

активности в сыворотке крови маркера нейрональной деструкции – нейронспецифической энолазы. Установлено, что все исследуемые органопротекторы обладают нейрцитопротекторной активностью в условиях модельной контузии глаза, вызванной действием потока углекислого газа под давлением, что проявлялось в достоверной деэскалации активности исследуемого маркера. Наибольшее защитное действие продемонстрировали мелатонин и адемом. Их терапевтическое использование в предлагаемых дозах способствует сохранению целостности нейронов сетчатки при данной патологии. Полученные результаты могут являться основанием для внедрения данных лекарственных средств в практическую офтальмологическую практику с целью лечения травматических поражений зрительного анализатора различного генеза.

**Ключевые слова:** мелатонин, адемом, нейроретинопротекция, контузия глаза.

Статья надійшла 14.10.2016 р.

activity in serum marker of neuronal destruction – neuron-specific enolase. It was established that all studied organoprotectors had native neucytoprotective activity in terms of the model of eye contusion caused by the action of carbon dioxide under pressure that is developed in the reliably de-escalation of activity investigated marker. The greatest protective effect was found in Melatonin and Ademol. Their therapeutic use in the proposed doses helps to preserve the integrity of retinal neurons in this condition. The data is the basis for the implementation of these drugs in ophthalmic practice for the practical treatment of traumatic lesions of the visual analyzer different genesis.

**Key words:** melatonin, Ademol, neuroretinoprotection, eye contusion.

Рецензент Непорада К.С.

УДК 615.015.42:615.322:615.357:616.441

А. Г. Кононенко, В. М. Кравченко  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

### ЭФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ НАСТОЙКИ ЛИСТЕЦЯ РЯСКИ МАЛОЇ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПОТИРЕОЗІ

Проведені експериментальні дослідження ефективності застосування 30% настойки листеця ряски малої на показники ліпідного обміну в умовах гіпотиреоїдного стану у щурів. Експериментальний гіпотиреоз у щурів викликали введенням 1% розчину перхлорату натрію замість питної води протягом 20 днів. Через 20 днів експериментальним тваринам з гіпотиреозом вводили настойку листеця ряски малої в дозі 1 мл/100 г маси тіла тварини, препарат порівняння Йодомарин в дозі 12 мкг йоду/кг та розчин 30% етанолу як групи негативного контролю. В результаті проведених досліджень встановлений виразний коригуючий вплив 30% настойки листеця ряски малої на синтетичну функцію щитоподібної залози та ліпідний спектр сироватки крові в умовах гіпотиреозу, що проявлялося в нормалізації рівня тиреоїдних гормонів, зменшенні вмісту загальних ліпідів, загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів. Виявлено, що введення розчину 30% етанолу не призводило до позитивних змін в ліпідному спектрі. Таким чином, 30% настойка листеця ряски малої може бути рекомендована в якості регулятора гіпофункції щитоподібної залози та ліпідного профілю і є перспективною для подальшого поглибленого вивчення її ефективності.

**Ключові слова:** 30% настойка листеця ряски малої, експериментальний гіпотиреоз, перхлорат натрію, тиреоїдні гормони, ліпідний обмін

Робота є фрагментом НДР «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин і лікарських засобів», № держ. реєстрації 0114U000956.

Метаболічні процеси контролюються нейроендокринною системою, завдяки цьому в організмі підтримується гомеостаз і забезпечується швидка реакція на зміни із сторони зовнішнього середовища, що сприяє ефективній адаптації організму. Порушення функціональної активності будь-якої залози внутрішньої секреції призводить до зміни метаболічних процесів і, як наслідок, дисбалансу в системі гомеостазу [12, 15, 16]. Особливу роль в забезпеченні адаптації грають гормони, синтезовані щитоподібною залозою, – тироксин і трийодтиронін, які впливають на широкий спектр метаболічних і фізіологічних процесів. Дисфункція щитоподібної залози – одна з ендокринних патологій, що в більшості випадків асоціюється з порушеннями обміну ліпідів. Тиреоїдні гормони грають ключову роль в метаболізмі холестерину, атерогенних і антиатерогенних фракцій ліпопротеїдів шляхом активації основних ферментів їх метаболізму: лецитин-холестерол-ацилтрансферази та печінкової ліпази [2, 3, 6, 12, 13].

Корекція показників ліпідного обміну при дисфункції щитоподібної залози може бути пов'язана з надходженням тиреоїдних гормонів або біологічно активних речовин у кровоток із засобів, що використовуються для лікування порушень метаболічних процесів [3, 6, 10]. Найбільш перспективним джерелом біологічно активних речовин є лікарські рослини. Доцільність вивчення в цьому напрямку лікарських рослин визначається широким спектром їх фармакологічної дії та відносною безпечністю при тривалому застосуванні [9, 14]. Однією із перспективних лікарських рослин, що містить комплекс біологічно активних речовин є ряска мала (*Lemna minor* S.F. gray). Проведені фітохімічні дослідження показали, що листець ряски малої містить фітостерини, насичені вуглеводні, альдегіди та кетони, жирні кислоти, амінокислоти та ін. біологічно активні речовини, а також сполуки йоду, макро- та мікроелементи [1, 5].

**Метою** роботи було вивчення впливу 30% настойки листеця ряски малої на показники метаболізму ліпідів у щурів при експериментальному гіпотиреозі.

**Матеріал та методи дослідження.** Об'єктом дослідження була 30% спиртова настойка листеця ряски малої (*Lemna minor*), отримана на кафедрі якості, стандартизації та сертифікації ліків НФаУ та стандартизована відповідно до вимог Державної фармакопеї України та Європейської фармакопеї. Досліди були проведені на нелінійних білих щурах масою 120-150 г з дотриманням вимог комісії з біоетики НФаУ та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986). Щури утримувалися у стандартних умовах віварію при природному освітленні та раціоні, рекомендованому для даного виду тварин.

Експериментальний гіпотиреоз відтворювали щоденним введенням перхлорату натрію у вигляді 1% розчину замість питної води протягом 20 днів [17]. Експериментальні тварини були поділені на 5 груп по 10 щурів у кожній: 1-а – інтактний контроль, 2-а – щури, що отримували перхлорат натрію (позитивний контроль), 3-а – щури, що на фоні гіпотиреозу отримували екстрагент 30% етанол в дозі 1 мл/100 г маси тіла (негативний контроль), 4-а – щури, що на фоні гіпотиреозу отримували 30% спиртову настойку листеця ряски малої в дозі 1 мл/100 г маси тіла, 5-а – щури, що на фоні гіпотиреозу отримували препарат порівняння Йодомарин. Препарат порівняння вводили в дозі 12 мкг йоду/кг маси тіла, яку розраховували за методом Ю.Р. Риболовлева [7], виходячи з середньої добової дози йоду для людини 200 мкг/добу. Досліджувані засоби тварини 3-ої – 5-ої експериментальних груп отримували внутрішньошлунково з 21-ої по 41-у добу експерименту. Після закінчення терміну дослідження тварин виводили з експерименту шляхом миттєвої декапітації під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) та збирали кров. В сироватці крові визначали концентрацію йодовмісних тиреоїдних гормонів – трийодтироніну (Т3) і тетраіодтироніну (Т4) методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «Хема» (Росія). Ліпідний профіль у щурів оцінювали за вмістом загальних ліпідів (ЗЛ), тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у сироватці крові ензиматичним колориметричним методом з використанням тест-наборів Biosystems (Іспанія).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою стандартного пакета статистичних програм «Statistica 6,0». Отримані експериментальні дані представлені як середнє

арифметичне ( $\bar{X}$ ), його похибка ( $\pm S \bar{X}$ ). Для отримання статистичних висновків застосовували непараметричний метод Манна-Уїтні. Відмінності між групами вважали вірогідними при прийнятому рівні статистичної значущості  $P < 0,05$  [2, 4, 8].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати імуноферментного аналізу сироватки крові щурів показали, що вживання перхлорату натрію призводило до зниження синтетичної функції щитоподібної залози, що проявлялося у зменшенні рівня тиреоїдних гормонів в порівнянні з даними інтактною групою тварин (рис. 1, 2). Рівень Т4 знизився на 56,6% ( $p \leq 0,05$ ), Т3 – на 47,5% ( $p \leq 0,05$ ). Курсове введення 30% настойки листеця ряски малої сприяло підвищенню синтетичної функції щитоподібної залози, що проявлялося у підвищенні рівня Т4 та Т3 в 2,2 та 1,7 рази, відповідно, порівняно з групою позитивного контролю. Варто відмітити, що за впливом на вміст тиреоїдних гормонів досліджувана настойка перевищувала ефект препарату порівняння Йодомарину, застосування якого призводило до вірогідного збільшення вмісту Т4 та Т3 порівняно з групою позитивного контролю в 1,7 та 1,5 разів, відповідно. Введення екстрагенту не супроводжувалося підвищенням функціональної активності щитоподібної залози – концентрація йодовмісних гормонів залишалась на рівні групи позитивного контролю (рис. 1, 2).

Відомо, що гіпотиреоз часто супроводжується підвищеною концентрацією холестерину в плазмі крові. Гіперхолестеринемія, пов'язана з гіпотиреозом, у людини і тварин в значному ступеню, як правило, відбувається за рахунок підвищення вмісту ХС у складі ЛПНЩ і ЛПДНЩ, хоча існують дані і про збільшення концентрації ЛПВЩ [3, 6, 10, 13]. У нашому експерименті гіпотиреоїдний стан, викликаний введенням перхлорату натрію, також супроводжувався змінами ліпідного спектру сироватки крові (табл. 1). Вміст ЗЛ підвищувався на 57,1%, ЗХ – на 26,9%, ЛПНЩ – на 42,1%, ТГ – на 65,2% ( $p \leq 0,05$ ). При цьому, варто зазначити, що вміст ЛПВЩ залишався на рівні групи щурів інтактного контролю. Механізмами розвитку дисліпідемії при гіпотиреозі прийнято вважати низку біохімічних змін: порушення структури ЗХС, зниження активності ХС-ефірного транспортного білка та печінкової ліпази, що забезпечують приблизно 30

% зворотного транспорту ХС; порушення структури ХС ЛПВЩ й апоА1 (збільшення рівня фосфоліпідів і апоЕ), що призводить також до порушення зворотного транспорту ХС; зниження кількості та чутливості рецепторів ХС ЛПНЩ у печінці, що спричиняють зниження печінкової екскреції ХС і в подальшому – підвищення рівнів ХС ЛПНЩ та ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності, а також порушення функції ниркових клубочків (зниження швидкості клубочкової фільтрації) та уповільнення швидкості кліренсу ХС ЛПНЩ [3, 6, 12, 15].

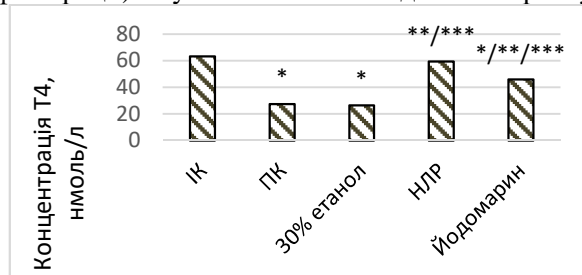


Рис. 1. Вміст тироксину у сироватці крові щурів різних експериментальних груп. Примітки: \* – відмінності статистично значущі відносно групи контролю,  $p < 0,05$ ; \*\* – відмінності статистично значущі відносно групи позитивного контролю,  $p \leq 0,05$ ; \*\*\* – відмінності статистично значущі відносно групи 30% етанолу,  $p \leq 0,05$ .

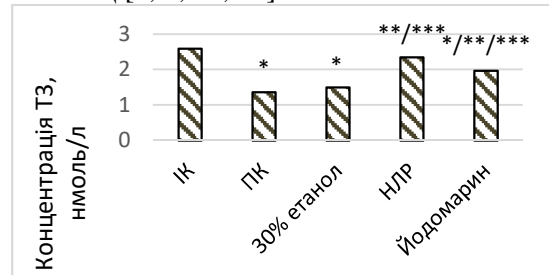


Рис. 2. Вміст трийодтироніну у сироватці крові щурів різних експериментальних груп. Примітки: \* – відмінності статистично значущі відносно групи контролю,  $p < 0,05$ ; \*\* – відмінності статистично значущі відносно групи позитивного контролю,  $p \leq 0,05$ ; \*\*\* – відмінності статистично значущі відносно групи 30% етанолу,  $p \leq 0,05$ .

Таблиця 1

**Показники ліпідного обміну у сироватці крові щурів при застосуванні 30% настойки листяця ряски малої при експериментальному гіпотиреозі (n=10)**

Показник	ІК	ПК	30% етанол	НЛР	Йодомарин
ЗЛ, г/л	4,68±0,21	7,35±0,52*	7,55±0,43*	5,26±0,50**/***	5,60±0,44**/***
ЗХС, ммоль/л	2,71±0,16	3,44±0,25*	3,52±0,26*	2,87±0,11**/***	2,93±0,12***
ТГ, ммоль/л	0,69±0,04	1,14±0,11*	1,09±0,11*	0,74±0,05**/***	0,88±0,09
ЛПНЩ, ммоль/л	1,07±0,05	1,52±0,09*	1,49±0,12*	1,14±0,08**/***	1,17±0,08**
ЛПВЩ, ммоль/л	0,92±0,05	0,95±0,06	1,03±0,06	0,92±0,04	0,89±0,05

Примітки: \* – відмінності статистично значущі відносно групи ІК,  $p < 0,05$ ; \*\* – відмінності статистично значущі відносно групи ПК,  $p \leq 0,05$ ; \*\*\* – відмінності статистично значущі відносно групи 30% етанолу,  $p \leq 0,05$

Після 21-денного застосування 30% настойки листяця ряски у щурів з експериментальним гіпотиреозом спостерігались позитивні зміни в ліпідному спектрі. Вміст ЗЛ у сироватці крові дослідних тварин знижувався в 1,4 рази, ЗХС – в 1,2 рази, ЛПНЩ – в 1,3 рази та ТГ – в 1,5 рази ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з тваринами групи позитивного контролю. Досліджувана настойка за впливом на ліпідний обмін не поступалася препарату порівняння Йодомарину, і навіть була більш ефективною за деякими показниками. Йодомарин зменшував вміст ЗЛ та ТГ в 1,3 рази порівняно з тваринами групи позитивного контролю (табл. 1). Варто відмітити, що вплив препарату порівняння на рівень ТГ був невірогідним ( $p > 0,05$ ). Введення дослідним тваринам групи негативного контролю екстрагенту – 30% етанолу – не чинило коригуючого впливу на стан ліпідного спектру. Показники ліпідного обміну у сироватці крові щурів залишалися на рівні групи тварин позитивного контролю. Отримані дані свідчать, що 30% настойка ряски малої чинить коригуючу дію на ліпідний профіль за рахунок вмісту комплексу біологічно активних речовин, а не за рахунок екстрагенту.

### Висновок

Експериментальний гіпотиреоз, індукований введенням 1% розчину перхлорату натрію, характеризується зниженням синтетичної функції щитоподібної залози та, як наслідок, змінами ліпідного спектру, що проявляється у зменшенні концентрації тироксину і трийодтироніну та підвищенні вмісту ЗЛ, ЗХС, ЛПВЩ і ТГ у сироватці крові дослідних тварин. Застосування 30% настойки листяця ряски малої в дозі 1 мл/100 г маси тіла сприяло підвищенню рівня тиреоїдних гормонів та зменшенню вмісту показників ліпідного обміну у сироватці крові тварин з експериментальним гіпотиреозом. Таким чином, 30% настойка листяця ряски малої може бути віднесена до регуляторів гіпофункції щитовидної залози і ліпідного профілю та є перспективною для подальшого вивчення її ефективності та механізмів дії на інших моделях експериментального гіпотиреозу.

### Список літератури

1. Vladimirova I. N. Biologicheski aktivnyie soedineniya Lemna minor S.F. gray / I. N. Vladimirova, V. A. Georgiyants // Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal. – 2013. – Т. 47, No.11. – S. 29-31.

2. Kravchenko V. I. Dinamika zahvoryuvanosti na patologiyu schitopodibnoyi zalozi v Ukrayini / V. I. Kravchenko, S. V. Postol // Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal. – 2011. – No.3 (35). – S. 26-31.
3. Kadzharyan V. G. Otsenka sostoyaniya lipidnogo obmena pri disfunktsii schitovidnoy zhelezyi / V.G. Kadzharyan, A.I. Melnik, P.P. Bidzilya [i dr.] // Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal. – 2014. – No.1 (82). – S. 20-22.
4. Lapach S.N. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel / S. N. Lapach, A. V. Chubenko, P. N. Babich // – 2001. – 320 s.
5. Nikiforov L. A. Izucheniye aminokislотноgo sostava ryaski maloy (Lemna minor L.) / L.A. Nikiforov, M.V. Belousov, N.S. Fursa // Byulleten sibirskoy meditsiny. – 2011. – No.5. – S. 74-77.
6. Polyakov L. M. Pokazateli lipidnogo obmena i belkovyyi sostav lipoproteinov plazmy krovi gipotireoidnykh kryis pri eksperimentalnoy giperholesterinemii / L.M. Polyakov, E.L. Lushnikova, L.M. Nepomnyaschih [i dr.] // Fundamental research. – 2010. – No. 10. – S. 342-345.
7. Ryibolovlev Yu. R. Dozirovaniye veschestv dlya mlekopitayuschih po konstantam biologicheskoy aktivnosti / Yu.R. Ryibolovlev, R.S. Ryibolovlev // Doklady AN SSSR. – 1979. – No. 6. – S. 1513-1516.
8. Rebroya O. Yu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA / O. Yu. Rebroya // - M.: Media Sfera, -2006. – 312 s.
9. Fadeev V. V. Problemyi zamestitelnoy terapii gipotireoza: sovremennost i perspektivy / V. V. Fadeev // Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya. – 2012. – T. 8, No.3. – S. 12-17.
10. Fediv O. I. Stan lipidnogo obminu pri hronichnomu pankreatiti u hvorih na gipotireoz / O. I. Fediv, V. V. Ratsa // Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal. – 2013. – No.6 (54).
11. Halafyan A. A. STATISTICA 6. Statisticheskiy analiz dannykh. 3-e izd. Uchebnik / A.A. Halafyan // – M.: OOO «Binom-Press», -2007. – 512 s.
12. Sharipova E. M. Issledovaniye vliyaniya mildronata i ego proizvodnykh na uroven tireoidnykh gormonov i nekotoryye pokazateli lipidnogo i uglevodnogo obmena u giper- i gipotireoidnykh kryis / E.M. Sharipova, E.V. Salna, M.Ya. Dzintare [i dr.] // Biomeditsinskaya himiya. – 2007. – T. 53, Vyip. 6. – S. 672-682.
13. Jin T. Update on Lipid Metabolism and Thyroid Disorders / T. Jin, X. Teng // J. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2014. – Vol. 2(3). – 1043 p.
14. Javed Z. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits / Z. Javed, Th. Sathyapalan // Ther Adv Endocrinol Metab. – 2016. – № 7(1). – P.12-23.
15. Mostaghni K. Pathological and biochemical studies of experimental hypothyroidism in sheep / K. Mostaghni, K. Badiei, A.Khodakaram-Tafti [et al.] // Veterinarski Arhiv. – 2008. – № 78 (3). – P. 209-216.
16. Pramfalk C. Role of the thyroid receptor  $\beta$  in lipid metabolism / C. Pramfalk, M. Pedrelli, P. Parini // Biochimica et Biophysica Acta. – 2011. - Vol. 1812. – P. 929-937.
17. Yu K. The pharmacokinetics of perchlorate and its effect on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in the male rat / K. Yu, L. Narayanan, D. Mattie [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2002. – Vol. 182, № 2. – P. 148-159.

## Реферати

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НАСТОЙКИ ЛИСТЕЦА РЯСКИ МАЛОЙ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

Кононенко А.Г., Кравченко В.Н.

Проведены экспериментальные исследования эффективности применения 30% настойки листеца ряски малой на показатели липидного обмена в условиях гипотиреоидного состояния у крыс. Экспериментальный гипотиреоз у крыс вызывали введением 1% раствора перхлората натрия вместо питьевой воды в течение 20 дней. Через 20 дней экспериментальным животным с гипотиреозом вводили настойку листеца ряски малой в дозе 1 мл/100 г массы тела животного, препарат сравнения Йодомарин в дозе 12 мкг йода/кг и 30% раствор этанола как группы отрицательного контроля. В результате проведенных исследований установлен выраженное корректирующее действие 30% настойки листеца ряски малой на синтетическую функцию щитовидной железы и липидный спектр сыворотки крови в условиях гипотиреоза, что проявлялось в нормализации уровня тиреоидных гормонов, уменьшении содержания общих липидов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Выявлено, что введение 30% раствора этанола не приводило к положительным изменениям в липидном спектре. Таким образом, 30% настойка листеца ряски малой может быть рекомендована в качестве регулятора гипофункции щитовидной железы и липидного профиля и является перспективной для дальнейшего углубленного изучения ее эффективности.

**Ключевые слова:** 30% настойка листеца ряски малой, экспериментальный гипотиреоз, перхлорат натрия, тиреоидные гормоны, липидный обмен.

Статья надійшла 28.09.2016 р.

### ADMINISTRATION EFFICACY OF TINCTURE FROM LEMNA MINOR FROND FOR LIPID PROFILE CORRECTION IN EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

Kononenko A.G., Kravchenko V.M.

The experimental study of influence of 30% tincture from Lemna minor frond on lipid metabolism in rats with hypothyroid state carried out. Experimental hypothyroidism in rats induced the introduction of a 1% solution of sodium perchlorate instead of drinking water for 20 days. After 20 days the experimental animals with hypothyroidism administered 30% tincture from Lemna minor frond at a dose of 1 ml/100 g body weight, reference drug Iodomarin at a dose of 12  $\mu$ g iodine/kg and 30% ethanol solution as a negative control group. Results of study showed significant corrective action of 30% tincture from Lemna minor frond on synthetic thyroid function and lipid profile of blood serum in hypothyroid state, which manifested in the normalization of thyroid hormones level, decreasing of total lipids, total cholesterol, LDL and triglycerides. Found that the introduction of a 30% ethanol solution did not lead to positive changes in the lipid spectrum. Thus, 30% tincture from Lemna minor frond can be recommended as a regulator of thyroid gland hypofunction and lipid profile and are promising for further study of its effectiveness.

**Key words:** 30% tincture from Lemna minor frond, experimental hypothyroidism, sodium perchlorate, thyroid hormones, lipid metabolism.

Рецензент Бобирьов В.М.