

Д.С. Носівець

**ПОКАЗНИКИ ПОРОГУ
БОЛЬОВОЇ ЧУТЛИВОСТІ
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ
ОСТЕОАРТРОЗІ ТА ГІПОТИРЕОЗІ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

e-mail: dsnosivets@ukr.net

Цитування: Медичні перспективи. 2019. Т. 24, № 4. С. 25-29**Cited:** Medicni perspektivi. 2019;24(4):25-29**Ключові слова:** остеоартроз, гіпотиреоз, болювий поріг, коморбідна патологія**Ключевые слова:** остеоартроз, гипотиреоз, болевой порог, коморбидная патология**Key words:** osteoarthritis, hypothyroidism, pain threshold, comorbid pathology

Реферат. Показатели порога болевой чувствительности при экспериментальном остеоартрозе и гипотиреозе. Носивец Д.С. Заболевания щитовидной железы относятся к актуальной проблеме современного общества в связи с широким, постоянным распространением данной патологии и со связанными с этими заболеваниями соматическими, репродуктивными и психическими расстройствами. Негативное влияние гормональной дисфункции щитовидной железы на функциональное состояние органов и систем обусловлено ключевой ролью тиреоидных гормонов в процессах метаболизма. Известно, что метаболические нарушения при заболеваниях щитовидной железы негативно влияют на состояние костной и хрящевой ткани и обуславливают развитие ряда патологических состояний, среди которых, безусловно, важным является остеоартроз. Однако на сегодняшний день недостаточно освещен вопрос изменения порога болевой чувствительности на фоне остеоартроза вследствие функциональной недостаточности щитовидной железы, который имеет ключевое значение при изучении вопросов эффективности и безопасности фармакотерапии этих коморбидных состояний. Автором изучены изменения порога болевой чувствительности у крыс при моделировании остеоартроза и гипотиреоза. В работе использовано 80 крыс, которые были разделены на две экспериментальные группы - контрольную (n=40) и группу животных с экспериментальным остеоартрозом и гипотиреозом (n=40). Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили путем энтерального введения 0,02% раствора карбимазола, который готовили из расчета 5 мг на 250 мл физиологического раствора и давали с питьевым рационом животных в течение 6 недель. Экспериментальный остеоартроз воспроизводили путем однократного внутрисуставного введения 0,1 мл раствора монодигидрата уксусной кислоты в коленный сустав, который готовили из расчета 3 мг реактива на 50 мкл стерильного физиологического раствора. Для оценки порога болевой чувствительности крыс на фоне экспериментальных моделей был использован метод электрического раздражения хвоста крысы в стандартной методике. Болевой порог определяли по реакции вокализации при электрокожном раздражении корня хвоста крысы. На основании полученных данных сделаны выводы о негативном влиянии дефицита тиреоидных гормонов на формирование болевого ответа у экспериментальных животных, что свидетельствует об ослаблении реагирования на ноцицептивное влияние, которое проявляется повышением болевого порога.

Abstract. Indicators of pain sensitivity threshold in experimental osteoarthritis and hypothyroidism. Nosivets D.S. Diseases of the thyroid gland are an urgent problem of modern society due to a wide, constant spread of this pathology and with somatic, reproductive and mental disorders associated with these diseases. The negative effect of thyroid hormone dysfunction on the functional state of organs and systems is due to the key role of thyroid hormones in metabolic processes. It is known that metabolic disorders in diseases of the thyroid gland negatively affect the state of bone and cartilage tissue and cause the development of a number of pathological conditions among which osteoarthritis is absolutely important. However, to date, the issue of changing the pain sensitivity threshold against the background of osteoarthritis due to functional insufficiency of the thyroid gland, which is of key importance in studying the efficacy and safety of pharmacotherapy of these diseases, is not sufficiently covered. The author studied the changes in pain sensitivity threshold in rats when modeling osteoarthritis and hypothyroidism. In the work 80 rats were used, which were divided into two experimental groups - the control group (n=40) and the group of animals with experimental osteoarthritis and hypothyroidism (n=40). Experimental hypothyroidism was reproduced by enteral administration of a 0.02% solution of carbimazole, which was prepared at the rate of 5 mg per 250 ml of saline and given with a drinking ration of animals for 6 weeks. Experimental osteoarthritis was reproduced by a single intra-

articular injection of 0.1 ml of monoiodoacetic acid solution into the knee joint, prepared at the rate of 3 mg of reagent per 50 µl of sterile saline. To assess the threshold of pain sensitivity in rats against the background of experimental models, the method of electrical stimulation of the rat tail was used in the standard method. The pain threshold was determined by the reaction of vocalization during electrocutaneous stimulation of the rat's tail root. Based on the data obtained, conclusions were drawn about the negative effect of the thyroid hormone deficiency on the formation of the pain response in experimental animals, which indicates a weakening of the response to nociceptive effects, is manifested by an increase in the pain threshold.

Захворювання щитоподібної залози належать до актуальних проблем сучасного суспільства у зв'язку з широким, постійним поширенням цієї патології та з пов'язаними з цими захворюваннями соматичними, репродуктивними та психічними розладами. У клінічних умовах це зумовлено зниженням функціональної дисфункції та розвитком гіпотиреозу (ГПТ). Так, серед дорослого населення ГПТ зустрічається в 1,5-2% жінок і 0,2% чоловіків, а у віці старше 60 років – 6% і 2,5% відповідно. Поширеність ГПТ серед жінок у регіонах з нормальним споживанням йоду становить 0,5-2%, серед чоловіків у 10 разів менше, а серед літніх людей становить від 0,4 до 2%. За даними ВООЗ, серед ендокринних порушень захворювання щитоподібної залози посідають друге місце після цукрового діабету [3, 10, 12].

Негативний вплив гормональної дисфункції щитоподібної залози на функціональний стан органів та систем зумовлений ключовою роллю тиреоїдних гормонів у процесах метаболізму. Недостатній рівень тиреоїдних гормонів в органах і тканинах призводить до зниження процесів ремоделювання кісткової тканини [5]. При цьому при ГПТ не виникають порушення, пов'язані з обміном кальцію, а кісткова тканина характеризується меншою щільністю трабекулярної кістки і більшою товщиною кортикального шару кістки. Відомо про зниження в сироватці крові рівня кальцитоніну і маркерів кісткоутворення (остеокальцину і щитоподібного фактора), підвищення рівня кальцитрола і зниження екскреції з сечею піридиноліну і дезоксипіридиноліну, що підтверджує уповільнення кісткової резорбції при ГПТ [7, 8, 14].

Відомий взаємозв'язок патології щитоподібної залози з розвитком ревматоїдного артриту і системного червоного вовчачка, цукрового діабету, серцево-судинної патології, розладами шлунково-кишкового тракту, енергетичного обміну, вегетативної нервової системи та дисбалансу статевих гормонів [8, 11]. При ГПТ активуються процеси перекисного окиснення ліпідів (тиреоїдні гормони у фізіологічних дозах володіють антиоксидантним ефектом, хоча при їх надлишку оксидантні процеси посилюються). Також тиреоїдні гормони в умовах стресу при зниженні реактивності організму чинять анти-

стресову дію та їх дефіцит може сприяти підвищенню чутливості до стресу. Дефіцит гормонів щитоподібної залози зумовлює уповільнення окиснювально-відновних процесів, порушення терморегуляції, призводить до накопичення продуктів обміну і, як наслідок, до тяжких функціональних порушень ЦНС, розвитку дистрофії тканин за рахунок просочування тканин мукополісахаридами з формуванням слизового набряку (мікседема) і розвитком "гіпотиреозних" артропатій та міопатій. Відомо, що метаболічні порушення при захворюваннях щитоподібної залози негативно впливають на стан кісткової і хрящової тканини та зумовлюють розвиток ряду патологічних станів, серед яких, безумовно, важливим є остеоартроз [5]. Проте на сьогоднішній день недостатньо висвітлене питання змін порогу больової чутливості на тлі остеоартрозу внаслідок функціональної недостатності щитоподібної залози, що має ключове значення при дослідженні питань ефективності та безпеки фармакотерапії цього коморбідного стану [6].

Мета роботи – вивчити зміни порогу больової чутливості в експериментальних тварин при моделюванні остеоартрозу та гіпотиреозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У роботі використано 80 білих статевозрілих щурів обох статей вагою 180-230 г. Догляд, утримання та годування тварин здійснювались згідно з вимогами нормативних документів у стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України». Усі тварини були розподілені на дві експериментальні групи – контрольну (n=40) та групу тварин з експериментальним остеоартрозом та гіпотиреозом (n=40).

До початку проведення дослідження комісія з питань біоетики ДЗ «ДМА МОЗ України» перевірила та погодила протокол дослідження, а також усі процедури, пов'язані з утриманням тварин, гуманним ставленням до них та їх використанням в експерименті (відповідно до вимог GLP і Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для досліджень та інших цілей від 18.03.1986 р.).

Експериментальний гіпотиреоз відтворювали шляхом ентерального введення 0,02% розчину карбімазолу (препарат «Еспа-карб», виробництва

Еспарма ГмбХ, Німеччина; у таблетках по 5 або 10 мг), який готували з розрахунку 5 мг на 250 мл фізіологічного розчину та давали з питним раціоном тваринам впродовж 6 тижнів [9, 11]. Адекватність моделі підтверджували рівнем ТТГ, Т₃ та Т₄ сироватки крові щурів.

Експериментальний остеоартроз відтворювали шляхом однократного внутрішньосуглобового введення 0,1 мл розчину моноіодоцтової кислоти в колінний суглоб, який готували з розрахунку 3 мг реактиву на 50 мкл стерильного фізіологічного розчину [13]. Верифікація моделі проводилась за допомогою мікроскопії гістологічних препаратів колінних суглобів щурів [5] та змін відповідних біохімічних маркерів сироватки крові [4].

Для оцінки порогу больової чутливості тварин на фоні експериментальних моделей був використаний метод електричного подразнення хвоста щура, при виконанні якого сталеві голчасті електроди (діаметром 0,5 мм) з фіксованою міжелектродною відстанню (10 мм) вводились під шкіру дистальніше 1 см від кореня хвоста. Оцінку больової чутливості проводили через 2-3 хв. (тварина заспокоюється), 30, 60, 90 та 120 хв. після появи голосової реакції (писк, вокалізація) у відповідь на електричне подразнення від електростимулятора ЕСЛ-1, яке поступово збіль-

шувалося. Тривалість кожного подразнення не перевищувала 1 сек. [6].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Больовий поріг визначали за реакцією вокалізації при електрошкірному подразненні кореня хвоста щура. При використанні цього критерію оцінки анальгезії (реакцію вокалізації на електричне подразнення) віддавали перевагу методам “гарячої пластини”, “запального процесу” та “tail flick” у зв'язку з тим, що голосова реакція зумовлена функціонуванням не тільки спинальних, але й надсегментарних структур мозку, крім того використання таких ноцицептивних тестів, як “hot plate” та “tail flick”, дозволяє оцінити тільки зрушення порогу відповідної реакції на ноцицептивну дію та не завжди дає можливість реально визначити вираженість анальгезії, у тому числі при наявності моторного дефіциту в тварин.

Так, дослідження показало, що реакція тварин з гіпотиреозом та остеоартрозом на больові подразнення виникала при більш високій інтенсивності стимуляції (таб.).

Порівняльна характеристика показників реакції на больові подразнення електричним струмом у щурів

Групи (n = 80)	Статистичні показники	Больовий поріг реакції (мА) при електрошкірному подразненні хвоста щура
Контрольна (n = 40)	M m	1,76 0,09
Щури з гіпотиреозом та остеоартрозом (n = 40)	M m %	2,29* 0,04 + 30,0%

Примітка. * - (p<0,05) порівняно з контролем.

Як видно з таблиці, величина змінного струму, яка викликає відповідну реакцію у вигляді вокалізації при електрошкірному подразненні кореня хвоста, в інтактних щурів була 1,76±0,09 мА, а у щурів з гіпотиреозом та остеоартрозом – 2,29±0,04 мА, тобто на 30% вище.

На підставі отриманих даних можна зробити висновок про негативний вплив дефіциту тиреоїдних гормонів на стан формування больової відповіді в експериментальних тварин.

Цю особливість можна пояснити відомою участю гормонів щитоподібної залози в процесах синтезу білків нервової системи, які впливають на нейрональне диференціювання та, при функціональній недостатності, зумовлюють патологічний вплив на гіпоталамус та кору головного мозку [1]. Важливу роль також відіграють метаболічні гормональні порушення [11] та дизрегуляція вегетативної нервової системи. У клінічній практиці зміни, зумовлені

недостатністю гормонів щитоподібної залози, прийнято називати “гіпотиреозними масками”. Зокрема загальмованість та в’ялість є характерними ознаками гіпотиреозу. Недостатність гормонів щитоподібної залози може впливати на фізіологічні механізми адаптації, в тому числі на вищі адаптаційні реакції, що пов’язано з дисбалансом вегетативних регуляторних механізмів (недостатністю симпатичного тону та перевагою парасимпатичного впливу) та зниженням гормональної активності гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи. У результаті пригнічення анаболічних та енергетичних процесів у речовині головного мозку можуть формуватися органічні ураження центральної нервової системи та пригнічуватися інтелектуальні функції (дефекти пам’яті, зменшення об’єму короткострокової пам’яті, зниження уваги, труднощі при аналізі теперішніх подій, деменція), спостерігаються сонливість та в’ялість. На фоні гіпоксії мозку, викликаній порушенням кровообігу, можуть виникати судомні напади та стани порушеної свідомості, мозочкова атаксія. Сухожилкові рефлексії уповільнюються за рахунок фази розслаблення та набувають характеру загальмованих, що пов’язано зі зниженням швидкості м’язових скорочень, а не з проблемами проведення нервового імпульсу [2].

Отже, з огляду на отримані дані, можна стверджувати, що гіпотиреоз та остеоартроз призводять до ослаблення реагування на ноци-

цептивний вплив, яке проявляється підвищенням больового порогу.

ВИСНОВКИ

1. Метаболічні порушення при захворюваннях щитоподібної залози негативно впливають на весь організм в цілому та на стан кісткової і хрящової тканини зокрема, що зумовлює розвиток ряду патологічних станів, серед яких безумовно, важливим є остеоартроз.

2. У лабораторних тварин експериментальний гіпотиреоз та остеоартроз призводять до ослаблення реагування на ноцицептивний вплив, що характеризується підвищенням їх больового порогу.

3. Виявлені особливості порогу больової чутливості при експериментальному гіпотиреозі та остеоартрозі відкривають новий напрямок для пошуку оптимальних шляхів медикаментозної корекції цих патологічних станів.

Перспективи подальших розробок. Роботу виконано за матеріалами досліджень кафедри фармакології та клінічної фармакології ДЗ “ДМА МОЗ України” за темою “Фармакологічний аналіз орган- та ендотеліопротекції за умов експериментальних патологічних станів” (№ держреєстрації 0118U006631). Планується подальше дослідження впливу НПЗЗ та хондропротекторів на прояви остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Демченко О. М. Когнітивна активність щурів за умов дисфункції щитоподібної залози. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Т. 2, № 3. С. 127-132.
2. Демченко О. М. Психо-емоційний статус щурів за умов дисфункції щитовидної залози. *Медичні перспективи*. 2014. № 1. С. 10-15. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2014.1.24260>
3. Моргунова Т. Б., Фадеев В. В. Гипотиреоз: современные принципы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2016. № 3. С. 79-81. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-3-79-81>
4. Носивец Д. С. Биохимические маркеры при патологии хрящевой и костной ткани. Современные аспекты травматологии, ортопедии и реконструктивной хирургии: мат. конф., посвященной 90-летию со дня рождения проф. Н. П. Демичева. Астрахань: Изд-во Астраханского гос. мед. ун-та. 2019. С. 90-92.
5. Носивец Д. С. Влияние функциональной недостаточности щитовидной железы на костно-хрящевую ткань. *Морфология*. 2019. Т. 1, № 13. С. 47-51. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.1.47-51>
6. Носивец Д. С. Изменение болевого порога у крыс при экспериментальном остеоартрозе после введения хондроитина сульфата: мат. V Національного з’їзду фармакологів України. Запоріжжя, 2017. С. 101.
7. Носивец Д. С. Патология кісткової та хрящової тканин на фоні тиреоїдної дисфункції: мат. XIX Міжнар. медичного конгресу студентів та молодих вчених. Тернопіль: Укрмедкнига, 2015. С. 298.
8. Теплова Л. В., Еремеева А. В., Байкова О. А., Суворова Н. А. Ревматические проявления гипотиреоза. *Современная ревматология*. 2017. Vol. 11, No. 2. P. 47-53. DOI: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-47-53>
9. Argumedo G. S., Sanz C. R., Olguín H. J. Experimental models of developmental hypothyroidism. *Horm Metab Res*. 2012. Vol. 44. P. 79-85. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1297941>
10. Diaz A., Lipman D. Hypothyroidism. *Pediatr Rev*. 2014. Vol. 35, No. 8. P. 336-347. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.35-8-336>
11. Piyas A., Ishaque I., Qamar N., Parveen K. Effect of experimentally induced hypothyroidism and its

treatment by thyroxine on the number of follicles in an ovary of wistar rats. *J Rawalpindi Medical College (JRMC)*. 2015. Vol. 19, No. 1. P. 84-88.

12. Merson J. Hypothyroidism. *J American Academy of Physician Assistants*. 2018. Vol. 31, No. 12. P. 43-44. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000547758.46299.d9>

13. Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis: a dose-response study of loss of mobility,

morphology, and biochemistry / C. Guingamp. *Arthritis Rheum*. 1997. Vol. 40, No. 9. P. 1670-1679. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780400917>

14. Physical activity in women with subclinical hypothyroidism / A. Tanriverdi et al. *J. Endocrinol. Invest*. 2018. Vol. 19. P. 12-7.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0981-2>

REFERENCES

1. Demchenko OM. [Cognitive activity of rats in conditions of thyroid dysfunction]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2014,2(3):127-32. Ukrainian.

2. Demchenko OM. [Psycho-emotional state of rats under thyroid dysfunction]. *Medicni perspektivi*. 2014,1:10-15. Ukrainian.

doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2014.1.24260>

3. Morgunova TB, Fadeev VV. [Hypothyroidism: modern principles of diagnosis and treatment]. *Meditsinskiy sovet*. 2016;3:79-81. Russian. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-3-79-81>

4. Nosivets DS. [Biochemical markers in the pathology of cartilage and bone tissue. Modern aspects of traumatology, orthopedics and reconstructive surgery: Mat. Conf., dedicated to the 90th birthday of Professor N.P. Demicheva]. *Astrakhan: Yzd-vo Astrakhanskoho hosudarstvennoho medytsynskoho unyversyteta*. 2019;90-92. Russian.

5. Nosivets DS. [The effect of functional thyroid insufficiency on bone and cartilage]. *Morfologiya*. 2019,1(13):47-51. Ukrainian

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

6. Nosivets DS. [Change in the pain threshold in rats during experimental osteoarthritis after administration of chondroitin sulfate. Materials of the V National Congress of Pharmacologists of Ukraine]. *Zaporizhzhia*, 2017;101. Russian.

7. Nosivets DS. [Pathology of bone and cartilage tissue against the background of thyroid dysfunction. Mater. XIX Intl. medical congress of students and young scientists]. *Ternopil: Ukrmedkniga*, 2015;298. Ukrainian

8. Teplova LV, Eremeeva AV, Baykova OA, Suvo-rova NA. [Rheumatic manifestations of hypothyroidism]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2017,11(2):47-53. Russian. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-47-53>

9. Argumede GS, Sanz CR, Olguín HJ. Experimental models of developmental hypothyroidism. *Horm Metab Res*. 2012,44:79-85. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1297941>

10. Diaz A, Lipman D. Hypothyroidism. *Pediatr Rev*. 2014,35(8):336-47. doi: <https://doi.org/10.1542/pir.35-8-336>

11. Ilyas A, Ishaque I, Qamar N, Parveen K. Effect of experimentally induced hypothyroidism and its treatment by thyroxine on the number of follicles in an ovary of wistar rats. *J Rawalpindi Medical College (JRMC)*. 2015;19(1):84-88.

12. Merson J. Hypothyroidism. *J American Academy of Physician Assistants*. 2018,31(12):43-4. doi: <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000547758.46299.d9>

13. Guingamp C, Gegout-Pottie P, Philippe L, Terlain B, Netter P, Gillet P. Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis: a dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1670-9. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780400917>

14. Tanriverdi A, Ozcan KB, Ozsoy I, Bayraktar F, Ozgen SB, Acar S, Ozpelit E, Akdeniz B, Savci S. Physical activity in women with subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2018,19:12-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0981-2>

Стаття надійшла до редакції
24.06.2019

