічний панкреатит,

поєднаний із гіпотиреозом *Буковинський медичний вісник*. 2021. № 3 (99). С. 97-101. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.15>

29. Рубцова Є.І., Копосович М.В. Поширеність та структура супутньої патології у хворих із гіпотиреозом в умовах ендемічного регіону. *Здоров'я нації*. 2017. № 2(43). С. 98–102.

30. Рябуха О. І. Деякі аспекти впливу щитоподібної залози на стан організму в умовах норми та патології. *Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2018. № 3(63). С. 324–330.

31. Скочило О., Шідловський В. Вплив автоімунного тиреоїдиту на тканини та органи щелепно-лицевої ділянки (огляд). *Вісник стоматології*. 2021. № 115(2). С. 106–112. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2021-40-2.19>

32. Скрипник Н. В., Марусин О.В. Динаміка захворюваності й поширеності вузлових утворень щитоподібної залози за десятирічний період (2006-2016 рр.) в Україні та на Прикарпатті. *Практикуючий лікар*. 2017. №6 (2). С. 26–29.

33. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. 2001. Київ, Авіцена. 528 с.

34. Терещенко И. В. Патогенез, диагностика и лечение субклинического гипотиреоза. *Клиническая медицина*. № 9. С. 8–12.

35. Ткаченко В. І., Максимець Я. А., Видиборець Н. В. [та ін.] Аналіз поширеності тиреоїдної патології та захворюваності на неї серед населення Київської області та України за 2007-2017 рр. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. № 14(3). С. 272–277. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.3.2018.136426>

36. Турчина С. І. Вітамінно-мікроелементні комплекси й лікування дифузного нетоксичного зоба. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. № 14 (1). С. 59–66. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mezh_2018_14_1_15.

37. Урманова Ю. М., Азимова Ш. Ш., Рихсиева Н. Т. Частота и структура заболеваний щитовидной железы у детей и подростков по данным

обращаемости. *Международный эндокринологический журнал*. 2018. № 14(2). С. 163–167. doi: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130562

38. Фейса С. В. Стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та супутнім гіпотиреозом. *Фізіол. журн*. 2019. № 65(2). С. 89–96

39. Функціональна біохімія сполучної тканини: Навч.-метод. посібник для студентів II курсу. Л.Д. Попова, В.І. Жуков, Т.В. Горбач, М.Г. та ін.; за ред. В.І. Жукова. Харків: ХНМУ. 2011. 93 с.

40. Хайдаров Ш. Т. Сравнительный анализ антиоксидантной активности кверцетина и дигидрокверцетина при экспериментальном гипотиреозе. *Universum: химия и биология: электрон. научный. журнал*. 2021. № 4 (82). С. 25–30

41. Ходаков І. В. Спосіб визначення щільності кісток лабораторних тварин. *Досягнення біології та медицини*. 2004. № 2(4). С. 38–41.

42. Чукур О. О., Пасечко Н. В., Боб. А. О. Оцінка рівня вітаміну D і йодного статусу в жінок пременопаузального віку з автоімунним захворюванням щитоподібної залози. *Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. № 4. DOI 10.11603/1811-2471.2020.v.i4.11770. С.171–177

43. Шимон В. М., Стойка В. В. Метаболизм и минеральная плотность костной ткани при тиреотоксикозе (обзор литературы). *Ортопедия, травматология и протезирование*. Харьков. 2017. № 1 С. 115–117 ISSN 0030-5987.

44. Abe E., Marians R. C. Yu W. [et al.] TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell*. 2003. № 115. P. 151–162.

45. Ahi S., Dehdar M.R., Hatami N. Vitamin D deficiency in non-autoimmune hypothyroidism: a case-control study. *BMC Endocr Disord*. 2020. Vol. 20. P. 41. <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0522-9>

46. Airton C. Martins, Bárbara Nunes Krum, Libânia Queirós. [et al.] Manganese in the Diet: Bioaccessibility, Adequate Intake, and Neurotoxicological Effects. *J. Agric. Food Chem.* 2020. № 68. P. 46–54. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c00641>
47. Alex Tessnow. No Adverse Effect of Levothyroxine Therapy on Bone Density during the Treatment of Subclinical Hypothyroidism. *Clinical Thyroidology*. 2022. Vol.34 (9). P. 385–388. <http://doi.org/10.1089/ct.2022;34.385-388>
48. Annina Elisabeth Büchi, Martin Feller, Seraina Netzer. [et al.] Bone geometry in older adults with subclinical hypothyroidism upon levothyroxine therapy: A nested study within a randomized placebo controlled trial. *Bone*. 2022. Vol. 161. 116404. ISSN 8756-3282. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116404>. P. 1–9
49. Apostu D., Lucaciu O., Oltean-Dan D. [et al.] The Influence of Thyroid Pathology on Osteoporosis and Fracture Risk: A Review. *Diagnostics*. 2020. Vol. 10(3). P. 149. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10030149>
50. Appunni S., Rubens M., Ramamoorthy V. [et al.] Association between vitamin D deficiency and hypothyroidism: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2012. *BMC Endocr Disord*. 2021. Vol. 21. P. 224. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00897-1>
51. Asma'a H. Mohamed, Noor S. Naji, Ali H. [et al.] Study the Relationship between FT3, FT4, and TSH with Some Bone Resorption Indexes in Hypothyroidism Men. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*. 2022. Vol. 29 (02). P. 62–70 <https://doi.org/10.47750/jptcp.2022.929>
52. Aydin K. Iodine and selenium deficiency in school-children in an endemic goiter area in Turkey. *J. Pedi-air. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 15(7). P. 1027–1031.
53. Baron R., Tross R., Vignery A. Evidence of sequential remodeling in rat trabecular bone: morphology, dynamic histomorphometry, and changes during

skeletal maturation. *Anat Rec.* 1984 № 208(1). P. 137–145. doi: 10.1002/ar.1092080114. PMID: 6711834.

54. Bassett J. H. D., Williams G. R. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism. *Trends Endocrinol. Metab.* 2003. № 14. P. 356–364

55. Bassett J. H., Boyde A. D., Howell P. G. Optimal bone strength and mineralization requires the type 2 iodothyronine deiodinase in osteoblast. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. № 107. P. 7604–7609.

56. Bassett J. H., Williams G. R. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance. *Endocr Rev.* 2016. № 37(2). P. 135–87. doi: 10.1210/er.2015-1106

57. Bello F., Bakari A. G. Hypothyroidism in adults: A review and recent advances in management. *Journal of Diabetes and Endocrinology.* 2012. № 3(5). P. 57–69. doi: 10.5897/jde11.017

58. Ben-Jonathan N., Hnasko R. Dopamine as a prolactin inhibitor. *Endocrine Reviews.* 2001. № 22(6). P. 724–763. doi: 10.1210/edrv.22.6.0451.

59. Bhat V. G, Patra R. K., Raju D. S. [et al.] Study of copper and ceruloplasmin in hypothyroidism and Grave's hyperthyroidism as compared to euthyroidism: Hospital-based case–control study. *MRIMS J Health Sci.* 2023. Vol. 12. P. 45-47. https://doi.org/10.4103/mjhs.mjhs_155_22

60. Bianco A. C., Salvatore D., Gereben B. [et al.] Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *J. Endocrine Review.* 2002. № 23. P. 38–89.

61. Biondi B., Cappola A. R., Cooper D. S. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA.* 2019. № 322(2). P. 153-160. doi: 10.1001/jama.2019.9052. PMID: 31287527.

62. Biondi B., Palmieri E., Lombardi G. [et al.] Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med.* 2002. №137. P. 904–914

63. Błażewicz A., Wiśniewska P., Skórzyńska-Dziduszek K. Selected Essential and Toxic Chemical Elements in Hypothyroidism—A Literature Review

(2001–2021). *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22(18). P. 10147. <https://doi.org/10.3390/ijms221810147>

64. Blomhoff R. Dietary antioxidants and cardiovascular disease. *Current Opinion in Lipidology*. 2005. № 16. P. 47–54

65. Blum M. R., Bauer D. C., Collet T.-H [et al.] Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: A meta-analysis. *JAMA*. 2015. Vol. 313. P. 2055–2065.

66. Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 № 9(4). P. 194-204. doi: 10.1038/nrendo.2013.30.

67. Brendon L., Robert E., Michael J. [et al.] The Effect of Hypothyroidism on Bone Loss at Dental Implants. *J Oral Implantol*. 2021. 47 (2). Vol. 131–134. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-19-00350>

68. Buer D., Gluer C., Cauley J. Et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. *Archiv Int. Med*. 1997; 157(24): 629–634.

69. Burch H. B, Cooper D. S. Anniversary review: Antithyroid drug therapy: 70 years later. *Eur J Endocrinol*. 2018. №179(5). P. 261–274. doi: 10.1530/EJE-18-0678.

70. Cardoso L. F., Maciel L. M., de Paula Fj. A. The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism. *Arg. Bras. Endocrinol. Metab*. 2014. № 58(5). P. 452–463.

71. Carvalho D. P., Dupuy C: Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol Cell Endocrinol*. 2017. № 458. P. 6–15. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.038.

72. Caturegli P., De Remigis A., Rose N. R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014. № 13(45). P. 391–397. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.007.

73. Chaker L., Bianco A. C., Jonklaas J. [et al.] Hypothyroidism. *Lancet*. 2017. № 390 (1550). P. 62.

74. Chasapis C. T., Ntoupa P. S., Spiliopoulou C. A. [et. Al.] Recent aspects of the effects of zinc on human health. *Arch Toxicol* 2020. № 94 (5), 1443–1460. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02702-9>
75. Chen S., Huang W., Zhou G. [et al.] Association between Sensitivity to Thyroid Hormone Indices and Bone Mineral Density in US Males. *Int J Endocrinol*. 2022. № 2022. P. 1-8. doi: 10.1155/2022/2205616. PMID: 36340930;
76. Chiovato L., Magri F., Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther*. 2019. Vol. 36 (2), 47–58. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01080-8>
77. Collins A. B., Pawlak R. Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016. № 25(2). P. 221–226. doi: 10.6133/apjcn.2016.25.2.22
78. Cooper D. S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012. № 379(9821). P. 1142–1154. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
79. de Carvalho G. A., Figuera T. M. Effect of gastrointestinal disorders in autoimmune thyroid diseases. *Transl Gastrointest Cancer*. 2015. № 4(1). P. 76–82. doi: 10.3978/j.issn.2224-4778.2014.07.03
80. de Montmollin M., Feller M., Beglinger S. [et. Al.] Subclinical hypothyroidism and hypothyroid symptoms: secondary analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020. Vol. 172. P. 709–716.
81. De Sousa A., Shrivastava A. Neurocognition and hypothyroidism: Critical points. *Ann Indian Psychiatry*. 2017. № 1(2). P. 118–119. doi: 10.4103/aip.aip_26_17.
82. Delitala A. P., Scuteri A., Doria C. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *J Clin Med*. 2020 № 9(4). P. 1034. doi: 10.3390/jcm9041034. PMID: 32268542.
83. Delitala A. P., Scuteri A., Maioli M. [et al.] Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. *Minerva Medica*. 2019. Vol. 110 (6). P. 530–545. DOI: 10.23736/s0026-4806.19.06292-x. PMID: 31726814.

84. Denga A., Shneider S., Balega M. Mineral-vitamin complex "Cuprum Active" effect research on rats oral cavity tissues in metabolic syndrome modeling. *Modern Science*. 2019. №1. P. 130–138.
85. Dew R., Okosieme O., Dayan C. [et al.] Clinical, behavioural and pharmacogenomic factors influencing the response to levothyroxine therapy in patients with primary hypothyroidism-protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2017. № 6. P. 60.
86. Diamanti-Kandarakis E., Dattilo M., Macut D. [et al.] Mechanisms in endocrinology: Aging and anti-aging: a Combo-Endocrinology overview. *Eur J Endocrinol*. 2017. №176(6). P. 283–R308. PMID: 28264815. doi: 10.1530/EJE-16-1061
87. Dinesh K. Dh. Thyroid disorders and bone mineral metabolism. *Indian journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011. №15. P. 107–112.
88. Dinesh Kumar Dhanwal. Thyroid disorders and bone mineral metabolism. *Indian journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011. № 15(6). P. 107-112.
89. Donangelo I., Suh S. Y. Subclinical Hyperthyroidism: When to Consider Treatment. *Am. Fam. Physician*. 2017. Vol. 95. P. 710–716.
90. Effraimidis G., Wiersinga W. M. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*. 2014. № 170(6). P. 241–252. doi: 10.1530/EJE-14-0047.
91. Erek S. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormone and thyroid volume following success iodine supplementation. *Hormones*. 2010. Vol. 9(3). P. 263–268.
92. Eriksen E. F., Mosekilde L., Melson F. Kinetics of trabecular bone resorption and formation in hyperthyroidism: Evidence for a positive balance per remodeling cycle. *Bone*. 1986. № 7. P. 101–108.
93. European Parliament and of the Council. On the protection of animals used for scientific purposes. Directive 2010/63/EU (sept. 22, 2010). *Official Journal*

of the European Union. 2010. № 53, 276. P. 33–79. doi:10.3000/17252555.L_2010.276.eng.

94. Figueroa-Méndez S. Rivas. Arancibia Vitamin C in health and disease: its role in the metabolism of cells and redox state in the brain. *Frontiers in Physiology*. 2015. № 6. P. 397–410. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00397>

95. Gaber El-Saber Batiha, Amany Magdy Beshbishy, Muhammad Ikram. [et al.] The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. *Foods*. 2020. № 9(3). P. 374–386. <https://doi.org/10.3390/foods9030374>

96. Garasto S., Montesanto A., Corsonello A. [et al.] Thyroid hormones in extreme longevity. *Mech Ageing Dev*. 2017. № 165. P. 98–106. PMID: 28286215. doi: 10.1016/j.mad.2017.03.002

97. Giuseppe Genchi, Graziantonio Lauria, Alessia Catalano. [et al.] Biological Activity of Selenium and Its Impact on Human Health. *Int. J. Mol. Sci*. 2023. № 24(3). P. 2633; <https://doi.org/10.3390/ijms24032633>

98. Gonzalez Rodriguez E., Stuber M., Del Giovane C. [et al.] Skeletal effects of levothyroxine for subclinical hypothyroidism in older adults: a TRUST Randomized Trial Nested Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020. Vol. 105. P. 333–343.

99. Grais I. M., Sowers J. R. Thyroid and the heart. *Am J Med*. 2014. № 127(8). P. 691–698. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.

100. Gu W. X., Stern P. H., Madison L. D. [et al.] Mutual up-regulation of thyroid hormone and parathyroid hormone receptors in rat osteoblastic osteosarcoma. *Endocrinology*. 2001. № 142. P. 157–164.

101. Guastamacchia E., Giagulli V.A., Licchelli B. [et al.] Selenium and Iodine in Autoimmune Thyroiditis. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2015. Vol. 15(4). P.288–292.

102. Guglielmi R., Grimaldi F., Negro R. [et al.] Shift from levothyroxine tablets to liquid formulation at breakfast improves quality of life of hypothyroid

patients. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018. № 18(235). P. 235–240.

103. Harinarayan C.V. Thyroid bone disease. *Indian J Med Res*. 2012. № 135(1). P. 9–11.

104. Hegedüs L., Bianco A.C., Jonklaas J. [et al.] Primary hypothyroidism and quality of life. *Nat Rev Endocrinol*. 2022. Vol. 18. P. 230–242. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00625-8>

105. Hess S. Y. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies. *Best Pract. Res Clin. Endocrinol. Metab*. 2010. Vol. 24(1). P. 117–132.

106. Hollowell J., Staehling N., Flanders W. [et al.] Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-III). *J.clinical endocrinology and metabolism*. 2002. №2 (87). P. 489–499.

107. Hu M. J., He J. L., Tong X. R. [et al.. Associations between essential microelements exposure and the aggressive clinicopathologic characteristics of papillary thyroid cancer. *Biometals*. 2021. Vol. 34. P. 909–921. <https://doi.org/10.1007/s10534-021-00317-w>

108. Hutchings G., Moncrieff L., Dompe C. [et al.] Bone Regeneration, Reconstruction and Use of Osteogenic Cells; from Basic Knowledge, Animal Models to Clinical Trials. *J. Clin. Med*. 2020. № 9. P. 139–145. doi: 10.3390/jcm9010139

109. Inoue K., Ritz B., Brent G. A. [et al.] Association of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease With Mortality. *JAMA Netw Open*. 2020. Vol. 3(2). P. 1–12 doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.20745

110. Jones J. E., Desper P. C., Shane S. R. [et al.] Magnesium metabolism in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Invest*. 1966. № 45(6). P. 891–900.

111. Jonklaas J., Razvi S. Reference intervals in the diagnosis of thyroid dysfunction: treating patients not numbers. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019. Vol. 7. P. 473–483.

112. Joshi A. S., Woolf P. D. Pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism: a case report and review of the literature. *Pituitary*. 2005. № 8(2). P. 99–103. doi: 10.1007/s11102-005-3281-8.
113. Karragiannis A. F. Harsoulis Gonadal dysfunction in systematic diseases. *J. of Endocrin.* 2005. № 152. P. 501–513.
114. Khakisahneh S., Zhang X. Y., Nouri Z. [et al.] 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. P. 82–88.
115. Kim B. J., Lee S. H., Bae S. J. [et al.] The association between serum thyrotropin levels and bone mineral density in healthy euthyroid men. *Clin. Endocrinol*. 2010. №.73 (3). P.396–403.
116. Kim I. S., Otto F., Zabel B. [et al.] Regulation of chondrocyte differentiation by Cbfa1. *Mechanism of Ageing and Development*. 1999. № 80. P. 159–170.
117. Konca Degertekin C., Turhan Iyidir O. [et al.] Osteoprotegerin System and Bone Turnover in Hashimoto Thyroiditis. *Calcif. Tissue Int*. 2016. Vol. 99. P. 365–372
118. Krakowska-Stasiak M., Cibor D., Gryś I. [et al.] Nonerosive reflux disease is more common in patients with chronic thyroid disease: preliminary results. *Pol Arch Intern Med*. 2018. № 128(12). С. 788–790.
119. Kravchenko V., Luzanchuk I., Andrusyshina I. [et al.] Ретроспективний аналіз мікро- та макроелементного забезпечення в пацієнтів із латентним аутоімунним тиреоїдитом серед мешканців північного регіону України. *Ендокринологія*. 2022. № 27(4). С. 302–310. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2022.27-4.302>
120. Kvicala J., Zamrazil V. Effect of iodine and selenium upon thyroid function. *Cent. Eur. J. Public Health*. 2003. Vol. 1. P. 107-113.

121. Lambrinoudaki I., Armeni E., Pliatsika P. [et al.] Thyroid function and autoimmunity are associated with the risk of vertebral fractures in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Metab.* 2017. Vol. 35. P. 227–233.

122. Laterza L., Piscaglia A. C., Lecce S. [et al.] Onset of ulcerative colitis after thyrotoxicosis: a case report and review of the literature. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2016. № 20. P. 685–688.

123. Lee K., Lim S., Park H. [et al.] Subclinical thyroid dysfunction, bone mineral density, and osteoporosis in a middle-aged Korean population. *Osteoporos. Int.* 2019. P. 547–555 doi: 10.1007/s00198-019-05205-1

124. Lemieux P., Yamamoto J. M., Nerenberg K. A. [et al.] Thyroid Laboratory Testing and Management in Women on Thyroid Replacement Before Pregnancy and Associated Pregnancy Outcomes. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association.* 2021. Vol. 31 (5). P. 841–849. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0609>

125. Leng O., Razvi S. Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res.* 2019. Vol. 12 (2). P. 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13044-019-0063-3>

126. Liu J., Qin X., Lin B. [et al.] Analysis of gut microbiota diversity in Hashimoto's thyroiditis patients. *BMC Microbiol.* 2022. Vol. 22. P. 318–325. <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02739-z>

127. Mackawy A. M., Al-Ayed B. M., Al-Rashidi B. M. Vitamin d deficiency and its association with thyroid disease. *International journal of health sciences.* 2013. № 7(3). P. 267–275. Doi: <https://doi.org/10.12816/0006054>

128. Magri F., Buonocore M., Oliviero A. [et al.] Intraepidermal nerve fiber density reduction as a marker of preclinical asymptomatic small-fiber sensory neuropathy in hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol.* 2010. № 163(279). P. 84–96.

129. Maha M. El Deib, Nabela I. [et al.] Boldenone undecylenate disrupts the immune system and induces autoimmune clinical hypothyroidism in rats: Vitamin C ameliorative effects. *International Immunopharmacology.* 2021. Vol. 99. P. 98–110.

130. Makarenko O. A., Zaderei O. V., Maikova H. V. Efficacy of using a complex of minerals and vitamins for prevention of complications in bone tissue and

the digestive tract in rats with hypothyroidism. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2021. № 12(3). C. 438–444. <https://doi.org/10.15421/022160>

131. Malik B. A., Butt M. A. Is delayed diagnosis of hypothyroidism still a problem in Faisalabad, Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2008. №58 (545). P. 9-15.

132. Marwaha R. K., Garg M., Tandon K. N. [et al.] Thyroid function and bone mineral density among Indian subjects. *Indian J. Endocrinol. Metab*. 2012. №16. P. 575-579.

133. Masliza Hanuni Mat Ali, Najib Majdi Yaacob, Norhayati Yahaya [et al.] Comparison of vitamin D level, Bone metabolic markers and bone mineral density among patients with thyroid disease: a cross-sectional study. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*. 2022. Vol. 34. P. 2–9. <https://asean-endocrinejournal.org/index.php/JAFES/article/view/1611>.

134. Mat Ali MH, Tuan Ismail TS, Wan Azman WN [et al.] Comparison of Vitamin D Levels, Bone Metabolic Marker Levels, and Bone Mineral Density among Patients with Thyroid Disease: A Cross-Sectional Study. *Diagnostics*. 2020. Vol. 10(12). P. 1075–1091. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10121075>

135. Mattie D. R., Strawson J., Zhao J. Perchlorate Toxicity and Risk Assessment. *Perchlorate*. 2006. P. 69–70. https://doi.org/10.1007/0-387-31113-0_8

136. Mikulska A. A, Karaźniewicz-Łada M., Filipowicz D. [et al.] Metabolic Characteristics of Hashimoto’s Thyroiditis Patients and the Role of Microelements and Diet in the Disease Management – An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23(12). P. 65–76. <https://doi.org/10.3390/ijms23126580>

137. Naidu K. A. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? *Nutrition Journal*. 2003. № 2. P. 7–12.

138. Nicholls J. J., Brassili N. J., Williams G. R. [et al.] The skeletal consequence of thyrotoxicosis. *J. Endocr*. 2012. № 214. P. 21-32.

139. Norhan M. Hanafy, Lofty A. Elsehaimy, Saad M. Alzokm. [et al.] Bone mineral density and risk factors of osteoporosis in children. *The Egyptian*

Rheumatologist. 2022. Vol. 44(3). P. 257–260. ISSN 1110-1164, <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2022.01.003>

140. Obling M. L., Nicolaisen P., Brix T. H. [et al.] Restoration of euthyroidism in women with Hashimoto's thyroiditis changes bone microarchitecture but not estimated bone strength. *Endocrine*. 2021. Vol. 71 (2). P. 397–406.

141. Pasyechko N. V., Kuleshko I. I., Kulchinska V. M. [et al.] Ultrastructural liver changes in the experimental thyrotoxicosis. *Pol. J. Pathol*. 2017. № 68(2). P. 144–147. doi: 10.5114/pjp.2017.69690.

142. Peeters R. P. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017. Vol. 376 (26) P. 2556–2565. doi:10.1056/NEJMcpl611144

143. Peeters R. P. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017. Vol. 376. P. 2556-2565.

144. Pereira R. C., Jorgetti V. Canalis E. Triiodothyronine induces collagenase-3 and gelatinase B expression in murine osteoblasts. *Am. J. Physiol*. 1999. Vol. 277. P. 496–504.

145. Philippa M., Lin H. J. TRPM2 channel-mediated cell death: An important mechanism linking oxidative stress-inducing pathological factors to associated pathological conditions. *Redox Biol*. 2020. № 37. P. 101755. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101755.

146. Pirs E. N., Braverman L. E. Забруднювачі навколишнього середовища та щитоподібна залоза. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009; № 23 (6). P. 801–813.

147. Polovina S. P., Miljic D., Zivojinovic S. [et al.] The impact of thyroid autoimmunity (TPOAb) on bone density and fracture risk in postmenopausal women. *Hormones*. 2017. № 16(1). P. 54–61. doi: 10.14310/horm.2002.1719. PMID: 28500828.

148. R. Yang, L. Yao, Y. Fang. [et al.] The relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of fracture or low bone mineral density: a systematic

review and meta-analysis of cohort studies. *J. Bone Miner. Metab.* 2018. Vol. 36 (2). P. 209–220.

149. Rabbani E., Golgiri F., Janani L. [et al.] Randomized Study of the Effects of Zinc, Vitamin A, and Magnesium Co-supplementation on Thyroid Function, Oxidative Stress, and hs-CRP in Patients with Hypothyroidism. *Biol Trace Elem Res.* 2021. Vol. 199. P. 4074–4083. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02548-3>

150. Raval A. D. Sambamoorthi U. Incremental healthcare expenditures associated with thyroid disorders among individuals with diabetes. *J Thyroid Res.* 2012. Vol. 2012. P. 418345. doi: 10.1155/2012/418345

151. Razvi S., Jabbar A., Pingitore A. [et al.] Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2018. Vol. 71. P. 1781–96.

152. Rene F. Chun, Albert Shieh, Carter Gottlieb. [et al.] Vitamin D Binding Protein and the Biological Activity of Vitamin D. *Front. Endocrinol.* 2019. Vol. 10. P. 718-725. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00718>

153. Rezaei M., Javadmoosavi S.Y., Mansouri B. [et al.] Thyroid dysfunction: how concentration of toxic and essential elements contribute to risk of hypothyroidism, hyperthyroidism, and thyroid cancer. *Environ Sci Pollut Res.* 2019. Vol. 26. P. 35787–35796. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06632-7>

154. Rhee C. K. The Interaction Between Thyroid and Kidney Disease: An Overview of the Evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016. № 23(5). P. 407–415. doi: 10.1097/MED.0000000000000275.].

155. Rita Gelli, Francesca Ridi, Piero Baglioni. The importance of being amorphous: calcium and magnesium phosphates in the human body. *Advances in Colloid and Interface Science.* 2019. Vol. 269. P. 219–235. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2019.04.011>

156. Salto C., Kindblom J. M., Johansson C. [et al.] Ablation of TR α and a concomitant overexpression of $\alpha 1$ yields a mixed hypo and hyperthyroid phenotype in mice. *J. Molecular Endocrinology.* 2001. № 15. P. 2115–2128.

157. Schomburg L., Kohrle J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human. *Mol. Nutr. Food. Res.* 2008. Vol. 52(11). P. 1235–1246.

158. Segna D., Bauer D. C., Feller M. [et al.] Association between subclinical thyroid dysfunction and change in bone mineral density in prospective cohorts. *J. Intern. Med.* 2018. № 283. P. 56–72. doi: 10.1111/joim.12688

159. Se-Min Kim. Thyrotropin, Hyperthyroidism, and Bone Mass. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2021. Vol. 106 (12), P. 4809–4821. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab548>

160. Sharma B., Prakash V., Agrawal N. [et al.] Prevalence of male osteoporosis in India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012. № 16. P. 519–530.

161. Shin Y. W., Choi Y. M., Kim H. S. [et al.] Diminished quality of life and increased brain functional connectivity in patients with hypothyroidism after total thyroidectomy. *Thyroid.* 2016. № 26(641). P. 9–18.

162. Simon P. Mooijaart, Robert S. Du Puy, David J. Stott. [et al.] Association between levothyroxine treatment and thyroid-related symptoms among adults aged 80 years and older with subclinical hypothyroidism. *JAMA.* 2019. Vol. 322. P. 1977–1986.

163. Siru R., Alfonso H., Chubb S.A.P. [et al.] Subclinical thyroid dysfunction and circulating thyroid hormones are not associated with bone turnover markers or incident hip fracture in older men. *Clin. Endocrinol.* 2018. Vol. 89. P. 93–99.

164. Smallridge R. C., Ladenson P. W. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001. № 86(2349). P. 53–64.

165. Sobolev O., Gutyj B., Petryshak R. [et al.] Biological role of selenium in the organism of animals and humans. *Ukrainian Journal of Ecology.* 2018. № 8(1). P. 654–665 doi: 10.15421/2017_263

166. Soldin O. P., Braverman L. E., Lamm SH: Perchlorate clinical pharmacology and human health: a review. *Ther Drug Monit.* 2001. 23(4). P. 316-31.

167. Soledad Ravetti, Camila Clemente, Sofia Brignone. [et al.] Ascorbic Acid in Skin Health. *Cosmetics*. 2019. № 6(4). P. 58–65. <https://doi.org/10.3390/cosmetics6040058>
168. Stuber M. J., Moutzouri E., Feller M. [et al.] Effect of thyroid hormone therapy on fatigability in older adults with subclinical hypothyroidism: a nested study within a randomized placebo-controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020. 75. P. 89–94.
169. Szczepanik J., Podgórski T., Domaszewska K. The Level of Zinc, Copper and Antioxidant Status in the Blood Serum of Women with Hashimoto's Thyroiditis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. Vol. 18(15). P. 7805–7812. <https://doi.org/10.3390/ijerph18157805>
170. Szulc P. Biochemical bone turnover markers in hormonal disorders in adults: a narrative review. *J Endocrinol Invest*. 2020. Vol. 43. P. 1409–1427. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01269-7>
171. Tack J., Pandolfino J. E. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018. 154(2). C. 277–288.
172. Talebi S., Ghaedi E., Sadeghi E. *et al.* Trace Element Status and Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2020. Vol. 197, P. 1-14 <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01963-5>
173. Tamer G., Arik S., Tamer I., Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2011. № 21 (8). P. 891–896.
174. Tanriverdi A., Ozcan K. B., Ozsoy I. [et al.] Physical activity in women with subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2018. № 19. P. 12–17.
175. Tarek A. Hasan, Zeinab Abd Elbasset [et. al.] Relationship of thyrotropin level and bone mineral density in adult females. *Life Sci J*. 2019. Vol. 16 (12). P. 41–45. doi:10.7537/marslsj161219.05.
176. Taylor P. N, Albrecht D., Scholz. [et al.] Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018. № 14(5). C 301–316. doi: 10.1038/nrendo.2018.18

177. Thayakaran R., Adderley N.J., Sainsbury C. [et al.] Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: Longitudinal study. *BMJ*. 2019. Vol. 366. P. 1–8.

178. Tonacchera M., Pinchera A., Dimida A. [et al.] Відносна ефективність і адитивність перхлорату, тіоціанату, нітрату та йодиду на інгібування поглинання радіоактивного йодиду людиною симпортер йодистого натрію. *Щитоподібна залоза*. 2004. № 14(12). P. 1012–1019.

179. Tsourdi E., Lademann F., Siggelkow H. Auswirkungen von Schilddrüsenfunktionsstörungen auf den Knochen [Impact of thyroid diseases on bone]. *Internist*. 2018. № 59(7). P. 661–667. doi: 10.1007/s00108-018-0436-z. PMID: 29744522.

180. Vittorio Unfer Christian A., Koch Salvatore Benvenga Angela M. Leung. Editorial: Dietary supplements for preserving thyroid health: the scientific evidence-based view *Front. Endocrinol. Sec. Thyroid Endocrinology*. 2023. № 14. P. 1–3. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1213082>

181. Völzke H., Robinson D. M., John U. Association between thyroid function and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2005. № 11(35). P. 5530–5534. doi: 10.3748/wjg.v11.i35.5530.

182. Williams G. R., Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest*. 2018. № 41(1). P. 99-109. doi: 10.1007/s40618-017-0753-4.

183. Wilson S. A., Stem L. A., Bruehlman R. D. Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2021. Vol. 103 (10). P. 605–613. PMID: 33983002.

184. Woźniak D., Drzymała S., Przysławski J. [et al.] Dietary supplements in hypothyroidism. *Acta Sci.Pol. Technol. Aliment*. 2021. Vol. 20 (4). P. 375–381 <https://doi.org/10.17306/J.AFS.2021.0985>

185. Wright N. C., Looker A. C, Saag K. G. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J. Bone Miner. Res*. 2014. № 29(11). P. 2520–2526.

186. Wu J., Huang H., Yu X. How does Hashimoto's thyroiditis affect bone metabolism?. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023. Vol. 24. P. 191–205. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09778-x>

187. Yamada M., Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008. № 4(12). P. 683–694. doi: 10.1038/ncpendmet0995

188. Zhu H., Zhang J., Wang J. [et al.] Association of subclinical thyroid dysfunction with bone mineral density and fracture: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Endocrine.* 2019. Vol. 67. P. 685–698.

189. Zimmermann M. B., Andersson M. Prevalence of iodine deficiency in Europe in 2010. *Ann. Endocrinol (Paris).* 2011. № 72. P. 164–176.

190. Zsiska M., Gibbs J. A., Moore J. C. [et al.] White Dentinal tubule occlusion with stannous fluoride and KNO₃. Gantrez dentifrices. *J. Dent. Res.* 2012. № 91. P. 744-759.