

**Одеський національний університет імені І. І. Мечникова**  
Біологічний факультет  
Кафедра фізіології людини і тварин

**Дипломна робота**  
на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»  
на тему: **«Порушення процесів мінералізації кісткової тканини щурів при гіпертиреозі»**

**«Disorders of the bone tissue mineralization in rats with hyperthyroidism»**

**Виконав:** студент заочної форми навчання  
Спеціальність 091 Біологія  
ОП Біологія  
**Ноябрьов Дмитро Валентинович**

**Науковий керівник:** докт. біол. наук, ст. н. с.  
Макаренко Ольга Анатоліївна

**Рецензент:** к.б.н, доц.  
Сорокін Андрій Вікторович

Рекомендовано до захисту:  
Протокол засідання кафедри  
№ \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_ 2020 р.

шкалою ECTS, бали)  
Завідувач кафедри

\_\_\_\_\_  
(підпис)

Захищено на засіданні ЕК № \_\_\_\_\_  
протокол № \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_ 2020 р.  
Оцінка \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
(за національною шкалою,

Голова ЕК № \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(підпис)

**Одеса – 2020**

## АНОТАЦІЯ

Проведено дослідження впливу надлишку тироксину на морфофункціональні показники кісткової тканини щурів. Стан кісткової тканини оцінювали за щільністю, часткою мінерально-органічного компоненту в поперекових хребцях та стегнових кістках тварин, а також за рівнем маркерів остеогенезу (активності лужної фосфатази, мінералізуючого індексу) та резорбції (активності кислої фосфатази та еластази) в кістковій тканині. Також визначали рівень абсорбції кальцію в тонкому кишечнику щурів.

В результаті дослідження встановлено, що розвиток експериментального гіпертиреозу не чинив істотного впливу на щільність та кількісний склад мінерально-органічного компоненту досліджуваних кісток тварин. При цьому зареєстрований суттєвий зріст активності еластази та кислої фосфатази, які руйнують кісткову тканину щурів з гіпертиреозом на тлі зниження мінералізуючого індексу кісткової тканини. Також було показано, що абсорбція кальцію в тонкому кишечнику щурів з гіпертиреозом істотно знижена.

Дипломну роботу викладено на 60 сторінках, вона містить 5 таблиць та 6 рисунків. Наведено посилання на 105 джерел літератури (27 кирилицею та 78 латиницею).

**Ключові слова:** *експериментальний гіпертиреоз, щільність кісток, резорбція, остеогенез, кишкова абсорбція кальцію.*

## ABSTRACT

It was studied the effect of thyroxine excess on morphofunctional parameters of the rat bone tissue. The condition of the bone tissue was assessed by the density, proportion of mineral-organic component in the lumbar vertebrae and femurs of animals, as well as the level of osteogenesis markers (alkaline phosphatase activity, mineralizing index) and resorption markers (acid phosphatase and elastase activity) in the bone tissue. It was also determined the level of calcium absorption in the small intestine of rats.

As a result of the study it was found that the development of experimental hyperthyroidism did not have a significant effect on the density and quantitative composition of the mineral-organic component of the studied animal bones. Herewith there was a significant increase in elastase and acid phosphatase activity, which destroy the bone tissue of rats with hyperthyroidism on the background of decrease in the bone tissue mineralizing index. It was also shown that calcium absorption in the small intestine of rats with hyperthyroidism is significantly reduced.

The diploma thesis is expounded on 60 pages, it contains 5 tables and 6 figures. It provides links to 105 references (27 Cyrillic and 78 Latinic).

**Key words:** *experimental hyperthyroidism, bone density, resorption, osteogenesis, intestinal calcium absorption.*

## Зміст

Список скорочень	5	
Вступ	6	
Розділ 1	Механізми розвитку гіпертиреозу та його ефекти на кісткову тканину	8
1.1	Морфофункціональна характеристика щитовидної залози	8
1.2	Етіологія та патогенез гіпертиреозу	13
1.3	Вплив гіпертиреозу на стан кісткової тканини	19
Розділ 2	Матеріали та методи досліджень	25
2.1	Умови проведення дослідження	25
2.2	Методика визначення всмоктування кальцію в тонкій кишці	26
2.3	Методика визначення щільності кісткової тканини	26
2.4	Методика приготування гомогенатів кісткової тканини щелеп	28
2.5	Методика визначення активності еластази в гомогенатах кісток	29
2.6	Методика визначення активності кислої та лужної фосфатази в гомогенатах щелеп	30
2.7	Методика визначення кальцію в кишковій рідині	31
2.8	Статистичний аналіз	32
Розділ 3	Морфофункціональний стан кісткової тканини щурів при гіпертиреозі	33
3.1	Зміни щільності, а також мінеральної та органічної частки кісткової тканини у поперекових хребцях щурів при гіпертиреозі	33
3.2	Зміни щільності, а також мінеральної та органічної частки кісткової тканини у стегнових кістках щурів при	

гіпертиреозі	36
3.3 Зміни рівня активності еластази в кістковій тканині щурів при гіпертиреозі	38
3.4 Зміни рівня активності фосфатаз у кістковій тканині щурів при гіпертиреозі	40
3.5 Зміни рівня абсорбції кальцію в кишковій рідині щурів при гіпертиреозі	43
Узагальнення	45
Висновки	49
Список літератури	50

## СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

КФ –кисла фосфатаза;

ЛФ – лужна фосфатаза;

МІ – мінералізуючий індекс;

МК – мінеральний компонент;

МОК – мінерально-органічний компонент;

ОК – органічний компонент;

ПТГ – паратиреоїдний гормон;

Т3 – трийодтиронін;

Т4 – тетраїодтиронін, або тироксин;

ТРГ – тиреотропін-релізінг-гормон;

ТТГ – тиреотропний гормон.

## ВСТУП

Щитовидна залоза є залозою внутрішньої секреції, що знаходиться в області гортані. Цей орган секретує гормони, необхідні для підтримання нормального метаболізму та більшості життєво важливих функцій в організмі. Різні гормони секретуються в різних частинах залози [Chaudhary et al., 2013]. Порухення функції щитовидної залози призводить до ряду захворювань. Дисфункція даного органу, пов'язана зі зміною ефектів гормонів може проявлятися у підвищеній продукції – гіпертиреозі або зниженій – гіпотиреозі [Taylor et al., 2018].

Гіпертиреоз характеризується надмірною секрецією гормонів щитовидної залози, що призводить до відповідних змін у багатьох органах і системах організму включаючи травну, кровоносну системи, зір, шкіру, опорно-руховий апарат тощо. Гіпертиреоз представляє собою значну проблему сучасності та на фоні супутніх захворювань призводить до збільшення смертності на 20% [Brandt et al., 2011].

Високої актуальності в сучасній медицині набуває питання взаємозв'язку захворювань щитовидної залози і стану кісткової системи. Оскільки гормони даної залози необхідні для дозрівання і формування кісткової тканини і скелета, порушення щитовидної залози клінічно проявляються не тільки у вигляді класичних симптомів гіпо- або гіпертиреозу, але і в формі порушень з боку кісткової системи [Маньковский, 2019; Williams et al., 2018].

Зважаючи на розповсюдженість гіпертиреозів і важливість дослідження впливу цієї патології на стан кісткової тканини, *метою* даної роботи було дослідити вплив гіпертиреозу на кісткову тканину щурів. Згідно з метою даного дослідження були сформульовані наступні *завдання*:

1. Визначити щільність, а також частку мінерально-органічного, мінерального та органічного компонентів у поперекових хребцях щурів в умовах гіпертиреозу.

2. Оцінити щільність, а також частку мінерально-органічного, мінерального та органічного компонентів у стегнових кістках щурів при гіпертиреозі.

3. Дослідити процеси резорбції в кістковій тканині щурів шляхом визначення рівня активності еластази та кислої фосфатази при гіпертиреозі.

4. Оцінити мінералізуючий індекс кісткової тканини у щурів при гіпертиреозі за рахунок визначення рівня активності лужної фосфатази.

5. Визначити рівень абсорбції кальцію в тонкому кишечнику щурів при моделюванні гіпертиреозу.

*Об'єкт дослідження:* кісткова тканина лабораторних щурів після моделювання гіпертиреозу за допомогою тироксину.

*Предмет дослідження:* морфометричні показники стегнових кісток та поперекових хребців, маркери остеогенезу та резорбції кісткової тканини щурів, абсорбція кальцію в тонкій кишці.

## ВИСНОВКИ

1. У поперекових хребцях щурів щільність, частка мінерально-органічного та мінерального компонентів має деяку тенденцію до збільшення, а частка органічного компоненту – навпаки, тенденцію до зменшення на фоні моделювання гіпертиреозу.

2. У стегнових кістках щурів при відтворенні гіпертиреозу за допомогою тироксину відбувається тенденція до зростання щільності, частки мінерально-органічного та мінерального компоненту, а вміст органічного компоненту залишається майже без змін.

3. При моделюванні гіпертиреозу у кістковій тканині щурів має місце підвищення процесів резорбції: рівня активності еластази на 8,1 % та значне підвищення активності кислої фосфатази на 32,9 %.

4. Мінералізуючий індекс кісткової тканини у щурів при гіпертиреозі знижується на 31,9 % при незначному зменшенні активності лужної фосфатази на 8,9 %.

5. Моделювання гіпертиреозу викликало зниження рівня абсорбції кальцію в тонкому кишечнику на 11,4 %.



## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Атаман О.В. Патолофізіологія у двох томах: Підручник для студентів вищих мед. навчальних закладів IVр. акредитації Т.2: Патолофізіологія органів і систем Вінниця: Нова книга, 2017. – 448 с.
2. Балтухаев Т. С. Анатомо-гистологическая характеристика щитовидной железы ондатры / Т. С. Балтухаев, И. И. Силкин // Актуальные вопросы инвазионной и инфекционной патологии животных: Мат. международной научно-практической конф. – Улан-Удэ, 2008. – С. 102-104.
3. Будневский А.В. Возможные причины неэффективности монотерапии субклинического гипотиреоза L-тироксина / А.В. Будневский, А.Я. Кравченко, Е.С. Дробышева, А.А. Феськова // Клиническая медицина. – 2015. – № 10. – С. 14-19.
4. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы / Е. А. Валдина // СПб.: Питер, 2001. – С. 337-360.
5. Величко А.В. Распространенность гиперкальциемии среди взрослого населения Гомельской области / А.В. Величко, И.В. Веялкин, А.В. Рожко, Ю.И. Ярец // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – № 1. – С. 89-94.
6. Городецкая Г.И. Взаимозаменяемость препаратов левотироксина / Г.И. Городецкая, Е.А. Сокова, О.В. Муслимова // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 33-40.
7. Дем'яненко С.О. Гепатопротекторні властивості катомасу / Вісник стоматології. – 2010. – № 3. – С. 12-14.
8. Деньга А. Э. Минерализационные процессы в костной ткани крыс при экспериментальном моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А. Э. Деньга, О. А. Макаренко, П. Д. Рожко // Вісник стоматології. – 2019. – Т. 31, № 1. – С. 11-14.
9. Зайко М.Н., Биць Ю.В., Кришталь М.В. Патолофізіологія Київ: ВСВ «Медицина», 2015. – 736 с.

10. Кононова О.В. Вплив блокаторів вегетативної нервової системи на стан пародонта щурів / О.В. Кононова, А.В. Борисенко., А.П. Левицький // Вісник стоматології – 2018. – № 1. – С. 7-11.

11. Левицький А.П. Методы экспериментальной стоматологии / А.П. Левицький, О.А. Макаренко, С.А. Демьяненко. – Симферополь, ООО «Изд-во Тарпан», 2018. – 78 с.

12. Литвицкий П.Ф. Патология эндокринной системы. Этиология и патогенез эндокринопатий: нарушения функций щитовидной и паращитовидных желез / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 61-75.

13. Малоштан Л.М., Рядних О.К., Жегунова Г.П. та ін. Фізіологія та анатомія людини: посібник для аудиторної роботи: навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2016. – 288 с.

14. Маньковский Б. Н. Влияние патологии щитовидной железы на структуру костной ткани / Б. Н. Маньковский // Репродуктивна ендокринологія. – 2019. – № 1 (45). – С. 20-21.

15. Михайлов Е.Е. Эпидемиология остеопороза и переломов / Е.Е. Михайлов, Л.И. Беневоленская // Руководство по остеопорозу (под ред. Л.И. Беневоленской). – Москва: БИНОМ, 2003. – С. 10–53.

16. Николаев А.А. Характеристика активности щелочной фосфатазы в семенной плазме и в сперматозоидах самцов белых крыс, подвергнутых воздействию микроволнового излучения малой интенсивности / А.А. Николаев, М.В. Ушакова, Н.Н. Николаева // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – С. 1-8.

17. Патологічна фізіологія: для студ. вищ. фарм. навч. закладу та фарм. факульт. вищ. мед. навч. закладів / За ред. проф. М.С.Зрегеди, проф. А. І. Березнякової. – Видання друге доп. та перероб. – Львів, 2011. – 490 с.

18. Патофізіологія: підручник / Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко, В.О. Горбань, Л.Я. Данилова, В.Є. Досенко, В.М. Єльський, М.Н. Зайко, Л.П.

Заярна, М.В. Кришталь, А.В. Кубишкін, В.Ф. Мислицький, В.А. ММіхньов, Л.О. Попова, І.І. Потоцька, О.Г. Резніков, Г.Г. Репецькаа, Н.К. Сімеонова, О.І. Сукманмький, М.Р. Хара; за ред. М.Н. Зайка, Ю.Вю Биця, ММ.В. Кришталя. - 4-е вид., переробл. і допов. – К.: Медицина, 2014. – 752 с.

19. Пиксин И. Н. Состояние костного метаболизма при заболеваниях щитовидной железы / И. Н. Пиксин, В.И. Давыдкин, А. С. Московченко и др. // Медицинский альманах. – 2016. – № 4 (44). – С. 154-157.

20. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Менопауза и костно-мышечная система / В.В. , Поворознюк, Н.В. Григорьева. – К., 2004. 512 с.

21. Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах // Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12>

22. Рылова Н.В. Панкреатическая эластаза в диагностике функциональных и структурных изменений поджелудочной железы у детей / Н.В. Рылова // Практическая медицина. – 2018. – № 2 (113). – С. 66-69.

23. Сердюченко И.В. Определение активности кислой фосфатазы гомогената из органов и тканей пчел / И.В. Сердюченко // Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии. – 2017. – Т. 2, № 4. – С. 73-76.

24. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / О.В Стефанов. – Київ: Авіцена, 2001. – 528 с.

25. Ходаков И. В. Способ определения плотности костей лабораторных животных / И. В. Ходаков // Одесский медицинский журнал. – 2004. – № 2 (4). – С. 38-41.

26. Черных Т.М. Нарушение метаболизма костной ткани у пациентов с нарушениями функции щитовидной железы / Т.М. Черных, А.П. Волюнкина, И.П. Горшков, А.В. Захарченко // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – № 2. – С. 59- 60.

27. Шандра О. А. Нормальна фізіологія / О. А. Шандра, Н. В. Община // Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. – 322 с.

28. Abramson J. Thymic Epithelial Cells / J. Abramson, G. Anderson // *Annu. Rev. Immunol.* – 2017. – Vol. 26, № 35. – P. 85-118.

29. Adams G.J. Bone Apparent and Material Densities Examined by Cone Beam Computed Tomography and the Archimedes Technique: Comparison of the Two Methods and Their Results / G.J. Adams, R. B. Cook, J. R. Hutchinson, P. Zioupos // *Front. Mech. Eng.* – 2018. – Vol. 3. – P. 1-9.

30. Ahmed Z. Stoichiometry and apparent dissociation constant of the calcium-arsenazo III reaction under physiological conditions Z. Ahmed, L. Kragie, J. A. Connor // *Biophys. J.* – 1980. – Vol. 32, № 3. – P. 907–920.

31. Aksyonova-Seliuk I. I. The study of the effect of 5-(4-(tert-butyl)phenyl)-4-R-amino-4H-1,2,4-triazole-3-thiols on the duration of thiopental-sodium narcosis for laboratory rats / I. I. Aksyonova-Seliuk, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh, Ye. S. Pruglo // *Zaporozhye medical journal.* – 2016. – №5 (98). – P. 93-96.

32. Allaeyes I. Osteoblast retraction induced by adherent neutrophils promotes osteoclast bone resorption: implication for altered bone remodeling in chronic gout / I. Allaeyes, D. Rusu, S. Picard et al. // *Lab. Invest.* – 2011. – Vol. 9, № 6. – P. 905-920.

33. Ayotunde Oladunni Ale (July 4th 2019). Thyroid Disorders and Osteoporosis [Online First], IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.87129. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/thyroid-disorders-and-osteoporosis>

34. Balbaied T. Overview of Optical and Electrochemical Alkaline Phosphatase (ALP) Biosensors: Recent Approaches in Cells Culture Techniques / T. Balbaied, E. Moore // *Biosensors (Basel).* – 2019. – Vol. 9, № 3. – P. 102.

35. Bila M. Y. A Role for Iodide and Thyroglobulin in Modulating the Function of Human Immune Cells / M. Y. Bilal, S. Dambaeva, J. Kwak-Kim // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1573.

36. Brandt F. A Critical Review and Meta-Analysis of the Association Between Overt Hyperthyroidism and Mortality / F. Brandt, A. Green, L. Hegedüs, T. H. Brix // *Eur. J. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 165, № 4. – P. 491-497.

37. Braun D. Thyroid Hormone Transport and Transporters / D. Braun, U. Schweizer // *Vitam. Horm.* – 2018. – Vol. 106. – P. 19-44.
38. Brossaud J. Vitamin A, endocrine tissues and hormones: interplay and interactions / J. Brossaud, V. Pallet, J-B. Corcuff // *Endocr. Connect.* – 2017. – Vol. 6, № 7. – P. 121–130.
39. Cardoso L. F., Maciel, L. M. Z., de Paula F. J. A. The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* – 2014. – Vol. 58, № 5. – P. 452-463.
40. Cawood T. Recent developments in thyroid eye disease / T. Cawood, P. Moriarty, D. O'Shea // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2004. – Vol. 329, № 7462. – P. 385–390.
41. Chaudhary P. Levator glandulae thyroideae, a fibromusculoglandular band with absence of pyramidal lobe and its innervation: a case report / P. Chaudhary, Z. Singh, M. Khullar, K. Arora // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2013. – Vol. 7, № 7. – P. 1421-1424.
42. Chung H. R. Iodine and thyroid function / H. R. Chung // *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 19, № 1. – P. 8–12.
43. Daher R. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera / R. Daher, T. Yazbeck, J. B. Jaoude, B. Abboud // *World journal of gastroenterology.* – 2009. – Vol. 15, № 23. – P. 2834–2838.
44. Delitala A.P. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factor / A.P. Delitala, A. Scuteri, M. Maioli et al. // *Minerva Med.* – 2019. – Vol. 110, № 6. – P. 530-545.
45. Dhanwal D. K. Thyroid disorders and bone mineral metabolism. / D. K. Dhanwal // *Indian journal of endocrinology and metabolism.* – 2011. – Vol. 15, Suppl. 2. – P.107–112.
46. Emamifar A. Thyroid disorders in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis is associated with poor initial treatment response evaluated by disease activity score in 28 joints-C-reactive protein (DAS28-CRP): An observational cohort study / A. Emamifar // *Medicine.* – 2017. – Vol. 96, № 43. – P. 83-87.

47. Erdei A. Exophthalmos in a young woman with no graves' disease - a case report of IgG4-related orbitopathy / A. Erdei, Z. Steiber, C. Molnar et al. // BMC ophthalmology. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 5-10.

48. Ertek S. Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology / S. Ertek, A. F. Cicero // Archives of medical science: AMS. – 2013. – Vol. 9, № 5. – P. 944–952.

49. Esen K. Variations in the origins of the thyroid arteries on CT angiography / K. Esen, A. Ozgur, Y. Balci et al. // Jpn. J. Radiol. – 2018. – Vol. 36, № 2. – P. 96-102.

50. Felsenfeld A.J. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? / A.J. Felsenfeld, B.S. Levine // Clin. Kidney J. – 2015. – Vol. 8, № 2. – P. 180-187.

51. Gopal B. Interactions between thyroid disorders and kidney disease / B. Gopal, A. Mohapatra // Indian journal of endocrinology and metabolism. – 2012. – Vol. 16, № 2. – P. 204-213.

52. Gorka J. Metabolic and Clinical Consequences of Hyperthyroidism on Bone Density / J. Gorka, R. M. Taylor-Gjevre, T. Arnason // International Journal of Endocrinology. – 2013. – Vol. 1. – P. 1-11.

53. Gowen M. An inteleukin like factor stimulates bone absorption *in vitro* / M. Gowen, D.D. Wood, E.F. Ihrle et al. // Nature. – 1983. – Vol. 306. – P. 378-380.

54. Gutch M. Thyroid functions and serum lipid profile in metabolic syndrome / M. Gutch, S. Rungta, aS. Kumar // Biomedical Journal. – 2017. – Vol. 40, № 3. – P. 147-153.

55. Hall D.A. The identification and estimation of elastase in serum and plasma / D.A. Hall // Biochem J. – 1966. – Vol. 101, № 1. – P. 29-36.

56. Hartung T. Comparative analysis of the revised Directive 2010/63/EU for the protection of laboratory animals with its predecessor 86/609/EEC - a t4 report / T. Hartung // ALTEX. – 2010. – Vol. 27, № 4. – P. 285–303.

57. Hofstee P. Maternal selenium deficiency during pregnancy in mice increases thyroid hormone concentrations, alters placental function and reduces fetal

growth / P. Hofstee, L.A. Bartho, D.R. McKeating et al. // *J. Physiol. (Lond.)*. – 2019. – Vol. 597, № 23. – P. 5597-5617.

58. Jang J. Association between thyroid hormones and the components of metabolic syndrome / Jang J., Kim Y., Shin J. et al. // *BMC Endocr. Disord.* – 2018. – Vol. 18, № 29. – P. 18-25.

59. Kameda Y. Electron microscopic studies on the parafollicular cells and parafollicular cell complexes in the dog / Y. Kameda // *Arch. Histol. Jpn.* – 1973. – Vol. 36, № 2. – P. 89-105.

60. Keenan M.J. Comparison of bone density measurement techniques: DXA and Archimedes' principle / M.J. Keenan, M. Hegsted, K.L. Jones et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 1997. – Vol. 12, № 11. – P. 1903–1907.

61. Khan I. Hameed I. Grave's disease associated with immunoglobulin A nephropathy: A rare association / I. Khan, R. A. Bhat, I. Khan, I. Hameed // *Indian journal of nephrology*. – 2015. – Vol. 25, № 4. – P. 248–250.

62. Kitahama S. Osteoporosis in patient with thyroid disease / S. Kitahama, S. Wada // *Nippon. Rinsho.* – 2002. – № 60, Sup. 3. – P. 451-458.

63. Köhrle J. Thyroid Hormones and Derivatives: Endogenous Thyroid Hormones and Their Targets / J. Köhrle // *Methods Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 1801. – P. 85-104.

64. Kravets I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment / I. Kravets // *Am. Fam. Physician.* – 2016. – Vol. 93, № 5. – P. 363-370.

65. Kyriacou A. Thyroid disorders and gastrointestinal and liver dysfunction: A state of the art review / A. Kyriacou // *European Journal of Internal Medicine.* – 2015. – Vol. 26, № 8. – P. 563 – 571.

66. Lee J.H. Reduction of gastrointestinal motility by unilateral thyroparathyroidectomy plus subdiaphragmatic vagotomy in rats / J.H. Lee, O.D. Kwon, S.H. Ahn et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, № 33. – P. 4570-4577.

67. Liu D. The mystery of the thymus gland / D. Liu, H. Ellis // *Clin. Anat.* – 2016. – Vol. 29, № 6. – P. 679-684.

68. LiVolsi V. A. The Pathology of Hyperthyroidism / V. A. LiVolsi, Z. W. Baloch // *Frontiers in endocrinology*. – 2018. – Vol. 9, № 737. – P. 737-745.
69. Madkhali T. Primary hyperparathyroidism / T. Madkhali, A. Alhefdhi, H. Chen, D. Elfenbein // *Ulusal cerrahi dergisi*. – 2016. – Vol. 32, № 1. – P. 58–66.
70. Maka V. V. Unusual etiology of secondary thyrotoxicosis and its presentation / V. V. Maka, S. Murali, N. Kilara // *South Asian journal of cancer*. – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. 46–47.
71. Mosekilde L. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism / L. Mosekilde, E.F. Eriksen, P. Charles // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 1990. – Vol. 19. – P. 35-63.
72. Muhammad S.I. Bone mass density estimation: Archimede's principle versus automatic X-ray histogram and edge detection technique in ovariectomized rats treated with germinated brown rice bioactives / S.I. Muhammad, I. Maznah, R.B. Mahmud et al. // *Clin. Interv. Aging*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 1421-1431.
73. Mullur R. Thyroid hormone regulation of metabolism / R. Mullur, Y. Y. Liu, G. A. Brent // *Physiological reviews*. – 2014. – Vol. 94, № 2. – P. 355–382.
74. Mundy G.R. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones / G.R. Mundy, J.L. Shapiro, J.G. Bandelin et al. // *J. Clin. Invest.* – 1976. – Vol. 58. – P. 529–534.
75. Novaes P. Update on thyroid-associated Ophthalmopathy with a special emphasis on the ocular surface / P. Novaes, A. Diniz Grisolia, T.J. Smith // *Clin. Diabetes Endocrinol.* – 2016. – Vol. 2, № 19. – P. 37-45.
76. Osuna P. M. Hyperthyroidism and the Heart / P. M. Osuna, M. Udovcic, M. D. Sharma // *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. – 2017. – Vol. 13, № 2. – P. 60–63.
77. Pearce E. N. Diagnosis and management of thyrotoxicosis / E. N. Pearce // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2006. – Vol. 332, № 7554. – P. 1369–1373.
78. Petrova I. Histological structure of the thyroid gland in apolipoprotein E deficient female mice after levothyroxine application / I. Petrova, E. Mitevska, Z.



Gerasimovska et al. // Pril. (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). – 2014. – Vol. 35, № 3. – P. 135-140.

79. Qianrui L. Myopathy in hyperthyroidism as a consequence of rapid reduction of thyroid hormone / L. Qianrui, L. Yuping, Zh. Qianying et al. // Clinical case report. – 2017. – Vol. 96, № 30. – P. 7591-7598.

80. Rajkovic V. Light and electron microscopic study of the thyroid gland in rats exposed to power-frequency electromagnetic fields / V. Rajkovic, M. Matavulj, O. Johansson // J. Exp. Biol. – 2006. – Vol. 209, Pt. 17. – P. 3322-3328.

81. Sabanova E. A. Pretibial Myxedema: Pathogenetic Features and Clinical Aspects / E. A. Sabanova, V. V. Fadeyev, N. N. Potekaev, A. N. Lvov // Probl. Endokrinol. (Mosk). – 2019. – Vol. 65, № 2. – P. 134-138.

82. Sachar L. A. Photometric method for estimation of elastase activity / L. A. Sachar, K. K. Winter, N. Sicher, S. Frankel // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1955. – Vol. 90, № 2. – P. 323-326.

83. Safer J. D. Thyroid hormone action on skin / J. D. Safer // Dermatoendocrinol. – 2011. – Vol. 3, № 3. – P. 211–215.

84. Şahl E. Thyroid-associated Ophthalmopathy / E. Şahl, K. Gündüz // Turkish journal of ophthalmology. – 2017. – Vol. 47, № 2. – P. 94–105.

85. Santos Palacios S. Management of subclinical hyperthyroidism / S. Santos Palacios, E. Pascual-Corrales, J. C. Galofre // International journal of endocrinology and metabolism. – 2012. – Vol. 10, № 2. – P. 490–496.

86. Schroeder A. C. Thyroid Hormones, T3 and T4, in the Brain / A. C. Schroeder, M. L. Privalsky // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2014. – Vol. 5. – P. 40.

87. Shih-Wei H. Hyperthyroidism is a risk factor for developing adhesive capsulitis of the shoulder: a nationwide longitudinal population-based study / H. Shih-Wei // Scientific reports. – 2014. – Vol. 4, № 4183. – P. 25-38.

88. Shoyele O. Lymphoproliferative process with reactive follicular cells in thyroid fine-needle aspiration: A few simple but important diagnostic pearls / O. Shoyele, B. Bacus, L. Haddad et al. // Cytojournal. – 2019. – Vol. 16. – P. 20-25.

89. Tai T. Recurrent tertiary hyperparathyroidism due to supernumerary parathyroid glands in a patient receiving long-term hemodialysis: a case report / T. Tai, Y. Hsu, J.M. Chang et al. // *BMC Endocr. Disord.* – 2019. – Vol. 19, № 16. – P. 19-24.
90. Takahama Y. Generation of diversity in thymic epithelial cells / Y. Takahama, I. Ohigashi, S. Baik, G. Anderson // *Nat. Rev. Immunol.* – 2017. – Vol. 17, № 5. – P. 295-305.
91. Talaber G. Local glucocorticoid production in the thymus / G. Talaber, M. Jondal, S. Okret // *Steroids.* – 2015. – Vol. 103. – P. 58-63.
92. Talat A. Thyroid Screening During Early Pregnancy and the Need for Trimester Specific Reference Ranges: A Cross-Sectional Study in Lahore, Pakistan / A. Talat, A.A. Khan, S. Nasreen, J.A. Wass // *Cureus.* – 2019. – Vol. 11, № 9. – P. 56-61.
93. Taylor P.N. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism / P.N. Taylor, D. Albrecht, A. Scholz et al. // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 14, № 5. – P. 301-316.
94. Thapa P. The Role of the Thymus in the Immune Response / P. Thapa, D.L. Farber // *Thorac Surg. Clin.* – 2019. – Vol. 29, № 2. – P. 123-131.
95. Tost M. Group. Labad J. Targeting Hormones for Improving Cognition in Major Mood Disorders and Schizophrenia: Thyroid Hormones and Prolactin / M. Tost, J.A. Monreal, A. Armario et al. // *Clin. Drug Investig.* – 2020. – Vol. 40, № 1. – P. 1-14.
96. Tuchendler D. The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism / D. Tuchendler, M. Bolanowski // *Thyroid Res.* – 2014. – Vol. 20, № 7. – P. 1-12.
97. van der Spek A.H. The classic pathways of thyroid hormone metabolism / A.H. van der Spek, E. Fliers, A. Boelen // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2017. – Vol. 458. – P. 29-38.
98. Vanderpump M.P.J. The epidemiology of thyroid disease / M.P.J. Vanderpump // *Br. Med. Bull.* – 2011. – Vol. 99. – P. 39-51.

99. Volkov I. Diplopia as the Sole Manifestation of Hyperthyroidism / I. Volkov, L. Merkin, Y. Press, R. Peleg // *The Internet Journal of Family Practice*. – 2005. – Vol. 4, № 2. – P. 1-3.

100. Williams G.R. Thyroid diseases and bone health / G.R. Williams, J.H.D. Bassett // *J. Endocrinol. Invest.* – 2018. – Vol. 41. – P. 99-109.

101. Wong K. K. Efficacy of radioactive iodine treatment of graves' hyperthyroidism using a single calculated <sup>131</sup>I dose / K. K. Wong, B. L. Shulkin, M. D. Gross, A. M. Avram // *Clinical diabetes and endocrinology*. – 2018. – Vol. 4, № 20. – P. 71-76.

102. Yanai H. Differential Diagnosis of Thyrotoxicosis / H. Yanai // *Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2019. – Vol. 9, № 5. – P. 127-132.

103. Yen P.M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action / P.M. Yen // *Physiol. Rev.* – 2001. – Vol. 81. – P. 1097-1142.

104. Zhang Y.Y. The clinical anatomy of the inferior thyroid arteries and veins and the safety of the modified tracheotomy / Y.Y. Zhang, Y.H. Liu, K.L. Wu et al. // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. – 2017. – Vol. 31, № 23. – P. 1815-1818.

105. Zhu B. Tetrabromobisphenol A caused neurodevelopmental toxicity via disrupting thyroid hormones in zebrafish larvae / B. Zhu, G. Zhao, L. Yang, B. Zhou // *Chemosphere*. – 2018. – Vol. 197. – P. 353-361.