

DOI: 10.38025/2078-1962-2020-98-4-82-89

УДК: 615.838.7:612.018-616.72-002

Влияние пелоидотерапии на состояние и функциональную активность желез внутренней секреции при ювенильном ревматоидном артрите (клинико-экспериментальное исследование)

Соболева Е.М., Каладзе Н.Н., Зяблицкая Е.Ю.

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить динамику гормонов гипофизарно-гонадно-тиреоидной оси у больных ювенильным ревматоидным артритом под влиянием пелоидотерапии и установить соответствующие морфологические изменения в гипофизе, гонадах и щитовидной железе белых крыс линии Wistar с индуцированным адьювантным артритом.

Материал и методы исследования. На этапе санаторно-курортной реабилитации обследовано 46 пациентов с ювенильным ревматоидным артритом. Влияние пелоидотерапии на состояние гипофизарно-гонадно-тиреоидной оси оценивали по динамике основных гормонов ЛГ, ФСГ, эстрадиол, тестостерон, ТТГ, T_3 , T_4 . Контрольную группу составили 15 здоровых сверстников. Морфологические изменения в гипофизе, семенниках, яичниках и щитовидной железе изучали у 24 белых крыс породы Wistar с адьювантным артритом.

Результаты. При ювенильном ревматоидном артрите происходит активация гипофизарно-гонадно-тиреоидной оси, проявляющаяся снижением продукции ФСГ, ЛГ, ТТГ, тестостерона – у мальчиков, во всех возрастных группах и эстрадиола – у девочек, независимо от возраста и мальчиков 12–17 лет. Одновременно отмечалось повышение секреции T_3 , T_4 . Наиболее выраженные отклонения отмечены у больных с системной формой, с высокой степенью активности и длительности заболевания. Включение грязелечения в программу санаторно-курортной реабилитации приводит к положительным сдвигам в содержании исследуемых гормонов.

В эксперименте, при адьювант-индуцированном артрите, выявлены обратимые ультраструктурные и тинкториальные изменения в тиротропocyтах и гонадотропocyтах гипофиза; в щитовидной железе и гонадах – нарушение дифференцировки и частичная деструкция структурных элементов. Курс пелоидотерапии оказывал позитивное влияние на состояние щитовидной железы и гонад экспериментальных животных, что проявлялось восстановлением структурной и функциональной организации.

Заключение. Установлено положительное влияние пелоидотерапии на функциональную активность гипофизарно-гонадно-тиреоидной оси у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом, подтвержденное экспериментальными данными.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, пелоидотерапия, адьювантный артрит, гипофиз, щитовидная железа, гонады, лабораторные животные.

Для цитирования: Соболева Е.М., Каладзе Н.Н., Зяблицкая Е.Ю. Влияние пелоидотерапии на состояние и функциональную активность желез внутренней секреции при ювенильном ревматоидном артрите (клинико-экспериментальное исследование). Вестник восстановительной медицины. 2020; 98 (4): 82–89. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-98-4-82-89>

Для корреспонденции: Соболева Елена Михайловна, e-mail: alex_sobolev64@mail.ru

Статья получена: 01.07.2020 **Статья принята к печати:** 14.07.2020 **Опубликована онлайн:** 31.08.2020

Influence of Peloid Therapy on the Condition and Functional Activity of the Glands of Internal Secretion in Juvenile Rheumatoid Arthritis (Clinical and Experimental Study)

Soboleva E.M., Kaladze N.N., Zyablitskaya E.Y.

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Abstract

The aim of the study was to assess the dynamics of hormones of the pituitary-gonadal-thyroid axis in patients with juvenile rheumatoid arthritis under the influence of peloid therapy and to establish the corresponding morphological changes in the pituitary gland, gonads and the thyroid gland of white Wistar rats with induced adjuvant arthritis during peloid therapy.

Material and methods. 46 patients with juvenile rheumatoid arthritis were examined during their rehabilitation at sanatoria. The effect of peloid therapy on the pituitary-gonadal-thyroid axis was evaluated based on the changes in the levels of the main hormones LH, FSH, estradiol, testosterone, TSH, T₃, T₄. The control group consisted of 15 healthy age-mates. Morphological changes in the pituitary, testes, ovaries and thyroid gland were studied in 24 white Wistar rats with adjuvant arthritis.

Results. In juvenile rheumatoid arthritis, the pituitary-gonad-thyroid axis is activated, which is manifested by a decrease in the production of FSH, LH, TSH, testosterone in boys of all age groups and estradiol both in girls regardless of their age and in boys 12–17 years of age. At the same time, an increase in secretion of T₃, T₄ was observed. The most pronounced deviations were noted in patients with a systemic form of the disease, with a high degree of severity and duration of the disease. The inclusion of mud therapy into the program of sanatorium rehabilitation leads to positive changes in the levels of the studied hormones.

The experiment with induced adjuvant arthritis revealed reversible ultrastructural and tinctorial changes in the thyrotropocytes and gonadotropocytes of the pituitary gland, as well as impaired differentiation and partial destruction of the structural elements in the thyroid gland and gonads. The course of peloid therapy had a positive effect on the condition of the thyroid gland and gonads in the experimental animals, which was manifested by the restoration of structural and functional organization.

Conclusion. Peloid therapy has a positive effect on the functional activity of the pituitary-gonadal-thyroid axis in patients with juvenile rheumatoid arthritis, which has been confirmed by experimental data.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, peloid therapy, adjuvant arthritis, pituitary gland, thyroid gland, gonads, laboratory animals.

For citation: Soboleva E.M., Kaladze N.N., Zyblytskaya E.Y. Influence of Peloid Therapy on the Condition and Functional Activity of the Glands of Internal Secretion in Juvenile Rheumatoid Arthritis (Clinical and Experimental Study). Bulletin of rehabilitation medicine. 2020; 98(4): 82–89. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-98-4-82-89>

Correspondence address: Elena M. Soboleva, e-mail: alex_sobolev64@mail.ru

Received: Jul 01, 2020 **Accepted:** Jul 14, 2020 **Published online:** Aug 30, 2020

Введение

Ювенильный ревматоидный (идиопатический) артрит (ЮРА) – хроническое, инвалидизирующее заболевание, являющееся одной из ведущих проблем современной педиатрической ревматологии [1]. В этиологическом плане ЮРА является мультифакториальным заболеванием, поэтому этиотропная терапия не разработана. В настоящее время расшифрованы основные патогенетические механизмы. Ведущая роль в формировании и прогрессировании болезни отводится иммунным механизмам, в частности цитокиновому каскаду, который является точкой приложения таргетной терапии для болезнь-модифицирующих препаратов [2, 3, 4]. Вместе с тем, нельзя рассматривать иммунные нарушения в отрыве от гормональных, обеспечивающих иммуно-эндокринную регуляцию в условиях данного патологического состояния.

Важнейшим звеном эндокринной системы является щитовидная железа (ЩЖ), участвующая в адаптационных процессах организма. Основные гормоны ЩЖ – трийодтиронин (Т₃) и тироксин (Т₄) – оказывают разнонаправленное влияние на метаболические процессы в различных органах и системах, в том числе и в костной ткани [5]. Основные эффекты реализуются через стимуляцию остеобластической и остеокластической активности, регуляцию оксификации. Высокая степень активности тиреоидных гормонов (даже при относительно небольших колебаниях их уровня) позволяет оказывать существенное влияние на регулируемые ими процессы, нарушая общий гомеостаз организма. Второй группой гормонов, участвующих в костном метаболизме, являются половые [6]. Эстрогены влияют на созревание костей скелета, половой диморфизм, набор пика и предотвращение потери костной массы, поддерживают минеральный гомеостаз и костный баланс. Антирезорбтивный эффект эстрогенов, в отношении костной ткани, реализуется путем подавления активности остеокластов, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, гранулоцито-макрофагально-колиниеобразующего фактора [7]. Андрогены также участвуют в ремоделировании костной ткани, оказывая

пролиферативный эффект (стимулируют пролиферацию остеобластов и выработку ими щелочной фосфатазы в дозозависимом режиме), усиливают синтез коллагена III типа, продукцию СТГ и ИГФР-1, тем самым, оказывая дополнительное влияние на величину костной массы [8].

Основным в терапии ЮРА является комплексный подход, сочетающий амбулаторный этап и санаторно-курортную реабилитацию, способствующую восстановлению регуляторных механизмов [9, 10]. Значительные успехи в реабилитации пациентов с ЮРА достигнуты на Крымских курортах. В условиях Евпаторийского курорта реализуется программа с включением пелоидотерапии [11] и большого количества физиотерапевтических методик, эффективность которых подтверждена научными исследованиями. Несмотря на множество положительных эффектов грязелечения [12, 13], в первую очередь, противовоспалительный эффект, вопрос использования пелоидов при данной патологии остается наиболее дискуссионным. Дальнейшее изучение данного аспекта позволит обосновать оптимальные критерии использования пелоидов при ЮРА, что будет способствовать повышению эффективности и безопасности использования уникального природного ресурса.

Таким образом, дальнейшее изучение влияния гормональных факторов на формирование и прогрессирование ЮРА, а также возможность коррекции выявленных нарушений на этапе санаторно-курортной реабилитации, является актуальным и перспективным.

Цель исследования – оценить динамику гормонов гипофизарно-гонадно-тиреоидной оси у больных ювенильным ревматоидным артритом под влиянием пелоидотерапии и установить соответствующие морфологические изменения в гипофизе, гонадах и щитовидной железе белых крыс линии Wistar с индуцированным адьювантным артритом.

Материал и методы исследования

Исследования проводились на базе ГУДССК «Здравница» (г. Евпатория). Было обследовано 46 больных ЮРА

в возрасте от 7 до 16 лет (средний возраст $12,30 \pm 0,22$). Системную форму заболевания диагностировали у 8 детей, суставную – у 38 больных. У 8 пациентов преобладала умеренная степень активности процесса, у 26-минимальная и 12 детей находились в стадии ремиссии. По длительности заболевания больные распределились следующим образом: у 18 детей стаж болезни составил от 1 до 3 лет, у 12 – от 3 до 6 лет и у 16 – более 6 лет. Контрольную группу (КГ) составили 15 практически здоровых сверстников.

На область пораженных суставов проводились грязевые аппликации с использованием сульфидной иловой грязи Сакского озера. Длительность процедуры 10 минут, температура аппликации $38-40^\circ\text{C}$, толщина грязевого слоя 4 см., продолжительность курса 8–10 процедур, проводимых через день. Полный курс санаторно-курортного лечения составил 24 дня.

Детекция уровня гормонов гипофизарно-гонадно-тиреоидной оси (тиреотропный гормон (ТТГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), T_3 , T_4 , тестостерон, эстрадиол) в сыворотке крови осуществлялась методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы ООО «Хема-Медика» г. Москва.

Для статистической обработки полученных данных использовался сертифицированный компьютерный пакет «STATISTICA-6». Проверка гипотез о равенстве двух средних производилась с использованием непараметрических методов статистики. Для оценки степени взаимосвязей проводился корреляционный анализ с вычислением парных коэффициентов корреляции (r) Спирмена.

Экспериментальная часть исследования включала воспроизведение артрита у лабораторных животных. Оптимальной моделью для данного эксперимента являются белые крысы линии «Wistar» [14]. Отобрано 24 лабораторных животных (по 12 особей обоего пола) в возрасте 14–18 дней, что соответствовало 8–10 месяцам жизни человека. Затем они были распределены на 3 группы по 8 особей ($n=8$): 1-я группа контроль, интактные здоровые животные; 2-ю группу составили особи с моделью адьювантного артрита (МАО), не получавшие лечения; в 3-ю группу были включены животные, с моделью адьювантного артрита, которым проводилась пелоидотерапия (ПТ) (аппликации иловой сульфидной грязи Сакского озера с температурой $38-40^\circ\text{C}$ на области пораженных суставов (через день, курс 10 процедур). На момент окончания моделирования аутоиммунного процесса возраст животных соответствовал позднему пубертату, что сопоставимо с детским и подростковым возрастом человека.

Аутоиммунный процесс воспроизводился путем сенсибилизации организма животного в течение 25 дней [15] полным адьювантом Фрейнда (Производитель

Thermo Scientific (Pierce)) (0,01 мг убитых прогреванием *Mycobacterium tuberculosis*, суспендированных в жидком минеральном масле), 0,01 мл которого вводился субплантарно 1 раз в неделю. Животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом через 10 дней после окончания лечения.

При проведении эксперимента соблюдались требования «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986), а также «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Исследуемые органы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, с последующей заливкой парафином. Срезы, толщиной 4 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином и изучали в светлом поле при увеличении 100–400х. Использовано оборудование и реактивы фирмы Leica (Германия). Применялись стандартные методики, рекомендованные производителем оборудования и реактивов. Исследование проведено в Гистологической лаборатории Центра коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Медицинской академии имени С.И. Георгиевского при поддержке Программы развития ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

Результаты исследования и их обсуждение

После периода адаптации, который при ЮРА составляет 3–5 дней, нами была сформирована группа пациентов для оценки влияния пелоидотерапии на исследуемые параметры гормонального статуса. При этом критериями исключения являлись: высокая степень активности и системная форма заболевания. Таким образом, статистическую обработку результатов, полученных после лечения, проводили в группе численностью 38 человек.

Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной оси у больных ЮРА перед началом санаторно-курортного лечения характеризовалось достоверно более высокими показателями гормонов ЩЖ (T_3 , T_4) на фоне снижения содержания гипофизарного ТТГ (табл. 1).

При этом не было отмечено статистически значимых различий исследуемых показателей в зависимости от формы заболевания и степени активности. Проведенный корреляционный анализ выявил достоверные корреляционные связи различной силы между исследуемыми гормональными параметрами и некоторыми клиническими проявлениями заболевания. Между длительностью ЮРА и уровнем T_3 выявлена отрицательная корреляционная связь ($r=-0,661$; $p<0,001$), что вероятно связано с уменьшением функциональной активности ЩЖ. Для показателя T_4 выявлено большее количество

Таблица 1. Уровни и динамика гормонов гипофизарно-тиреоидной оси
Table 1. Levels and dynamics of hormones of the pituitary-thyroid axis

Показатель Index	Здоровые Healthy (n=15)	Больные ЮРА до лечения Patients with JRA before treatment (n=46)	p 1–2	Больные ЮРА после лечения Patients with JRA after treatment (n=38)	p 1–3	p 2–3
	1	2		3		
ТТГ, мМЕ/л TSH, mIU / l	1,98±0,17	1,46±0,07	<0,05	1,44±0,09	<0,05	>0,05
T_3 , нмоль/л T_3 , nmol / l	1,99±0,23	2,48±0,12	<0,05	1,79±0,15	>0,05	<0,05
T_4 , нмоль/л T_4 , nmol / l	57,80±5,0	90,85±2,34	<0,001	63,27±4,54	>0,05	<0,001

корреляционных связей, свидетельствующих о его большей функциональной активности. Уровень T_4 был сопряжен со степенью активности ЮРА ($r=0,450$; $p<0,01$), утренней скованностью ($r=0,425$; $p<0,01$), и уровнем СОЭ ($r=0,539$; $p<0,01$). Таким образом, изменения уровня T_4 в большей степени влияют на выраженность клинических проявлений. Отрицательная корреляционная связь T_4 с ТТГ ($r=-0,331$; $p<0,01$) говорит о сохранении механизма обратной связи.

Включение пелоидотерапии в стандартный комплекс санаторно-курортного лечения приводило к положительным сдвигам исследуемых параметров (табл. 1). При этом уровень гипофизарного ТТГ достоверно не изменился, в то время как уровни гормонов ЩЖ T_3 ($p<0,05$), T_4 ($p<0,05$) достоверно уменьшились, статистически значимо не отличаясь от показателей КГ. Наиболее выраженные изменения T_3 и T_4 установлены у больных в фазе ремиссии и в первые три года болезни.

Таким образом, применение грязевых аппликаций на область пораженных суставов в комплексном СКЛ больных ЮРА, оказывало положительное влияние на процессы гормональной регуляции, преимущественно в периферическом звене гипофизарно-тиреоидной оси.

В отношении гипофизарных ФСГ и ЛГ, перед началом реабилитации, как у здоровых, так и у пациентов с ЮРА, сохранялись половые и возрастные отличия (табл. 2).

Между показателями исследуемых КГ и больными ЮРА достоверные отличия выявлены не были. Проведенное санаторное курортное лечение, дополненное пелоидотерапией, практически не влияло на динамику исследуемых параметров.

При рассмотрении уровня периферических половых гормонов (до начала лечения) в обеих группах сохранялись гендерные и возрастные отличия (табл. 3).

Уровень тестостерона у пациентов с ЮРА мужского пола достоверно отличался от соответствующего показателя здоровых сверстников во все возрастные периоды. Данные изменения были более выражены при системном варианте ЮРА и большей длительности заболевания. В отношении эстрадиола – возрастные и гендерные отличия имели место, как в КГ, так и в группе сравне-

ния (табл. 3). Уровень эстрадиола был достоверно ниже у девочек с ЮРА (независимо от возраста) и мальчиков в возрасте 12–16 лет. При этом низкое его содержание сохранялось независимо от клинической формы, активности и длительности заболевания, что может служить одним из маркеров формирования и прогрессирования ревматоидного воспаления. После проведенного санаторно-курортного лечения отмечалась выраженная положительная динамика в отношении уровня тестостерона у мальчиков и эстрадиола у девочек, однако данные изменения не достигли статистически значимого уровня.

Таким образом, включение грязелечения в программу санаторно-курортной реабилитации приводит к нормализации функциональной активности щитовидной железы и положительным сдвигам в содержании гормонов гипофизарно-гонадной оси. Однако выявленная тенденция не приводила к полной нормализации изучаемых параметров, что может быть объяснено, с одной стороны – незначительной длительностью лечения (24 дня), с другой – морфологическими изменениями в гипофизе, гонадах и щитовидной железе.

Для проверки последнего предположения проведено экспериментальное исследование на модели адьювантного артрита (МАО) у белых крыс с использованием пелоидотерапии (ПТ). В гипофизе не было выявлено значимых ультраструктурных изменений при моделировании артрита. Количество тиротропоцитов в передней доле практически не изменялось, однако часть из них значительно увеличивалась в размерах, менялась ультраструктура ядра (количество лопастей, размеры ядра и площадь эухроматина). Ультраструктура гранул менялась в сторону увеличения их размеров, с сохранением типичного расположения по периферии ядра. В промежуточной доле увеличивалось число слоев клеток, отмечено полнокровие сосудов, сужение щели-остатка полости кармана Ратке, увеличение числа хромофобных клеток, в гонадотропоцитах – явления дегрануляции, изменение их тинкториальных свойств в сторону хромофобии, явления зернистой дистрофии цитоплазмы. В базофильных клетках передней доли аденогипофиза, ответственных за выработку ФСГ и ЛГ, выявлены изменения, свойственные клеткам кастрации – увеличение в размерах, вакуо-

Таблица 2. Уровни и динамика показателей ФСГ и ЛГ
Table 2. FSH and LH levels and dynamics

Возраст / Age	7–11 лет / 7–11 years		12–16 лет / 12–16 years	
	М / M	Д / F	М / M	Д / F
ФСГ (МЕд/л) / FSH (IU / L)				
Здоровые / Healthy, n=15	1,54±0,52	3,64±0,59	2,13±0,25	5,20±0,79
Больные ЮРА, до лечения / Patients with JRA before treatment n=46	1,43±0,27 $p>0,05$	3,27±0,28 $p>0,05$	1,67±0,23 $p>0,05$	4,62±0,47 $p>0,05$
Больные ЮРА, после лечения / Patients with JRA after treatment n=38	1,51±0,23 $p1>0,05$ $p2>0,05$	4,09±0,93 $p1>0,05$ $p2>0,05$	1,84±0,34 $p1>0,05$ $p2>0,05$	5,09±1,33 $p1>0,05$ $p2>0,05$
ЛГ (МЕ/л) / LH (IU / L)				
Здоровые / Healthy, n=15	1,25±0,17	3,09±0,44	1,68±0,59	3,67±0,77
Больные ЮРА, до лечения / Patients with JRA before treatment n=46	1,19±0,17 $p>0,05$	2,89±0,21 $p>0,05$	1,74±0,24 $p>0,05$	3,31±0,37 $p>0,05$
Больные ЮРА, после лечения / Patients with JRA after treatment n=38	1,34±0,36 $p1>0,05$ $p2>0,05$	2,97±0,50 $p1>0,05$ $p2>0,05$	1,59±0,42 $p1>0,05$ $p2>0,05$	3,37±0,51 $p1>0,05$ $p2>0,05$

Примечание: p – достоверность различия показателей при сравнении с КГ, $p1$ – достоверность различия показателей при сравнении до и после лечения, $p3$ – достоверность различия показателей при сравнении КГ с результатами после лечения. М – мальчики, Д – девочки.

Note: p – reliability of the difference in indices when compared with the CG (control group), $p1$ – reliability of the difference in indices when comparing before and after treatment, $p3$ – reliability of the difference in indices when comparing the CG with the results after treatment. M – boys, F – girls.

Таблица 3. Уровни и динамика показателей тестостерона и эстрадиола
Table 3. Testosterone and estradiol levels and dynamics

Возраст / Age Пол / Gender	7–11 лет / 7–11 years		12–16 лет / 12–16 years	
	М / M	Д / F	М / M	Д / F
Тестостерон (нмоль/л), Testosterone (nmol / L)				
Здоровые / Healthy, n=15	2,79±0,48	0,81±0,11	14,40±1,83	1,04±0,08
Больные ЮРА, до лечения / Patients with JRA before treatment n=46	0,84±0,07 p<0,05	0,78±0,06 p>0,05	6,72±0,74 p<0,01	0,83±0,08 p>0,05
Больные ЮРА, после лечения / Patients with JRA after treatment n=38	1,30±0,66 p1>0,05 p2<0,05	0,85±0,05 p1>0,05 p2>0,05	9,49±1,66 p1>0,05 p2<0,05	0,93±0,08 p1>0,05 p2>0,05
Эстрадиол (нмоль/л), Estradiol (nmol / L)				
Здоровые / Healthy, n=15	0,10±0,02	0,15±0,06	0,12±0,01	0,26±0,04
Больные ЮРА, до лечения / Patients with JRA before treatment n=46	0,07±0,01 p>0,05	0,09±0,01 p<0,01	0,09±0,01 p<0,05	0,15±0,02 p<0,05
Больные ЮРА, после лечения / Patients with JRA after treatment n=38	0,09±0,02 p1>0,05 p2>0,05	0,12±0,02 p1>0,05 p2>0,05	0,10±0,01 p1>0,05 p2>0,05	0,19±0,02 p1>0,05 p2>0,05

Примечание: p – достоверность различия показателей при сравнении с КГ, p1 – достоверность различия показателей при сравнении до и после лечения, p3 – достоверность различия показателей при сравнении КГ с результатами после лечения. М – мальчики, Д – девочки.

Note: p – reliability of the difference in indices when compared with the CG (control group), p1 – reliability of the difference in indices when comparing before and after treatment, p3 – reliability of the difference in indices when comparing the CG with the results after treatment. M – boys, F – girls

лизация цитоплазмы, укрупнение ядра, активация синтетических процессов в клетке.

Применение грязелечения способствовало восстановлению нормальной структуры гипофиза на уровне световой микроскопии и ультраструктуры светлых и темных гонадотропоцитов, что является морфологическим обоснованием нормализации уровня овариальных стероидов.

В семенниках лабораторных животных с МАА отмечалась выраженная деструкция сперматогенного эпителия (рис. 1 А), нарушение сперматогенеза, в ряде органов компенсаторная гипертрофия клеток Лейдига, свидетельствующая о неэффективности работы гонад и нали-

чие двусторонних функциональных взаимосвязей между данными структурами. Часто встречаются органы с отеком стромы и ее лимфоцитарной инфильтрацией. В ряде образцов суспендоциты имели признаки деструкции.

На фоне проведения пелоидотерапии большинство образцов имели сохранный эпителий и сперматогенные клетки (рис. 1 В). Капсула не утолщена, интерстициальная строма несколько полнокровна, хорошо выражены структуры гемато-тестикулярного барьера, особенно за счет суспендоцитов, формирующих боковые отростки, изолирующие базальную часть от окологосподней (аблюминальной). Канальцы сохранный округлой формы, зрелые сперматозоиды расположены в просвете каналь-

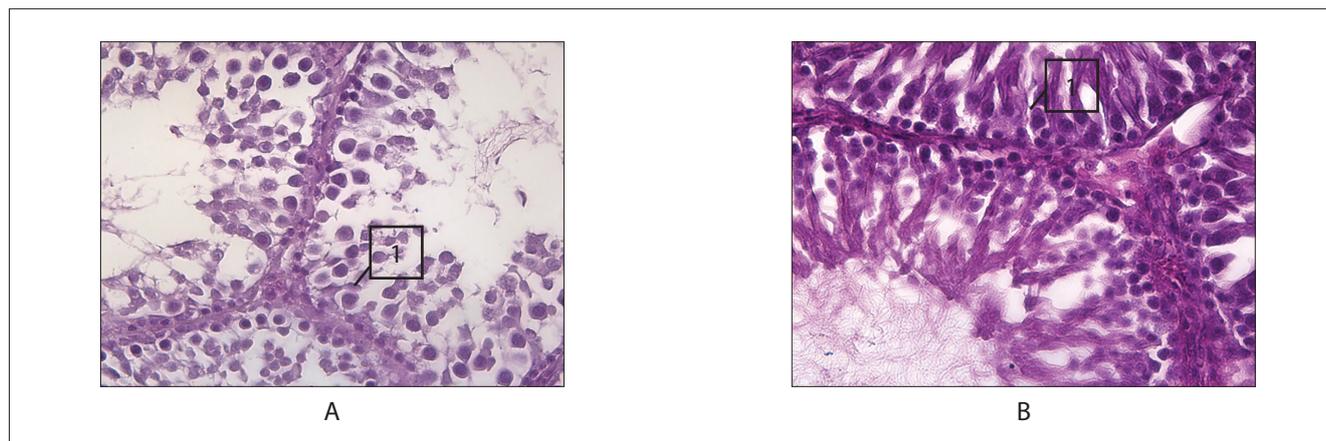


Рис. 1. Фрагменты семенников белых крыс группы МАА (А) и ПТ (В) в возрасте 4 месяцев. Парафиновый срез. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400х

А. Извитые канальцы с наиболее выраженными деструктивными изменениями, но без гипертрофии стромы – 1. В. Сохранность эпителия – 1 и сперматогенных клеток при пелоидотерапии

Fig. 1. Fragments of the testes of white rats of the group with model of adjuvant arthritis (A) and the group taking peloid therapy (B) at the age of 4 months. Paraffin slice. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification x400

А. Twisted tubules with the most pronounced destructive changes, but without stromal hypertrophy – 1. В. Preservation of the epithelium – 1 and spermatogenic cells during peloid therapy

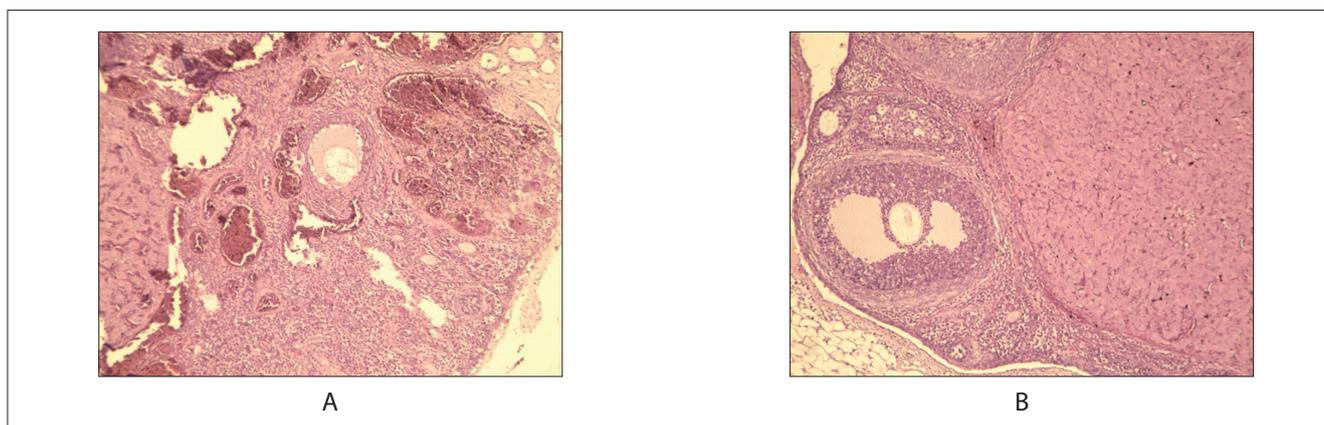


Рис. 2. Фрагменты яичников белых крыс группы МАА (А) и ПТ (В) в возрасте 4 месяцев. Парафиновый срез. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100х

А. Кортикальный слой, множественные атретические тела, единичные примордиальные и первичные фолликулы, один полостной фолликул, кровоизлияния и отложение пигмента в корковой зоне. В. Преовуляторный фолликул без атрезии. Ув. 100х

Fig. 2. Fragments of the ovaries of white rats of the group with model of adjuvant arthritis (A) and the group taking peloid therapy (B) at the age of 4 months. Paraffin slice. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification x100

А. Cortical layer, multiple atretic bodies, single primordial and primary follicles, one secondary follicle, hemorrhage and pigment deposits in the cortex. В. Preovulatory follicle without atresia. Magnification x100

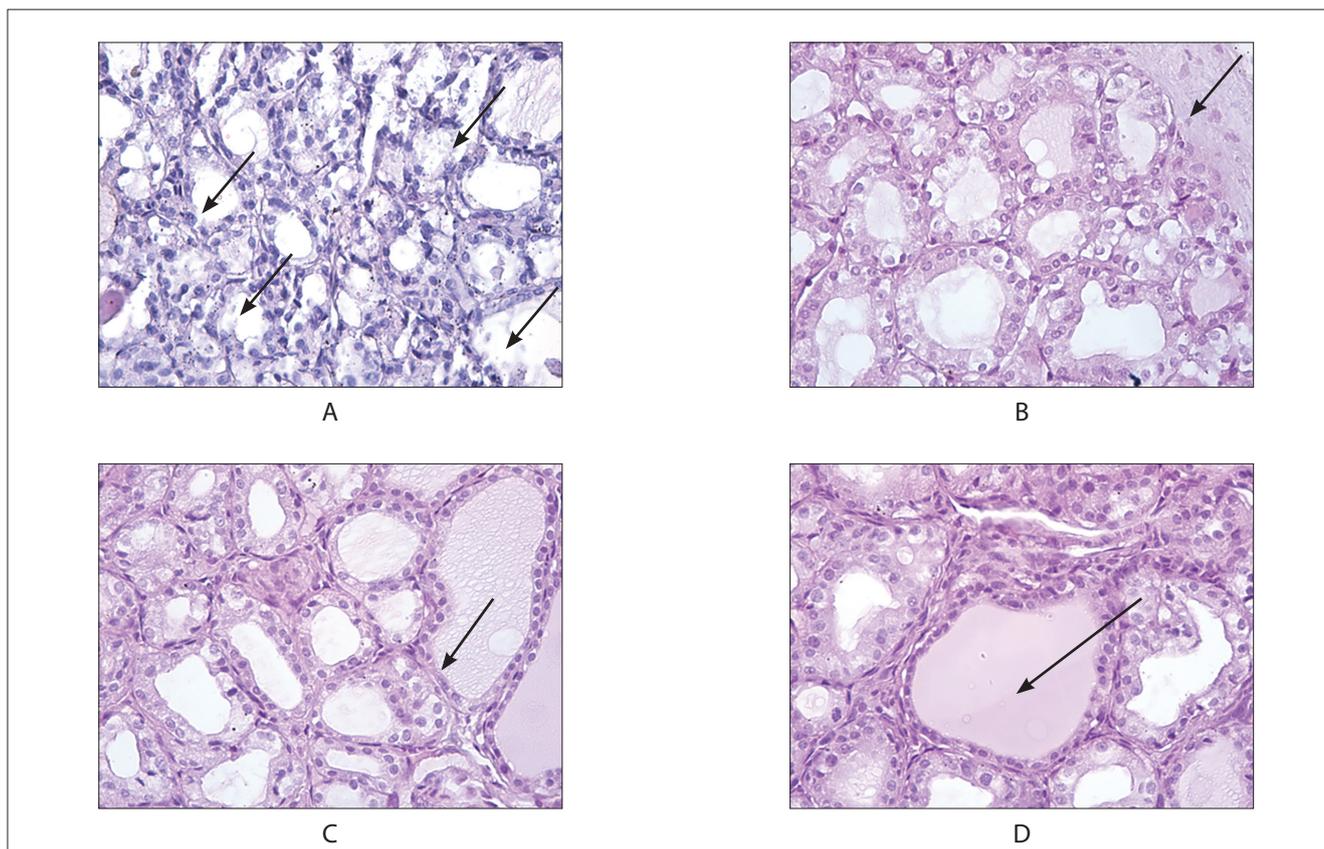


Рис. 3. Фрагменты щитовидных желез белых крыс в возрасте 4 месяцев: группа крыс с МАА (А) и при ПТ (В, С, D). Парафиновые срезы. Окраска гематоксилином и эозином, ув.400х

А. Самка, модель артрита. Большинство фолликулов с нарушенной структурой (стрелки). В Самка, пелоидотерапия. Преобладают нормальные фолликулы со светлыми тироцитами, жидким коллоидом, утолщенная капсула (стрелка). С. Самец, пелоидотерапия. D. Самка, пелоидотерапия. Как у самок, так и у самцов при пелоидотерапии встречаются крупные фолликулы, эпителий их уплощен (стрелки)

Fig. 3. Fragments of the thyroid glands of white rats of the group with model of adjuvant arthritis (A) and the group taking peloid therapy (B, C, D) at the age of 4 months. Paraffin slices. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification x400

А. Female rat with model of arthritis. Most follicles demonstrate impaired structure (arrows). В Female rat taking peloid therapy Normal follicles with light-coloured thyrocytes, liquid colloid, thickened capsule (arrow) prevail. С. Male rat taking peloid therapy. D. Female rat taking peloid therapy. Large follicles are found during peloid therapy in both female and male rats, their epithelium being flattened (arrows)

цев. Морфология клеток свидетельствует о нормально протекающих процессах митоза и мейоза.

В яичниках животных с МАА наряду с селекцией и созреванием фолликулов, отмечены явления активации апоптоза овоцитов с последующей атрезией фолликулов на стадии от первичных до полостных форм (рис. 2 А). Грязелечение способствовало нормализации структурно-функциональных свойств яичников, в которых выявлены сохраненные фолликулы высокой степени развития без признаков атрезии (рис. 2 А).

При МАА щитовидная железа крыс меняет гистоструктуру: на фоне задержки дифференцировки ткани выявлено отсутствие зрелых фолликулов с нормальным строением, большинство из них выстланы тиреоидным эпителием с признаками зернистой дистрофии, десквамацией, повреждением базальной мембраны, пенистым коллоидом (рис. 3 А).

Курс пелоидотерапии вызвал выраженный позитивный эффект: фолликулы имеют правильное строение, однородны по форме и размерам, ткань железы дифференцирована, тироциты содержат множество вакуолей, что свойственно активно секреторирующим клеткам (рис. 1В, С, D).

Заключение

У больных ЮРА имеет место изменение гипофизарно-тиреоидной регуляции, сопровождающееся достоверным снижением содержания гипофизарного ТТГ на фоне повышенной секреции гормонов щитовидной железы. Корреляционный анализ выявил ключевое значение

изменения уровня T_4 в прогрессировании заболевания. В гипофизарно-гонадной оси были выявлены достоверные изменения, в основном в периферическом звене гормональной регуляции. Так, достоверное снижение уровня тестостерона, имело место у лиц мужского пола, страдающих ЮРА, независимо от возраста. Снижение сывороточного уровня эстрадиола выявлено у девочек с ЮРА, во все возрастные периоды, и мальчиков в возрасте 12–16 лет. Низкие уровни половых гормонов, сохраняющиеся вне зависимости от формы, степени тяжести и длительности заболевания, также могут служить маркерами формирования и прогрессирования ЮРА. Включение пелоидотерапии в стандартный комплекс санаторно-курортного лечения приводит к позитивным сдвигам, в основном в периферическом звене гормональной регуляции, что проявляется нормализацией функциональной активности щитовидной железы и положительным сдвигам в содержании гормонов гипофизарно-гонадной оси. При моделировании артрита у лабораторных животных показано, что наиболее выраженные изменения развиваются в периферических эндокринных органах (щитовидной железе и гонадах). Данные изменения являются обратимыми и нивелируются на фоне курса пелоидотерапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа поддержана программой развития ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Никишина И.П., Костарева О.М. Ювенильный артрит в детской и взрослой ревматологической службе – проблема преемственности в ведении пациентов. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(2): 138–143. DOI:10.14412/1995-4484-2018-138-143
2. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Усачева Ю.В. и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(2): 201–210. DOI:10.14412/1995-4484-2017-201-210
3. Сорока Н.Ф., Потапнев М.П., Мартусевич Н.А. Клеточные технологии в лечении ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2019; 57(6): 685–692. DOI:10.14412/1995-4484-2019-685-692
4. Алексеева Е.И., Ломакина О.Л., Валиева С.И. и др. Особенности лекарственной терапии детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15(1): 59–67.
5. Cardoso Ludmilla F., Maciel Léa M. Z., de Paula Francisco J. A. The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2014; 58(5): 452–463. DOI:10.1590/0004-2730000003311
6. Соболева Е.М. Патогенетическое значение изменения уровня половых гормонов при ювенильном ревматоидном артрите. Вестник физиотерапии и курортологии. 2017; (4): 179 с.
7. Cauley J.A. Estrogen and bone health in men and women. Steroids. 2015; (99): 11–15. DOI:10.1016/j.steroids.2014.12.010
8. Поворознюк В.В., Мусиенко А.С. Влияние тестостерона на качество и минеральную плотность костной ткани у мужчин. Международный эндокринологический журнал. 2018; 14(2): 119–125.
9. Гармаш О.И., Алиев Л.Л., Сколотенко Т.С. Динамика показателей протеолиза и перекисного окисления липидов под влиянием санаторно-курортного лечения у детей с ювенильным ревматоидным артритом, получавших базисную терапию метотрексатом. Вестник восстановительной медицины. 2017; (3): 66–70.
10. Каратеев А.Е., Сухарева М.В., Лила А.М. Медицинская реабилитация в комплексном лечении ревматических заболеваний: обзор данных литературы. Научно-практическая ревматология. 2019; 57(5): 584–596. DOI:10.14412/1995-4484-2019-584-596
11. Каладзе Н.Н., Скоромная Н.Н. Влияние санаторно-курортного лечения с применением пелоидотерапии на адаптационные возможности больных ювенильным ревматоидным артритом. Вестник физиотерапии и курортологии. 2010; (1): 28–30.
12. Латыпов В.Э. Реабилитация больных ювенильным артритом. Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2017; 2(1(16)): 69–72.
13. Галкина О.П. Использование пелоида и рапы Сакского озера в оказании стоматологической помощи детям, страдающим артритом. Стоматология детского возраста и профилактика. 2017; 2(61): 54–57.
14. Громыко М.В., Грицук А.И. Экспериментальные модели ревматоидного артрита. Проблемы здоровья и экологии. 2012; 2(32): 115–118.
15. Касич И.Н., Ермакова Л.А., Ящинский Л.Б. Экспериментальные модели аутоиммунных патологических процессов при использовании Адьюванта Фрейнда. Молодой ученый. 2016; 29(2): 18–22.

REFERENCES

1. Nikishina I.P., Kostareva O.M. Juvenil'nyy artrit v detskoj i vzosloy revmatologicheskoy sluzhbe – problema preymstvennosti v vedenii patsiyentov [Juvenile arthritis in pediatric and adult rheumatology service: the problem of continuity in the management of patients] *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2018; 56(2): 138–143. DOI:10.14412/1995-4484-2018-138-143 (In Russ.).
2. Nasonov E.L., Mazurov V.I., Usacheva Ju.V., et al. Razrabotki otechestvennyh original'nyh genno-inzhenernyh biologicheskikh preparatov dlja lechenija immunovospalitel'nyh revmaticheskikh zabojevanij [Development of domestic original genetic engineering biological preparations for the treatment of

- immuno-inflammatory rheumatic diseases]. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2017; 55(2): 201–10. DOI:10.14412/1995-4484-2017-201-210 (In Russ.).
3. Soroka N.F., Potapnev M.P., Martusevich N.A. Kletochnye tehnologii v lechenii revmaticheskikh zabolevanij [Cellular technologies in the treatment of rheumatic diseases]. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2019; 57(6): 685–692. DOI:10.14412/1995-4484-2019-685-692 (In Russ.).
 4. Alekseeva E.I., Lomakina O.L., Valieva S.I., et al. Osobennosti lekarstvennoj terapii detej s sistemnym juvenil'nym idiopaticeskim artritom: rezul'taty analiza Obshherossijskogo registra Sojuza pediatrov Rossii [Features of drug therapy for children with systemic juvenile idiopathic arthritis: analysis of the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2016; 15(1): 59–67 (In Russ.).
 5. Cardoso Ludmilla F., Maciel Léa M. Z., de Paula Francisco J. A. The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014; 58(5): 452–463. DOI:10.1590/0004-2730000003311
 6. Soboleva E.M. Patogeneticheskoe znachenie izmenenija urovnja polovyh gormonov pri juvenil'nom revmatoidnom artrite [Pathogenetic significance of changes in the level of sex hormones in juvenile rheumatoid arthritis]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2017; (4): 179 p. (In Russ.).
 7. Cauley J.A. Estrogen and bone health in men and women. *Steroids*. 2015; (99): 11–15. DOI:10.1016 / j.steroids.2014.12.010
 8. Povoroznyuk V.V., Musiyenko A.S. Vliyaniye testosterona na kachestvo i mineral'nuyu plotnost' kostnoy tkani u muzhchin [The influence of testosterone on the quality and mineral density of bone tissue in men]. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal*. 2018; 14(2): 119–125. (In Russ.).
 9. Garmash O.I., Aliyev L.L., Skolotenko T.S. Dinamika pokazateley proteoliza i perekisnogo okisleniya lipidov pod vliyaniem sanatorno-kurortnogo lecheniya u detej s juvenil'nym revmatoidnym artritom, poluchavshikh bazisnuyu terapiyu metotreksatom [Dynamics of proteolysis and lipid peroxidation indices under the influence of sanatorium treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis who received basic methotrexate therapy]. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2017; (3): 66–70 (In Russ.).
 10. Karateev A.E., Suhareva M.V., Lila A.M. Medicinskaja reabilitacija v kompleksnom lechenii revmaticheskikh zabolevanij: obzor dannyh literatury [Medical rehabilitation in the complex treatment of rheumatic diseases: a review of the literature]. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2019; 57(5): 584–596. DOI:10.14412/1995-4484-2019-584-596 (In Russ.).
 11. Kaladze N.N., Skoromnaja N.N. Vliyaniye sanatorno-kurortnogo lecheniya s primeneniem peloidoterapii na adaptacionnye vozmozhnosti bol'nykh juvenil'nym revmatoidnym artritom [The effect of spa treatment with the use of peloid therapy on the adaptive capabilities of patients with juvenile rheumatoid arthritis]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2010; (1): 28–30 (In Russ.).
 12. Latypov V.E. Reabilitatsiya bol'nykh juvenil'nym artritom [Rehabilitation of patients with juvenile arthritis]. *Vestnik Soveta molodykh uchonykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti*. 2017; 2(1(16)): 69–72 (In Russ.).
 13. Galkina O.P. Ispol'zovanie peloida i rapy Saksokogo ozera v okazanii stomatologicheskoy pomoshhi detjam, stradajushhim artritom [The use of Saki Lake peloids and brine in dental care for children suffering from arthritis]. *Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika*. 2017; 2(61): 54–57 (In Russ.).
 14. Gromyko M.V., Gricuk A.I. Jeksperimental'nye modeli revmatoidnogo artrita [Experimental models of rheumatoid arthritis]. *Problemy zdorovya i ekologii*. 2012; 2(32): 115–118 (In Russ.).
 15. Kasich I.N., Ermakova L.A., Jashhinskij L.B. Jeksperimental'nye modeli autoimunnykh patologicheskikh processov pri ispol'zovanii Adjuvanta Frejnda [Experimental models of autoimmune pathological processes using Freund's Adjuvant]. *Molodoj uchenyj*. 2016; 29(2): 18–22 (In Russ.).

Контактная информация:

Каладзе Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии, физиотерапии и курортологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, e-mail: evpediatr@rambler.ru, ORCID ID 0000-0002-5259-1530

Соболева Елена Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии, инфекционных болезней, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, e-mail: alex_sobolev64@mail.ru, ORCID ID 0000-0002-4813-8936

Зяблицкая Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, e-mail: evgu79@mail.ru, ORCID ID 0000-0001-8216-4196

Contact information:

Nikolay N. Kaladze, MD PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Physiotherapy and Balneology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: evpediatr@rambler.ru, ORCID ID 0000-0002-5259-1530

Elena M. Soboleva, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Physiotherapy and Balneology, Infectious Diseases, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: alex_sobolev64@mail.ru, ORCID ID 0000-0002-4813-8936

Evgenia Yu. Zyablitskaya, MD PhD, Leading Researcher of the Central Research Laboratory, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: evgu79@mail.ru, ORCID ID 0000-0001-8216-4196

