

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ ГИПОТИРЕОЗА И ЕГО СОПУТСТВУЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ*

Малова Н. Г., Сергиенко Л. Ю., Комарова И. В., Сиротенко Л. А., Спиридонов А. В., Аникеева Е. С.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков
n.g.malova@jandex.ua; komarova2007@list.ru

В настоящее время проблема остеопороза — это не только проблема, касающаяся ортопедов, травматологов и геронтологов, но и специалистов другого профиля: эндокринологов, гинекологов, ревматологов, стоматологов, которые ищут свои подходы к снижению частоты остеопоротических явлений на основании выявленных факторов риска развития данной патологии [1]. Лечение больных с остеопорозом и его осложнений процесс длительный, не всегда эффективный и требующий материальных значительных затрат. В связи с этим профилактика, своевременное выявление, лечение остеопороза и его осложнений представляется значимой медицинской и общегосударственной проблемой [2, 3]. Несмотря на то, что остеопороз — заболевание далеко не новое, в его определении существует подход, отражающий видение проблемы специали-

стами различных специальностей: клинический, рентгенологический, биохимический, морфологический и др. критерии. Рентгенологический — обращает внимание, прежде всего, на то, что при остеопорозе кости скелета характеризуются лучевой прозрачностью и наличием деформации позвоночника. Клинически, в основном, определяют это заболевание по компрессионным переломам тел позвонков, переломам шейки бедренной и лучевой кости, ребер и других костей скелета [1, 2, 4]. Биохимики рассматривают остеопороз как нарушение метаболизма костной ткани. Морфологи отмечают, что остеопороз сопровождается прогрессирующим снижением массы костной ткани по сравнению с контрольной возрастной группой, что связано с нарушением процессов ремоделирования [5–8]. Общепринятое определение заболевания следующее: «Остеопо-

*Работа выполнена в соответствии с плановой НИР лаборатории фармакологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины» «Экспериментальне обґрунтування застосування біологічно активних сполук різного походження для корекції автоімунного ураження щитовидної залози» (№ держреєстрації 0114U001206).

Учреждением, финансирующим исследование, является НАМН Украины.

Авторы гарантируют ответственность за объективность информации представленной в статье.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при выполнении работы и написании статьи.

Рукопись поступила в редакцию 3.08.2016.

роз — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и микронарушениями архитектоники костной ткани, приводящими к значительному повышению хрупкости костей и последующему возрастанию риска переломов [1, 9].

При эндокринной патологии одним из ведущих факторов развития остеопороза является возникающий гормональный дисбаланс [2, 10, 11].

Метаболические процессы, происходящие в костной ткани, и ее ремоделирование в значительной степени определяются функциональным состоянием гормональных систем. Наиболее часто эндокринный остеопороз развивается у лиц молодого и среднего возраста и составляет наиболее обширную группу вторичных остеопорозов, которая отличается выраженностью процесса, длительным течением с периодами обострения и периодами ремиссий и поздно диагностируется [6, 1–12].

Важно отметить, что среди эндокринных факторов, оказывающих влияние на метаболизм костной ткани, существенную роль играют тиреоидные гормоны (ТГ). Нарушенная функция щитовидной железы (ЩЖ) очень часто может приводить к снижению плотности костной ткани, уменьшению ее прочности и таким образом — к развитию остеопороза [5, 13, 14].

В настоящее время наиболее распространенной эндокринной патологией после сахарного диабета является гипотиреоз. Гипотиреоз — это заболевание, которое развивается в результате частичной или полной утраты функции ЩЖ и вследствие этого в организме определяется недостаточное количество тиреоидных гормонов. В Украине на сегодняшний день зарегистрировано более 100 тысяч больных гипотиреозом. Первичные гипотиреозы при этом составляют 95 % всех выявленных случаев [5–19]. Наиболее частой причиной первичного гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит (АИТ), который приводит к снижению функциональной активности ЩЖ. Помимо этого, длительное лечение тиреостатическими препаратами также может блокировать функцию ЩЖ. Следует также отметить, что послеоперационный гипотиреоз занима-

ет до 30 % от всех случаев первичного гипотиреоза.

Остеопороз при первичном гипотиреозе является следствием дефицита тиреоидных гормонов, которые непосредственно влияют на состояние костной системы. Этот процесс связан с нарушением образования белковой матрицы кости в результате общего снижения активности синтеза белка при гипотиреозе [2, 5, 20]. Имеются также работы, в которых показано, что при первичном гипотиреозе наблюдается снижение выделения с мочой оксипролина, что опосредованно указывает на дисбаланс процессов ремоделирования костей [9, 21]. При этом в клинических исследованиях показано, что заместительная терапия при гипотиреозе существенно не изменяет массу костной ткани. Более того, при длительном введении тиреоидных гормонов может развиваться негативный баланс кальция в организме [22]. Таким образом, при разработке и использовании новых способов коррекции тиреоидной патологии следует учитывать возможность восстановления не только функциональной активности ЩЖ, но и возникающих сопутствующих патологических состояний, в частности, и в костной системе.

В связи с этим разработка новых подходов для восстановления не только функции ЩЖ при первичном гипотиреозе, а и снижения развивающихся при этом явлений остеопороза, является крайне актуальной задачей.

В последние годы активно проводятся исследования в новом направлении фармакотерапии тиреоидных патологий — изучение возможностей использования синтетических соединений, которым свойственен эффект, подобный по действию тиреоидным гормонам и с высокой степенью аффинности к рецепторам последних [23]. В современной литературе они рассматриваются как модуляторы рецепторного сигнала на уровне таргетных к тиреоидным гормонам органов и тканей и в перспективе могут применяться в клинической практике для лечения метаболических нарушений, вызванных избытком или дефицитом тиреоидных гормонов в организме [24]. Однако следует отметить, что оказывая влияние на перифе-

рические системы, соединения такого рода никоим образом не имеют непосредственного прямого влияния на тиреоидную паренхиму, они не изменяют ее функциональную активность, являясь «имитаторами» периферических эффектов тиреоидных гормонов, связываясь с их рецепторами [25–27].

К перспективным биологически активным соединениям с тиреоидстимулирующей активностью можно отнести синтезированные в ГУ «ИПЭП НАМНУ» и проверенные на специфическую активность производные ряда дигидротриазолопиримидинов, в частности, 7-(3-гидроксифенил)-6-карбетокси-5-метил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло-[1,5-а]пиримидин (далее ЯВ-99) [28–31]. Сле-

дует также отметить, что на сегодняшний день не существует концепции комплексного подхода к лечению основного заболевания гипотиреоза и его сопутствующих осложнений (в частности, остеопороза) с помощью биологически активных соединений, способных восстанавливать поврежденные звенья метаболизма.

В связи с этим целью данной работы являлось изучение действия синтетического стимулятора тиреоидной функции — биологически активного соединения (БАС) ЯВ-99 на функциональную активность ЩЖ и костную систему крыс с экспериментальным гипотиреозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на 75 крысах-самцах линии Вистар с массой тела 250–300 г. Экспериментальный гипотиреоз индуцировали согласно методическим рекомендациям путем внутрижелудочного введения мерказолила в 2% растворе крахмала в дозе 10 мг/кг массы тела на протяжении 2 месяцев [32]. Исследования проводили на фоне отмены препарата.

Крысы были распределены на 4 группы:

1 группа — эутиреоидный контроль (интактные животные);

2 группа — мерказолиловый контроль (МК) (2 месяца введения мерказолила);

3 группа — 10-дневное пероральное введение БАС ЯВ-99 в дозе 10 мг/кг массы тела животным с индуцированным гипотиреозом;

4 группа — 10-дневное пероральное введение животным с гипотиреозом препарата сравнения левотироксина (L-T₄) в дозе 10 мг/кг массы тела.

Исследования проводились в соответствии с национальными «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Украина, 2001), которые согласуются с требованиями положений «Европейской конвенции о защите животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург,

1985) [33, 34]. Выведение животных из эксперимента проводили через 7 суток после завершения введения ЯВ-99 и препарата сравнения под легким эфирным наркозом путем мгновенного перерезания позвоночника у основания черепа.

Гормональные исследования (определение уровня тиреоидных гормонов — свободных и общих форм Т₃ и Т₄) проводились с помощью стандартных тест-наборов для иммуноферментного анализа фирмы «Гранум» (Украина) с использованием микропланшетного иммуноферментного анализатора «Stat Fax 3200» (Awareness Technology inc., USA).

Для гистологических исследований выделяли ЩЖ, фрагменты поясничного отдела позвоночника, которые фиксировали в 10% растворе формалина. Проводку материала осуществляли по методике [35, 36]. Срезы толщиной 7–10 мкм изготавливали на санном микротоме «Reichert» (Австрия) и окрашивали гематоксилин-эозином Вейгерта. Гистологическую структуру клеток и межклеточного матрикса анализировали на микроскопе «Primo Star» («Carl Zeiss») и фотографировали цифровой камерой «Canon Power Short A510».

Цифровой материал обрабатывали методами вариационной статистики [37]. Стати-

стическую обработку данных осуществляли с помощью параметрических методов с использованием пакета программ Statistica 6.0 (Stat Soft, USA).

Нормальность распределения переменных определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для срав-

нения показателей, характеризующихся нормальным распределением, использовали непарный *t*-критерий Стьюдента. Данные приведены как среднее значение по выборке \pm ошибка средней величины ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$). Разница считалась достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Введение крысам тиреостатика в течение 2 месяцев привело к значительному снижению функциональной активности ЩЖ (табл. 1). У животных этой группы отмечалось снижение уровней общих и свободных фракций T_4 и T_3 , что указывает на непосредственное влияние мерказолила на гормонообразующую функцию ЩЖ. Снижение функциональной активности железы сопровождалось значимым, на 69 %, ($p < 0,05$), ростом относительной массы органа. Эти данные подтверждают эффективность длительного введения мерказолила при создании модели гипофункции ЩЖ и адекватность выбранной модели гипотиреоза.

Показано, что под влиянием ЯВ-99 и L- T_4 на ранних сроках после окончания их введения (7 суток), наблюдаются однонаправленные изменения уровней гормонов в сыворотке крови экспериментальных животных. На фоне действия ЯВ-99 отмечен достоверный прирост общих фракций обеих

форм тиреоидных гормонов и свободного T_4 (см. табл. 1).

В группе животных, которым вводили препарат сравнения L- T_4 , выявленные изменения были более выраженными: степень прироста проанализированных показателей относительно группы крыс, получавших ЯВ-99, была выше. Полученные результаты могут быть связаны с тем, что в связи высокой биодоступностью препарата левотироксина, на ранних сроках исследования после его введения, в циркулирующей крови крыс наблюдаются достаточно высокие остаточные концентрации тиреоидных гормонов. В то же время, следует отметить высокую тиреоидстимулирующую активность соединения ЯВ-99, направленную непосредственно на нормализацию функции ЩЖ: уровень обеих фракций T_4 и общего T_3 достоверно возрастал в среднем на 40–50 %.

Полученные результаты гормональных

Т а б л и ц а 1
Влияние БАС ЯВ-99 на функциональную активность щитовидной железы самцов крыс с экспериментальным гипотиреозом, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$), $n = 5$

Условия исследования	Относительная масса ЩЖ $\times 10^3$	Общий T_3 , нмоль/л	Свободный T_3 , пмоль/л	Общий T_4 , нмоль/л	Свободный T_4 , пмоль/л
Эутиреоидный контроль	$5,9 \pm 0,3$	$4,92 \pm 0,31$	$3,92 \pm 0,30$	$90,40 \pm 8,22$	$27,36 \pm 2,71$
Мерказолил. контроль	$11,4 \pm 1,1^{1)}$	$1,90 \pm 0,19^{1)}$	$2,44 \pm 0,31^{1)}$	$56,60 \pm 5,99^{1)}$	$18,85 \pm 1,75^{1)}$
Мерказолил + ЯВ-99 10 мг/кг	$7,2 \pm 0,6^{2)}$	$2,70 \pm 0,18^{1),2)}$	$2,88 \pm 0,25$	$79,20 \pm 8,08^{2)}$	$28,40 \pm 1,97^{2)}$
Мерказолил + Левотироксин 10 мг/кг	$8,7 \pm 0,9^{1)}$	$3,50 \pm 0,23^{2)}$	$3,66 \pm 0,28^{2)}$	$95,40 \pm 6,87^{2)}$	$36,56 \pm 3,83^{2)}$

Примечание. ¹⁾ — значимость различий относительно группы интактного контроля ($p < 0,05$);

²⁾ — значимость различий относительно группы мерказолилового контроля ($p < 0,05$).

исследований подтверждаются данными гистоморфологического анализа срезов ЩЖ.

У интактных животных отмечается четко выраженное фолликулярное строение железы с хорошо визуализированными соединительнотканными перегородками, разделяющими дольки. Капсула тонкая, с четкими границами. В соединительной ткани и капсуле размещаются заполненные эритроцитами кровеносные капилляры с тонкими стенками и плоскими эндотелиальными клетками. Фолликулы среднего размера и округлой формы содержат коллоид, в котором по периферии наблюдается вакуолизация, что свидетельствует об интенсивной гормональной активности коллоида. Тиреоциты кубической формы равномерно расположены по базальной мембране, содержат ядра

с диффузным распределением гетерохроматина и окружены эозинофильной гомогенной цитоплазмой, что характерно для нормы (рис. 1).

У животных с гипотиреозом выявлены деструктивные нарушения гистоархитектоники ЩЖ, что свидетельствует о снижении ее функциональной активности. Отмечается разволокнение и утолщение капсулы, набухание фолликулярных клеток. Фолликулы разного диаметра. Выявлено умеренное полнокровие сосудов капсулы и ее утолщение. Наблюдаются обширные поля лимфоидной инфильтрации (рис. 2).

У животных с гипотиреозом, которым вводили ЯВ-99, в ткани ЩЖ наблюдаются позитивные изменения ее микроструктуры, указывающие на процессы восстанов-

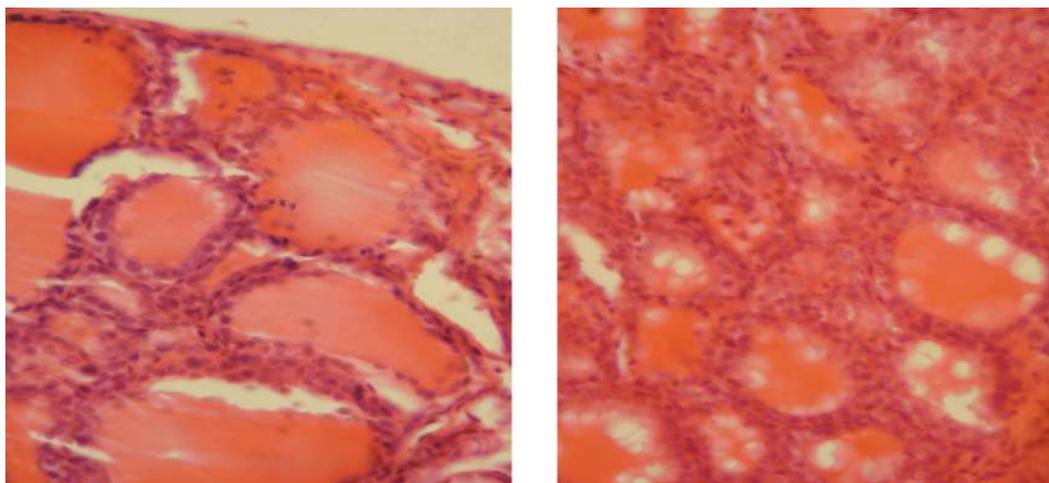


Рис. 1. Микрофотографии щитовидной железы интактных самцов крыс.

Окраска гематоксилин-эозином, ок. 10, об. 40.

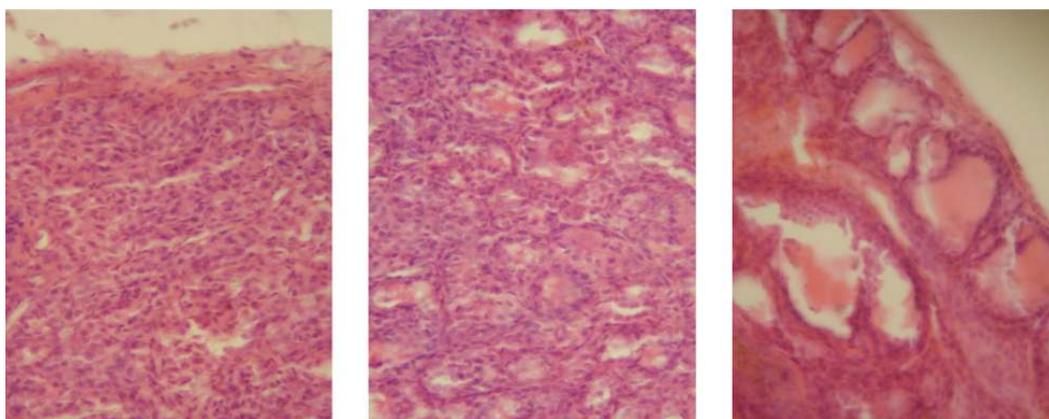


Рис. 2. Микрофотографии щитовидной железы самцов крыс с экспериментальным гипотиреозом (мерказолиловый контроль).

Окраска гематоксилин-эозином, ок. 10, об. 40.

ления функциональной активности тиреоидной паренхимы. Толщина соединительнотканной капсулы железы уменьшается по сравнению с группой мерказолилового контроля. Междольковые перегородки четко визуализируются, в них располагаются заполненные эритроцитами кровеносные сосуды преимущественно капиллярного типа. Эндотелиальные клетки имеют овальную форму. Фолликулы преимущественно среднего размера, заполнены гормонально активным коллоидом (рис. 3).

Гистоархитектоника ЩЖ крыс с экспериментальным гипотиреозом, которым вводили препарат L-T₄, как и у животных группы мерказолилового контроля, была нарушена (рис. 4). На отдельных участках железы определялось разрастание соединительной ткани в виде тяжей, отделяющих участки паренхимы. Междольковые перегородки

представлены рыхлой соединительной тканью и содержат малокровные сосуды с узкими просветами. Состояние фолликулов в разных долях железы было неоднородным. Определялись фолликулы с мелкодисперсным слабо эозинофильным коллоидом, иногда — с наличием вакуолей, такие клетки сохраняли функциональную активность. Помимо этого, отмечались неактивные фолликулы с гомогенным коллоидом насыщенного цвета и тиреоцитами с нарушенной микроструктурой, а также фолликулы, содержащие в просвете десквамированные клетки.

Следует также отметить, что метаболические изменения, которые возникают при гипотиреозе, как было сказано выше, приводят также к нарушению процессов ремоделирования костной ткани. Нарушенная функция ЩЖ приводит к снижению плотности кости и уменьшению ее плотности —

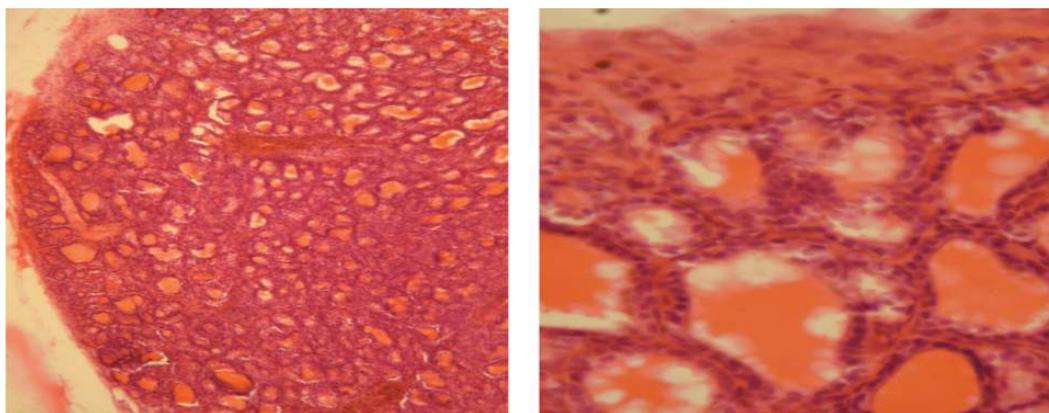


Рис. 3. Микрофотографии щитовидной железы самцов крыс с экспериментальным гипотиреозом + ЯВ-99.

Окраска гематоксилин-эозином, ок. 10, об. 40.

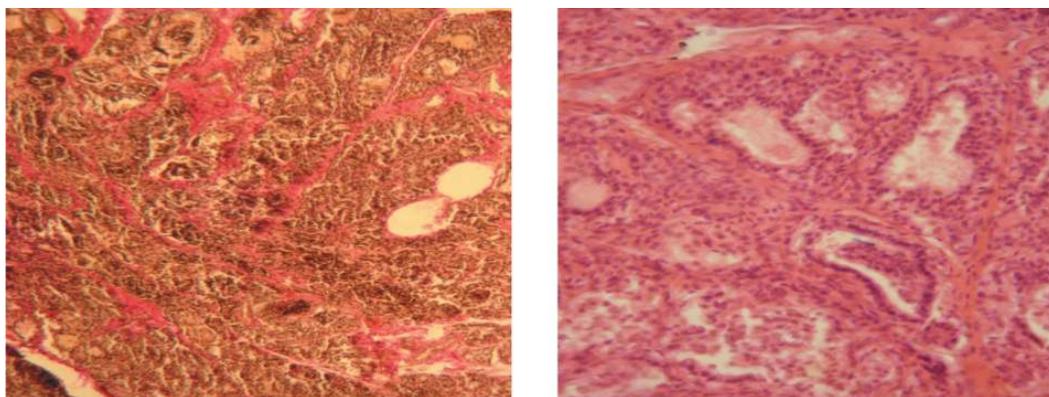


Рис. 4. Микрофотографии щитовидной железы самцов крыс с экспериментальным гипотиреозом + L-T₄.

Окраска гематоксилин-эозином, ок. 10, об. 40.

то есть, к развитию эндокринного остеопороза. Это было подтверждено нашими дальнейшими гистоморфологическими исследованиями структуры костной ткани позвонков крыс с индуцированным гипотиреозом.

Изучение гистоструктуры позвонков поясничного отдела позвоночника интактных крыс показало, что тело позвонков сформировано пластинчатой костью, балочки (трабекулы) которой переплетаются под разными углами, формируя губчатую костную массу. Эти балочки имеют значительную толщину, ровную поверхность, на которой в виде цепочек расположены мелкие клетки — остеобласты в состоянии покоя. Костная ткань балочек плотная, в них только в отдельных местах наблюдаются небольшие отверстия/лакуны, в остеоиде нахо-

дится значительное количество остеоцитов (рис. 5).

Позвонки крыс с экспериментальным гипотиреозом имеют иную микроструктуру (рис. 6, 7). Количество трабекул в губчатой кости резко снижается, трабекулы разной толщины, часто их поверхность неровная, концы имеют надломы, площадь лакун увеличена, клеточный состав обеднен. В лакунах на внешней поверхности балочек определяются скопления остеобластов (рис. 6). Остеопоротические процессы охватывают не только элементы губчатой кости, но и плотную пластинчатую кость отростков: в ее структуре отмечаются щели, пустоты, лакуны, частичные надломы (рис. 7).

После введения левотироксина, как и у крыс группы мерказолилового контроля, хо-

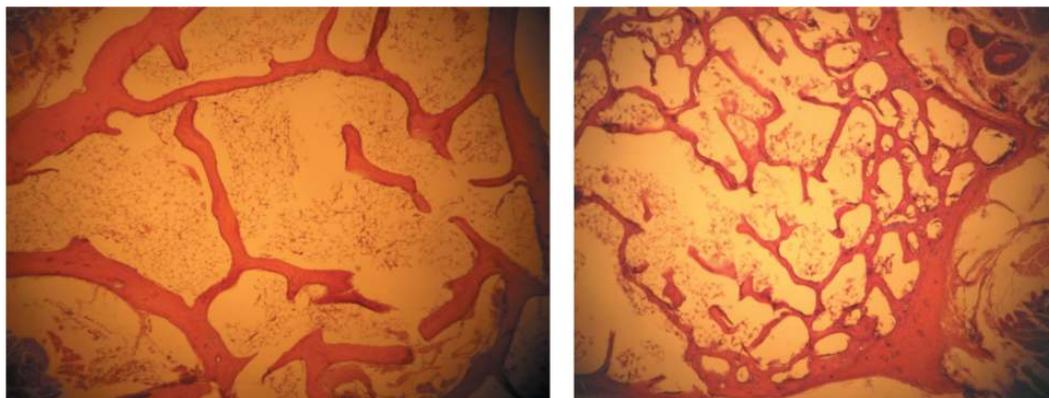


Рис. 5. Микрофотографии позвонков поясничного отдела интактного самца крысы.

Окраска гематоксилин-эозином, $\times 300$.

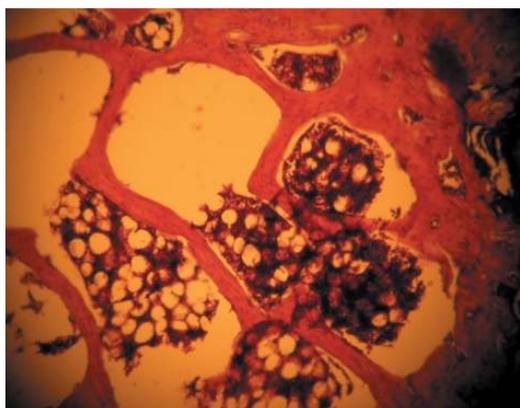


Рис. 6. Микрофотография позвонка поясничного отдела самца крысы с мерказолиловым гипотиреозом.

Окраска гематоксилин-эозином, $\times 300$.

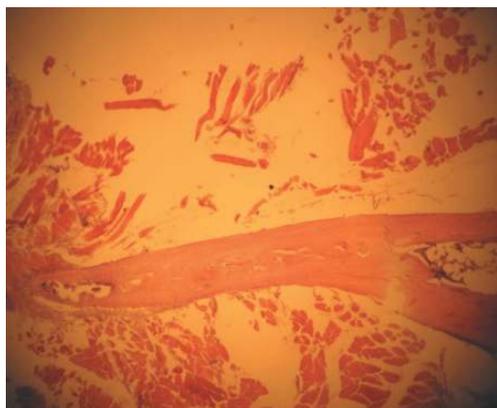


Рис. 7. Микрофотография остистого отростка позвонка поясничного отдела самца крысы с мерказолиловым гипотиреозом.

тя и в меньшей мере, в микроструктуре костной ткани сохраняются проявления остеопороза: в губчатой кости гистологически опре-

деляется снижение количества разной толщины трабекул, их поверхность неровная, отмечаются надломы концов. При этом де-

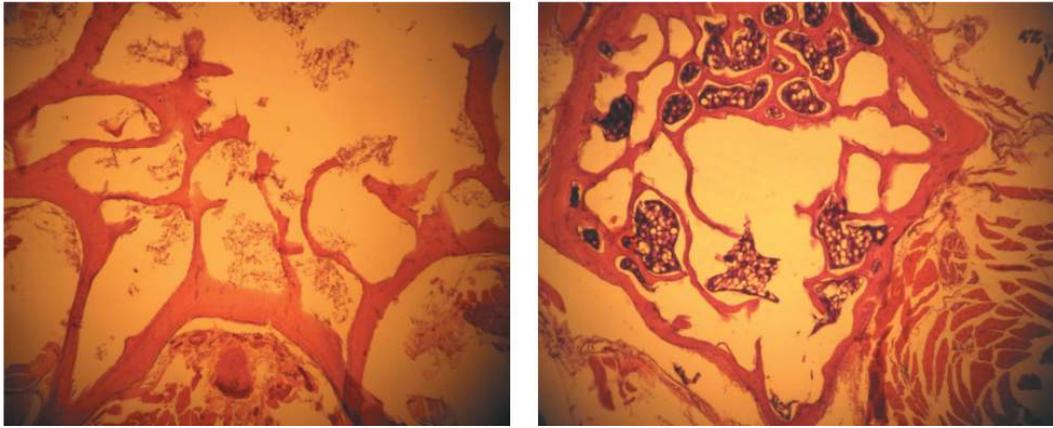


Рис. 8. Микрофотографии позвонка поясничного отдела самца крысы с мерказолиловым гипотиреозом + L-T₄.

Окраска гематоксилин-эозином, × 300.

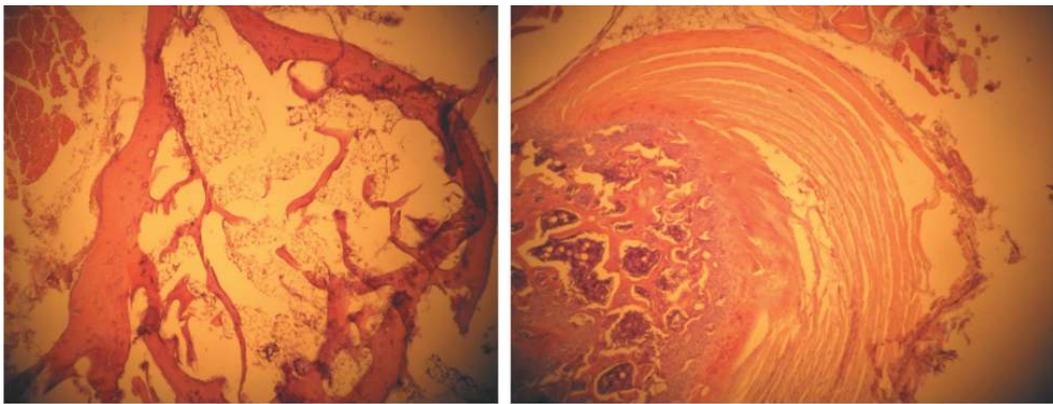


Рис. 9. Микрофотографии позвонка поясничного отдела самца крысы с мерказолиловым гипотиреозом + L-T₄.

Окраска гематоксилин-эозином, × 300.

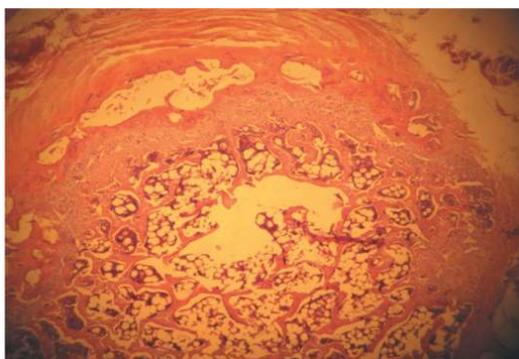


Рис. 10. Микрофотография позвонка поясничного отдела самца крысы с мерказолиловым гипотиреозом + ЯВ-99.

Окраска гематоксилин-эозином, × 300.

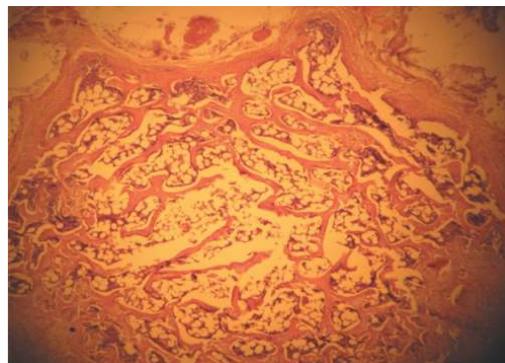


Рис. 11. Микрофотография позвонка поясничного отдела самца крысы с мерказолиловым гипотиреозом + ЯВ-99.

структивные явления охватывают меньшую площадь по сравнению с крысами с гипотиреозом (рис. 8), что указывает на непосредственный положительный эффект нормализации уровня тиреоидных гормонов в крови животных на костные структуры.

У животных с гипотиреозом через 7 суток после окончания введения ЯВ-99 наблюдается положительная динамика восстановления структуры костной ткани (рис. 9). В периосте определяются активные участки пролиферации хрящевых и соединительнотканых напластований, хотя в некоторых местах еще определяется уменьшение плотности губчатой ткани

Следует отметить, что темпы новообразования хрящевых элементов и их оссифи-

кация различается на отдельных участках. На препаратах наблюдаются как участки деструкции кости, так и участки активного образования хрящевых матриц для костных балочек (рис. 10) и даже полного восстановления микроструктуры позвонков (рис. 11).

Таким образом, сравнительный анализ эффектов влияния БАС ЯВ-99 и левотироксина показал, что последний не способствует эффективному восстановлению микроструктуры тела позвонков крыс с гипотиреозом, в то время, как ЯВ-99 восстанавливает утраченную вследствие гипотиреоза микроструктуру костной ткани. Тем самым обусловлена необходимость более широких исследований остеогенных свойств нового химического соединения ЯВ-99.

ВЫВОДЫ

1. Пероральное двухмесячное введение крысам мерказолила вызывало стойкое состояние гипотиреоза, что подтверждает адекватность выбранной модели. Препарат вызывает развитие деструктивно-дистрофических нарушений ЩЖ, приводящих к резкому снижению ее функциональной активности, что подтверждается данными гормональных и гистологических исследований.
2. Состояние гипотиреоза у крыс сопровождается значительными деструктивными изменениями костной ткани поясничного отдела позвонков. На фоне тиреоидной недостаточности выявляются признаки эндокринного остеопороза — вертикализация костных трабекул, их беспорядочное расположение и уменьшение плотности, отмечается наличие микропереломов и трещин, rareфикация кортекса.
3. По данным гормональных исследований, введение химического соединения ЯВ-99 крысам с гипофункцией ЩЖ способствует восстановлению ее функциональной активности и приводит к снижению относительной массы органа.
4. Препарат сравнения левотироксин повышает уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови крыс с гипотиреозом. При этом структурные особенности ЩЖ этих животных свидетельствуют о снижении ее функциональной активности. На фоне нормализации гормонального фона не прослеживается параллельное восстановление микроструктуры костной ткани: как и у крыс группы мерказолилового контроля, хотя и в меньшей мере, в микроструктуре костной ткани сохраняются явления остеопороза.
5. Влияние БАС ЯВ-99 на остеопоротические процессы в губчатой кости позвонков поясничного отдела позвоночника крыс с гипотиреозом носит выраженный позитивный эффект. Исползованная доза и режим введения данного соединения практически полностью обеспечили репарацию костной ткани. БАС ЯВ-99 восстанавливало утраченную вследствие развития гипотиреоза микроструктуру позвонков, что позволяет рассматривать его как потенциальный остеопротектор с остеогенными свойствами.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Osteoporoz: jepidemiologija, klinika, profilaktika i lechenie: Monografija, pod red. Korzha NA, Povoroznjuka VV, Deduh NV, et al., *Har'kov*, 2002: 648 p.
2. Podrushnjak EP. Osteoporoz — problema veka, *Simferopol'*, 1997: 216 p.
3. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, et al. *Osteoporos Int* 2012; 23:2735-2748. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-2030-x>
4. Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:1009-1020. doi: <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-10-0015>
5. Povoroznjuk VV, Podrushnjak EP, Orlova EV, et al. Osteoporoz na Ukraine, *Kiev*, 1995: 48 p.
6. Gensens P. Osteoporosis in clinical practice. A practical guide for diagnosis and treatment, *London*, 1998: 188 p.
7. Lee J, Vasikaran S. *Ann Lab Med* 2012; 32:105-112. doi: <http://dx.doi.org/10.3343/alm.2012.32.1.82>
8. Adler RA. *Clin Biochem* 2012; 45:894-900. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.01.024>
9. Smith R. *Med Int* 1990; 73:3038-3040.
10. Fitzpatrick LA. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:453-468. doi: <http://dx.doi.org/10.4065/77.5.453>
11. Polymeris A, Michalakis K, Sarantopoulou V. *Endocr Regul* 2013; 47:137-148. doi: http://dx.doi.org/10.4149/endo_2013_03_137
12. Franke Ju, Runge G. Osteoporoz, *Moskva*, 1995: 300 p.
13. 100 izbrannyh lekcij po jendokrinologii (vtoroj vyp.), pod red. Karachenceva JuI, Kazakova AV, Kravchun NA, et al., *Har'kov*, 2014: 1000 p.
14. 100 izbrannyh lekcij po jendokrinologii (vtoroj vyp.), pod red. Karachenceva JuI, Kazakova AV, Kravchun NA, et al., *Har'kov*, 2015; 2: 456 p.
15. Fadeev VV. *Lechashhij Vrach* 2005; 3:26-29.
16. Mytnyk ZM, Danova MG, Krushyns'ka ZG, et al. *Mizhnar Endokrynol Zhurn* 2008; 3(15):8-15.
17. Pan'kiv VI. *Endokrynologija* 2006; 11:134-137.
18. Olijnyk VA. *Zhurn Prakt Likarja* 2001; 2:5-7.
19. Kravchun NA, Chernjavskaja IV. *Probl Endokryn Patologii'* 2011; 3:27-33.
20. Spuzjak MI. *URZh* 1996; 4(4):322-335.
21. Tremollieres F, Pouilles M, Larvet JP, Ribot C. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1991; 58:869-875.
22. Marova EI, Ahkubekova NK, Rozhinskaja LJ, et al. *Osteoporoz i Osteopatii* 1999; 1:13-17.
23. Kraiem Z. *Thyroid* 2005; 15(4):336-339. doi: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2005.15.336>
24. Yoshihara HA, Scanlan TS, Nguyen NH. *Curr Top Med Chem* 2003; 3(14):1601-1616. doi: <http://dx.doi.org/10.2174/1568026033451682>
25. Scanlan TS, Yoshihara HA, Chiellini G, et al. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2001; 4(5):614-622.
26. Garg N, Li YL, Garcia Collazo AM, et al. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17(15):4131-4134. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.05.049>
27. Haning H, Mueller U, Schmidt G, et al. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17(14):3992-3996. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.04.085>
28. Eksperymental'ne obg'runtuvannja zastosuvannja kriokonservovanyh preparativ embriofetoplacental'nogo kompleksu ta novyh himichnyh spoluk dlja korekcii' patologij shhytovydnoi' zalozy: zvit pro NDR, *Harkiv*, 2007; DR 0105U000983: 244 p.
29. Malova NG, Komarova IV, Jurchenko TM, et al. Problemni pytannja endokrynologii' u vikovomu aspekti: materialy nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastju, *Harkiv*, 2009: 79-80.
30. Poshuk novyh zasobiv terapii' zahvorjuvan' shhytovydnoi' zalozy na osnovi biologichno aktyvnyh rehovyn riznogo pohodzhennja: zvit pro NDR, *Harkiv*, 2010; DR 0108U001149: 251 p.
31. Patent 56977 UA. 7-(3-Gidroksyfenil)-6-karbetoksy-5-metyl-4,7-dygidro[1,2,4]tryazolo-[1,5-a]pirimidyn, shho stymuljuje funkcional'nu aktyvnist' shhytopodobnoi' zalozy.
32. Doklinichni doslidzhennja likars'kyh zasobiv: metodychni rekomendacii', za red. Stefanova OV, *Kyiv*, 2001: 528 p.
33. Zagal'ni etychni pryncypy eksperimentiv na tvarynah. *Endokrynologija* 2003; 3(1):142-145.
34. Second National Congress of Bioethics, *Kyiv*, 2004: 303 p.
35. Sarkisov DS, Perov JuL. Mikroskopicheskaja tehnika, *Moskva*, 1996: 542 p.
36. Gistologija: uchebnik, pod red. Afanas'eva JuA, Jurinoy NA, *Moskva*, 2002: 294-502.
37. Plohinskij NA. Matematicheskie metody v biologii, *Moskva*, 1978: 285 p.

НОВІ ПІДХОДИ ДО КОМПЛЕКСНОЇ КОРЕКЦІЇ ГІПОТИРЕОЗУ ТА ЙОГО СУПУТНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Малова Н. Г., Сергієнко Л. Ю., Комарова І. В., Сиротенко Л. А., Спиридонов А. В.,
Аникеева К. С.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
n.g.malova@jandex.ua; komarova2007@list.ru

Була вивчена специфічна мультипотентна дія синтетичної сполуки з ряду триазолопіримідинів 7-(3-гідроксифеніл)-6-карбетокси-5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло-[1,5-а]піримідин (ЯВ-99) на тиреоїдну та кісткову системи щурів лінії Вістар з експериментальним гіпотиреозом. Доведено позитивний ефект сполуки ЯВ-99 на структуру та функцію щитоподібної залози, а також виявлена його остеопротекторна дія на кісткову тканину хребців поперекового відділу експериментальних тварин. Отримані данні дозволяють розглядати дану сполуку як комплексний засіб для корекції гіпофункції щитоподібної залози і супутнього ендокринного остеопорозу.

К л ю ч о в і с л о в а: щитоподібна залоза, кісткова тканина, гіпотиреоз, ендокринний остеопороз, хімічні сполуки.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ ГИПОТИРЕОЗА И ЕГО СОПУТСТВУЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Малова Н. Г., Сергиенко Л. Ю., Комарова И. В., Сиротенко Л. А., Спиридонов А. В.,
Аникеева Е. С.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков
n.g.malova@jandex.ua; komarova2007@list.ru

В работе изучено специфическое мультипотентное действие синтетического соединения из ряда триазолопиримидинов 7-(3-гидроксифенил)-6-карбетокси-5-метил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло-[1,5-а]пиримидин (ЯВ-99) на тиреоидную и костную системы крыс линии Вистар с экспериментальным гипотиреозом. Доказан положительный эффект соединения ЯВ-99 на структуру и функцию щитовидной железы, а также выявлено его остеопротекторное действие на костную ткань позвонков поясничного отдела экспериментальных животных. Полученные данные позволяют рассматривать данное соединение как комплексное средство для коррекции гипofункции щитовидной железы и сопутствующего эндокринного остеопороза.

К л ю ч е в ы е с л о в а: щитовидная железа, костная ткань, гипотиреоз, эндокринный остеопороз, химические соединения.

NEW APPROACHES TO COMPLEX CORRECTION HYPOTHYROIDISM AND ITS RELATED COMPLICATIONS

N. G. Malova, L. Yu. Sergiyenko, I. V. Komarova, L. A. Sirotenko, A. V. Spiridonov,
K. S. Anikeyeva

SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv
n.g.malova@jandex.ua; komarova2007@list.ru

It was studied the specific multipotent performance synthetic compounds with a number of triazolopyrimidines 7-(3-hydroxyphenyl)-6-carbetoxy-5-methyl-4,7-dihydro[1,2,4]triazolo [1,5-a]pyrimidin (NE-99) in thyroid and skeletal system of Wistar rats with experimental hypothyroidism. It was proved the positive effect of the compound YV-99 on the structure and functions of the thyroid gland and found it osteoprotect effect on bone lumbar vertebrae experimental animals. The obtained data allow us to consider this compound as a comprehensive tool to correct hypothyroidism thyroid and endocrine concomitant osteoporosis.

К e y w o r d s: thyroid, bone, hypothyroidism, osteoporosis, endocrine, chemical compounds.