ISSN 2518-1432 (Online); ISSN 2227-4782 (Print) https://doi.org/10.21856/j-PEP.2017.4.05

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НАСТОЯНКИ ЛИСТЯ ФЕЙХОА НА ТИРЕОЇДНУ ФУНКЦІЮ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ*

Кононенко А. Г., Кравченко В. М.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
alevtina19820103@gmail.com

Підвищений інтерес до проблеми тиреоїдної патології за останні роки викликаний її поширенням серед населення, а також високою частотою тимчасової та постійної непрацездатності, що визначає соціальну значимість захворювань [1–3]. Так, в структурі ендокринних захворювань одне з основних місць належить саме патології щитоподібної залози (ЩЗ), яка становить 47,3 % [1, 4].

Зростання частоти тиреоїдної патології обумовлено впливом несприятливих чинників навколишнього середовища, погіршенням загальної екологічної обстановки, що сприяють зниженню імунологічного захисту організму, а також споживанням неповноцінних продуктів харчування й наявністю стресових факторів [2–4].

Одним з найчастіших захворювань ЩЗ є гіпотиреоз. За даними деяких епідеміологічних досліджень в окремих групах населення поширеність гіпотиреозу досягає 10–12 % і постійно збільшується. У дорослих його частота серед жінок становить від 1,4 до 2 %, а серед чоловіків — 0,2 %. Найбільша захворюваність на гіпотиреоз спостерігається у віковій групі понад 60 років. Так, серед обстежених (без захворювань ЩЗ в анамнезі) відсоток хворих на гіпотиреоз досягає 6 % серед жінок і 2,5 % у чоловіків. Частота вродженої форми гіпотиреозу у дітей становить 1:3000–4000 [1].

Для лікування гіпотиреоїдних станів ЩЗ в основному використовують замісну терапію — тиреоїдні гормони, або терапію, що спрямована на відновлення дефіциту йоду — препарати йоду [3, 5–7]. Однак фармакокорекція за допомогою препаратів хімічного походження не завжди є достатньо ефективною, зручною у застосуванні, а при тривалому лікуванні може викликати побічні ефекти. Сьогодні істотну част-

* Роботу виконано згідно з науково-дослідною програмою Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин і лікарських засобів» (№ держреєстрації 0114U000956).

Установою, що фінансує дослідження, є МОН України.

Автори гарантують відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 31.07.2017.

ку як європейського, так і світового фармацевтичного ринку займають препарати рослинного походження: за різними оцінками ця частка становить 30–50 % [6, 7]. Фітотерапія застосовується в комплексі з фармакотерапевтичним лікуванням або самостійно при легких формах захворювання, в період між курсами медикаментозного лікування, а також для профілактики.

У народній медицині часто використовують різні лікарські рослини, такі як водорості бурі, червоні, ламінарія сахариста, аконіт байкальський, медунка лікарська, мох ісландський, фейхоа, фукус бородавчастий, перстач білий та ін. як для профілактики, так і лікування захворювань ЩЗ. Представляють інтерес також результати застосування біологічно активних домішок рослинного походження при тиреопатології. Однак, застосування рослинних засобів, що містять суміші трав, не завжди дає очікуваний клінічний ефект, що може бути пов'язано з антагонізмом складових речовин, їх низькою концентрацією або іншими причинами [8, 9].

Фармацевтичний ринок тиреотропних лікарських засобів в Україні характеризується одноманітністю лікарських форм, переважанням імпортних виробників та відсутністю препаратів рослинного походження [7]. У зв'язку з цим виправданий значний інтерес науковців до пошуку нових безпечних і ефективних засобів, здатних попереджати й коригувати порушення функції ЩЗ. Найбільш перспективним джерелом біологічно активних речовин тиреотропної дії є лікарські рослини.

Однією з перспективних рослин для профілактики та лікування гіпотиреозу є фейхоа. У результаті проведених фітохімічних досліджень у листі фейхоа була встановлена наявність йоду та ще 14 елементів (кальцій, калій, кремній, натрій та ін.). Були ідентифіковані 32 біологічно активні речовини різних хімічних груп (фітостерини, насичені вуглеводні, альдегіди та кетони, жирні кислоти та ін.) [6]. Результати проведених нами попередніх скринінгових досліджень на здорових щурах показали наявність тиреостимулювальної дії листя фейхоа у вигляді 30 % спиртової настоянки [10].

Тому, метою даного дослідження стало виявлення впливу 30 % спиртової настоянки листя фейхоа на тиреоїдну функцію в умовах експериментального гіпотиреозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди були проведені на 40 білих нелінійних щурах самцях масою 110–140 г з дотриманням вимог комісії з біоетики НФаУ та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів або в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Щури утримувались у стандартних умовах віварію при природному освітленні та раціоні, рекомендованому для даного виду тварин.

Об'єктом дослідження була 30 % настоянка листя фейхоа (*Feijoa sellowiana Berg.)*, отримана на кафедрі якості, стандартизації та сертифікації ліків НФаУ та стандартизована відповідно до вимог Державної фармакопеї України та Європейської фармакопеї. Експериментальний гіпотиреоз відтворювали щоденним введенням 0,05 % водного розчину субстанції метімазолу (ТОВ «ФК «Здоров'я») замість питної води протягом 30 днів [11]. Експериментальні тварини були поділені на 5 груп по 8 щурів у кожній: 1-а — інтактні тварини (інтактний контроль (ІК); 2-а — щури, що отримували тиреостатик метімазол (позитивний контроль — ПК); 3-а — щури, що на тлі метімазолу отримували 30 % етанол (негативний контроль — НК); 4-а — щури, що на тлі метімазолу отримували 30 % настоянку листя фейхоа (НЛФ) в дозі 1 мл/100 г маси тіла; 5-а — щури, що на тлі метімазолу отримували препарат порівняння йодомарин в дозі 12 мкг йоду/кг. Досліджувані засоби тваринам 3-ої — 5-ої експериментальних груп вводили внутрішньошлунково протягом 21-го дня, починаючи з 13-ої доби введення метімазолу.

На 12-у, 19-у, 26-у та 34-у добу експерименту дослідних тварин зважували натще.

На 13-у та 33-у добу — вимірювали ректальну температуру, яку реєстрували о 7^{00}, 11^{00}, 15^{00}, 19^{00}, 23^{00} та 7^{00} за допомогою електронного термометру.

На 13-у добу у частини тварин дослідних груп була взята кров з хвостової вени для визначення вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці крові з метою підтвердження розвитку гіпотиреоїдного стану. Після закінчення терміну дослідження тварин виводили з експерименту шляхом миттєвої декапітації під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг), збирали кров, видаляли та зважували ЩЗ. В сироватці крові визначали концентрацію йодовмісних тиреоїдних гормонів — трийодтироніну (T_3) і тироксину (T_4) методом імуноферментного аналізу за використанням тест-систем (ТОВ «Хема», Росія).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою стандартного пакета статистичних програм «Statistica 6,0». Отримані експериментальні дані представлені як середнє арифметичне та його похибка ($\bar{X}\pm S_{\bar{X}}$). Для отримання статистичних висновків застосовували параметричні методи (метод Ньюмена–Кейлса). Відмінності між групами вважали вірогідними при прийнятому рівні статистичної значущості $p < 0,05$ [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження представлені в таблиці 1, показали, що застосування тиреостатику призвело до змін у масі тіла дослідних тварин. На 12-у добу експерименту у тварин групи ПК та тварин 3–5-ої груп було відмічено зростання маси тіла порівняно з вихідним рівнем в середньому на 26,6 %, а приріст маси тіла у тварин групи ІК становив 35 % від початкової маси тіла. Наприкінці досліду (34-а доба) маса тіла щурів групи ПК була меншою, ніж у інтактних щурів на 41 % (див. табл. 1). Таке явище може бути проявом недостатності тиреоїдних гормонів та соматотропного гормону у молодих тварин. Вважають, що поряд з дефіцитом тироксину та трийодтироніну розвивається й дефіцит соматотропного гормону, секреція якого знаходиться у зв'язку з гормонами ЩЗ [13]. Втрата ваги у тварин також може бути пов'язана зі зниженням апетиту дослідних тварин і, як результат, зменшенням кількості вживаної їжі.

При видаленні та зважуванні ЩЗ в групі ПК було виявлено збільшення її розмірів та зростання маси в 3 рази порівняно з групою ІК, що свідчило про наявність зобогенного ефекту у метімазолу (табл. 2).

У групі тварин, що на тлі введення метімазолу отримували НЛФ, приріст маси тіла наприкінці досліду становив 61,3 % проти 85,6 % у групі ІК. В дослідній групі тварин, що отримували препарат порівняння йодомарин, кінцева маса тіла щурів була меншою, ніж у щурів інтактної групи, але більшою, ніж у групи ПК (див. табл. 1).

Застосування НЛФ призводило до вірогідного зменшення розміру ЩЗ та її маси в 1,4 рази порівняно з групою ПК, що свід-

Таблиця 1

Динаміка маси тіла (г) щурів впродовж експерименту, $\bar{X}\pm S_{\bar{X}}$, n = 8

Група	Доба експерименту				
	0-а	12-а	19-а	26-а	34-а
ІК	125,0±3,3	160,0±5,3	173,8±5,3	188,1±5,3	210,6±6,0
ПК	128,1±3,3	156,2±3,7	162,5±3,8	168,1±5,5*	175,5±6,4*
НК	128,1±3,5	155,0±4,5	162,5±5,3	167,5±5,5*	174,4±6,6*
НЛФ	113,1±3,4	137,5±3,3	148,9±3,5	160,6±5,0*	174,4±4,9*/**
Йодомарин	121,9±5,3	148,1±3,5	154,4±4,4	163,1±3,5*	172,5±4,6*/**

Примітка:

* статистично значущі відмінності відносно показників групи інтактного контролю, $p < 0,05$;

** статистично значущі відмінності відносно показників групи позитивного контролю, $p < 0,05$.

Таблиця 2

Концентрація тиреоїдних гормонів (T_3, T_4) у сироватці крові щурів дослідних груп, $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$, n = 8

Показник	ІК	ПК		30 % етанол	НЛФ	Йодомарин
		13 доба	34 доба			
Маса ЩЗ, мг	15,6 ± 0,7	–	48,6 ± 3,0*	43,6 ± 3,0*	35,5 ± 1,6*/**	38,7 ± 1,9*/**
T_3, нмоль/л	2,3 ± 0,2	1,6 ± 0,1*	1,5 ± 0,1*	1,6 ± 0,2*	2,1 ± 0,2**	1,8 ± 0,1*
T_4, нмоль/л	61,5 ± 3,8	31,6 ± 2,1*	26,6 ± 1,0*	26,7 ± 2,1*	47,2 ± 2,4*/**	35,4 ± 2,0*/**

Примітка:
* статистично значущі відмінності відносно показників групи інтактного контролю, p<0,05;
** статистично значущі відмінності відносно показників групи позитивного контролю, p<0,05.

чило про наявність антизобогенної дії у досліджуваної настоянки. Застосування препарату порівняння також запобігало розвитку зобогенного ефекту метімазолу, але дещо в меншому ступені, ніж НЛФ. Так, йодомарин зменшував масу ЩЗ в 1,3 рази порівняно з групою ПК (див. табл. 2). Введення щурам екстрагента — 30 % етанолу — не призводило до значних змін у прирості маси тіла щурів та не запобігало розвитку зобогенного ефекта метімазолу (див. табл. 1, 2).

Розвиток гіпотиреоїдного стану підтверджувався також і змінами ректальної температури на 10-у добу у щурів, які вживали тиреостатик, що проявлялося її стійким зниженням у всі фази температурного ритму в середньому на 1,5 °С порівняно з групою ІК. У групи ПК знижена ректальна температура реєструвалася і наприкінці терміну експерименту (рис. 1).

Введення НЛФ протягом 21-ого дня призводило до статистично значущого підвищення ректальної температури у всі фази добового ритму до рівня ІК. Препарат порівняння йодомарин також призводив до відновлення температурних показників, але дещо поступався досліджуваній настоянці. Застосування 30 % етанолу не чинило впливу на ректальну температуру та озна-

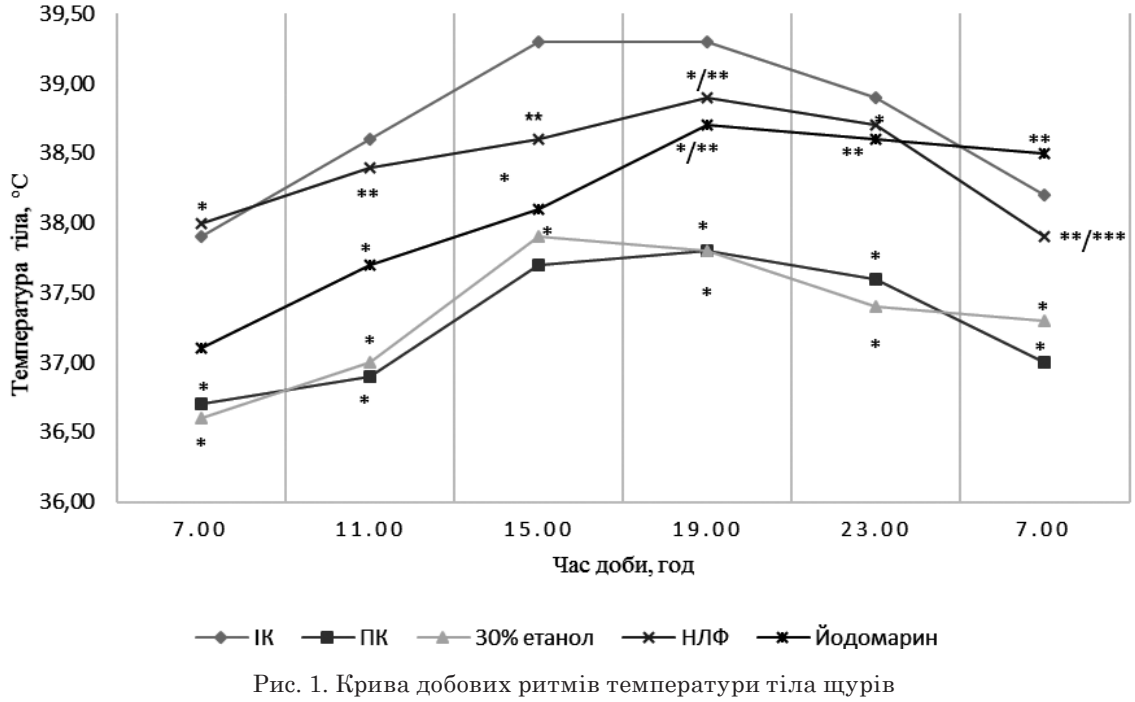

Рис. 1. Крива добових ритмів температури тіла щурів

* статистично значущі відмінності відносно показників групи інтактного контролю; p < 0,05;
** статистично значущі відмінності відносно показників групи позитивного контролю, p ≤ 0,05.

ки стійкого зниження показників температури у всі фази добового ритму й залишалися на рівні показників групи ПК (див. рис. 1).

Вживання метімазолу призводило до зниження синтетичної функції ЩЗ, що проявлялося у зменшенні рівня тиреоїдних гормонів. При визначенні вмісту йодовмісних тиреоїдних гормонів у сироватці крові було виявлено, що на 13-й день введення тиреостатичного агенту концентрації і тироксину, і трийодтироніну були статистично вірогідно меншими ніж у інтактних тварин в 1,9 та 1,5 рази, відповідно (див. табл. 2). Наприкінці досліду рівень тиреоїдних гормонів був ще меншим, що підтверджувало коректність експерименту щодо відтворення моделі гіпотиреозу, індукованого метімазолом. Курсове введення НЛФ сприяло нормалізації функціонального стану ЩЗ та підвищенню її синтетичної функції, що проявлялося у вірогідному підвищенні рівня T_4 та T_3 в 1,5 та 1,3 рази, відповідно, порівняно з групою ПК. Варто відмітити, що за впливом на вміст тиреоїдних гормонів досліджувана настоянка перевищувала ефект препарату порівняння йодомарину, застосування якого призводило до вірогідного збільшення вмісту T_4 та T_3 відносно групи ПК в 1,3 та 1,2 рази, відповідно. Введення екстрагенту не супроводжувалося підвищенням функціональної активності ЩЗ — концентрація йодовмісних гормонів залишалась на рівні групи ПК (див. табл. 2).

Таким чином, введення тиреостатику метімазолу призводить до розвитку гіпотиреоїдного стану у експериментальних тварин, що підтверджується зниженням вмісту тироксину та трийодтироніну у сироватці крові та зниженням ректальної температури у всі проміжки часу [2, 6, 10]. З даних літератури відомо, що одним з проявів гіпотиреозу є збільшення маси тіла. Проте, в нашому експерименті була виявлена дещо інша динаміка. На початку експерименту дійсно спостерігалося збільшення маси тіла, але, починаючи, з 19-ої доби, приріст маси у дослідних тварин був не таким інтенсивним й наприкінці терміну дослідження маса тіла у нелікованих тварин була менша ніж у групи ІК. Отримана динаміка може бути проявом недостатності соматотропного гормону, що розвивається поряд з дефіцитом тиреоїдних гормонів у молодих тварин і секреція якого знаходиться у зв'язку з гормонами ЩЗ [13]. Застосування НЛФ чинило позитивний вплив на розвиток гіпотиреозу у дослідних тварин, що проявлялося у підвищенні вмісту йодовмісних гормонів ЩЗ та нівелюванні клінічних проявів гіпотиреозу.

ВИСНОВКИ

1. Експериментальний гіпотиреоз, індукований введенням 0,05 % розчину метімазолу, характеризується зниженням функціональної активності ЩЗ, що проявляється у зниженні ректальної температури та зменшенні вмісту тироксина і трийодтиронина у сироватці крові дослідних тварин.
2. Застосування НЛФ чинило коригуючий вплив на гіпотиреоїдний стан ЩЗ, про що свідчило підвищення ректальної температури, зниження зобогенної дії метімазолу та вірогідне підвищення рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові експериментальних тварин.
3. Настоянка листя фейхоа може бути віднесена до регуляторів гіпофункції ЩЗ та є перспективною для подальшого вивчення її ефективності на інших моделях експериментального гіпотиреозу в якості тиреостимулюючого засобу.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kravchenko VI, Postol SV. *Mezhdunar Endocrinol Zhurn* 2011:3(35): 26-31.
2. Bajaj JK, Salwan P, Salwan S. *J Clin Diagnost Res* 2016:10(1): FE01-FE03. doi: 10.7860/JCDR/2016/15195.7092.
3. Javed Z, Sathyapalan Th. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016:7(1): 12-23. doi: 10.1177/2042018815616543.
4. Mangge H, Becker K, Fuchs D, Gostner JM. *World J Cardiol* 2014:6(6): 462-477.

5. Volkov VP. *Universum* 2014:9(10), *available at: http://7universum.com/en/med/archive/item/1589.*

6. Vladymyrova IN. **Standartizatsiya pidhodiv do tsile**spryamovanogo poshuku likars'kih zasobiv roslynnogo pohodgennya **dlya likuvannya zahvoruvan schytopod**ibnoi zalozy: avtopef. diss. doct. pharm nauk, *Kharkiv*, 2014: 44 p.

7. Vladymyrova IN, Georgiyants VA. *Farmacevtichyi Chasopys* 2010:4: 90-93.

8. Lobanov KA, Korsun VF, Korsun EV. 2017, *available at: http://fito-center.ru/novosti-fitoterapii/9035-fitoterapiya-gipotireozav-pozhilom-vozraste.html.*

9. Kiselyova IA, Tyoplaya EV, Kaminskiy AV. *Vrachebnoe Delo* 2012:7/8: 1-4.

10. Kononenko A.G, Kravchenko VM. *Visn Probl Biologiyi i Meditsini* 2016:2(130): 151-154.

11. Pat. *109608 UA*. A modeling technique of experimental hypothyroidism in laboratory animals.

12. Glants S. Mediko-biologicheskay statistica, *Moskva*, 1999: 459 p.

13. Ahmetov AS, Doskina EV. Akromegalia i gigantism, *Moskva*, 2010: 21.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НАСТОЯНКИ ЛИСТЯ ФЕЙХОА НА ТИРЕОЇДНУ ФУНКЦІЮ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

Кононенко А. Г., Кравченко В. М.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
alevtina19820103@gmail.com

Проведено експериментальні дослідження впливу настоянки листя фейхоа на тиреоїдну функцію щурів в умовах експериментального метімазол-індукованого гіпотиреозу. Встановлено, що настоянка листя фейхоа спряє нормалізації рівня тиреоїдних гормонів в сироватці крові, підвищенню ректальної температури до вихідного рівня та зменшенню маси щитовидної залози. Досліджувана настоянка може бути віднесена до регуляторів гіпофункції щитоподібної залози та є перспективною для подальшого вивчення її ефективності в якості тиреостимулювального засобу.

Ключові слова: листя фейхоа, 30 % настоянка, гіпофункція щитоподібної залози, метімазол, тиреоїдні гормони.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НАСТОЙКИ ЛИСТЬЕВ ФЕЙХОА НА ТИРЕОИДНУЮ ФУНКЦИЮ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Кононенко А. Г., Кравченко В. Н.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина
alevtina19820103@gmail.com

Проведены экспериментальные исследования влияния настойки листьев фейхоа на тиреоидную функцию крыс в условиях экспериментального метимазол-индуцированного гипотиреоза. Установлено, что настойка листьев фейхоа способствует нормализации уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови, повышению ректальной температуры до исходного уровня и уменьшению массы щитовидной железы. Исследуемая настойка может быть отнесена к регуляторам гипофункции щитовидной железы и является перспективной для дальнейшего изучения ее эффективности в качестве тиреостимулирующего средства.

Ключевые слова: листья фейхоа, 30 % настойка, гипофункция щитовидной железы, метимазол, тиреоидные гормоны.

STUDY OF THE IFLUENCE OF TINCTURE FROM FEIJOA LEAVES ON THYROID FUNCTION RATS WITH EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

A. G. Kononenko, V. M. Kravchenko

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine
alevtina19820103@gmail.com

Experimental studies of the TFL effect on thyroid function rats with experimental methimazole-induced hypothyroidism carried out. It found that TFL normalizes serum thyroid hormone levels, increases rectal temperature and reduces the thyroid mass. The investigated tincture can be attributed to the regulators of the thyroid hypofunction and is promising for further study of its effectiveness as a thyroid-stimulating agent.

Key words: feijoa leaves, 30 % tincture, hypothyroidism, methimazole, thyroid hormones.