

Міністерство охорони здоров'я України  
Вінницький національний медичний університет  
імені М. І. Пирогова

ПОБІГУН НАДІЯ ГРИГОРІВНА

УДК 612.44:616-092.9:546.41:616-056.2

КАЛЬЦІЙ-ФОСФОРНИЙ БАЛАНС У ЩУРІВ ІЗ ГІПОФУНКЦІЄЮ  
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ФІЗИЧНОМУ НАВАНТАЖЕННІ,  
СТРЕСІ ТА ЇХ ПОЄДНАННІ

14.03.03 – нормальна фізіологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Вінниця – 2015

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”  
МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**Ємельяненко Ірина Всеволодівна,**  
ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний  
університет”,  
професор кафедри фізіології

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Булик Роман Євгенович,**  
Вищий державний навчальний заклад України  
“Буковинський державний медичний університет”,  
завідувач кафедри медичної біології та генетики

заслужений діяч науки і техніки України,  
доктор медичних наук, професор  
**Вадзюк Степан Несторович,**  
ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”,  
завідувач кафедри нормальної фізіології

Захист відбудеться “27” січня 2016 р. об 11<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.02 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56)

Автореферат розісланий “26” грудня 2015 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради

І. М. Кириченко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Посилення уваги до захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) в Україні в останні роки спричинене їх значною поширеністю серед населення, високою частотою тимчасової та стійкої непрацездатності. Це визначає медико-соціальну значущість проблеми тиреоїдної патології, оскільки при будь-яких порушеннях функціонування ЩЗ відбуваються зміни в роботі не тільки ендокринної системи, а й організму в цілому (Москаленко Р. А., Романюк А. М., 2010; Вернигородський В. С. та ін., 2011; Лебединець Н. В., Парубоча О. М., 2012; Косминіна Н. С. та ін., 2013; Янко Р. В., 2013; Гирла Я. В. та ін., 2014).

У наш час спостерігається стійка тенденція до зростання частоти тиреопатій, які пов'язані з недостатньою функцією ЩЗ. Це пояснюється впливом як біогеохімічних чинників, так і екологічно несприятливими умовами довкілля й цілою низкою антропогенних факторів (Сидорчук І. Й. та ін., 2008; Прейма Х. І., Яценко А. М., 2009; Родинський О. Г., Белоконь В. М., 2009; Горчакова О. В., 2010; Свириденко Н. Ю., 2012; Білоокий В. В. та ін., 2014; Гідора С. В., 2014). Тому поглиблення знань у сфері фізіології ендокринної системи обґрунтовує доцільність проведення експериментальних досліджень стосовно деталізації механізмів захворювання, а також їх наукового аналізу для покращання діагностики, профілактики, визначення прогнозу й вибору адекватної терапії.

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених вивченню різноманітних аспектів порушення мінерального обміну при гіпотиреоїдній дисфункції, єдиної точки зору щодо наявності та ступеня вираженості кальцій-фосфорного дисбалансу в таких умовах на даний час не виявлено (Al-Nakeim H. K., 2009; Lloyd A. et al., 2010; Roopa M., Gladys I., 2012; Schwarz C. et al., 2012; Abbas M. M. et al., 2013; Baltacı A. K. et al., 2013; Abdel-Gayoum A. A., 2014; Gohel M. G. et al., 2014; Malik I. et al., 2015).

Дискутабельним і не до кінця вирішеним, згідно з даними літератури (Білець М. В., 2008; Weber K. T. et al., 2010; Yu H. et al., 2013; Нетюхайло Л. Г., Іщейкіна Л. К., 2014), залишається питання щодо впливу стресу на обмін кальцію в організмі. Вплив хронічного емоційно-больового стресу (ХЕБС) на кальцій-фосфорний баланс в умовах зниженої функції ЩЗ також недостатньо вивчений.

Дослідження останніх років (Сикора В. З., Шепелев А. Е., 2007; Huang S., Ogawa R., 2010; Mishra N. et al., 2011; Deere K. et al., 2012; Акарачкова Е. С. и др., 2014; Cardadeiro G. et al., 2014; Chahal J. et al., 2014) переконливо свідчать про важливу роль немедикаментозних адаптаційних способів попередження захворюваності та покращання функцій організму, серед яких чільне місце займає фізичне навантаження (ФН). Рядом наукових праць (Ткач Г. Ф., 2011; Boskovic K. et al., 2013; Дедух Н. В. и др., 2014; Фомина Л. А., Зябрева И. А., 2014) доведено позитивний вплив помірних динамічних ФН на морфофункціональну перебудову кісткової тканини та мінеральний обмін. Проте залишаються нез'ясованими механізми впливу ФН на динаміку вмісту іонів кальцію, фосфору й магнію за умов гіпофункції ЩЗ.

Тому комплексне дослідження стану мінерального обміну при поєднаному впливі ФН та ХЕБС за наявності гіпотиреоїдної дисфункції є актуальним і має

важливе значення для розробки більш ефективних заходів діагностики й корекції виявлених порушень.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана на базі ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет” та є складовою комплексної науково-дослідної роботи “Метаболічні основи впливу есенціальних мікроелементів на забезпечення структурного і функціонального гомеостазу щитоподібної залози” (номер державної реєстрації 0111U000871). Здобувач є співвиконавцем даної наукової роботи, зокрема фрагменту щодо дослідження показників кальцій-фосфорного балансу в щурів із гіпофункцією ЩЗ при ФН, ХЕБС та їх поєднанні.

Тема дисертації затверджена проблемною комісією “Фізіологія людини” АМН і МОЗ України від 28 квітня 2009 р. (протокол № 3) та Вченою Радою ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет” від 27 березня 2012 р. (протокол № 4).

**Мета дослідження:** встановити характер змін кальцій-фосфорного балансу при впливі помірного фізичного навантаження, хронічного стресу та їх поєднання на фоні гіпофункції щитоподібної залози.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити показники гіпофізарно-тиреоїдної системи й вміст кальційрегулюючих гормонів (кальцитоніну й паратгормона) у щурів із гіпофункцією щитоподібної залози при фізичному навантаженні, хронічному емоційно-больовому стресі та їх поєднанні.

2. Дослідити зміни електролітів (загального й іонізованого кальцію, фосфору, магнію) у плазмі крові та сечі експериментальних тварин зі зниженою функцією щитоподібної залози за умов фізичного навантаження, хронічного емоційно-больового стресу і їх поєднання.

3. З'ясувати вплив фізичного навантаження, хронічного емоційно-больового стресу та їх поєднання на стан мінеральної щільності стегнової кістки в щурів, які отримують мерказоліл.

4. Встановити взаємозв'язок показників мінерального обміну з даними тиреоїдного статусу й рентгенденситометрії у тварин із гіпофункцією щитоподібної залози при фізичному навантаженні, хронічному емоційно-больовому стресі та їх поєднанні.

5. Проаналізувати мікроскопічні й ультраструктурні особливості стану щитоподібної залози щурів із гіпотиреоїдною дисфункцією за умов фізичного навантаження, хронічного емоційно-больового стресу та їх поєднання.

*Об'єкт дослідження:* зміни кальцій-фосфорного балансу за умов дефіциту тиреоїдних гормонів під впливом ФН і хронічного стресу.

*Предмет дослідження:* структурно-функціональний стан ЩЗ, вміст іонів кальцію, фосфору й магнію в плазмі крові та сечі, мінеральна щільність стегнової кістки.

*Методи дослідження.* У роботі використані експериментальні методи (моделювання гіпофункції ЩЗ, ФН та ХЕБС); імуноферментний аналіз (визначення вмісту вільного трийодтироніну ( $FT_3$ ), вільного тироксину ( $FT_4$ ), тиреотропного

гормона (ТТГ) аденогіпофіза, кальцитоніну, паратиреоїдного гормону в плазмі крові); біохімічні дослідження (визначення вмісту загального й іонізованого кальцію, фосфору, магнію, загального білка, альбумінів і лужної фосфатази в плазмі крові; концентрації кальцію, фосфору та магнію в добовій сечі); світлооптична й електронна мікроскопія (структурні особливості ЩЗ); рентгенденситометрія (мінеральна щільність стегнової кістки); методи статистичного аналізу (варіаційна статистика з використанням t-критерію Стьюдента з поправкою Бонферроні-Холма, кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнта кореляції Пірсона).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше, використовуючи імуноферментні, біохімічні, денситометричні та морфологічні методи дослідження, комплексно вивчено вплив ФН, ХЕБС і їх поєднаної дії на стан кальцій-фосфорного метаболізму при гіпофункції ЩЗ. З'ясовано особливості кальцій-фосфорного балансу при дефіциті тиреоїдних гормонів. У цих умовах експериментальним шляхом доведено зміни мінерального обміну, а саме: зниження вмісту як загального, так й іонізованого кальцію в плазмі крові, гіперкальційурію та зменшення МЦКТ в ділянці головки й метафізу стегнової кістки.

Уперше показано, що ХЕБС призводить до погіршення тиреоїдного статусу паралельно з додатковим зниженням вмісту іонізованого кальцію в плазмі крові та підвищенням екскреції іонів кальцію із сечею у тварин зі зниженою функцією ЩЗ. Крім цього, ХЕБС на фоні гіпофункції ЩЗ супроводжується також зменшенням МЦКТ в ділянці головки й метафізу стегнових кісток.

Уперше встановлено, що вплив ФН на тварин зі зниженою функцією ЩЗ проявляється більш вираженим зменшенням рівня тиреоїдних гормонів, проте вміст іонів кальцію в плазмі крові та сечі не змінюється, а МЦКТ підвищується.

Новими є дані про поєднаний вплив ФН та ХЕБС на кальцієвий обмін при гіпотиреоїдній дисфункції. Уперше доведено, що поряд зі зниженням іонізованого кальцію помірні ФН сприяють підвищенню вмісту загального кальцію в плазмі крові, зменшують екскрецію кальцію із сечею й усувають негативний вплив ХЕБС на МЦКТ в гіпотиреоїдних тварин.

**Практичне значення одержаних результатів.** Робота належить до фундаментальних досліджень, оскільки вивчення впливу таких чинників, як хронічний стрес та ФН, на кальцій-фосфорний баланс і МЦКТ за умов гіпотиреоїдної дисфункції є важливими питаннями ендокринології. Результати дисертаційної роботи доповнюють існуючі дані щодо впливу ХЕБС та ФН на стан мінерального обміну, уточнюють вплив цих факторів в умовах дефіциту тиреоїдних гормонів і можуть слугувати основою для проведення клінічних досліджень.

На основі виявлених змін кальцій-фосфорного метаболізму при зниженій функції ЩЗ за умов впливу ХЕБС, ФН та їх поєднання можуть бути розроблені ефективні методи фармакокорекції даних станів.

Дані роботи можуть бути використані в навчальному процесі при викладанні нормальної й патологічної фізіології, медичної й біологічної хімії, ендокринології.

Результати експериментальних досліджень упроваджені в навчальний процес кафедр фізіології, патофізіології, біологічної та медичної хімії імені академіка Г. О. Бабенка, ендокринології ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний

університет”, кафедри нормальної фізіології ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”, кафедри нормальної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри фізіології імені Я. Д. Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету, кафедри нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, кафедри фізіології Харківського національного медичного університету, кафедри фізіології ДЗ “Дніпропетровська медична академія МОЗ України”, кафедри нормальної фізіології Запорізького державного медичного університету, кафедри фізіології Одеського національного медичного університету, кафедри фізіології та патології Ужгородського національного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є науково-дослідною працею дисертанта. Розробка методичної концепції роботи, головна ідея й завдання представленого наукового дослідження, інтерпретація отриманих експериментальних даних проведені в співпраці з науковим керівником – д.мед.н., проф. І. В. Ємельяненко.

Аналіз даних літератури, обґрунтування актуальності проблеми, патентно-інформаційний пошук, увесь обсяг експериментальних досліджень, забір матеріалу, денситометрія рентгенограм, статистичне опрацювання одержаних результатів, формулювання висновків, підготовка до друку наукових публікацій, оформлення дисертаційної роботи виконано автором самостійно.

Експериментальні дослідження й забір матеріалу проведено на базі кафедри фізіології ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет” (завідувач кафедри на момент дослідження – д.мед.н., проф. І. В. Ємельяненко, у даний час – д.мед.н., проф. Н. М. Воронич-Семченко) особисто автором. Імуноферментні й біохімічні дослідження виконано за участю автора на базі лабораторій кафедри біологічної та медичної хімії імені академіка Г. О. Бабенка (завідувач кафедри – д.мед.н., проф. Г. М. Ерстенюк, свідоцтво про атестацію № 002167 від 22.06.2005 р.) і кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені академіка Є. М. Нейка (завідувач кафедри – д.мед.н., проф. Р. І. Яцишин, свідоцтво про атестацію № 000711 від 11.01.2008 р.) ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”. Вивчення структурних особливостей ЩЗ тварин здійснено за участю автора в лабораторії кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет” (завідувач кафедри – д.мед.н., проф. Ю. І. Попович, свідоцтво про атестацію № 054/15 від 27.08.2014 р.). Денситометрія рентгенограм стегнових кісток проведена особисто автором на базі кафедри радіології та радіаційної медицини ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет” (завідувач кафедри – заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., проф. В. М. Рижик). Здобувачем забезпечено практичне впровадження результатів дослідження, самостійно написано 9 наукових праць: 3 статті та 6 тез.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації оприлюднено на: V Львівсько-Люблінській конференції “Сучасні аспекти експериментальної та

клінічної біохімії” (Львів, 2008); II Всеукраїнській науково-практичній конференції “Сучасні методичні підходи до аналізу стану здоров’я” (Луганськ, 2008); I (62) міжнародному науково-практичному конгресі студентів та молодих учених “Актуальні проблеми сучасної медицини” та 5-му міжнародному з’їзді представників студентських наукових товариств ВМНЗ (Київ, 2008); XVIII з’їзді Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю (Одеса, 2010); 80-ій ювілейній науково-практичній конференції студентів і молодих учених за участю міжнародних спеціалістів “Працюємо, творимо, презентуємо” (Івано-Франківськ, 2011); III з’їзді фізіологів СНД “Фізіологія і здоров’я людини” (Ялта, 2011); Всеукраїнській навчально-науковій конференції “Довкілля і здоров’я” (Тернопіль, 2012); 82-й, 83-й і 84-й науково-практичних конференціях студентів та молодих учених із міжнародною участю “Інновації в медицині” (Івано-Франківськ, 2013, 2014, 2015); XIX-му з’їзді Українського фізіологічного товариства ім. П. Г. Костюка з міжнародною участю, присвяченого 90-річчю від дня народження академіка П. Г. Костюка (Львів, 2015).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, які повністю відображають результати проведеного дослідження: 7 статей (1 – в іноземному часописі, 4 – у наукових журналах, які включені до міжнародних наукометричних баз, 2 – у фахових виданнях України; у тому числі 3 статті одноосібні), 11 робіт у матеріалах вітчизняних і міжнародних наукових конгресів, конференцій, з’їздів.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація написана українською мовою на 164 сторінках машинописного тексту (основний текст становить 119 сторінок) і складається з переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних літературних джерел (292 найменування, з яких 128 викладені кирилицею та 164 – латиницею), додатку. Робота містить 13 таблиць і 47 рисунків.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження проведені на 96 білих лабораторних статевозрілих щурах-самцях масою 170-220 г. Усі тварини знаходились в умовах віварію кафедри фізіології ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет” при звичайному світловому й температурному режимах та до проведення даного експерименту не були використані в інших дослідженнях. Щури перебували на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до їжі й води. Інтактні та дослідні тварини знаходились в ідентичних умовах, забір та обробку матеріалу здійснювали паралельно. Усі маніпуляції з тваринами проводили у ранковий час (8<sup>00</sup>-10<sup>00</sup> год), щоб уникнути впливу на результати досліджень циркадних ритмів фізіологічних і біохімічних процесів (Лисаченко О. Д., 2002).

Утримання й догляд за щурами, а також маніпуляції на них проводили згідно з державними та міжнародними стандартами щодо гуманного відношення до тварин. Комісія з питань етики ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний

університет” (протокол № 81/15 від 04.02.2015 р.) встановила, що дослідження проведені з дотриманням основних положень “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей” (1986 р.) і не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) і законам України. Усі прилади, що використовувались у ході наукового дослідження, підлягали систематичному метрологічному контролю.

Щури були поділені на вісім груп: 1) інтактні; 2) гіпофункція ЩЗ; 3) ФН; 4) ХЕБС; 5) поєднаний вплив ФН та ХЕБС; 6) гіпофункція ЩЗ та ФН; 7) гіпофункція ЩЗ та ХЕБС; 8) гіпофункція ЩЗ та поєднаний вплив ФН й ХЕБС.

Для моделювання гіпофункції ЩЗ щоденно до води, яку пили тварини, додавали мерказоліл виробництва ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров’я” (м. Харків, Україна) з розрахунку 10 мг/кг маси тіла протягом 15 діб (Небожина М. В., 1999). Підтримуюча доза становила 5 мг/кг маси тіла тварини до завершення експерименту. ХЕБС моделювали згідно з методикою Desiderato O. в модифікації Валова С. Д. щоденно по 1 годині впродовж 30 днів (Валов С. Д., 2004). ФН створювали щоденним бігом у широкострічковому тредбані з постійною швидкістю руху стрічки 20 м/хв по 15 хв упродовж 30 діб (Самойлов Н. Г., 1991). При цьому щури здійснювали роботу по перенесенню маси свого тіла в горизонтальній площині. Швидкість бігу 20-25 м/хв для білих щурів є помірною та становить приблизно 40-50% від максимальної інтенсивності (Лисаченко О. Д., 2002).

Тиреоїдний статус оцінювали шляхом визначення вмісту ТТГ, вТ<sub>3</sub>, вТ<sub>4</sub> в плазмі крові згідно з інструкціями до стандартних тест-систем виробництва ТОВ НВЛ “Гранум” (м. Харків, Україна). Для детальнішої характеристики функціональної активності ЩЗ розраховували величину тиреоїдного індексу (ТІ), що є інтегральним показником стану гіпофізарно-тиреоїдної системи. Дослідження рівня кальцитоніну та паратгормона проводили відповідно до інструкцій наборів реагентів фірми “IBL International GmbH” (Німеччина).

За допомогою біохімічних методів визначали вміст загального й іонізованого кальцію, фосфору, магнію, загального білка, альбумінів і лужної фосфатази в плазмі крові та концентрацію кальцію, фосфору й магнію в сечі тварин відповідно до загальноприйнятих методик.

Структурні особливості ЩЗ тварин вивчали за допомогою світлооптичної та електронної мікроскопії. Фотодокументування мікропрепаратів здійснювали за допомогою мікроскопа MICROS MC300 (ХТ) (Австрія), цифрової камери TourCam 5,1M UHCCD C-Mount Sony, адаптера Adapter AMA075 у програмі TourTek TourView (V3.7.1398). Ультратонкі зрізи, отримані на ультрамікроскопі “Tesla BS-492” (“Tesla”, Чехія), вивчали за допомогою електронного мікроскопа УЕМВ-100В і ПЕМ-100 (ВАТ “SELMI”, Україна) з наступним фотографуванням при збільшенні від 4800 до 16000 разів.



З метою визначення МЩКТ обстежували обидві стегнові кістки, що вилучали з тіл 6-ти щурів кожної групи після внутрішньоочеревинного введення кетаміну з розрахунку 100 мг/кг маси тіла тварини. Потім їх ретельно очищували механічним способом від прилеглих м'язової та сполучної тканин. Рентгенографію стегнових кісток щурів одночасно з алюмінієвим еталоном проводили з допомогою рентгендіагностичного комплексу "Аполло" при фокусній відстані 1 м, напрузі на трубці 44 кВ, силі струму 25 мА та часі витримки 0,02 с. Отриману рентгенограму досліджували за допомогою денситометричного приладу RD 501 (Німеччина). Визначали відносну оптичну щільність стегнових кісток у ділянці головки, великого вертлюга, метафізу та діафізу. МЩКТ розраховували, виходячи з того, що товщина алюмінієвої пластинки в 1 мм відповідає 0,13 мг/см<sup>3</sup> солей кальцію.

Статистичний аналіз проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми Statistica 6.0. Для перевірки нормальності розподілу даних використовували метод Колмогорова-Смірнова та Ліліфорса (Лемешко Б., 2012). Варіаційно-статистичне опрацювання отриманих результатів здійснювали з використанням t-критерію Стюдента з поправкою Бонферроні-Холма (Децик О. З., 2011). Для вивчення зв'язків між показниками визначали коефіцієнт кореляції Пірсона (r) (Румянцев П. О., 2009). Відмінності вважали статистично вірогідними при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення. Кальцій-фосфорний баланс, мінеральна щільність кісткової тканини, морфофункціональні зміни щитоподібної залози за умов експериментальної гіпотиреоїдної дисфункції.** У плазмі крові щурів, які отримували мерказоліл, зафіксовано зменшення вмісту вТ<sub>3</sub> у 2 рази ( $p < 0,001$ ), вТ<sub>4</sub> в 3 рази ( $p < 0,001$ ) і показника ТІ в 9 разів ( $p < 0,001$ ) проти даних інтактних тварин. Рівень ТТГ в плазмі крові дослідних щурів достовірно підвищився у 2,5 рази ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з нормою. Встановлено достовірне зростання рівня паратгормона ПЩЗ, вміст якого в плазмі крові щурів із дефіцитом тиреоїдних гормонів перевищив на 19,10 % ( $p < 0,001$ ) результат контрольних тварин.

Гістологічно виявлено фолікули різного діаметру, часто деформовані, сплющення тироцитів, проліферацію епітелію міжфолікулярних острівців, набрякові зміни сполучнотканинних прошарків, повнокрів'я кровоносних судин. На субмікроскопічному рівні – вкорочені та нечисленні мікроворсинки, потовщення базальної мембрани, мітохондрії з нечітко впорядкованими гребенями, розширені й деформовані елементи гранулярної ендоплазматичної сітки. Встановлені біохімічні та морфологічні ознаки свідчать про зниження секреторної функції ЩЗ.

У щурів із гіпотиреоїдною дисфункцією рівень загального кальцію в плазмі крові знизився на 10,82 % ( $p < 0,01$ ), іонізованого кальцію – на 31,43 % ( $p < 0,01$ ), а фосфору – на 29,03 % ( $p < 0,05$ ) проти показників інтактних тварин. Вміст іонів магнію в плазмі крові щурів збільшився на 40,91 % ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з результатом контрольної групи. За даними кореляційного аналізу існує вірогідний взаємозв'язок між рівнем вТ<sub>3</sub> та концентрацією іонізованого кальцію ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,05$ ) і вмістом іонів магнію ( $r = -0,77$ ,  $p < 0,05$ ) у плазмі крові гіпотиреоїдних тварин. Рівень загального білка в плазмі крові тварин 2-ї групи достовірно перевищив на 15,55 % ( $p < 0,001$ ) показник 1-ї групи. Встановлено зворотний зв'язок

середньої сили ( $r=-0,63$ ,  $p<0,05$ ) між рівнем ТТГ та активністю лужної фосфатази в плазмі крові тварин із дефіцитом тиреоїдних гормонів.

Концентрація іонів кальцію в добовій сечі щурів зі зниженою функцією ЩЗ збільшилась на 58,79 % ( $p<0,05$ ) проти результату інтактних тварин, а вміст іонів магнію зменшився на 16,17 % ( $p<0,01$ ). Виявлено пряму кореляцію середньої сили ( $r= 0,62$ ,  $p<0,05$ ) між рівнем  $\text{vT}_3$  в плазмі крові та вмістом іонів магнію в добовій сечі гіпотиреоїдних щурів.

При рентгенденситометричному дослідженні щурів із гіпофункцією ЩЗ встановлено достовірне зменшення МЩКТ в ділянці головки (на 8,51 %,  $p<0,05$ ) і метафізу (на 6,38 %,  $p<0,05$ ) стегнової кістки в порівнянні з даними контрольної групи тварин. Кореляційним аналізом підтверджено наявність взаємозв'язку ( $r= 0,61$ ,  $p<0,05$ ) між рівнем паратгормона ПЩЗ у плазмі крові щурів зі зниженою функцією ЩЗ та показником МЩКТ в ділянці метафізу стегнової кістки.

***Кальцій-фосфорний баланс, мінеральна щільність кісткової тканини, морфофункціональні зміни щитоподібної залози за умов експериментальної гіпотиреоїдної дисфункції та хронічного емоційно-больового стресу.*** У плазмі крові щурів за умов хронічного стресу виявлено достовірне зниження рівня тиреоїдних гормонів ( $\text{vT}_3$ ,  $p<0,01$  та  $\text{vT}_4$ ,  $p<0,001$ ) проти даних тварин інтактної групи.

За допомогою світлооптичної мікроскопії ЩЗ тварин при ХЕБС виявлено різні за розміром фолікули. Встановлено наявність тироцитів як сплющеної, так і кубічної та циліндричної форми, досить багато острівців міжфолікулярного епітелію, повнокрів'я залози. Отримані результати вивчення показників тиреоїдного профілю й структурного стану ЩЗ за умов хронічного стресу вказують на зниження її гормонсинтезуючої функції.

У ході імуноферментного аналізу виявлено зростання рівня паратгормона ПЩЗ, вміст якого в плазмі крові тварин при тривалій дії стресорних чинників перевищив на 19,58 % ( $p<0,01$ ) дані контрольної групи. Також встановлено достовірний зворотний взаємозв'язок середньої сили ( $r=-0,68$ ,  $p<0,05$ ) між рівнем паратиреоїдного гормону та концентрацією іонізованого кальцію в плазмі крові щурів за умов ХЕБС.

При впливі хронічного стресу концентрація в плазмі крові іонізованого кальцію вірогідно зменшилась на 25,71 % ( $p<0,05$ ), магнію – на 34,1 % ( $p<0,05$ ), а рівень фосфору підвищився на 40,32 % ( $p<0,01$ ) у порівнянні з результатами 1-ї групи тварин. За вказаних експериментальних умов рівень альбумінів у крові щурів значно перевищив (на 34,38 %,  $p<0,001$ ) показник інтактної групи. Необхідно відмітити, що вміст кальцію в сечі достовірно підвищився на 65,45 % ( $p<0,01$ ), фосфору – на 69,15 % ( $p<0,01$ ), а вміст магнію зменшився на 40,42 % ( $p<0,001$ ) проти даних інтактних щурів.

При проведенні рентгенденситометричного дослідження стегнових кісток встановлено, що в умовах ХЕБС МЩКТ в ділянці головки достовірно зменшилась на 11,38 % ( $p<0,05$ ), великого вертлюга – на 11,52 % ( $p<0,05$ ), а метафізу – на 18,59 % ( $p<0,001$ ) у порівнянні з результатами інтактної групи тварин.

Хронічний стрес на фоні зниженої функції ЩЗ призвів до більш виражених змін тиреоїдного статусу, а саме: зростання рівня ТТГ (у 2 рази,  $p < 0,01$ ), зменшення вмісту в  $T_4$  (у 2 рази,  $p < 0,001$ ) і показника ТІ (у 2,5 рази,  $p < 0,001$ ) проти даних тварин із гіпотиреоїдною дисфункцією. Необхідно відмітити вірогідну сильну зворотну кореляцію ( $r = -0,71$ ,  $p < 0,05$ ) між рівнем ТТГ аденогіпофіза та активністю лужної фосфатази в плазмі крові щурів зі зниженою функцією ЩЗ при ХЕБС.

При гіпотиреоїдній дисфункції в умовах хронічного стресу методом світлооптичного дослідження ЩЗ виявлено фолікули різного діаметру, вистелені переважно плоским епітелієм, поодинокі колабовані фолікули, розрідження колоїду біля апікального полюса тироцитів, вакуолізовану цитоплазму епітеліоцитів і виражений набряк судинно-стромального компонента залози. Ультраструктурно спостерігали різке розширення складових гранулярної ендоплазматичної сітки в цитоплазмі тироцитів і значний периваскулярний набряк.

У тварин за умов ХЕБС на фоні дії мерказолілу в ході біохімічного аналізу плазми крові не виявлено суттєвих розбіжностей у концентрації загального кальцію, фосфору та магнію в порівнянні з даними щурів із гіпотиреоїдною дисфункцією. Проте підтверджено достовірне зниження вмісту іонізованого кальцію в плазмі крові на 20,83 % ( $p < 0,05$ ) у тварин 7-ї групи проти результатів щурів 2-ї групи. Встановлено вірогідне зростання альбумінів, вміст яких у плазмі крові тварин із гіпофункцією ЩЗ при тривалій дії стресорів перевищив на 23,59 % ( $p < 0,001$ ) показники щурів із дефіцитом тиреоїдних гормонів.

Хронічний стрес на тлі зниженої функціональної активності ЩЗ зумовив достовірне збільшення в добовій сечі концентрації іонів кальцію на 34,35 % ( $p < 0,05$ ) і зниження вмісту іонів магнію на 48,21 % ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з даними гіпотиреоїдних тварин. За цих умов кореляційним аналізом підтверджено наявність зворотного взаємозв'язку середньої сили між рівнем ТТГ в плазмі крові та концентрацією іонів магнію в добовій сечі ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ), а також між вмістом в  $T_4$  в плазмі крові та концентрацією іонів кальцію в добовій сечі ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ).

У ході дослідження кісткової тканини в щурів, які отримували мерказоліл при впливі ХЕБС, встановлено зниження денситометричних показників. Зокрема, виявлено достовірне зменшення МЦКТ в ділянці головки й метафізу стегнових кісток на 14,57 % ( $p < 0,001$ ) і 17,05 % ( $p < 0,001$ ) проти результатів тварин із дефіцитом тиреоїдних гормонів. При кореляційному аналізі зафіксовано прямий взаємозв'язок середньої сили ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,05$ ) між МЦКТ в ділянці головки стегнової кістки та вмістом в  $T_4$  в плазмі крові щурів зі зниженою функцією ЩЗ за умов хронічного стресу.

**Кальцій-фосфорний баланс, мінеральна щільність кісткової тканини, морфофункціональні зміни щитоподібної залози за умов експериментальної гіпотиреоїдної дисфункції та фізичного навантаження.** При ФН в плазмі крові експериментальних щурів достовірних змін функціональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи, зокрема концентрацій ТТГ, в  $T_3$ , в  $T_4$  та показника ТІ, у порівнянні з контрольними даними не зафіксовано. Хоча спостерігали тенденцію до зниження вмісту в  $T_3$  та в  $T_4$  ( $p = 0,05$ ) в плазмі крові тварин за умов ФН. Необхідно відзначити вірогідний зворотний взаємозв'язок середньої сили ( $r = -0,67$ ,  $p < 0,05$ ) між

вмістом ТТГ аденогіпофіза й концентрацією іонізованого кальцію в плазмі крові щурів при ФН.

При проведенні світлової мікроскопії ЩЗ тварин за умов ФН виявлено переважання фолікулів великого й середнього розмірів, вистелених здебільшого циліндричним епітелієм, множинні дрібні вакуолі резорбції, зосереджені біля апікального полюса тироцитів, виражену васкуляризацію. Дані субмікроскопічного дослідження підтверджують світлооптичні результати. Потреба в інтенсифікації обмінних процесів зумовлює активацію роботи синтетичного апарату тироцитів: розширені каналці та цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, які зосереджені в базальному полюсі, мітохондрії мають чітко окреслені гребені, у ендотеліоцитах стінки гемокапілярів помітні численні фенестри, явища мікроклазматозу.

При помірному ФН в плазмі крові щурів спостерігали суттєве підвищення (на 93,18 %,  $p < 0,001$ ) рівня іонів магнію проти результату тварин інтактної групи. Проте вірогідних змін концентрації загального й іонізованого кальцію, фосфору в плазмі крові тварин 3-ї групи в порівнянні з контрольними показниками не встановлено. За умов ФН концентрація лужної фосфатази суттєво збільшилась (на 136 %,  $p < 0,001$ ), а вміст альбумінів у плазмі крові перевищив на 31,44 % ( $p < 0,001$ ) рівень інтактних тварин. За даними кореляційного аналізу знайдено вірогідний зворотний зв'язок середньої сили ( $r = -0,69$ ,  $p < 0,05$ ) між активністю лужної фосфатази в плазмі крові та концентрацією іонів кальцію в добовій сечі.

У результаті проведеного біохімічного дослідження добової сечі тварин при ФН встановлено суттєві зміни показників мінерального метаболізму. Концентрація кальцію достовірно зменшилась на 50,91 % ( $p < 0,01$ ), а рівень фосфору підвищився на 89,19 % ( $p < 0,05$ ) у добовій сечі щурів за умов ФН в порівнянні з даними інтактних тварин.

У ході проведення рентгенденситометричного дослідження встановлено, що в умовах помірного ФН показники мінеральної щільності стегнової кістки в ділянці головки (на 10,78 %,  $p < 0,05$ ) і великого вертлюга (на 23,64 %,  $p < 0,01$ ) достовірно перевищили результати контрольної групи тварин. У ділянці метафізу та діафізу стегнової кістки суттєві відмінності в мінералізації кісткової тканини між вищевказаними групами були відсутні. Проте слід зазначити, що при ФН в щурів зафіксовано тенденцію до зростання мінеральної щільності стегнової кістки в ділянці метафізу ( $p = 0,02$ ). За вказаних умов кореляційний аналіз виявив прямий взаємозв'язок середньої сили ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,05$ ) між МЦКТ в ділянці діафізу стегнової кістки та вмістом в<sub>T</sub><sub>4</sub> в плазмі крові. Необхідно відзначити наявність достовірних зворотних кореляцій середньої сили ( $r = -0,69$ ,  $p < 0,05$ ) між концентрацією іонізованого кальцію в плазмі крові й МЦКТ в ділянці головки стегнової кістки, а також між вмістом іонів фосфору в плазмі крові й мінеральною щільністю стегнової кістки в ділянці метафізу ( $r = -0,67$ ,  $p < 0,05$ ).

ФН на фоні зниженої функції ЩЗ супроводжувалось більш вираженими змінами гіпофізарно-тиреоїдного статусу, про що свідчить зростання в плазмі крові рівня ТТГ (в 1,8 раза,  $p < 0,01$ ), зниження вмісту в<sub>T</sub><sub>4</sub> (у 2,7 раза,  $p < 0,001$ ) і показника ТІ (у 2,8 раза,  $p < 0,001$ ) проти даних тварин, які отримували мерказоліл.

При ФН в тварин із гіпотиреоїдною дисфункцією у ході світлооптичної мікроскопії виявлено невелику кількість гігантських фолікулів, що знаходяться як на периферії, так і в центральній частині залози. Великі фолікули вистелені низьким кубічним епітелієм, наявні локуси його десквамації, а середні й малі – чергуваннями кубічного з плоским. У просвіті фолікулів міститься блідозабарвлений колоїд із вакуолями резорбції, у багатьох – спустошеність. Досить багато острівців міжфолікулярного епітелію. Виявлено виражений набряк сполучнотканинного каркасу, який численними пучками занурюється між фолікулами. Така ж вираженість набрякових змін спостерігається й при електронно-мікроскопічному дослідженні. Ядра тироцитів еліпсоподібної форми. Встановлено нечисленні елементи апарату Гольджі та стоншені вкорочені цистерни й каналці гранулярної ендоплазматичної сітки. Мітохондрії округлої форми, з нечіткими гребенями та просвітленим матриксом.

У тварин зі зниженою функцією ЩЗ за умов помірного ФН при біохімічному аналізі плазми крові не встановлено суттєвих розбіжностей у концентрації загального й іонізованого кальцію в порівнянні з показниками щурів із гіпотиреоїдною дисфункцією. Однак вміст іонів фосфору в плазмі крові тварин 6-ї групи достовірно перевищив на 48,86 % ( $p < 0,001$ ) рівень щурів 2-ї групи. За вказаних експериментальних умов зафіксовано статистично вірогідне зростання альбумінів на 18,75 % ( $p < 0,001$ ) проти результату щурів із дефіцитом тиреоїдних гормонів.

У ході рентгенденситометрії щурів із гіпофункцією ЩЗ при впливі помірного ФН встановлено достовірне збільшення МЩКТ в ділянці великого вертлюга стегнової кістки на 12,18 % ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з даними тварин із гіпотиреоїдною дисфункцією на тлі відсутності вірогідних змін у інших ділянках, зокрема головки, метафізу та діафізу. Слід вказати на наявність зворотного зв'язку середньої сили ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,05$ ) між рівнем іонізованого кальцію в плазмі крові й МЩКТ в ділянці головки стегнової кістки в щурів із недостатністю тиреоїдних гормонів за умов помірного ФН.

***Кальцій-фосфорний баланс, мінеральна щільність кісткової тканини, морфофункціональні зміни щитоподібної залози при експериментальній гіпотиреоїдній дисфункції за умов поєднаного впливу фізичного навантаження та хронічного емоційно-больового стресу.*** Помірне регулярне ФН запобігало негативному впливу хронічного стресу на показники гормонального статусу: вміст йодовмісних гормонів ЩЗ та паратгормона ПЩЗ.

У результаті світлооптичного дослідження в гістоструктурі ЩЗ тварин при поєднаній дії ФН та ХЕБС встановлено переважання фолікулів середнього розміру. Епітелій більшої частини фолікулів кубічний, у деяких – циліндричний. Ядра тироцитів округлої форми, добре візуалізуються. В усіх полях зору помітне утворення нових фолікулів як шляхом поділу вже існуючих, так і їх утворення з інтерфолікулярного епітелію. Множинні дрібні вакуолі резорбції зосереджені біля апікального полюса тироцитів, місцями вони зливаються в просвітлені смужки. Міжфолікулярні сполучнотканинні прошарки малопомітні, проте добре виражені судини мікроциркуляторного русла.

У плазмі крові щурів за умов поєднаного впливу ФН та хронічного стресу було відмічено підвищення вмісту іонів магнію на 47,73 % ( $p < 0,05$ ) проти рівня тварин інтактної групи. При цьому достовірних змін концентрації загального й іонізованого кальцію, фосфору в плазмі крові тварин 5-ї групи в порівнянні з контрольними результатами не встановлено. При поєднаній дії ФН та ХЕБС виявлено вірогідне підвищення рівня альбумінів, вміст яких перевищив на 27,85 % ( $p < 0,001$ ) показник інтактних тварин.

За вищезазначених умов кореляційний аналіз виявив зворотні взаємозв'язки середньої сили між концентрацією іонізованого кальцію та активністю лужної фосфатази ( $r = -0,603$ ,  $p < 0,05$ ), а також між вмістом іонізованого кальцію в плазмі крові й МЩКТ в ділянці метафізу стегнової кістки ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,05$ ).

У результаті проведеного біохімічного аналізу добової сечі тварин при поєднаному впливі ФН та хронічного стресу встановлено значні зміни показників мінерального обміну. Зокрема, концентрація іонів магнію достовірно зменшилась на 41,62 % ( $p < 0,001$ ) проти даних інтактних щурів. Рівень фосфору в добовій сечі вірогідно підвищився на 120,57 % ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з результатом тварин контрольної групи.

В умовах ФН та ХЕБС денситометричні показники стегнових кісток щурів відповідали даним тварин інтактної групи.

Поєднаний вплив ФН та хронічного стресу на фоні зниженої функції ЩЗ призвів до більш значних змін тиреоїдного статусу, про що свідчить достовірне зростання в плазмі крові вмісту ТТГ (у 2,4 раза,  $p < 0,001$ ), зниження вмісту  $\text{вT}_3$  (в 1,6 раза,  $p < 0,05$ ),  $\text{вT}_4$  (у 2,7 раза,  $p < 0,001$ ) і показника ТІ (в 4,5 раза,  $p < 0,001$ ) проти результатів тварин із гіпотиреоїдною дисфункцією. Виявлений зворотний взаємозв'язок помірної сили ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ) між величиною ТІ та концентрацією кальцію в добовій сечі. За цих умов також встановлено сильну пряму кореляцію ( $r = 0,82$ ,  $p < 0,05$ ) між даними ТІ та ступенем мінералізації кісткової тканини в ділянці метафізу стегнової кістки. Рівень паратгормона ПЩЗ у крові експериментальних щурів 8-ї групи перевищив на 14,46 % ( $p < 0,01$ ) показник тварин 2-ї групи.

У щурів із гіпотиреоїдною дисфункцією за умов поєднаної дії ФН та ХЕБС мікроскопічна картина ЩЗ відповідає колоїдно-десквамативному типу будови. Зокрема, серед невеликої кількості збережених фолікулів помітні острівці з десквамованими тироцитами, місцями також виявляється десквамація епітелію в просвіті фолікула. У порожнині фолікулів міститься колоїд із різко вираженим блідим забарвленням, розріджений біля апікального полюса тироцитів. Фолікулярний епітелій плоский, цитоплазма вакуолізована. Ядра тироцитів еліпсоподібної форми, слабобазофільні. Помітні колабовані фолікули. Досить виражені набрякові зміни як у міжфолікулярних сполучнотканинних прошарках, так і в стінці кровоносних судин, що тут знаходяться. Така ж тенденція спостерігається й при електронно-мікроскопічному дослідженні ЩЗ. Ядра тироцитів втрачають притаманну їм у нормі форму через інвагінації нуклеолеми, під якою сконденсовані грудочки хроматину. Органели синтетичного апарату деформовані, дислоковані хаотично. Мітохондрії нечисленні, округлі, вакуолізовані, з різко просвітленим

матриksom і дезорганізованими та зруйнованими гребенями. Контакти між сусідніми тироцитами та з базальною мембраною порушені, що веде до десквамації.

При поєднаному впливі ФН та хронічного стресу на тлі дефіциту тиреоїдних гормонів у ході біохімічного аналізу плазми крові виявлено достовірне збільшення на 9,22 % ( $p < 0,05$ ) концентрації загального кальцію при одночасному зменшенні на 16,67 % ( $p < 0,05$ ) вмісту іонізованого кальцію проти даних щурів із гіпотиреоїдною дисфункцією. Необхідно зазначити, що вміст іонів фосфору в плазмі крові тварин 8-ї групи достовірно підвищився на 50,00 % ( $p < 0,05$ ), магнію – на 54,84 % ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з рівнем щурів 2-ї групи. Рівень лужної фосфатази в плазмі крові тварин із гіпофункцією ЩЗ при поєднаному впливі ФН та хронічного стресу значно перевищив (на 165,59 %,  $p < 0,001$ ) результат щурів із дефіцитом тиреоїдних гормонів.

За вищевказаних умов у добовій сечі щурів встановлено зменшення концентрації іонів кальцію (на 41,98 %,  $p < 0,05$ ) і магнію (на 56,43 %,  $p < 0,001$ ) у порівнянні з показниками тварин зі зниженою функцією ЩЗ. При поєднаній дії ФН та ХЕБС в щурів із гіпотиреоїдною дисфункцією встановлено достовірний зворотний взаємозв'язок середньої сили ( $r = -0,61$ ,  $p < 0,05$ ) між вмістом іонів магнію в плазмі крові й рівнем виведення магнію з добовою сечею.

За даними рентгенденситометрії в умовах помірного ФН й хронічного стресу на тлі зниженої функції ЩЗ МЦКТ у всіх досліджуваних ділянках відповідала результатам гіпотиреоїдних тварин.

Узагальнюючи отримані експериментальні дані, можна стверджувати, що ФН забезпечує позитивний вплив на кальцій-фосфорний баланс при гіпофункції ЩЗ за умов ХЕБС, що проявляється збільшенням вмісту загального кальцію в плазмі крові за рахунок зменшення екскреції іонів кальцію із сечею, нормалізацією рівня фосфору, відсутністю вірогідної розбіжності у МЦКТ в порівнянні з гіпотиреоїдними тваринами.

## ВИСНОВКИ

Результати дисертаційної роботи являють собою вирішення актуального науково-медичного завдання, яке полягало в з'ясуванні стану кальцій-фосфорного балансу в щурів із гіпофункцією щитоподібної залози при фізичному навантаженні, хронічному емоційно-больовому стресі та їх поєднанні на основі комплексного експериментального дослідження з використанням імуноферментних, біохімічних, денситометричних і морфологічних методик.

1. Гіпофункція щитоподібної залози в щурів, яка проявляється зменшенням вмісту вільних трийодтироніну та тироксину ( $p < 0,001$ ), супроводжується зростанням рівня паратгормона ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з показниками інтактних тварин. Концентрація йодовмісних гормонів щитоподібної залози зменшена ( $p < 0,01-0,001$ ), а рівень паратиреоїдного гормона підвищений ( $p < 0,01$ ) у плазмі крові щурів при хронічному емоційно-больовому стресі. За умов зниженої функції щитоподібної залози хронічний стрес викликає більш виражені зміни тиреоїдного профілю. На фоні дефіциту тиреоїдних гормонів фізичне навантаження призводить до зростання рівня тиреотропного гормона ( $p < 0,01$ ), зменшення концентрації вільного тироксину та тиреоїдного індексу ( $p < 0,001$ ). Фізичне навантаження в

умовах хронічного стресу на тлі гіпофункції щитоподібної залози потенціює зміни гіпофізарно-тиреοїдної системи, а саме: збільшує вміст тиреотропного гормона, зменшує концентрацію вільних трийодтироніну й тироксину, показника тиреοїдного індексу, а також підвищує рівень паратгормона ( $p < 0,05-0,001$ ) проти даних гіпотиреοїдних тварин.

2. У щурів із гіпотиреοїдною дисфункцією спостерігається зменшення в плазмі крові вмісту загального й іонізованого кальцію, фосфору та підвищення рівня іонів магнію ( $p < 0,05-0,01$ ), гіперкальційурія й гіпоманіурія. На фоні зниженої функції щитоподібної залози хронічний стрес зумовлює більш інтенсивне зменшення концентрації іонізованого кальцію в плазмі крові тварин ( $p < 0,05$ ), збільшення екскреції кальцію та зменшення рівня іонів магнію в добовій сечі. Фізичне навантаження призводить до збільшення вмісту фосфору й магнію ( $p < 0,001$ ) у плазмі крові щурів із гіпофункцією щитоподібної залози. Рівень загального кальцію, фосфору й магнію підвищений, а концентрація іонізованого кальцію зменшена в плазмі крові тварин із гіпотиреοїдною дисфункцією при фізичному навантаженні та хронічному стресі. У сечі за даних умов зафіксовано зниження вмісту кальцію та магнію.

3. Гіпотиреοїдна дисфункція зумовлює зменшення мінеральної щільності кісткової тканини в ділянках головки й метафізу стегнової кістки ( $p < 0,05$ ). За умов хронічного стресу знижується ступінь мінералізації цієї кістки в ділянках головки, великого вертлюга та метафізу ( $p < 0,05-0,001$ ). Хронічний стрес на тлі гіпофункції щитоподібної залози суттєво зменшує денситометричні показники в ділянках головки й метафізу ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з даними щурів із дефіцитом тиреοїдних гормонів. Помірне регулярне фізичне навантаження здійснює на стегнову кістку позитивний ефект, який проявляється в збільшенні її мінеральної щільності в ділянках головки та великого вертлюга ( $p < 0,05-0,01$ ). Навіть на тлі недостатньої гормонсинтезуючої функції щитоподібної залози фізичне навантаження покращує показники мінералізації в ділянці великого вертлюга досліджуваної кістки ( $p < 0,05$ ). Отже, за умов зниженої функції щитоподібної залози фізичне навантаження запобігає негативному впливу хронічного стресу на мінеральну щільність стегнової кістки.

4. У щурів із гіпофункцією щитоподібної залози встановлено переважно прямі середньої сили ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,05$ ) зв'язки між рівнем трийодтироніну та вмістом іонів кальцію, магнію в плазмі крові й сечі. За умов впливу хронічного стресу переважають зворотні середньої сили кореляції ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ) показників мінерального обміну та рентгенденситометрії з рівнем тироксину та тиреотропного гормона аденогіпофіза. При фізичному навантаженні виявлено зворотні середньої сили ( $r = -0,61$ — $-0,69$ ) взаємозв'язки між вмістом іонізованого кальцію в плазмі крові та даними мінеральної щільності кісткової тканини в ділянці головки стегнової кістки.

5. Зафіксовані зміни в структурі щитоподібної залози (наявність фолікулів різного діаметру, сплющення тироцитів, вакуолізація та деформація їх органел, вкорочення й нечисельність мікроворсинок на апікальному полюсі, набрякові зміни судинно-стромального компонента) при впливі хронічного емоційно-больового



стресу, фізичного навантаження та їх поєднання на фоні гіпотиреоїдної дисфункції свідчать про морфологічні порушення тиреоїдної системи, які підтверджують зниження її гормонсинтезуючої функції.

6. Результати аналізу змін кальцій-фосфорного балансу в щурів усіх експериментальних груп дають підстави вважати, що регулярне помірне фізичне навантаження здійснює позитивний вплив на мінеральну щільність кісткової тканини в інтактних щурів і на показники мінерального обміну та рентгенденситометрії стегнової кістки у тварин із гіпофункцією щитоподібної залози. Така позитивна тенденція зберігається навіть за умов несприятливої дії хронічного емоційно-больового стресу.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Порівняльний аналіз структурно-функціональних особливостей гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи за умов корекції гіпофункції щитоподібної залози йодидом калію та в комплексі з альфа-токоферолом / І. В. Ємельяненко, Н. М. Воронич-Семченко, О. І. Тучак, Л. В. Николишин, Ю. В. Бортник, Т. В. Гуранич, Н. Г. Побігун, О. О. Шляховенко, І. М. Лучко, Н. С. Сторожук, В. Б. Стецев'ят, І. І. Дубковецька // Клінічна та експериментальна патологія. — 2012. — Т. 11, № 3 (Ч. 1). — С. 63 — 67. *(Здобувач брала участь у зборі матеріалу, статистичній обробці, а також описі результатів отриманих досліджень щодо гіпофункції щитоподібної залози).*

2. Побігун Н. Г. Кальцій-фосфорний баланс та мінеральна щільність кісткової тканини при експериментальній гіпотиреоїдній дисфункції / Н. Г. Побігун // Галицький лікарський вісник. — 2013. — Т. 20, № 4. — С. 137 — 139.

3. Побігун Н. Г. Динаміка змін кальцій-фосфорного обміну та стану кісткової тканини за умов зниженої функції щитоподібної залози та хронічного стресу / Н. Г. Побігун, І. В. Ємельяненко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2014. — № 1. — С. 84 — 88. *(Здобувач особисто збрала матеріал, провела його статистичну обробку й описала результати).*

4. Побігун Н. Г. Дослідження змін показників кальцієвого метаболізму в щурів зі зниженою функцією щитоподібної залози під впливом фізичного навантаження / Н. Г. Побігун // Буковинський медичний вісник. — 2014. — Т. 18, № 3 (71) — С. 119 — 123.

5. Побігун Н. Г. Порівняльна характеристика показників кальцієвого гомеостазу при експериментальній гіпофункції щитоподібної залози за умов поєднаної дії хронічного стресу і фізичного навантаження / Н. Г. Побігун // Галицький лікарський вісник. — 2014. — Т. 21, № 3. — С. 53 — 55. *(Видання включено до міжнародних наукометричних баз даних).*

6. Побігун Н. Г. Морфофункціональні зміни щитоподібної залози за умов експериментальної гіпотиреоїдної дисфункції та фізичного навантаження / Н. Г. Побігун, О. Г. Попадинець, І. В. Ємельяненко // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2015. — Т. 14, № 1 (51). — С. 69 — 73. *(Видання включено до міжнародних наукометричних баз даних. Здобувач особисто збрала матеріал, провела статистичну обробку даних й оформлення статті).*

7. Miheeva N. Analysis of indexes of mineral metabolism in rats with experimental hypofunction of thyroid gland / N. Miheeva, N. Pobigun, A. Pobigun // *Annales UMCS.* — 2008. — Vol. 21. — № 1. — P. 311 — 313. (*Фахове видання Польщі. Здобувач особисто збрала матеріал, провела його статистичну обробку й описала отримані результати*).

8. Побігун Н. Г. Зміни вмісту кальцію та фосфору в крові щурів із експериментальним гіпотиреозом / Н. Г. Побігун // *Сучасні методичні підходи до аналізу стану здоров'я : II Всеукр. наук.-практ. конф., 17-18 берез. 2008 р. : зб. матеріалів конф.* — Луганськ, 2008. — С. 12 — 13.

9. Побігун Н. Г. Вплив хронічного емоційно-больового стресу на концентрацію іонів кальцію та фосфору в крові щурів при гіпотиреозі : матеріали I (62) міжнар. наук.-практ. конгресу студентів та молодих учених [“Актуальні проблеми сучасної медицини”] та 5-го міжнар. з'їзду представників студ. наук. товариств ВМНЗ, (Київ, 5-7 листоп. 2008 р.) / Н. Г. Побігун, А. А. Побігун // *Український науково-медичний молодіжний журнал.* — 2008. — № 3. — С. 152. (*Здобувач особисто збрала матеріал, провела його статистичну обробку й описала отримані результати*).

10. Побігун Н. Г. Особливості обміну кальцію, фосфору та магнію при експериментальній гіпофункції щитоподібної залози : матеріали XVIII з'їзду Українського фізіологічного товариства з міжнар. участю, (Одеса, 20-22 трав. 2010 р.) / Н. Г. Побігун // *Фізіологічний журнал.* — 2010. — Т. 56, № 2. — С. 140 — 141.

11. Побігун Н. Г. Вплив фізичного навантаження на концентрацію іонів кальцію та фосфору в крові щурів при гіпофункції щитоподібної залози / Н. Г. Побігун // *Працюємо, творимо, презентуємо : 80-а ювілейна наук.-практ. конф. студентів і молодих учених за участю міжнар. спеціалістів, 7-8 квіт. 2011 р. : зб. матеріалів конф.* — Івано-Франківськ. — 2011. — С. 269 — 270.

12. Побігун Н. Г. Гендерные отличия концентрации ионов кальция и фосфора в крови крыс в условиях хронического эмоционально-болевого стресса / Н. Г. Побігун, А. А. Побігун, И. В. Емельяненко, Н. Г. Михеева // *Физиология и здоровье человека : III съезд физиологов СНГ, 1-6 октяб. 2011 г. : научные труды съезда.* — Ялта-Москва, 2011. — С. 257 — 258. (*Здобувач брала участь у зборі матеріалу та статистичній обробці результатів, особисто провела редагування рукопису й оформлення тез*).

13. Побігун Н. Г. Вплив хронічного стресу на концентрацію іонів магнію в крові щурів при гіпофункції щитоподібної залози / Н. Г. Побігун, І. В. Ємельяненко // *Довкілля і здоров'я : Всеукр. навч.-наук. конф., 27-28 квіт. 2012 р. : зб. матеріалів конф.* — Тернопіль, 2012. — С. 161 — 162. (*Здобувач особисто збрала матеріал, провела його статистичну обробку й описала результати*).

14. Побігун Н. Г. Зміни концентрації іонів магнію в крові щурів із гіпофункцією щитоподібної залози під впливом фізичного навантаження / Н. Г. Побігун // *Інновації в медицині : 82-а наук.-практ. конф. студентів та молодих учених із міжнар. участю, 18-19 квіт. 2013 р. : зб. матеріалів конф.* — Івано-Франківськ, 2013. — С. 196 — 197.

15. Побігун Н. Г. Характеристика змін кальцій-фосфорного обміну в щурів із гіпофункцією щитоподібної залози при дії хронічного стресу та фізичного навантаження / Н. Г. Побігун // Інновації в медицині : 83-я наук.-практ. конф. студентів та молодих учених із міжнар. участю, 27-28 берез. 2014 р. : зб. матеріалів конф. — Івано-Франківськ, 2014. — С. 109.

16. Побігун Н. Г. Рівень магнію при експериментальній гіпофункції щитоподібної залози, дії стресорів та фізичного навантаження : матеріали XIX-го з'їзду Укр. фізіол. товариства ім. П. Г. Костюка з міжнар. участю, присвяченого 90-річчю від дня народження академіка П. Г. Костюка / Н. Г. Побігун, І. В. Ємельяненко // Фізіологічний журнал. — 2014. — Т. 60, № 3. — С. 142 — 143. *(Здобувач особисто збрала матеріал, провела статистичну обробку показників, а також узагальнила результати).*

17. Співвідношення показників проокисно-антиоксидантного гомеостазу та структурно-функціональних особливостей гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі у тварин із гіпотиреоїдною дисфункцією на тлі мікроелементного дисбалансу : матеріали XIX-го з'їзду Укр. фізіол. товариства ім. П. Г. Костюка з міжнар. участю, присвяченого 90-річчю від дня народження академіка П. Г. Костюка / Н. М. Воронич-Семченко, І. В. Ємельяненко, Т. В. Гуранич, Ю. В. Бортник, Л. В. Николишин, Н. Г. Побігун, О. І. Тучак, О. О. Шляховенко, І. М. Лучко, Л. С. Сторожук, В. Б. Стецев'ят, І. І. Дубковецька // Фізіологічний журнал. — 2014. — Т. 60, № 3. — С. 133. *(Здобувач брала участь у зборі матеріалу, статистичній обробці й описі результатів отриманих досліджень щодо гіпофункції щитоподібної залози).*

18. Побігун Н. Г. Вплив хронічного стресу на функціональну активність та морфологічні особливості щитоподібної залози за умов гіпотиреоїдної дисфункції / Н. Г. Побігун // Інновації в медицині : 84-а наук.-практ. конф. студентів та молодих учених із міжнар. участю, 12-13 берез. 2015 р. : зб. матеріалів конф. — Івано-Франківськ, 2015. — С. 96.

## АНОТАЦІЯ

**Побігун Н. Г. Кальцій-фосфорний баланс у щурів із гіпофункцією щитоподібної залози при фізичному навантаженні, стресі та їх поєднанні.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія. – Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2015.

Робота присвячена вивченню змін кальцій-фосфорного балансу при гіпофункції щитоподібної залози (ЩЗ) на фоні фізичного навантаження (ФН), хронічного емоційно-больового стресу (ХЕБС) і їх поєднаної дії. За умов гіпотиреоїдної дисфункції виявлено порушення мінерального обміну: гіпокальціємію, гіпофосфатемію та підвищення екскреції іонів кальцію з добовою сечею. Вказані біохімічні зміни спостерігались на фоні зменшення мінеральної щільності стегнових кісток. Встановлено, що регулярне ФН здійснює позитивний вплив на мінеральний обмін та денситометричні показники стегнової кістки як у

інтактних тварин, так і в щурів із гіпофункцією ЩЗ. Така тенденція зберігається навіть за умов несприятливої дії ХЕБС.

**Ключові слова:** кальцій, фосфор, магній, мінеральна щільність кісткової тканини, щури, гіпофункція щитоподібної залози, хронічний емоційно-больовий стрес, фізичне навантаження.

## АННОТАЦІЯ

**Побигун Н. Г. Кальций-фосфорный баланс у крыс с гипотиреоидией щитовидной железы при физической нагрузке, стрессе и их сочетании.** – На правах рукописи.

Диссертация представлена на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – нормальная физиология. – Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2015.

Работа посвящена изучению изменений кальций-фосфорного баланса при гипотиреоидии щитовидной железы (ЩЖ) на фоне физической нагрузки (ФН), хронического эмоционально-болевого стресса (ХЭБС) и их сочетанного действия.

Исследования проведены на 96 лабораторных половозрелых крысах-самцах массой тела 170-220 г. Экспериментальные животные были разделены на восемь групп: 1) интактные; 2) гипотиреоидия ЩЖ; 3) ФН; 4) ХЭБС; 5) сочетанное влияние ФН и ХЭБС; 6) гипотиреоидия ЩЖ и ФН; 7) гипотиреоидия ЩЖ и ХЭБС; 8) гипотиреоидия ЩЗ и сочетанное влияние ФН и ХЭБС.

Гипотиреоидию ЩЖ моделировали путем ежедневного добавления к воде, которую пили животные, мерказолила (10 мг/кг массы тела) в течении 15 дней. ХЭБС вызывали по методике Desiderato O. в модификации Валова С. Д. (30 дней по 1 час). ФН создавали ежедневным бегом в тредбане с постоянной скоростью движения ленты 20 м/мин по 15 мин в течении 30 дней.

У крыс с гипотиреоидией ЩЖ выявлена гипокальциемия, гипофосфатемия и повышенная экскреция ионов кальция в суточной моче. Биохимические нарушения кальций-фосфорного метаболизма наблюдали на фоне уменьшения МПКТ в области головки и метафаза бедренной кости.

Хронический стресс вызывал снижение гормонообразующей функции ЩЖ и изменения минерального метаболизма, а именно: уменьшение содержания ионов кальция и магния, увеличение концентрации ионов фосфора в плазме крови на фоне гиперкальциемии, гиперфосфатурии и гипомагнийурии, что подтверждено иммуноферментными и биохимическими исследованиями. Указанные изменения наблюдали в условиях усугубления рентгеноденситометрических показателей бедренных костей. При гипотиреоидии ЩЖ хронический стресс вызывал ухудшение тиреоидного профиля на фоне гипокальциемии, гиперкальциемии и снижения экскреции ионов магния в суточной моче. В тоже время зафиксировано более интенсивное уменьшение МПКТ.

Воздействие физических тренировок проявлялось гипокальциемией и гиперфосфатурией при улучшенных денситометрических показателях бедренных костей. В условиях гипотиреоидной дисфункции умеренная динамическая

физическая нагрузка также осуществляла положительное влияние на кальций-фосфорный метаболизм. В частности, в отличие от ХЭБС, который вызывал дальнейшее снижение концентрации ионизированного кальция, ФН не приводила к достоверным изменениям концентрации данных ионов в плазме крови крыс со сниженной функцией ЩЖ. Выявлено повышение уровня ионов фосфора по сравнению с контрольными данными. Указанные биохимические изменения минерального обмена происходили на фоне оптимизации структурно-метаболических процессов в костной ткани, что сопровождалось увеличением МПКТ в области большого вертела и положительной динамикой этого показателя в других отделах бедренной кости. Это дает основания утверждать, что регулярная ФН умеренной интенсивности повышает резистентность организма по отношению к влиянию стресс-факторов.

ФН обеспечивает положительный эффект на кальций-фосфорный метаболизм даже при гипофункции ЩЖ в условиях ХЭБС, что проявляется увеличением содержания общего кальция в плазме крови за счет уменьшения экскреции ионов кальция с мочой, нормализацией уровня неорганического фосфора, тенденцией к улучшению состояния минерализации костной ткани по сравнению с гипотиреоидными животными.

**Ключевые слова:** кальций, фосфор, магний, минеральная плотность костной ткани, крысы, гипофункция щитовидной железы, хронический эмоционально-болевой стресс, физическая нагрузка.

## SUMMARY

**Pobigun N. G. Calcium-phosphorus balance in rats with hypofunction of thyroid gland at physical loading, stress and their combination.** – The manuscript.

Dissertation on achievement of scientific degree of the candidate of medical sciences for specialty 14.03.03 – normal physiology. – National Pirogov Memorial Medical University of Vinnytsya Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2015.

The dissertation is dedicated to the study of the changes of calcium-phosphorus balance in hypofunction of thyroid gland (TG) on the background of physical loading (PL), chronic emotional pain stress (CEPS) and their combined action. The violation of mineral metabolism in conditions of hypothyroid dysfunction particularly hypocalcemia, hypophosphatemia and increasing of excretion of calcium ions with daily urine were detected. These biochemical changes were observed on the background of decreasing of bone mineral density of the femur. The regular PL makes positive impact on mineral exchange and densitometric parameters of the femur in intact animals and in rats with hypofunction of TG. This tendency persists even in conditions of negative action of CEPS.

**Key words:** calcium, phosphorus, magnesium, bone mineral density, rats, hypofunction of thyroid gland, chronic emotional pain stress, physical loading.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

вТ <sub>3</sub>	–	вільний трийодтиронін;
вТ <sub>4</sub>	–	вільний тироксин;
МЩКТ	–	мінеральна щільність кісткової тканини;
ПЩЗ	–	прищитоподібні залози;
ТІ	–	інтегральний тиреоїдний індекс;
ТТГ	–	тиреотропний гормон;
ФН	–	фізичне навантаження;
ХЕБС	–	хронічний емоційно-больовий стрес;
ЩЗ	–	щитоподібна залоза.

Підписано до друку 25.11.2015р. Формат 60x84/16.

Папір офсетний. Умов. друк. арк. 0,9.

Тираж 100 прим. Зам. № \_\_\_\_\_.

**Видавництво «Місто НВ»**

76000, м. Івано-Франківськ,

вул. Незалежності, 53,

тел.: (0342) 55-94-93.

**Свідоцтво суб'єкта видавничої справи**

**ІФ № 9 від 02.02.2001 р.**

