

УДК: 57.012.4:616.33-018.73:616.441-008.64

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-5\(51\)-2656-2667](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-5(51)-2656-2667)

Безштанько Микола Аркадійович кандидат медичних наук, доцент кафедри описової та клінічної анатомії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, <https://orcid.org/0000-0002-1580-3362>

Ігнатіщев Михайло Русланович кандидат медичних наук, доцент кафедри описової та клінічної анатомії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, <https://orcid.org/0000-0001-7607-4960>

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАСТРУКТУРИ ГОЛОВНИХ КЛІТИН ЗАЛОЗ ШЛУНКА ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ L -ТИРОКСИНОМ

Анотація. Підтримка нормального метаболізму організму людини є основною функцією щитоподібної залози. Гормони тироксин і трийодтиронін беруть участь у водно-сольовому обміні, синтезі вітамінів (вітамін А у печінці), біологічній дії інших гормонів, стимуляції клітин імунної системи, процесах старіння та ін. Останніми роками у клініці та в експерименті успішно вивчається питання впливу гормонів щитоподібної залози на органи травлення. У фізіологічних умовах ендокринні залози беруть участь у регуляції функцій та трофіки органів шлунково-кишкового тракту.

Мета дослідження. Дослідити морфологічні особливості ультраструктури головних клітин залоз шлунку при гіпотиреозі після лікування L-тироксином.

Матеріали і методи. Дослідження провели на 52 білих щурах-самках лінії Вістар, масою 180-200г. Утримання та всі маніпуляції з тваринами проводили у повній відповідності до існуючих вимог. Дослідних тварин розділили на наступні групи: I група включала 12 інтактних тварин, II група – 10 щурів, які виведені з експерименту на 14 добу після операції + L-тироксин, 10мкг/кг, III група – 10 щурів, які виведені з експерименту на 35 добу після операції + L-тироксин, 10мкг/кг, IV група – 10 щурів, які виведені з експерименту на 50 добу після операції + L-тироксин, 10мкг/кг, V група – 10 щурів, які виведені з експерименту на 100 добу після операції + L-тироксин, 5мкг/кг. Тваринам проводили тотальну тиреоїдектомію та подальшу їх евтаназію під кетаміновим наркозом. Матеріалом для електронномікроскопічного дослідження були ділянки тіла шлунку. Фрагменти тіл шлунку фіксували в 2,5 % розчині глютарового альдегіду з дофіксацією в 1 % розчині OsO₄ за Мілонінгом. Ультратонкі зрізи контрастували розчинами уранілацетату та цитрату свинцю. Препарати досліджували під електронним мікроскопом ПЕМ – 125К.

Результати дослідження. Нами були проведені електронномікроскопічні дослідження клітин залоз шлунка після тиреоїдектомії, які показали стадійність у розвитку змін ультраструктурної організації залоз слизової оболонки шлунку щурів в динаміці розвитку гіпотиреозу. В ранні терміни післяопераційного гіпотиреозу (14 діб) в головних клітинах відмічалось дещо менше перетворень і вони виявлялись більш стійкими на фоні реактивних змін та виражених процесів апоптозу, яких в найбільшій мірі зазнавали шийкові мукоцити та парієтальні клітини. По мірі розвитку гіпотиреозу (35-50 діб) в головних та парієтальних клітинах з'являються ознаки компенсаторно-приспосувальних процесів, тоді як в мукоцитах були більш виражені дистрофічні процеси. При цьому кількість апоптозно змінених клітин була суттєво зменшеною. На пізніх етапах (100 діб) в головних та парієтальних клітинах на фоні адаптаційних процесів набували виразності дистрофічно-деструктивні, тоді як в мукоцитах останні чергувались з компенсаторними. Зустрічалися поодинокі структурні компоненти у яких переважали деструктивно-дистрофічні зміни, тобто відбувався зрив компенсаторних процесів і на перший план виходила декомпенсація.

Висновки. Електронномікроскопічні дослідження клітин залоз шлунку після тиреоїдектомії показали стадійність у розвитку змін ультраструктурної організації залоз слизової оболонки шлунку щурів в динаміці розвитку гіпотиреозу.

Ключові слова: щитоподібна залоза, шлунок, гіпотиреоз, тиреоїдектомія, L-тироксин.

Bezshanko Mykola Arkadiiovych PhD, MD, Associate Professor of the Department of Descriptive and Clinical Anatomy Bogomolets National Medical University, Kyiv, <https://orcid.org/0000-0002-1580-3362>

Ihnatishchev Mykhailo Ruslanovych PhD, MD, Associate Professor of the Department of Descriptive and Clinical Anatomy Bogomolets National Medical University, Kyiv, <https://orcid.org/0000-0001-7607-4960>

MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE ULTRASTRUCTURE OF PAST GLAND MAIN CELLS IN HYPOTHYROIDISM AFTER TREATMENT WITH L-THYROXINE

Abstract. Maintaining normal metabolism in the human body is the main function of the thyroid gland. The hormones thyroxine and triiodothyronine are involved in water-salt metabolism, vitamin synthesis (vitamin A in the liver), the biological action of other hormones, stimulation of immune system cells, aging processes, etc. In recent years, the issue of the influence of thyroid hormones on the digestive organs has been successfully studied in the clinic and in the experiment.

Under physiological conditions, the endocrine glands are involved in the regulation of the functions and trophism of the gastrointestinal tract.

The aim of the study. To investigate the morphological features of the ultrastructure of the chief cells of the gastric glands in hypothyroidism after treatment with L-thyroxine.

Material and methods. The study was conducted on 52 white female Wistar rats, weighing 180-200g. The maintenance and all manipulations with the animals were carried out in full accordance with the existing requirements. The experimental animals were divided into the following groups: Group I included 12 intact animals, Group II – 10 rats that were withdrawn from the experiment on the 14th day after surgery + L-thyroxine, 10µg/kg, Group III – 10 rats that were withdrawn from the experiment on the 35th day after surgery + L-thyroxine, 10µg/kg, Group IV – 10 rats that were withdrawn from the experiment on the 50th day after surgery + L-thyroxine, 10µg/kg, Group V – 10 rats that were withdrawn from the experiment on the 100th day after surgery + L-thyroxine, 5µg/kg. The animals underwent total thyroidectomy and subsequent euthanasia under ketamine anesthesia. The material for electron microscopic examination was the sections of the gastric body. The fragments of the gastric bodies were fixed in a 2.5% solution of glutaraldehyde with post-fixation in a 1% solution of OsO₄ according to Miloning. Ultrathin sections were contrasted with solutions of uranyl acetate and lead citrate. The preparations were examined under a TEM-125K electron microscope.

Research results. We conducted electron microscopic studies of gastric gland cells after thyroidectomy, which showed the stage-by-stage development of changes in the ultrastructural organization of the glands of the gastric mucosa of rats in the dynamics of hypothyroidism development. In the early stages of postoperative hypothyroidism (14 days), the chief cells showed somewhat fewer transformations and they were more stable against the background of reactive changes and pronounced apoptosis processes, which were most affected by cervical mucocytes and parietal cells. As hypothyroidism developed (35-50 days), signs of compensatory-adaptive processes appeared in the chief and parietal cells, while dystrophic processes were more pronounced in the mucocytes. At the same time, the number of apoptotically altered cells was significantly reduced. At later stages (100 days) in the chief and parietal cells, against the background of adaptive processes, dystrophic-destructive processes became pronounced, while in mucocytes the latter alternated with compensatory ones. There were isolated structural components in which destructive-dystrophic changes prevailed, that is, compensatory processes were disrupted and decompensation came to the fore.

Conclusions. Electron microscopic studies of gastric gland cells after thyroidectomy showed a staged development of changes in the ultrastructural organization of the glands of the gastric mucosa of rats in the dynamics of hypothyroidism development.

Keywords: thyroid gland, stomach, hypothyroidism, thyroidectomy, L-thyroxine.

Постановка проблеми. Гіпотиреоз є одним з найпоширеніших захворювань ендокринної системи. Він виражається в дефіциті гормонів щитоподібної залози, зниженні їх ефекту та займає друге місце після цукрового діабету. Гіпотиреоз вражає людей різного віку і обох статей, але частіше зустрічається у жінок старше 50 років. Симптоми гіпотиреозу проявляються не завжди, через що захворювання довгий час залишається непоміченим. В основі проявів симптомів гіпотиреозу може бути генетична схильність. Вона виражається в наявності пошкодженого гена, який блокує вироблення певного ферменту або знижує його активність. Крім того, існують і інші передумови до формування патології, а саме: захворювання гіпоталамуса та знижена сприйнятливність організму до гормонів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Незважаючи на наявність спадкового фактора, первинний набутий гіпотиреоз зустрічається найчастіше [1, 2]. Серед його причин можна виділити: дефіцит йоду, який є частою причиною гіпотиреозу; запальні процеси в щитоподібній залозі; променева терапія; хронічні інфекційні захворювання, в тому числі туберкульоз; прийом деяких лікарських препаратів; пухлина щитоподібної залози або оперативне втручання з видалення хоча б однієї з її часток; автоімунні порушення, тиреоїдит [3, 4].

Будь-яка з перерахованих вище причин або їх сукупність може стати поштовхом до розвитку гіпотиреозу. Баланс гормонів щитовидної залози виконує в організмі безліч функцій, включаючи терморегуляцію, жировий і вуглеводний обмін та інші [5]. Саме тому наслідки порушення вироблення і симптоми гіпотиреозу настільки різноманітні. Гіпотиреоз може бути первинним, але може проявлятися після захворювань органів інших систем, тому його прояви протікають по-різному [1, 5, 6].

Найбільш схильними до гіпотиреозу є: жінки старше 50 років; особи, які постійно проживають або перебувають тривалий час у тих районах, де спостерігається систематичний дефіцит йоду; особи, які перебувають у місцях з підвищеним фоном радіації; проходження променевої терапії в область шиї [1, 2].

Патогенетично виділяють кілька варіантів захворювання. Первинний гіпотиреоз. Він виникає в 90% випадків і безпосередньо пов'язаний з порушенням структури щитоподібної залози або збоєм в її роботі. Первинний гіпотиреоз, в свою чергу, можна розділити на: вроджений гіпотиреоз; пов'язаний зі зменшенням розмірів щитовидної залози; пов'язаний з порушеннями у виробленні гормонів щитовидної залози. Вторинний гіпотиреоз. При цьому причина захворювання криється в порушеннях проміжного мозку, наявності патологій гіпоталамічної ділянки та гіпофіза, в результаті чого відбувається порушення вироблення гормонів щитовидної залози. Периферичний гіпотиреоз зустрічається вкрай рідко - менше 1%. При цьому гіпотиреоз пов'язаний зі стійкістю основних тканин-мішеней до впливу гормонів [1, 7].

Особливість захворювання в тому, що воно має різноманітні прояви, а іноді, навпаки, практично не має ніяких ознак. Існує ряд факторів, які безпосередньо впливають на тяжкість патології. Серед найбільш важливих можна виділити: вік пацієнта; наявність супутніх захворювань; швидкість і ступінь розвитку гормональної недостатності [8]. Основними симптомами і проявами гіпотиреозу є: осиплість голосу; порушення чутливості деяких ділянок шкірного покриву; запор; порушення слуху; швидкий набір ваги; набряки; озноб, судоми; проблеми з пам'яттю; швидка стомлюваність; відчуття поколювання або печіння; скутість і біль у м'язах; депресія; випадання і ламкість волосся [9].

При тяжкому перебігу захворювання гіпотиреоз проявляється наступними симптомами - виникає муцинозний набряк, який називають мікседемою. Він впливає на сполучну тканину, в результаті чого порушується відтік лімфи. Найбільш яскраво вона виражена на обличчі і шії, якщо випадок максимально серйозний, то поширюється на все тіло [9, 10].

Найчастіше симптоми гіпотиреозу не протікають в комплексі, а проявляються розладом в одній системі. У зв'язку з цим пацієнт скаржиться на одну проблему, яка може ускладнити діагностику. В залежності від ураженої системи, можна виділяють кілька груп гіпотиреозу [1, 11]. Гінекологічну, в тому числі безпліддя, порушення періодичності менструального циклу. Може виникати лакторея. Розвивається зниження лібідо, ймовірна еректильна дисфункція у чоловіків. Ревматологічну, включаючи поліартрит або остеоартрит. Гастроентерологічну – запори, уповільнення роботи шлунка та кишечника. Психіатричну – депресія, млявість, апатія. При цьому людина стає загальмованим, у нього низький голос, погіршується пам'ять. Дерматологічну, в тому числі кератоз шкіри на ліктях і колінах. Серцеву: гіпертонія, брадикардія, знижений артеріальний тиск.

Складність в розпізнаванні захворювання полягає в різноманітності його проявів, а також в тому, що кожен симптом може протікати в різних комбінаціях. У одного пацієнта зустрічається весь спектр проявів, а в іншого лише частина з них [12].

Недостатність гормонів щитоподібної залози в організмі призводить до порушення водно- та електролітного обміну, всіх видів метаболізму, спричиняючи морфофункціональні та біохімічні зміни в різних органах і системах, зокрема в травній системі, що сприяє розвитку гастритів, виразкової хвороби шлунка, атеросклеротичних змін в мікросудинах та інших захворювань [1, 7, 13]. Вказані захворювання, для яких гіпотиреоз є облігатним фактором ризику, призводять до формування некротичних змін в шлунку, що часто стає безпосередньою причиною смерті хворих даною патологією [9, 10, 11].

На превеликий жаль, в сучасній науковій літературі немає достатньої кількості джерел, присвячених морфофункціональним змінам в шлунку за умов гіпотиреозу та при його корекції [9, 10]. Їх вивчення, враховуючи дані клінічних та лабораторних досліджень, стало б теоретичною основою для

розуміння генезу та патології шлунково-кишкових захворювань при гіпотиреозі, розробки адекватних методів їх діагностики, лікування та профілактики.

Мета статті. Дослідити морфологічні особливості ультраструктури головних клітин залоз шлунка при гіпотиреозі після лікування L-тироксинам

Матеріали та методи. Дослідження проводили на 52 білих щурах-самках лінії Вістар, масою 180-200г. Утримання та всі маніпуляції з тваринами проводили у повній відповідності до настанов “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, затверджених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), з неухильним дотриманням вимог “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей”, положень методичних рекомендацій “Доклінічного вивчення лікарських засобів”. Дослідних тварин розділили на наступні групи: I група включала 12 інтактних тварин, II група – 10 щурів, які виведені з експерименту на 14 добу після операції + L-тироксин, 10мкг/кг, III група – 10 щурів, які виведені з експерименту на 35 добу після операції + L-тироксин, 10мкг/кг, IV група – 10 щурів, які виведені з експерименту на 50 добу після операції + L-тироксин, 10мкг/кг, V група – 10 щурів, які виведені з експерименту на 100 добу після операції + L-тироксин, 5мкг/кг. Тваринам проводили тотальну тиреоїдектомію та подальшу їх евтаназію під кетаміновим наркозом. Матеріалом для електронномікроскопічного дослідження були ділянки тіла шлунку. Фрагменти тіл шлунку фіксували в 2,5 % розчині глютарового альдегіду з дофіксацією в 1 % розчині OsO₄ за Мілонінгом. Ультратонкі зрізи контрастували розчинами уранілацетату та цитрату свинцю. Препарати досліджували під електронним мікроскопом ПЕМ – 125К.

Виклад основного матеріалу. На 14 добу після тиреоїдектомії в слизовій оболонці шлунка тварин, які одержували L-тироксин, представлені всі клітинні компоненти, притаманні для залоз, і які характеризуються мозаїчністю ультраструктурної організації.

Частина головних клітин слизових залоз шлунка не зазнає суттєвих виражених змін. Їх ядра мають витягнуту форму з незначними інвагінаціями цитоплазми та з чітко вираженою каріолемою. Усередині ядра міститься дифузно розташований еухроматин помірної електронної щільності. В цитоплазмі таких клітин містяться зимогенні гранули різної електронної щільності, хоча переважають гранули помірної та низької щільності. Цистерни комплексу Гольджі без суттєвих змін. Канальці ендоплазматичної сітки представлені в помірній кількості з прикріпленими до них рибосомами. Помірна кількість останніх зустрічається і в цитоплазмі. Звертає на себе увагу наявність лізосом.

Разом з тим, зустрічаються головні клітини, змінені як по світлому, так і по темному типу. В клітинах, змінених по темному типу спостерігаються ядра з місцевими ділянками нерівномірно розташованого хроматину. Ядра таких клітин неправильної витягнутої або округлої форми помірної електронної

щільності. В каріоплазмі спостерігається дифузно розміщений еухроматин і гетерохроматин, розташований переважно поблизу каріолеми. В цитоплазмі відмічається різке зменшення органел, особливо каналців ендоплазматичної сітки та цистерн комплексу Гольджі. В зв'язку з цим, різко зменшена кількість зимогенних гранул. Кількість органел енергетичного плану також помітно зменшена.

В головних клітинах, змінених за світлим типом, спостерігаються ділянки локального лізису (рис. 1). Ядра таких клітин переважно овальної форми з нерівномірно розміщеним еу- та гетерохроматином. В каріоплазмі помітна значна кількість ліпідних включень. В цитоплазмі головних клітин відмічається зменшення як кількості каналців ендоплазматичної сітки так і їх фрагментація. В деяких клітинах спостерігається сплюснення каналців ендоплазматичної сітки, при цьому їх просвіт не змінюється.

Помітно зменшена кількість рибосом. Мітохондрії невеликі за розміром, округлої або краплеподібної форми з електронно світлим матриксом з ділянками фрагментації крист. В окремих мітохондріях спостерігаються ділянки локального лізису. Кількість цистерн комплексу Гольджі також помітно зменшена. Відмічається збільшення кількості лізосом. В інтерстиційному просторі спостерігається клітинний детрит.

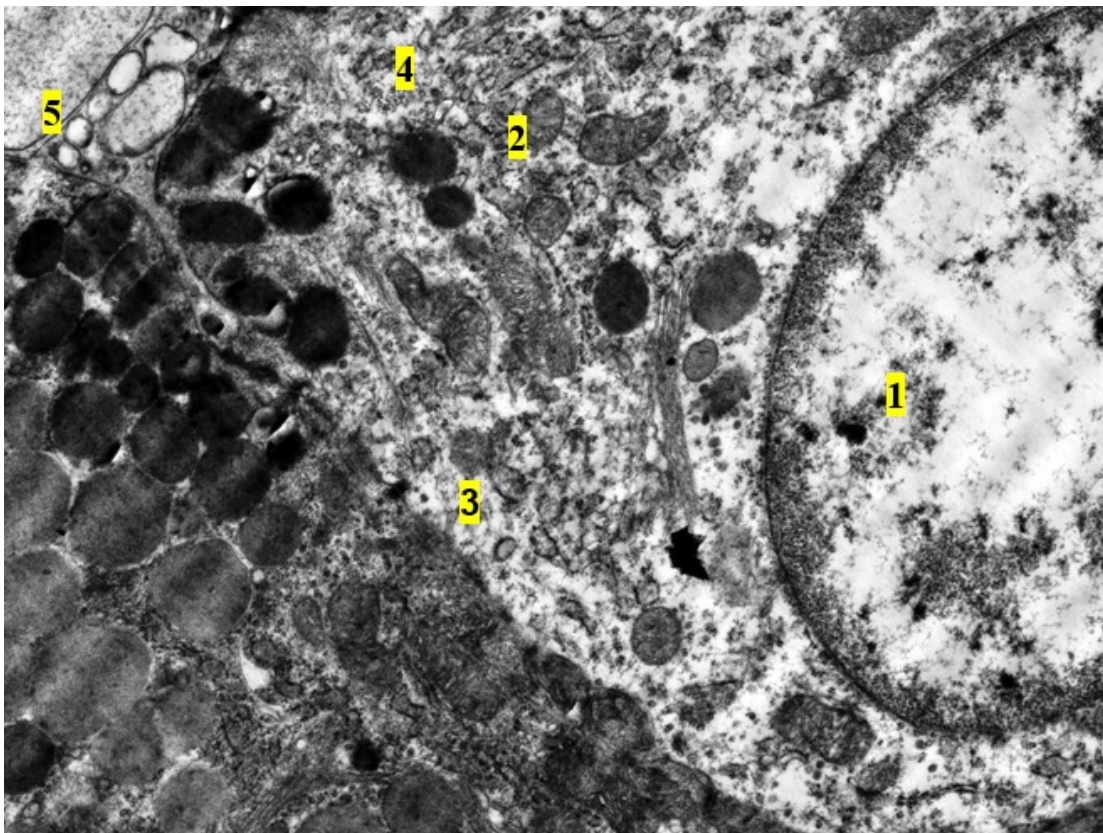


Рис. 1. Головні клітини залоз слизової оболонки шлунку щурів, які отримували монотерапію L-тироксином через 14 діб після тиреоїдектомії. Ядро (1), мітохондрії (2), каналці ЕПС (3), комплекс Гольджі (4), секреторні гранули та лізосоми (5) в головних клітинах. Електронне мікроскофото. Зб.: 14000.

На 35 добу після тиреоїдектомії клітини залоз слизової оболонки шлунка щурів, лікованих L-тироксином, демонструють кращу збереженість ультраструктур у порівнянні з попередньою групою тварин та нелікованих тварин цього терміну, хоча і мають деякі ознаки і пристосувальних, і дистрофічно-деструктивних процесів.

Головні клітини в цілому зберігають свою цілісність. Необхідно разом з тим відмітити значну варіабельність зимогенних гранул за електронною щільністю в межах однієї клітини (рис. 2 А). Крім того, в цитоплазмі окремих головних клітин спостерігається розширення канальців ЕПС з утворенням концентричних структур, що свідчить про порушення білкового синтезу. Розширеними також є і цистерни комплексу Гольджі. Кількість вільних рибосом помітно зменшена, натомість переважають рибосоми, прикріплені до канальців ЕПС. В мітохондріях дещо зменшена кількість крист на фоні не порушених зовнішніх мембран та матриксу (рис. 2 Б). Зустрічаються головні клітини з дещо ущільненою цитоплазмою, але типових апоптозних головних клітин не відмічається.

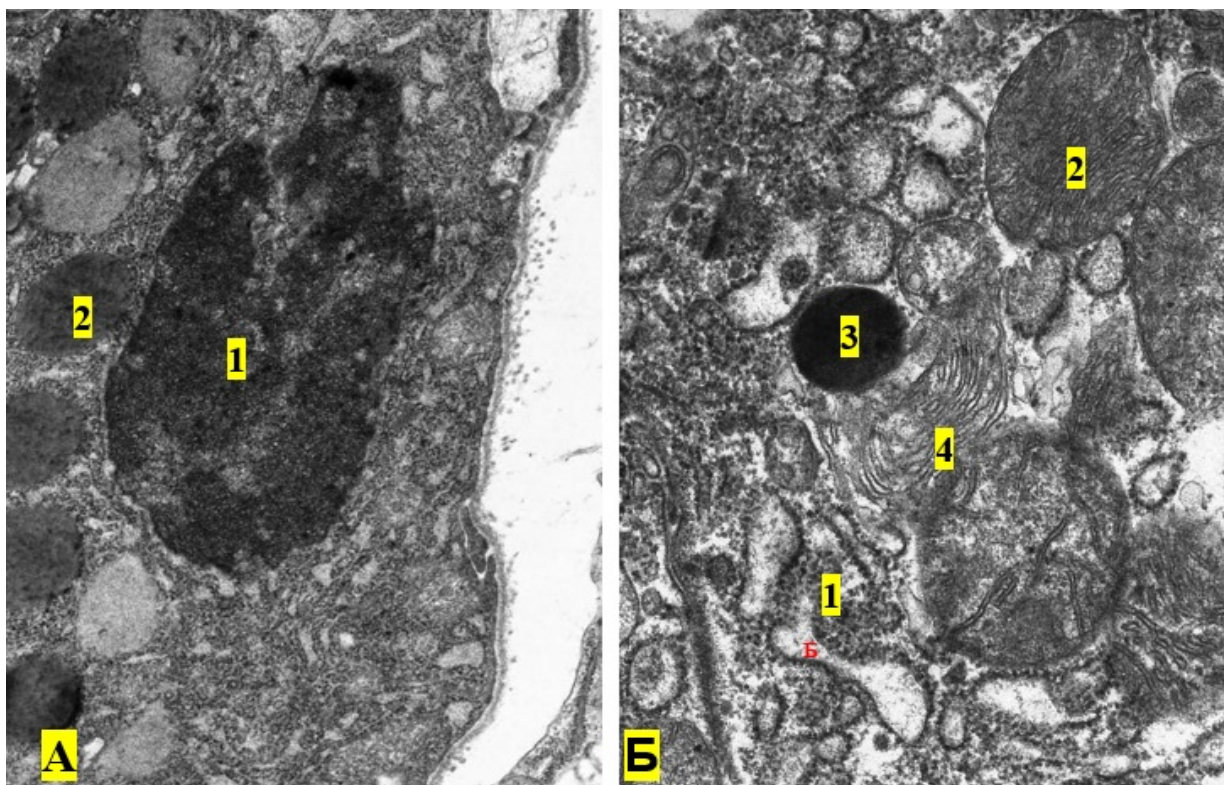


Рис. 2. Головні клітини залоз слизової оболонки шлунку щурів, які отримували монотерапію L-тироксином через 35 діб після тиреоїдектомії. Ядра (1), мітохондрії (2), гранули (3), мієліноподібне утворення (4). Електронне мікрофото. Зб.: А-14000; Б 19600

На 50 добу після тиреоїдектомії в головних клітинах слизової оболонки шлунка щурів спостерігаються як компенсаторні так і деструктивні зміни, Їм присутні ознаки дистрофії, вакуолізація, наявність клітинного детриту.

Потрібно відмітити, що характерного набряку немає. Зустрічаються окремі апоптозні клітини. Ядра головних клітин овальної або округлої форми з незначними інвагінаціями каріолеми. Еухроматин займає переважно ексцентричне положення, подекуди спостерігається його агрегація з утворенням невеликих глибок гетерохроматину. Ядерна оболонка виражена досить чітко. В цитоплазмі міститься помірна кількість мітохондрій більшою мірою округлої форми з нечітко вираженими кристами. Спостерігається незначна кількість розширених каналців ендоплазматичної сітки з незначною кількістю прикріплених рибосом. Невелика кількість вільних рибосом міститься і в цитоплазмі, утворюючи окремі полісомальні комплекси. Комплекс Гольджі патологічно розширений, в деяких місцях навіть з утворенням диктиосом. Кількість гранул зимогену помітно зменшена, натомість в цитоплазмі міститься помірно велика кількість лізосом. В деяких клітинах виявляються ділянки локального лізису, при цьому кількість органел в цих клітинах відчутно зменшена. В головних клітинах переважають процеси перекисного окислення, морфологічними ознаками якого є поява мієлінових фігур (рис. 3). Між клітинами слизової оболонки шлунка спостерігаються активні фібробласти, наслідком чого є зростання процесів колагеноутворення. В інтерстиційному просторі присутні імунокомпетентні клітини, що є ознакою запалення. Процеси апоптоза головних клітин виражені в незначній мірі, зате присутні процеси дистрофії та деструкції.

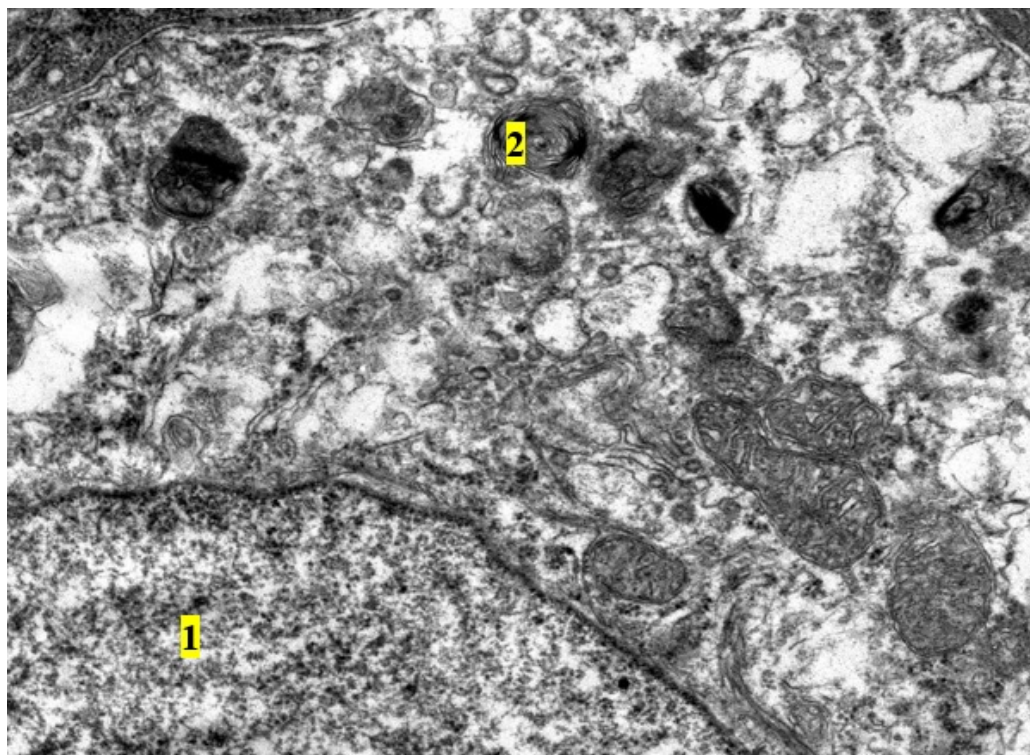


Рис. 3. Головні клітини залоз слизової оболонки шлунку щурів, які отримували монотерапію L-тироксином через 50 діб після тиреоїдектомії. Ядро головної клітини (1), електроннощільні депозити в мітохондріях головної клітини (2). Електронне мікрофото. Зб.: А 18000

Через 100 днів спостереження в слизовій оболонці шлунка кількість головних клітин по світлому типу збільшується. Поруч з цим, зустрічаються клітини зі зміненими ядрами та деякими компонентами цитоплазми (рис.4). Ядра таких клітин неправильної трикутної форми з нерівномірним розташуванням гетерохроматину. Відмічається майже повна відсутність каріолеми. В цитоплазмі таких клітин невелика кількість великих за розміром мітохондрій з чіткими кристами. Звертає на себе увагу перервність мітохондріальних мембран. В цитоплазмі головних клітин спостерігається невелика кількість частково фрагментованих та розширених каналців ендоплазматичної сітки з потовщеною мембраною. Комплекс Гольджі розширений. Звертає на себе увагу наявність невеликої кількості прикріплених до каналців та вільних рибосом. Останні утворюють скупчення, які розташовані навколо ядра. Поруч з ними містяться поодинокі лізосоми. Кількість гранул зимогену в цитоплазмі помітно зменшена. Гранули мають невеликі розміри та різняться за формою.

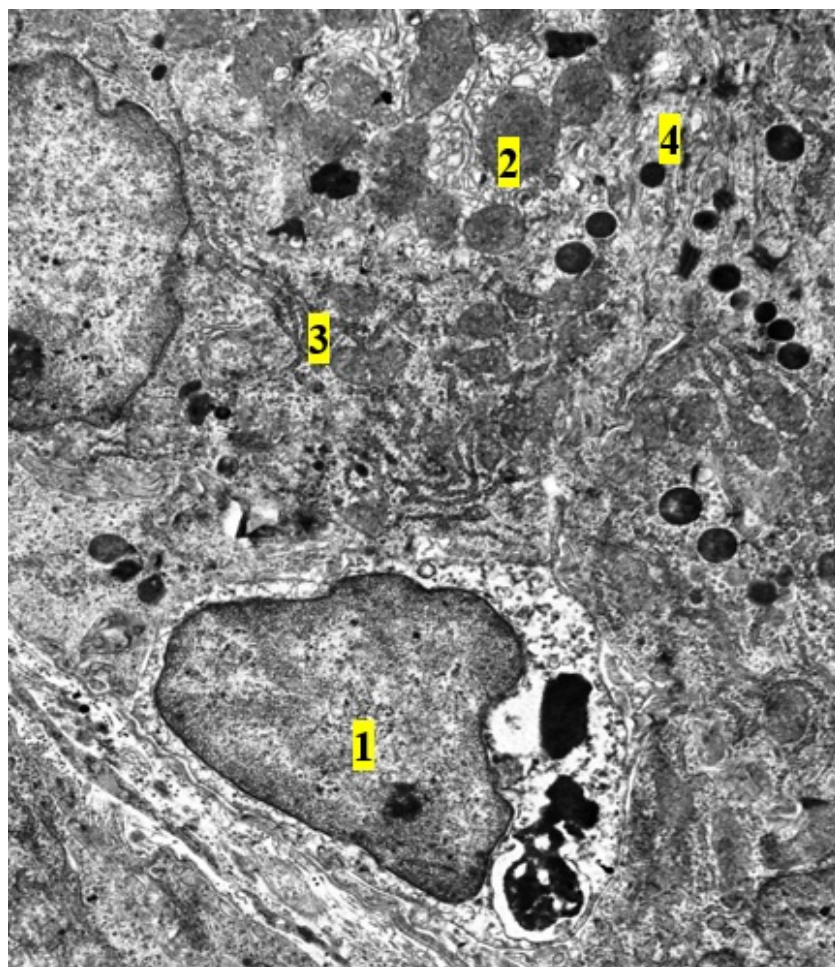


Рис. 4. Головні клітини залоз слизової оболонки шлунку щурів, які отримували монотерапію L-тироксином через 100 діб після тиреоїдектомії. Ядра (1), мітохондрії (2), каналці ЕПС (3), гранули (4). Електронне мікрофото. Зб.: 14000

Висновки. Таким чином, монотерапія L-тироксином в деякій мірі зменшує вираженість змін в головних клітинах залоз слизової оболонки шлунку тиреоїдектомованих щурів. Ознаки компенсаторно-приспосувальних змін набувають виразності вже на 35 добу експерименту і, на відміну від нелікованих гіпотиреоїдних щурів, де ці процеси стають суттєвими на 50 добу. Через 100 діб після початку лікування в головних клітинах, на фоні ознак функціональної активності, спостерігаються грубі порушення їх ядерного апарату, що в подальшому призводить до переважання дистрофічно-деструктивних змін над компенсаторними.

Література:

1. Dhir, G., Jain, V., & Merritt, A. (2024). Thyroid Disorders. *Primary care*, 51(3), 405–415. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2024.04.001>
2. Salami, A. T., Chukwukaeme, C., Olagoke, O., & Olaleye, S. B. (2023). Low-dose Potassium bromate enhances ischemia-reperfusion-induced gastric ulcer healing in Thyroidectomised Rats. *Nigerian journal of physiological sciences : official publication of the Physiological Society of Nigeria*, 38(2), 171–185. <https://doi.org/10.54548/njps.v38i2.6>
3. Qi, X., Yun, C., Pang, Y., & Qiao, J. (2021). The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. *Gut microbes*, 13(1), 1–21. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1894070>
4. Ashwell E. (2022). The endocrine system and associated disorders. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*, 31(6), 316–320. <https://doi.org/10.12968/bjon.2022.31.6.316>
5. Hughes, K., & Eastman, C. (2021). Thyroid disease: Long-term management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Australian journal of general practice*, 50(1-2), 36–42. <https://doi.org/10.31128/AJGP-09-20-5653>
6. Figura, N., Di Cairano, G., Moretti, E., Iacoponi, F., Santucci, A., Bernardini, G., Gonnelli, S., Giordano, N., & Ponzetto, A. (2019). *Helicobacter pylori* Infection and Autoimmune Thyroid Diseases: The Role of Virulent Strains. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(1), 12. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9010012>
7. Hou, Y., Sun, W., Zhang, C., Wang, T., Guo, X., Wu, L., Qin, L., & Liu, T. (2017). Meta-analysis of the correlation between *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid diseases. *Oncotarget*, 8(70), 115691–115700. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22929>
8. Astl, J., & Šterzl, I. (2015). Activation of *Helicobacter pylori* causes either autoimmune thyroid diseases or carcinogenesis in the digestive tract. *Physiological research*, 64(Suppl 2), S291–S301. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933118>
9. Wu, Y. H., Wu, Y. C., Cheng, S. J., Kuo, Y. S., Sun, A., & Chen, H. M. (2019). Gastric parietal cell and thyroid autoantibodies in oral precancer patients. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 118(10), 1393–1400. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.05.017>
10. Rafsanjani, F. N., Zahedi, S., Naseri, M. K., & Vahedian, J. (2022). Effect of thyroid hormones on distension-induced gastric acid and pepsin secretion in rats. *Annals of Saudi medicine*, 22(5-6), 308–311. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2002.308>
11. Rafsanjani, F. N., Z Asl, S., Naseri, M. K., & Vahedian, J. (2023). Effects of thyroid hormones on basal and stimulated gastric acid secretion due to histamine, carbachol and pentagastrin in rats. *Saudi medical journal*, 24(4), 341–346.
12. Stańska, W., & Korzeniewski, K. (2021). Travelers with thyroid disorders. *International maritime health*, 72(4), 293–303. <https://doi.org/10.5603/IMH.2021.0053>
13. Fischer, S., & Ehlert, U. (2018). Hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis functioning in anxiety disorders. A systematic review. *Depression and anxiety*, 35(1), 98–110. <https://doi.org/10.1002/da.22692>

References:

1. Dhir, G., Jain, V., & Merritt, A. (2024). Thyroid Disorders. *Primary care*, 51(3), 405–415. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2024.04.001>
2. Salami, A. T., Chukwukaeme, C., Olagoke, O., & Olaleye, S. B. (2023). Low-dose Potassium bromate enhances ischemia-reperfusion-induced gastric ulcer healing in Thyroidectomised Rats. *Nigerian journal of physiological sciences : official publication of the Physiological Society of Nigeria*, 38(2), 171–185. <https://doi.org/10.54548/njps.v38i2.6>
3. Qi, X., Yun, C., Pang, Y., & Qiao, J. (2021). The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. *Gut microbes*, 13(1), 1–21. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1894070>
4. Ashwell E. (2022). The endocrine system and associated disorders. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*, 31(6), 316–320. <https://doi.org/10.12968/bjon.2022.31.6.316>
5. Hughes, K., & Eastman, C. (2021). Thyroid disease: Long-term management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Australian journal of general practice*, 50(1-2), 36–42. <https://doi.org/10.31128/AJGP-09-20-5653>
6. Figura, N., Di Cairano, G., Moretti, E., Iacoponi, F., Santucci, A., Bernardini, G., Gonnelli, S., Giordano, N., & Ponzetto, A. (2019). *Helicobacter pylori* Infection and Autoimmune Thyroid Diseases: The Role of Virulent Strains. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(1), 12. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9010012>
7. Hou, Y., Sun, W., Zhang, C., Wang, T., Guo, X., Wu, L., Qin, L., & Liu, T. (2017). Meta-analysis of the correlation between *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid diseases. *Oncotarget*, 8(70), 115691–115700. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22929>
8. Astl, J., & Šterzl, I. (2015). Activation of *Helicobacter pylori* causes either autoimmune thyroid diseases or carcinogenesis in the digestive tract. *Physiological research*, 64(Suppl 2), S291–S301. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933118>
9. Wu, Y. H., Wu, Y. C., Cheng, S. J., Kuo, Y. S., Sun, A., & Chen, H. M. (2019). Gastric parietal cell and thyroid autoantibodies in oral precancer patients. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 118(10), 1393–1400. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.05.017>
10. Rafsanjani, F. N., Zahedi, S., Naseri, M. K., & Vahedian, J. (2022). Effect of thyroid hormones on distension-induced gastric acid and pepsin secretion in rats. *Annals of Saudi medicine*, 22(5-6), 308–311. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2002.308>
11. Rafsanjani, F. N., Z Asl, S., Naseri, M. K., & Vahedian, J. (2023). Effects of thyroid hormones on basal and stimulated gastric acid secretion due to histamine, carbachol and pentagastrin in rats. *Saudi medical journal*, 24(4), 341–346.
12. Stańska, W., & Korzeniewski, K. (2021). Travelers with thyroid disorders. *International maritime health*, 72(4), 293–303. <https://doi.org/10.5603/IMH.2021.0053>
13. Fischer, S., & Ehlert, U. (2018). Hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis functioning in anxiety disorders. A systematic review. *Depression and anxiety*, 35(1), 98–110. <https://doi.org/10.1002/da.22692>