

**ВПЛИВ НАСТОЙКИ ПЛОДІВ ФЕЙХОА НА ФУНКЦІЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ
З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ**

Національний фармацевтичний університет (м. Харків)

alevtina19820103@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота виконана у рамках науково-дослідної програми Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин і лікарських засобів», № державної реєстрації 0114U000956.

Вступ. Підвищений інтерес до проблеми тиреоїдної патології за останні роки викликаний її поширенням серед населення, а також високою частотою тимчасової і постійної непрацездатності, що визначає соціальну значимість захворювань [1,2,3]. 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 неповноцінні продукти харчування і стресові фактори [2,3,4].

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 частота його 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 – препаратів йоду [3,5,6,7]. 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 частку 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 байкальська, медуна 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 міс-

тять 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 імпортованих виробників і відсутністю препаратів рослинного походження [7]. У зв'язку з цим виправданий значний інтерес науковців до пошуку нових безпечних і ефективних засобів, здатних попереджати і 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 плоди фейхоа. У результаті проведених фітохімічних досліджень у плодах 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 плодів фейхоа у вигляді 30% спиртової настойки [10].

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

Об'єкт і методи дослідження. Досліди були проведені на 40 білих нелінійних щурах самця 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 утримувалися у стандартних умовах віварію при природному освітленні та раціоні, рекомендованому для даного виду тварин.

Об'єктом дослідження була 30% настойка плодів 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 мерказолілу (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 мерказоліл (позитивний контроль – ПК); 3-а – щури, що на тлі мерказолілу отримували 30% етанол (негативний контроль – НК); 4-а – щури, що на тлі мерказолілу отримували

Таблиця 1.

Динаміка маси тіла щурів (г) впродовж експерименту

Група	Доба експерименту				
	0-а	12-а	19-а	26-а	34-а
ІК	125,00± 3,27	160,00± 5,35	173,80± 5,32	188,13± 5,34	210,63± 6,01
ПК	128,13± 3,27	156,25± 3,75	162,50± 3,78	168,13± 5,51*	175,50± 6,34*
НК	128,13± 3,53	155,00± 4,53	162,50± 5,26	167,5± 5,51*	174,38± 6,64*
НПФ	121,25± 4,30	146,25± 5,15	157,50± 4,43	167,50± 5,90	174,38± 5,38*/**
Йодомарин	121,88± 5,26	148,13± 3,53	154,38± 4,38	163,13± 3,53*	172,5± 4,63*/**

Примітки: * – відмінності статистично значущі відносно групи контролю, p<0,05; ** – відмінності статистично значущі відносно групи позитивного контролю, p<0,05.

30% настойку плодів фейхоа (НПФ) в дозі 1 мл/100 г маси тіла; 5-а – щури, що на тлі мерказолілу 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 7⁰⁰, 11⁰⁰, 15⁰⁰, 19⁰⁰, 23⁰⁰ та 7⁰⁰ 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, виділяли та зважували ЩЗ. В сироватці крові визначали концентрацію йодовмісних тиреоїдних гормонів – трийодтироніну (Т₃) і тироксину (Т₄) методом імуноферментного аналізу з 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 (\bar{X}), його похибка ($\pm S \bar{x}$).

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 досліджень та їх обговорення. Результати дослідження, що 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 відмічалось зростання маси тіла порівняно з вихідною в середньому на 26,6 %, а приріст маси тіла у тварин групи ІК становив 35% від початкової. Наприкінці досліду (34-а доба) маса тіла щурів групи ПК була меншою, ніж у інтактних щурів на 41% (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 виділенні та зважуванні ЩЗ в групі ПК було виявлено збільшення її розмірів та зростання її маси в 3 рази порівняно з групою ІК, що свідчило про наявність зобогенного ефекту у мерказолілу (табл. 2).

У групі тварин, що на тлі введення мерказолілу отримували НПФ, приріст маси тіла наприкінці досліду становив 43,8% 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 (табл. 1).

Застосування НПФ призводило до вірогідного зменшення розміру ЩЗ та її маси в 1,2 рази порівняно з групою ПК, що свідчило про наявність антизобогенної дії у досліджуваній настойки. Застосування препарату порівняння також запобігало розвитку зобогенного ефекту мерказолілу так само, як і НПФ (табл. 2). Введення щурам екстрагенту – 30% етанолу – не призводило до значних змін у прирості маси тіла щурів та не запобігало розвитку зобогенного ефекту мерказолілу (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°C порівняно з групою ІК. У групі ПК знижена ректальна температура реєструвалася і наприкінці терміну експерименту (рис.). Введення НПФ 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 настойці. Застосування 30% етанолу не чинило впливу на ректальну температуру та ознаки стійкого зниження показників температури у всі фази добового ритму залишалися на рівні групи ПК (рис.).

Таблиця 2.

Концентрація тиреоїдних гормонів (Т₃, Т₄) у сироватці крові щурів дослідних груп (n=8)

Показник	ІК	ПК		30% етанол	НПФ	Йодомарин
		13 доба	34 доба			
Маса ЩЗ, мг	15,63 ±0,68	–	48,63 ±2,99*	43,63 ±3,02*	39,25 ±1,56*/**	38,71 ±1,40*/**
Т ₃ , нмоль/л	2,33 ±0,16	1,56± 0,10*	1,50 ±0,13*	1,58 ±0,18*	1,99 ±0,18	1,83 ±0,11*
Т ₄ , нмоль/л	61,54 ±3,82	31,63 ±2,08*	26,56 ±0,99*	26,73 ±2,13*	45,90 ±2,76*/**	35,40 ±1,97*/**

Примітки: * – відмінності статистично значущі відносно групи контролю, p<0,05; ** – відмінності статистично значущі відносно групи позитивного контролю, p<0,05.

Вживання мерказолілу призводило до зниження синтетичної функції ЩЗ, що проявлялося у зменшенні рівня тиреоїдних гормонів. При визначенні вмісту йодовмісних тиреоїдних гормонів у сироватці крові було знайдено, 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 (табл. 2). Наприкінці досліду рівень тиреоїдних гормонів був ще меншим, що підтверджувало коректність експерименту по створенню моделі гіпотиреозу, індукованого мерказолілом. Курсове введення НПФ сприяло нормалізації функціонального стану ЩЗ та підвищенню її синтетичної функції, що проявлялося у вірогідному підвищенні рівня T_4 та T_3 в 1,7 та 1,3 рази, відповідно, порівняно з групою ПК. Варто відмітити, що за впливом на вміст тиреоїдних гормонів досліджувана настойка перевищувала ефект препарату порівняння Йодомарину, застосування якого призводило до вірогідного збільшення вмісту T_4 та T_3 порівняно з групою ПК в 1,5 та 1,2 рази, відповідно. Введення екстрагенту не супроводжувалося підвищенням функціональної активності ЩЗ – концентрація йодовмісних гормонів залишалась на рівні групи ПК (табл. 2).

Висновки

1. Експериментальний гіпотиреоз, індукований введенням 0,05% розчину метімазолу, характеризується зниженням функціональної активності ЩЗ, що проявляється у зниженні ректальної температури та зменшенні вмісту тироксину і трийодтиронину у сироватці крові дослідних тварин.

2. Застосування НПФ чинило коригуючий вплив на гіпотиреоїдний стан ЩЗ, про що свідчило підвищення ректальної температури, зниження зобоген-

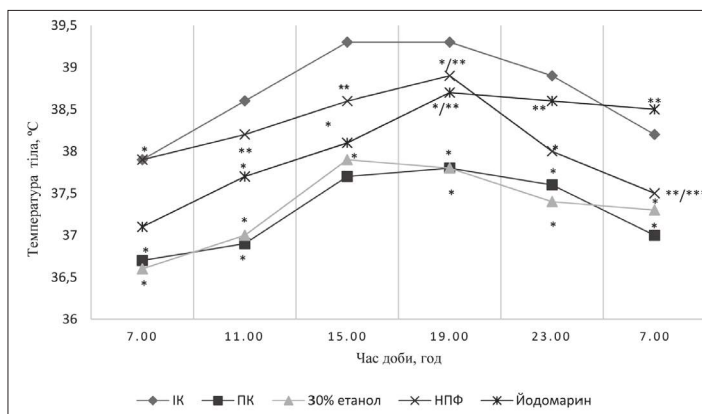


Рис. Крива добових ритмів температури тіла щурів.

Примітки. * – відмінності статистично значущі відносно групи контролю, $p < 0,05$; ** – відмінності статистично значущі відносно групи позитивного контролю, $p \leq 0,05$.

ної дії мерказолілу та вірогідне підвищення рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові експериментальних тварин.

3. Настойка плодів фейхоа може бути віднесена до регуляторів гіпофункції ЩЗ.

Перспективи подальших досліджень. Отримані експериментальні дані дають можливість стверджувати про доцільність подальших досліджень впливу 30% настойки плодів фейхоа на функціональний стан ЩЗ на інших моделях експериментального гіпотиреозу в якості тиреостимулюючого засобу.

Література

- Kravchenko VI, Postol SV. Dinamika zahvoruvannosti na patologiu schytopodibnoi zalozy v Ukraini. Mezhdunarodniy endocrinologicheskij zhurnal. 2011;3(35):26-31. [in Ukrainian].
- Bajaj JK, Salwan P, Salwan S. Various possible toxicants involved in thyroid dysfunction: A Review. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016;10(1):FE01-FE03. DOI: 10.7860/JCDR/2016/15195.7092
- Javed Z, Sathyapalan Th. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. Ther Adv Endocrinol Metab. 2016;7(1):12-23. DOI: 10.1177/2042018815616543
- Mangge H, Becker K, Fuchs D, Gostner JM. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. World Journal of Cardiology. 2014;6(6):462-77.
- Volkov VP. A new approach to the evaluation of the morphofunctional state of the endocrine glands. Universum. 2014;9(10). Available from: <http://7universum.com/en/med/archive/item/1589>
- Vladymyrova IN. Standartizatsiya pidhodiv do tsilespryamovanogo poshuku likars'kih zasobiv roslynnogo pohodgennya dlya likuвання zahvoruvan schytopodibnoi zalozy [avtoreferat]. Kharkiv, 2014. 44 s. [in Ukrainian].
- Vladymyrova IN, Georgiyants VA. Analitichniy oglyad suchasnyh tireotropnyh preparativ. Farmaceutichiy chasopys. 2010;4:90-3. [in Ukrainian].
- Lobanov KA, Korsun VF, Korsun EV. Fitoterapia hipotireoza v pozhilom vozraste [Internet]. 2013. Dostupno: <http://fito-center.ru/novosti-fitoterapii/9035-fitoterapiya-gipotireozav-pozhilom-vozraste.html> (Accessed 13.04.2016). [in Russian].
- Kiselyova IA, Tyoplaya EV, Kaminskiy AV. Primenenie rastitelnogo preparata «Alba» v lechenii bolnykh s patologiyey schitovidnoy zhelezyi. Vrachebnoe delo. 2012;7/8:1-4. [in Russian].
- Kononenko AG, Kravchenko VM. Vivchennya vplivu vodnogo ekstraktu ta spirtovih nastoyok listya feyhoа na sintetichnu funktsiyu schitopodibnoyi zalozy u schuriv. Visnik problem biologiyi i meditsini. 2016;2(130):151-4. [in Ukrainian].
- Pat. 109608 UA. A modeling technique of experimental hypothyroidism in laboratory animals.
- Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. Moskva: Praktika; 1999. 459 s. [in Russian].
- Ahmetov AS, Doskina EV. Akromegalia i gigantism. Moskva: Geotar-Media; 2010. s. 21. [in Russian].

ВПЛИВ НАСТОЙКИ ПЛОДІВ ФЕЙХОА НА ФУНКЦІЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

Кононенко А. Г., Кравченко В. М.

Резюме. Проведені експериментальні дослідження впливу НПФ на тиреоїдну функцію щурів в умовах експериментального мерказоліл-індукованого гіпотиреозу. Встановлено, що НПФ сприяє нормалізації рівня тиреоїдних гормонів в сироватці крові, підвищенню ректальної температури до вихідного рівня та зменшенню маси щитоподібної залози. Досліджувана настойка може бути віднесена до регуляторів гіпофункції ЩЗ та є перспективною для подальшого вивчення її ефективності в якості тиреостимулювального засобу.

Ключові слова: 30% настойка плодів фейхоа, гіпофункція щитоподібної залози, мерказоліл, тиреоїдні гормони.

ВЛИЯНИЕ НАСТОЙКИ ПЛОДОВ ФЕЙХОА НА ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Кононенко А. Г., Кравченко В. Н.

Резюме. Проведены экспериментальные исследования влияния НПФ на тиреоидную функцию крыс в условиях экспериментального мерказолил-индуцированного гипотиреоза. Установлено, что НПФ 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 гипofункции щитовидной железы и является перспективной для дальнейшего изучения ее эффективности в качестве тиреостимулирующего средства.

Ключевые слова: 30% настойка плодов фейхоа, гипofункция щитовидной железы, мерказолил, тиреоидные гормоны.

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

Kononenko A. G., Kravchenko V. M.

Abstract. Treatment and prevention of diseases of the thyroid gland is an important medical and social problem of health care. Despite significant advances in thyroidology, the number of patients with thyroid diseases increases every year. Hypofunction of thyroid gland leads to serious pathological disorders of other organs and systems of the human body.

Pharmacological correction of hypothyroid state aimed mainly at restoring thyroid hormone levels using hormone replacement therapy. Current drugs for the treatment of thyroid disease is not universal, because along with the benefits, have several shortcomings such as lack of clinical efficacy, age limits and long-term use can cause side effects. The medicinal plants are the most promising source of biologically active substances of thyroid-stimulating effects. Additional, they are safer and with proper combinations do not give side effects, allowing their use in children, pregnant women and the elderly. One of such herbs used in unconventional medicine for the treatment and prevention of thyroid disease is Feijoa.

The aim. Study of the influence of 30% tincture of Feijoa fruits on thyroid synthetic function.

Object and methods. The objects of study was 30% tincture of Feijoa fruits. The experiments were conducted on the model of mercazolile-induced hypothyroidism in rats. Thyroid properties of the investigated object were studied at dose of 1.0 ml. After the experiment animals were sacrificed by immediate decapitation, blood was collected and measured levels of thyroid hormone – triiodothyronine (T_3) and thyroxin (T_4) in blood plasma by using enzyme multiplied immunoassay test kits.

Results. The experimental data showed that the use of thyreostatics led to changes in the weight of the body of experimental animals. On the 12th day of the experiment in animals of the CK group and animals of group 3-5, an increase in body weight was observed on average by 26.6% on average, and body weight gain in animals of the IC group was 35% of the baseline. Also, mercazolile led to an increase in size and mass of thyroid gland by 3 times compared with the IC group. The development of the hypothyroid state was also confirmed by changes in rectal temperature by 10 days in rats treated with thyrostatics, which was manifested by its steady decrease in all phases of the temperature rhythm by an average of 1.5°C compared with the IC group. The use of Mercazolil resulted in a decrease in the synthetic thyroid function, which was manifested in reducing the level of thyroid hormones.

In the group of animals, which received the TFF with the introduction of Mercazolile, the body weight gain at the end of the experiment was 43.8% versus 85.6% in the IC group. The use of TFF resulted in a probable reduction in the size of the thyroid and its mass in 1,2 times compared with the group of CP, indicating the presence of an antigoiterogenic effect in the test tincture. The introduction of TFF during 21 day led to a statistically significant increase in rectal temperature in all phases of the daily rhythm to the level of IC. The course of administration of TFF contributed to the normalization of the functional state of thyroid and to the increase of its synthetic function, which was manifested in increase of T_4 and T_3 levels by 1.7 and 1.3 times, respectively, compared with the CP group.

Conclusions. The introduction of TFF had a corrective effect on the hypothyroid state of the thyroid gland, as evidenced by an increase in rectal temperature, a decrease in goiterogenic action of mercazolile and a possible increase in the level of thyroid hormones in serum of experimental animals.

Key words: 30% tincture of Feijoa fruits, hypothyroidism, merkazolile, thyroid hormones.

Рецензент – проф. Бобирьова Л. Є.

Стаття надійшла 12.05.2018 року