

УДК 615.015.42:615.322:615.357:616.441

DOI: 10.24959/ubphj.17.106

А. Г. Кононенко, В. М. Кравченко

Національний фармацевтичний університет

Вивчення впливу водного екстракту листеця ряски малої на елементний статус при експериментальному гіпотиреозі у щурів

Актуальність. З даних літератури відомо, що одним із наслідків гіпотиреозу є зміни в елементному статусі крові. Проте відсутні експериментальні дані стосовно корекції порушень елементного балансу при гіпофункції щитоподібної залози (ЩЗ), особливо із застосуванням засобів рослинного походження.

Мета роботи полягала у вивченні впливу ВЕЛР на елементний статус у щурів при експериментальному гіпотиреозі.

Матеріали та методи. Дослідження впливу ВЕЛР проводили на моделі експериментального мерказоліл-індукованого гіпотиреозу. В сироватці крові досліджували вміст тиреоїдних гормонів, макро- та мікроелементів.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що застосування ВЕЛР приводило до відновлення елементного балансу у щурів в умовах експериментального гіпотиреозу, що проявлялося у підвищенні вмісту натрію, хлору, фосфору, магнію, цинку, заліза та зниженні вмісту міді та кальцію у сироватці крові.

Висновки. Отримані дані досліджень дозволяють рекомендувати ВЕЛР в якості регулятора елементного статусу організму при гіпофункції ЩЗ.

Ключові слова: водний екстракт листеця ряски малої; експериментальний гіпотиреоз; мерказоліл; тиреоїдні гормони; елементний статус

A. G. Kononenko, V. N. Kravchenko

Study the influence of aqueous extract of Lemna minor frond on elemental status in rats with experimental hypothyroidism

Topicality. From the literature, it is known that one of the consequences of hypothyroidism is an elemental change in the status of the blood. However, there are no experimental data on the correction of elemental balance disorders in thyroid hypofunction, especially with the use of phytotherapy.

Aim. To study the influence of aqueous extract of Lemna minor frond on elemental status in rats with experimental hypothyroidism.

Materials and methods. The study of influence of aqueous extract of Lemna minor frond was carried out on experimental models of merkazolil-induced hypothyroidism. Serum thyroid hormone content, macro- and microelements were examined.

Results and discussion. It is established that use of Lemna minor frond aqueous extract leads to elemental balance recovery in rats on the basis of experimental hypothyroidism, the increasing of sodium, chlorine, phosphorus, magnesium, zinc, iron content was manifested and the reducing of calcium and copper were mentioned.

Conclusions. The findings of research allow to recommend the aqueous extract of Lemna minor frond as a regulator of element status in organism with thyroid hypothyroidism.

Key words: aqueous extract of Lemna minor frond; experimental hypothyroidism; merkazolil; thyroid hormones; elemental status

А. Г. Кононенко, В. Н. Кравченко

Изучение влияния водного экстракта листеца ряски малой на элементный статус при экспериментальном гипотиреозе у крыс

Актуальность. Из данных литературы известно, что одним из последствий гипотиреоза являются изменения в элементном статусе крови. Однако отсутствуют экспериментальные данные о коррекции нарушений элементного баланса при гипофункции щитовидной железы, особенно с применением средств растительного происхождения.

Цель работы заключалась в изучении влияния ВЭЛР на элементный статус у крыс при экспериментальном гипотиреозе.

Материалы и методы. Исследование влияния ВЭЛР проводили на модели экспериментального мерказоліл-индуцированного гипотиреоза. В сыворотке крови исследовали содержание тиреоидных гормонов, макро- и микроэлементов.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что применение ВЭЛР приводило к восстановлению элементного баланса у крыс в условиях экспериментального гипотиреоза, что проявлялось в повышении содержания натрия, хлора, фосфора, магния, цинка, железа и снижении содержания меди и кальция в сыворотке крови.

Выводы. Полученные данные исследований позволяют рекомендовать ВЭЛР в качестве регулятора элементного статуса организма при гипофункции щитовидной железы.

Ключевые слова: водный экстракт листеца ряски малой; экспериментальный гипотиреоз; мерказоліл; тиреоидные гормоны; элементный статус

ВСТУП

Основні фізіологічні ефекти тиреоїдних гормонів досить чітко верифіковані і обумовлені не тільки їх прямим впливом на експресію генів, що контролюють синтез структурних та функціональних білків у клітинах різних систем організму, але й опосередкованим механізмом – через взаємодію з катехоламінами [1]. Основні прояви тиреоїдних гормонів включають: 1) забезпечення нормальних процесів росту, розвитку і диференціювання тканин і органів; 2) підвищення ефективності мітохондрій і скоротливості міокарда; 3) активацію симпатичних ефектів; 4) підвищення збудливості центральної нервової системи та активацію психічних процесів; 5) збільшення ниркового кровотоку, клубочкової фільтрації і діурезу; 6) участь у підвищенні теплоутворення і температури тіла; 7) підтримання нормальної статевої і репродуктивної функції [1]. Безсумнівно, зміна тиреоїдного статусу безпосередньо впливає на функціонування практично всіх систем організму, а, отже, можуть бути задіяні механізми неспецифічної адаптації. У дослідженнях ряду авторів виявлено, що зниження функції щитоподібної залози (ЩЗ) впливає на адаптаційні можливості організму і його елементний статус [2-6].

Особливості елементного статусу організму і його вплив на тиреоїдний статус вивчалися з середини минулого століття. Показано вплив Cu, Fe, Mg, Mn, P, Zn, Cd, Co, Mo і їх кореляційних зв'язків на функцію ЩЗ [3, 4, 7, 8]. Іншими дослідниками виявлено і зворотну залежність впливу тиреоїдного статусу на мінеральний обмін [6-9].

Проте відсутні експериментальні дані стосовно корекції порушень елементного балансу при гіпофункції ЩЗ, особливо із застосуванням засобів рослинного походження. Лікарські рослини є найбільш перспективним джерелом біологічно активних речовин із широким спектром їх фармакологічної дії та відносною безпечністю при тривалому застосуванні. 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 сполуки йоду, а також макро- та мікроелементи (Fe, Mg, Mn, Ca, Zn, Se, Cu) [10].

Враховуючи вищезазначене, метою даної роботи стало вивчення впливу водного екстракту листця ряски малої (ВЕЛР) на елементний статус у щурів при експериментальному гіпотиреозі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди були проведені на нелінійних білих щурах масою 120-150 г. Дослідження були виконані згідно з комісією з біоетики Національного фармацевтичного університету та «Загальними етичними експериментами на тваринах» (Київ, 2001), відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребет-

них тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Експериментальний гіпотиреоз відтворювали щоденним введенням водного розчину мерказолілу (500 мг в 1 л) замість питної води впродовж 30 днів [11]. Експериментальні тварини були поділені на 4 групи по 8 щурів у кожній: 1 – інтактний контроль (ІК), 2 – контрольна патологія (КП) – щури, що отримували тиреостатик мерказоліл, 3 – щури, що на тлі мерказолілу отримували ВЕЛР, 4 – щури, що на тлі мерказолілу отримували цодомарин. Досліджувані засоби тваринам 3-ої та 4-ої експериментальних груп вводили внутрішньошлунково протягом 21-го дня, починаючи з 13-ої доби введення мерказолілу.

Після закінчення терміну тварин виводили з експерименту шляхом миттєвої декапітації під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг). Функціональну активність ЩЗ оцінювали за вмістом у сироватці крові тиреоїдних гормонів – трийодтироніну (T_3) і тироксину (T_4) методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем ТОВ «Хема» (Росія). Елементний статус у щурів оцінювали за вмістом у сироватці крові калію, натрію, кальцію, фосфору, хлору, заліза, цинку, магнію та міді. Визначення елементного складу сироватки проводили колориметричним методом з використанням тест-наборів ТОВ «Медбіоальянс» (Україна).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою стандартного пакету статистичних програм «Statistica 6,0». Отримані експериментальні дані представлені як середнє арифметичне (\bar{x}), його похибка складає ($\pm S\bar{x}$). Статистичну обробку результатів проводили, застосовуючи непараметричний аналог однофакторного дисперсійного аналізу – критерій Крускала-Уоліса, після чого застосовували критерій Манна-Уїтні. Відмінності між групами вважали вірогідними при прийнятому рівні статистичної значущості $p < 0,05$ [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати імуноферментного аналізу сироватки крові щурів показали, що вживання мерказолілу призводило до зниження синтетичної функції ЩЗ у експериментальних тварин, що проявлялося у зменшенні рівня тиреоїдних гормонів. При гіпотиреозі концентрації тироксину і трийодтироніну були статистично вірогідно меншими, ніж у інтактних тварин на 56,1 % та 40,5 %, відповідно (рис. 1, 2).

Застосування ВЕЛР сприяло відновлення функціонального стану ЩЗ у щурів з експериментальним гіпотиреозом до рівня цих показників у тварин групи інтактного контролю. Так, рівень тироксину та трийодтироніну підвищувався у 2,3 та 1,5 рази, відповідно (рис. 1, 2).

Результати дослідження елементного статусу у сироватці крові щурів на тлі гіпотиреозу показали, що введення тиреостатика мерказолілу приводило

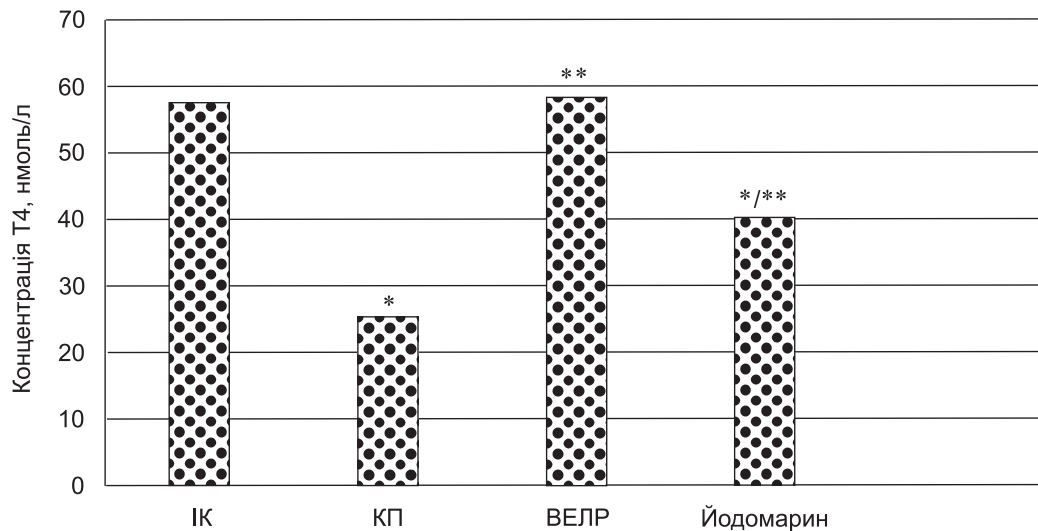


Рис. 1. Вміст тироксину у сироватці крові щурів різних експериментальних груп

Примітки: * – відмінності статистично значущі відносно групи ІК, $p < 0,05$; ** – відмінності статистично значущі відносно групи КП.

до зниження концентрації натрію (на 20,5 %), калію (на 18,0 %), хлору (на 17,1 %), фосфору (на 17,3 %), магнію (на 30,1 %), заліза (на 30,9 %) та цинку (на 16,1 %) та підвищення вмісту міді (на 55,7 %) та кальцію (на 25,9 %) в порівнянні з групою інтактного контролю (табл.).

Зниження концентрації натрію, калію та хлору може бути обумовлене підвищеним виведенням цих елементів нирками. З даних літератури відомо, що тиреоїдні гормони беруть участь у механізмі регуляції екскреції натрію, калію та хлору, а саме, вони впливають на швидкість клубочкової фільтрації. Також відомо, що тироксин стимулює активність $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазу}$. При розвитку гіпотиреоїдного стану ці процеси порушуються, що призводить до підвищеного виведення натрію, калію та хлору з сечею [6-9]. Також дані

літератури свідчать, що зниження рівня магнію приводить до зменшення вмісту калію [5].

Механізмом зниження вмісту магнію при гіпотиреозі може бути зменшення його надходження через слизову оболонку шлунка та кишечника за рахунок порушення іонної дифузії та уповільнення процесу активного всмоктування, що спостерігається при гіпофункції ЩЗ [6].

Зниження вмісту фосфору, цинку та заліза у сироватці крові дослідних тварин з експериментальним гіпотиреозом можна пояснити взаємозв'язком цих елементів з тиреоїдним статусом, оскільки цинк є компонентом ядерного рецептора трийодтироніну, а залізо бере участь у перетворенні L-феніланіну на L-тирозин [4].

Підвищення у сироватці крові щурів контрольної групи концентрації міді може бути обумовлене

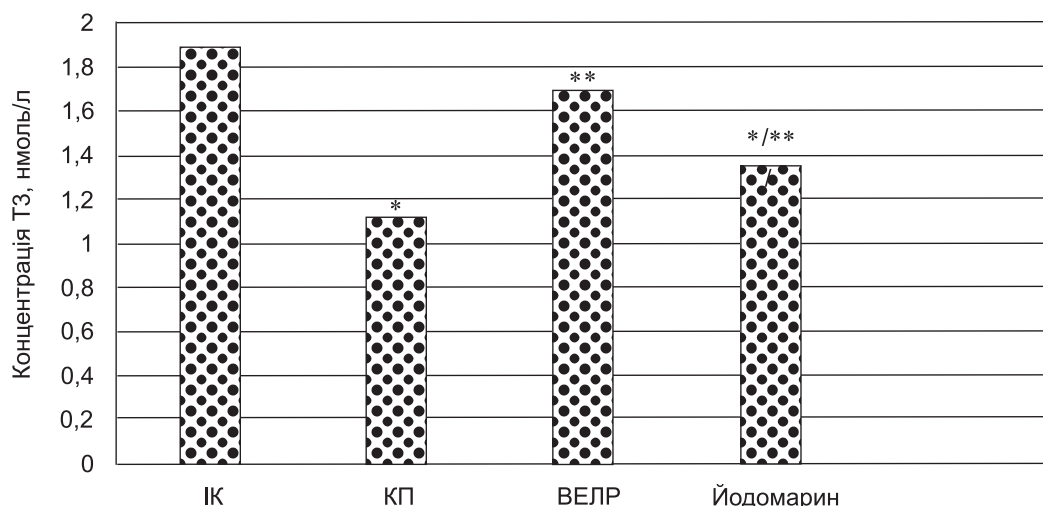


Рис. 2. Вміст трийодтироніну у сироватці крові щурів різних експериментальних груп

Примітки: * – відмінності статистично значущі відносно групи ІК, $p < 0,05$; ** – відмінності статистично значущі відносно групи КП, $p \leq 0,05$.

Таблиця

ВМІСТ МАКРО- ТА МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ДОСЛІДНИХ ГРУП (n = 8)

Показник	ІК	КП	ВЕЛР	Йодомарин
Натрій, мг/дл	363,71 ± 6,65	289,13 ± 7,23*	345,32 ± 4,45**/**	291,18 ± 8,76*
Калій, мг/дл	21,58 ± 0,52	18,29 ± 0,85*	19,95 ± 0,86	19,19 ± 1,06
Хлориди, мг/дл	388,23 ± 8,61	321,72 ± 16,24*	346,68 ± 14,94*	341,13 ± 7,19*
Кальцій, мг/дл	10,79 ± 0,32	13,58 ± 0,43*	10,72 ± 0,43**/**	12,02 ± 0,30**/**
Фосфор, мг/дл	6,37 ± 0,09	5,27 ± 0,15*	5,91 ± 0,14**/**	5,20 ± 0,11*
Магній, мг/дл	5,75 ± 0,12	4,42 ± 0,18*	5,54 ± 0,14**/**	4,62 ± 0,19*
Залізо, мкг/дл	100,67 ± 3,31	76,87 ± 3,02*	97,73 ± 5,25**	89,71 ± 4,73
Мідь, мкг/дл	94,12 ± 3,31	146,57 ± 3,14*	107,84 ± 5,64**/**	134,80 ± 5,13*
Цинк, мкг/дл	63,87 ± 1,93	53,58 ± 1,80*	62,00 ± 2,29**	59,23 ± 1,52**

Примітки: * – відмінності статистично значущі відносно групи ІК, $p < 0,05$; ** – відмінності статистично значущі відносно групи КП, $p < 0,05$; *** – відмінності статистично значущі відносно групи йодомарину, $p < 0,05$.

зниженням вмісту цинку, оскільки він є функціональним антагоністом міді. З іншого боку, існують дані літератури про те, що у щурів, на відміну від людей, тироксин знижує рівень міді в крові [5].

Отримані дані відносно підвищення рівня кальцію у сироватці крові щурів з гіпофункцією ЩЗ можна пояснити, ймовірно, тим, що гіпотиреоз призводить до пригнічення виділення ЩЗ не лише тиреоїдних гормонів, а й тиреокальцитоніну, який бере участь у регуляції вмісту кальцію. Зменшення рівня тиреокальцитоніну, у свою чергу, призводить до підвищення виділення паратгормону парацитоподібними залозами, який є його антагоністом та сприяє підвищенню концентрації кальцію в крові [7].

Застосування ВЕЛР на тлі експериментального гіпотиреозу призводило до відновлення елементного статусу у дослідних тварин, що проявлялося у підвищенні концентрації натрію, хлору, цинку, заліза, фосфору, магнію та зниженні вмісту кальцію та міді у сироватці крові щурів порівняно з групою контрольної патології до рівня цих елементів у групі інтактних тварин (табл.). Застосування йодомарину на тлі гіпотиреозу, на відміну від ВЕЛР, не приводило до значних змін елементного статусу порівняно з групою контрольної патології (табл.).

Отриманий ефект ВЕЛР на елементний статус сироватки крові дослідних тварин можна пояснити, ймовірно, не лише його позитивним впливом на функціональну активність ЩЗ при експериментальному гіпотиреозі. Також можна припустити, що досліджуваний екстракт впливає й на інші фізіологічні та біохімічні процеси за рахунок вмісту в ньому макро- та мікроелементів та інших біологічно активних речовин, що потребує подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

Експериментальний гіпотиреоз, індукований введенням 0,05 % розчину мерказолілу, характеризується зниженням синтетичної функції ЩЗ та, як наслідок, змінами вмісту макро- та мікроелементів, що проявляється у зменшенні рівня T_4 та T_3 , концентрації натрію, калію, хлору, фосфору, магнію, заліза, цинку та підвищенні вмісту міді та кальцію у сироватці крові дослідних тварин. Застосування ВЕЛР сприяло підвищенню рівня тиреоїдних гормонів і відновленню елементного статусу у тварин з експериментальним гіпотиреозом. Отримані дані досліджень дозволяють рекомендувати ВЕЛР в якості регулятора елементного статусу організму при гіпофункції ЩЗ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Фролов, Б. А. Физиология и патология нейроэндокринной регуляции / А. Б. Фролов. – М.: Медицина, 2006. – С. 86–177.
2. Андрусишина, И. Н. Информативная значимость определения микроэлементов в биологических средах пациентов с эндокринной патологией / И. Н. Андрусишина // Sci. J. «ScienceRise». – 2015. – № 7/4 (12). – С. 5–10.
3. Барышева, Е. С. Роль микроэлементов в функциональном и структурном гомеостазе щитовидной железы: клиничко-экспериментальное исследование / Е. С. Барышева // Междунар. эндокринолог. журн. – 2010. – № 7 (31).
4. Влияние экспериментального тиреотоксикоза и гипотиреоза на элементный статус лабораторных животных / С. В. Мирошников, С. В. Нотова, А. Б. Тимашева, О. В. Кван // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2014. – № 2. – С. 67–77.
5. Рустембекова, С. А. Элементный дисбаланс при патологии щитовидной железы / С. А. Рустембекова, А. С. Аметов, А. М. Тлиашинова // РМЖ. – 2008. – № 16. – С. 1078.
6. Терещенко, И. В. Дефицит магния в практике эндокринолога / И. В. Терещенко // Клиническая медицина. – 2008. – № 7. – С. 47–51.
7. Побігун, Н. Г. Кальцій-фосфорний баланс та мінеральна щільність кісткової тканини при експериментальній гіпотиреоїдній дисфункції / Н. Г. Побігун // Галицький лікарський вісник. – 2013. – Т. 20, № 4. – С. 137–139.
8. Ханаян, Т. А. Участие гормонов щитовидной железы в механизме поддержания гомеостаза натрия / Т. А. Ханаян, А. Я. Тернер // Нефрол. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 54–59.
9. Management of endocrine disease: Hypothyroidism-associated hyponatremia: Mechanisms, implications and treatment / G. Liamis, T. D. Filipatos, A. Lontos, M. S. Elisaf // Eur. J. Endocrinol. – 2016. – Vol. 176, Issue 1. – P. R15–R20. doi: 10.1530/eje-16-0493

10. Владимірова, И. Н. Биологически активные соединения Lemna minor S. F. Gray / И. Н. Владимірова, В. А. Георгіянц // Хим.-фармац. журн. – 2013. – Т. 47 (11). – С. 29–31.
11. Спосіб моделювання експериментального гіпотиреозу у лабораторних тварин. Деклараційний патент України на корисну модель МПК G 09 В 23/28, А 61 К 9/08, А 61 К 31/00, А 61 Р 5/14, А61R / Кравченко В. М., Кононенко А. Г., Шербак О. А., Орлова В. О., Карпенко Н. О., Кореєва Є. М. – № 109608; опубл. 25.08.2016, Бюл. № 16.
12. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных : учебник / А. А. Халафян. – 3-е изд. – М. : Бином-Пресс, 2007. – 512 с.
13. Constantinou C. Region-specific effects of hypothyroidism on the relative expression of thyroid hormone receptors in adult rat brain / C. Constantinou, M. Margarity, T. Valcana // Molecular and Cellular Biochemistry. – 2005. – Vol. 278, Issue 1–2. – P. 93–100. doi: 10.1007/s11010-005-6934-z

REFERENCES

1. Frolov, B. A. (2006). *Fiziologiya i patologiya neuroendokrinnoi reguliatsii*. Moscow: Meditsina, 86–177.
2. Andrusishyna, I. N. (2015). *Scientific Journal «ScienceRise»*, 7/4 (12), 5–10.
3. Barysheva, E. S. (2010). *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal– International journal of endocrinology*, 7 (31).
4. Miroshnikov, S. V., Notova, S. V., Timasheva, A. B., Kvan, O. V. (2014). *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*, 2, 67–77.
5. Rustembekova, S. A., Ametov, A. S., Tliashynova, A. M. (2008). *Russkii meditsinskii zhurnal– Russian Medical Journal*, 16, 1078.
6. Tereschenko, I. V. (2008). *Klinicheskaya meditsina*, 7, 47–51.
7. Pobihun, N. G. (2013). *Halitskyi likarskyi visnyk*, 20 (4), 137–139.
8. Khanagian, T. A., Terner, A. Ya. (2005). *Nefrologiya*, 7 (1), 54–59.
9. Liamis, G., Filippatos, T. D., Lontos, A., Elisaf, M. S. (2016). MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Hypothyroidism-associated hyponatremia: mechanisms, implications and treatment. *European Journal of Endocrinology*, 176 (1), R15–R20. doi: 10.1530/eje-16-0493
10. Vladimirova, I. N., Georgiantc, V. A. (2013). *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 47 (11), 29–31.
11. Kravchenko, V. M., Kononenko, A. G., Shcherbak, A. A., Orlova, V. A., Karpenko, N. O., Koreneva, E. M. (2016). *A modeling technique of experimental hypothyroidism in laboratory animals*. Patent of Ukraine for useful model. G09V 23/28 A61K A61K 9/08 31/00 5/14 A61R. № 109 608; published 08.25.2016, № 16.
12. Khalaphian A. A. (2007). *STATISTICA 6. Statisticheskii analiz dannykh (3d ed.)*. Moscow: Binom-Press, 512.
13. Constantinou, C., Margarity, M., Valcana, T. (2005). Region-specific effects of hypothyroidism on the relative expression of thyroid hormone receptors in adult rat brain. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 278 (1–2), 93–100. doi: 10.1007/s11010-005-6934-z

Відомості про авторів:

Кононенко А. Г., канд. фарм. н., доцент кафедри фізіології та анатомії людини, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: alevtina_kononenko@mail.ru. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-2132-7702>

Кравченко В. М., д-р біол. н., професор кафедри фізіології та анатомії людини, Національний фармацевтичний університет

Information about authors:

Kononenko A., c. pharm. s., associate professor of the human physiology and anatomy department, National University of Pharmacy.

E-mail: alevtina_kononenko@mail.ru. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-2132-7702>

Kravchenko V., d. biol. s., professor of the human physiology and anatomy department, National University of Pharmacy

Сведения об авторах:

Кононенко А. Г., канд. фарм. н., доцент кафедры физиологии и анатомии человека, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: alevtina_kononenko@mail.ru. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-2132-7702>

Кравченко В. Н., д-р биол. н., профессор кафедры физиологии и анатомии человека, Национальный фармацевтический университет

Рекомендовано д. мед. н., професором С. Ю. Штриголем

Надійшла до редакції 05.03.2017 р.