

УДК 616.441-008.64:582.272.46:615.451:616.091.8

<https://doi.org/10.24959/ubphj.17.144>

В. М. КРАВЧЕНКО, В. О. ОРЛОВА, Ю. Б. ЛАР'ЯНОВСЬКА, Т. С. САХАРОВА

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ВОДНОГО ЕКСТРАКТУ ЛАМІНАРІЇ НА МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ, СПРИЧИНЕНИМ ПЕРХЛОРАТОМ НАТРІЮ

Актуальність. Світу загрожує важкий тягар захворювань щитоподібної залози (ЩЗ). Гіпотиреоз є найбільш поширеним порушенням функціонування ЩЗ. Його розповсюдженість в цілому серед населення становить майже 2 %, а в деяких вікових групах (літні жінки) може досягати 6-8 % і постійно зростає. Пошук та створення безпечних і ефективних засобів рослинного походження з мінімізованими побічними проявами є актуальним і вважається перспективним напрямком у терапії захворювань ЩЗ.

Мета дослідження – визначення ступеня розвитку гіпотиреоїдного стану у щурів та встановлення коригуючого впливу водного екстракту ламінарії на морфоструктуру ЩЗ.

Матеріали та методи. Експериментальна модель гіпотиреозу викликана пероральним застосуванням перхлорату натрію. Екстракт ламінарії у вигляді рідкої форми виготовлений на кафедрі якості, стандартизації та сертифікації ліків НФаУ і досліджується як тиреостимулювальний засіб. Препаратом порівняння слугував Йодомарин.

Результати та їх обговорення. У тварин з групи модельної патології були визначені зміни у структурі ЩЗ, які носили дифузний характер та спостерігалися у всіх щурів з певним коливанням виразності гіперпластичних процесів. Зміни у структурі фолікулів відбивалися на морфометричних характеристиках: середній зовнішній діаметр фолікулів, висота тироцитів та їх кількість вірогідно збільшувались у порівнянні з інтактними тваринами. В 1,72 рази зростала абсолютна маса ЩЗ, що свідчить про струмогенну дію перхлорату натрію. Введення гіпотиреоїдним щурам водного екстракту ламінарії практично повністю відновлювало гістологічну будову ЩЗ до стану інтактних тварин. Морфометричні показники (за винятком зовнішнього діаметра фолікулів) та маса ЩЗ не поверталися до значень ІК, що може свідчити про неповне відновлення функціональної активності ЩЗ. Йодомарин чинив односпрямований з екстрактом ламінарії вплив на морфоструктуру ЩЗ.

Висновки. Досліджуваний водний екстракт ламінарії у тварин з перхлоратіндукованим гіпотиреозом проявив виразну коригуючу дію на морфологічний стан ЩЗ, практично відновлюючи її структурні та функціональні властивості, і за ефективністю перевищував препарат порівняння Йодомарин.

Ключові слова: гіпофункція щитоподібної залози; морфоструктура щитоподібної залози; водний екстракт ламінарії; Йодомарин

V. Kravchenko, V. Orlova, Yu. Laryanovska, T. Sakharova

Investigation of *Laminaria* aqueous extract effect on thyroid gland morphological status in rats with experimental hypothyroidism induced by sodium perchlorate

Topicality. The world is facing a heavy items of thyroid gland diseases. Hypothyroidism is the most common thyroid dysfunction. Its prevalence in the general population is almost 2 %, and in some age groups (elderly women) can reach 6-8 % and is constantly increasing. The search and creation of safe and effective medicines of plant origin with minimized side manifestations is relevant and considered a promising area in the treatment of thyroid diseases.

Aim. To determine the development degree of the hypothyroid state in rats and the establishment of the corrective effect of *Laminaria* aqueous extract on the thyroid morphological structure.

Materials and methods. The experimental model of hypothyroidism is induced by oral administration of sodium perchlorate. Extract from *Laminaria* in a liquid form is made at the Department of Quality, Standardization and Certification of drugs in NUPh and is studied as a thyroid stimulating agent. Iodomarin was used as reference drug.

Results and discussion. Changes in thyroid gland structure, which were diffused in nature, were observed in animals of pathology group model. The same changes were observed in all rats with certain fluctuations in the severity of hyperplastic processes. Changes in the structure of the follicles were reflected in the morphometric characteristics: the average external diameter of the follicles, the height of the thyrocytes and their number were significantly increased compared to intact animals. The absolute mass of the thyroid gland was increased by 1.72 folds, which indicates the goitrogenic effect of sodium perchlorate. Treatment of hypothyroid rats with the aqueous extract from *Laminaria* practically completely restored histological structure of thyroid gland to the status of intact animals. Morphometric indexes (with the exception of the external diameter of the follicles) and the mass of the thyroid gland did not return to the values of the IC, which may indicate a partial restoration of the functional activity of the thyroid gland. Iodomarin and extract from *Laminaria* cause a one-way action to the thyroid morphological structure.

Conclusions. The investigated *Laminaria* aqueous extract in animals with perchlorate-induced hypothyroidism showed a clear corrective effect on the morphological state of the thyroid gland, practically restoring its structural and functional properties, and exceeded the efficiency of the reference drug Iodomarin.

Key words: thyroid gland hypofunction; thyroid gland morphological structure; *Laminaria* aqueous extract; Iodomarin

В. Н. Кравченко, В. А. Орлова, Ю. Б. Ларьяновская, Т. С. Сахарова
Исследование влияния водного экстракта ламинарии на морфологическое состояние щитовидной железы крыс с экспериментальным гипотиреозом, вызванным перхлоратом натрия

Актуальность. Миру угрожает тяжелый груз заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). Гипотиреоз – это наиболее распространенное нарушение функционирования ЩЖ. Его распространенность среди населения в целом составляет почти 2 %, а в некоторых возрастных группах (пожилые женщины) может достигать 6-8 % и постоянно растет. Поиск и создание безопасных и эффективных средств растительного происхождения с минимизированными побочными проявлениями является актуальным и считается перспективным направлением в терапии заболеваний ЩЖ.

Цель исследования – определение степени развития гипотиреоидного состояния у крыс и установление корректирующего влияния водного экстракта ламинарии на морфоструктуру ЩЖ.

Материалы и методы. Экспериментальная модель гипотиреоза воспроизведена пероральным применением перхлората натрия. Экстракт ламинарии в виде жидкой формы приготовлен на кафедре качества, стандартизации и сертификации лекарств НФаУ и исследуется как тиреостимулирующее средство. Препаратом сравнения служил Йодомарин.

Результаты и их обсуждение. У животных из группы модельной патологии были определены изменения в структуре ЩЖ, которые носили диффузный характер и наблюдались у всех крыс с определенными колебаниями выразительности гиперпластических процессов. Изменения в структуре фолликулов отображались на морфометрических характеристиках: средний внешний диаметр фолликулов, высота тироцитов и их количество достоверно увеличивались в сравнении с интактными животными. В 1,72 раза увеличивалась абсолютная масса ЩЖ, что свидетельствует о струмогенном действии перхлората натрия. Введение гипотиреоидным крысам водного экстракта ламинарии практически полностью восстанавливало гистологическое строение ЩЖ до состояния интактных животных. Морфометрические показатели (за исключением внешнего диаметра фолликул) и масса ЩЖ не возвращались к значениям ИК, что может свидетельствовать о неполном восстановлении функциональной активности ЩЖ. Йодомарин оказывал однонаправленное с экстрактом ламинарии влияние на морфоструктуру ЩЖ.

Выводы. Исследуемый водный экстракт ламинарии у животных с перхлоратиндуцированным гипотиреозом показал выразительное корректирующее действие на морфологическое состояние ЩЖ, практически восстанавливая ее структурные и функциональные свойства, и за эффективностью превышал препарат сравнения Йодомарин.

Ключевые слова: гипофункция щитовидной железы; морфоструктура щитовидной железы; водный экстракт ламинарии; Йодомарин

ВСТУП

За даними ВООЗ захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) посідають 2 місце серед ендокринних порушень після цукрового діабету [1, 2]. На теперішній час гіпотиреоз є найбільш поширеним порушенням роботи ЩЗ, що супроводжується пригніченням функцій багатьох органів і систем організму та, зокрема, призводить до перебудови структури залози. Тому одним з основних завдань морфології та ендокринології залишається визначення закономірностей і видових особливостей будови ЩЗ, структурних еквівалентів та їх функціонального стану в нормі і при патології [3].

Хоча гіпотиреоз є найбільш вивченим синдромом у тиропатології, в діагностиці та лікуванні цього стану залишається багато питань, які не мають однозначного трактування. Ступінь ураження ЩЗ, диференціальна діагностика та фармакотерапія тиропатій найбільш повно може бути оцінена на основі морфофункціональних досліджень органу [4, 5].

Арсенал лікарських засобів, що призначений для лікування та профілактики захворювань ЩЗ, недостатній. У зв'язку з цим виникає потреба у розробці фармакологічних препаратів, в т. ч. на основі рослинної сировини, які виявляють тиреостимулювальні властивості [6]. Однією з лікарських рослин, що застосовується у традиційній та народній медицині для лі-

кування та профілактики гіпотиреозу, легких форм базедової хвороби, ендемічного зобу [7, 8], є ламинарія (*Laminaria L.*), терапевтична дія якої зумовлена високим вмістом йоду.

Метою нашої роботи стало дослідження впливу водного екстракту ламинарії на морфологічний стан щитоподібної залози на тлі експериментального гіпотиреозу, спричиненого перхлоратом натрію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження проведені на білих нелінійних щурах. Маніпуляції з тваринами виконувались відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 1985 р.) за схвалення комісії НФаУ з біоетики [9].

Тварини утримувались у стандартних умовах віварію при природному освітленні, раціоні, рекомендованому для даного виду тварин та питному режиму *ad libitum*.

Матеріалом дослідження були щитоподібні залози білих нелінійних щурів різних груп: 1 група – інтактний контроль (ИК); 2-група – тварини, які впродовж 20 днів з початку експерименту та 20 днів пос-

піль отримували у вільному доступі 1 % розчин перхлорату натрію, розчинений у питній воді – контрольна патологія (КП) [10]); 3-я група – тварини, яким, починаючи з 21-го дня, тобто на тлі розвитку патології та впродовж наступних 20 днів одночасно з перхлоратом натрію внутрішньошлунково вводили водний екстракт ламінарії в умовно ефективній дозі 1 мл/100 г маси тіла; 4-та група – тварини, яким в аналогічних умовах вводили препарат порівняння Йодомарин 100 (Берлін-ХЕМІ АГ, Німеччина) у дозі 1,2 мкг/100 г маси тіла, що відповідає середньодобовій дозі для людини (200 мкг) [11].

Виведення з експерименту тварин всіх груп проведено на наступний день після припинення надання досліджуваних речовин. Після вилучення хірургічним шляхом щитоподібних залоз наприкінці експерименту проведено їх зважування та розрахований масовий коефіцієнт. Частки залоз фіксували у 10 % розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, заливали у целоїдин-парафіном. Зрізи товщиною 5-6 мкм фарбували гематоксиліном та еозином [12]. Для патоморфологічного аналізу щитоподібної залози були використані алгоритми гістологічного опису, розроблені О. К. Хмельницьким [4]. Для уніфікації патогістологічного дослідження та об'єктивізації оцінки відмічених змін проводили кількісні дослідження залозистої тканини [13]. За допомогою програми Toupcam Granum вимірювали висоту фолікулярного епітелію та зовнішній діаметр фолікулів (мкм), підраховували кількість тироцитів у стінці фолікула. Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакету статистичних програм «Statistica, V. 6,0» [14, 15, 16]. Мікрофотографування зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4 GHz за допомогою програми Toup View.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З інтактних щурів морфологічна будова ЩЗ була типовою. Паренхіма обох часток щитоподібної залози представлена фолікулами різних розмірів. Інтерцелюлярний простір останніх був заповнений помір-

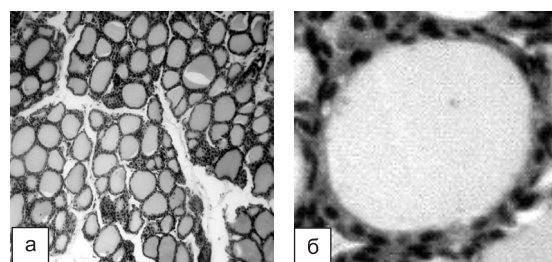


Рис. 1. ЩЗ інтактного щура: а – нормальний стан фолікулів та екстрафолікулярного епітелію (x100); б – тироцити, що вистеляють стінку фолікула (x250). Забарвлення гематоксилін-еозином

но варіабельним за щільністю оксифільним колоїдом, що практично заповнював всю порожнину фолікула, іноді був злегка «розтрісканим» або відставав від стінок фолікулів. У центральній зоні переважали середні та дрібні фолікули, на периферії – великі за розміром фолікули. Форма фолікулів округло-овальна. Тироїдний епітелій здебільшого низької кубічної форми, у великих фолікулах – помірно сплюснений. Фолікулярні тироцити розміщені виключно в один ряд. Щільність розташування фолікулів звичайна. Ядра клітин округлі, центрально розташовані, щільні. Екстрафолікулярного епітелію небагато. Міжчасточкові сполучнотканинні прошарки невиразні. Судини нормального кровонаповнення, нечисленні (рис. 1). Наведена вище морфологічна будова щитоподібної залози відповідає стану нормальної, життєздатної, помірно активної тканини [11].

Морфометричні показники ЩЗ інтактних щурів також свідчили про нормальний її функціональний стан (табл. 1).

У групі тварин з КП після 40 днів вільного споживання перхлорату натрію виявлені виразні зміни у структурі ЩЗ, які носили дифузний характер та спостерігалися у всіх без винятку щурів з певним коливанням виразності гіперпластичних процесів. У більшості тварин (~67 %) фолікули у різних зонах часточок були мономорфні, щільно розташовані відносно один одного. Колоїд у просвіті фолікулів відсутній, інколи видні залишки дисперсного вигляду. Фолікулярні тироцити виразно проліферували, збільшені у

Таблиця 1

МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ, ЩО ХАРАКТЕРИЗУЮТЬ ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ

Група тварин	Показники		
	зовнішній діаметр фолікула, мкм	висота тироциту, мкм	кількість тироцитів у стінці фолікула
Інтактні щури (ІК)	39,76 ± 0,42	4,60 ± 0,44	9,16 ± 0,0
Контрольна патологія (КП)	46,94 ± 1,73*	11,71 ± 0,14*	15,68 ± 0,79*
КП + водний екстракт ламінарії	39,09 ± 0,41**	5,30 ± 0,48**	11,46 ± 0,54*/**
КП + Йодомарин	44,25 ± 1,44*	8,78 ± 0,43*/**	13,74 ± 0,50*

Примітки: * – відмінності статистично значущі відносно групи інтактного контролю, $p < 0,05$ (критерій Ньюмена-Кейлса); ** – відмінності статистично значущі відносно групи контрольної патології, $p \leq 0,05$ (критерій Ньюмена-Кейлса).

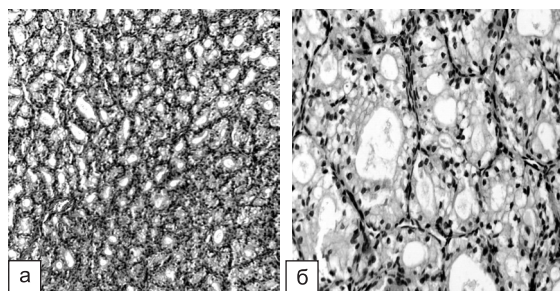


Рис. 2. ЩЗ щурів після прийому перхлорату натрію: а – однорідність фолікулів за формою та розміром у різних зонах залози (x100); б – проліферація, дистрофія фолікулярних тироцитів, відсутність/залишки колоїду у просвіті фолікулів (x200). Гематоксилін-еозин

розмірі; дуже часто відсутнє чітке однорядне розташування їх у стінці фолікула (псевдобагаторядність). Ядра багатьох тироцитів не типової форми, гіпохромні, знаходяться на різних етапах лізису, пікнозу; цитоплазма вакуолізована, апікальний контур розмитий, клітинні межі затушовані. Просвіт фолікулів викривлений, зменшений або відсутній. Доволі рідко спостерігалися фігури мітозу (рис. 2).

У багатьох фолікулах простежена наявність різного ступеня сформованості подушки Сандерсона. Екстрафолікулярний епітелій також проліферував з утворенням дрібних фолікулів та мікрофолікулів. У різних зонах часточок простежено помірне склерозування міжфолікулярної строми, вогнищева гіперплазія перифолікулярної капілярної сітки (рис. 3).

У решти тварин процес структурної перебудови та гіперплазії також носив дифузний характер, але відмічена певна варіабельність розміру та форми фолікулів, виразності повнокровності тканини.

Зміни у структурі фолікулів відбивалися на їх морфометричних характеристиках. Середній зовнішній діаметр фолікулів збільшився на 15,2 %, висота тироцитів збільшилась у 2,54 рази, а самих тироцитів у стінці фолікула стало більше у 1,7 рази (табл. 1).

Крім того, аутопсія ЩЗ у тварин цієї групи продемонструвала вірогідні зміни абсолютної маси ЩЗ – її збільшення у порівнянні з інтактними тваринами ($p < 0,01$), що підтверджено розрахованим відповідно МКЩЗ (табл. 2).

Таким чином, перхлорат натрію спричиняв гіпотиреоїдний стан з виразним струмогенним ефектом.

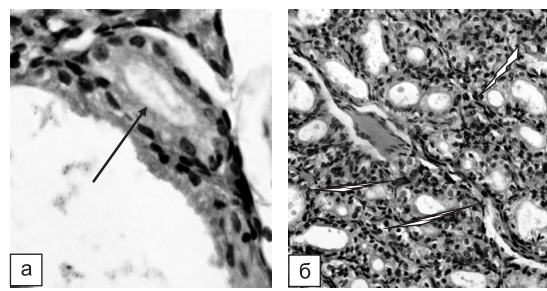


Рис. 3. ЩЗ щурів після прийому перхлорату натрію: а – подушка Сандерсона у стінці фолікула (x250); б – вогнищева огрубіння міжфолікулярної строми (x200). Гематоксилін-еозин

Введення на тлі перхлорату натрію водного екстракту ламінарії практично повністю відновлювало гістологічну будову ЩЗ усіх щурів групи до стану інтактних тварин. Фолікули набували типової овально-округлої форми; розмір їх коливався у нормальних межах – від помірно крупних до середньо-дрібних; відбувалося створення та накопичення колоїду, який рівномірно розподілявся по всій порожнині фолікулів. Стінка фолікулів складалася з тироцитів переважно кубічної та низької кубічної або дещо сплющеної форми. Цитоплазма клітин фарбувалася оксифільно; ядро займало центральне положення, базофільне. Клітини чітко упорядковані у ряді; ознаки дистрофії та проліферації відсутні. Не спостерігалося і надмірної проліферації екстрафолікулярного епітелію, збільшення колагенової складової строми, гіперемії капілярної сітки (рис. 4).

Кількісні показники функціонального стану ЩЗ підтвердили візуальні спостереження. Зовнішній діаметр фолікулів був на рівні інтактного контролю, висота фолікулярних тироцитів у 2,21 рази зменшена порівняно з КП і наближалася до інтактного показника. Чисельність тироцитів у стінці фолікула хоча і зменшувалася у 1,36 рази проти показника групи КП, але різниця була не вірогідною (табл. 1).

Маса ЩЗ вірогідно зменшувалася у порівнянні з масою тварин з експериментальним гіпотиреозом ($p < 0,01$), але не досягала рівня групи інтактного контролю; була вищою на 15 % (табл. 2). МКЩЗ також був дещо вищим за такий у тварин групи інтактного контролю.

Після застосування препарату порівняння Йодомарину на тлі перхлорату натрію у більшості тварин

Таблиця 2

АУТОПСІЯ ЩЗ НА ТЛІ ФОРМУВАННЯ ГІПОТИРЕОЗУ ТА ДІЇ ДОСЛІДЖУВАНИХ ЗАСОБІВ

Показник	Інтактний контроль (ІК)	Контрольна патологія (КП)	КП + екстракт ламінарії	КП + Йодомарин
Абсолютна маса ЩЗ, мг	15,50 ± 0,56	26,70 ± 1,65*/##	17,80 ± 0,53**/##	18,50 ± 0,43**/##
МКЩЗ	0,0063 ± 0,001	0,012 ± 0,001*/###	0,0071 ± 0,001**/#	0,0087 ± 0,001

Примітки: * – в порівнянні з ІК; ** – в порівнянні з КП; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ – в порівнянні з КП.

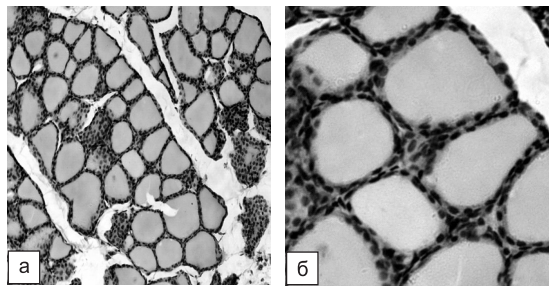


Рис. 4. ЩЗ щурів, які отримували водний екстракт ламінарії на тлі перхлорату натрію: а – нормальна фолікулярна будова залози (x100); б – фолікулярні тироцити низької кубічної форми з чіткою структурою ядер, правильно упорядковані у ряді (x250). Гематоксилін-еозин

мікроскопічна картина ЩЗ свідчила про певне збільшення її функціональної активності порівняно з індукованою патологією. Більшість фолікулів коливалася за розміром у межах «допустимої» норми; форма наближалася до типової. Однак колоїд визначався не у всіх фолікулах і мав різний вигляд – від блідо-еозинофільного сітчастого до доволі «типового». Повнота заповнення ним порожнини фолікулів також різнилася. Фолікулярні тироцити мали здебільшого високу кубічну форму, достатньо чітко розташовані у ряді. Дистрофія, виразна гіпертрофія та гіперплазія тиреоїдного епітелію спостерігалися у відносно невеликій кількості фолікулів. Гіперпластичні прояви екстрафолікулярного епітелію зменшені і мали осередковий характер (рис. 5).

У третини щурів цієї групи мікроскопічна картина структури ЩЗ візуально не змінювалася порівняно з КП: така ж дифузна мономорфність фолікулів, відсутність колоїду, дистрофія, гіпертрофія та гіперплазія тироцитів, вогнищева гіперемія перифолікулярної кровоносної сітки (рис. 6).

Такий розбіг у структурній організації ЩЗ відбився на середніх морфометричних показниках. Зовніш-

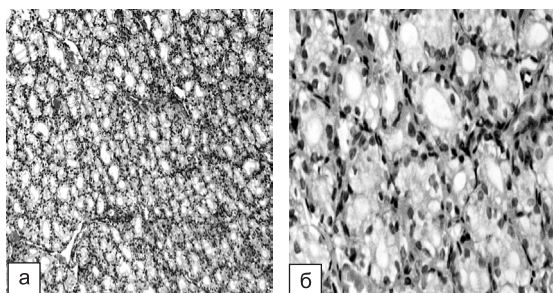


Рис. 6. ЩЗ щурів, які отримували йодомарин на тлі перхлорату натрію: а – дифузна мономорфність фолікулів (x100); б – дистрофія, гіпертрофія та гіперплазія фолікулярних тироцитів, відсутність колоїду у просвіті фолікулів (x200). Гематоксилін-еозин

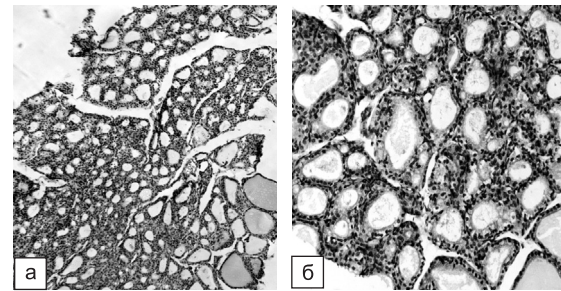


Рис. 5. ЩЗ щурів, які отримували йодомарин на тлі перхлорату натрію: а – структура залози більш наближена до нормальної (x100); б – фолікулярні тироцити у більшості фолікулів мають більш типовий стан, ступінь щільності колоїду, наявність його у різних фолікулів різниться (x200). Гематоксилін-еозин

ній діаметр фолікулів зменшувався проти контрольної патології лише на 6 % (не вірогідно); чисельність фолікулярних тироцитів у стінці фолікулів зменшувалася на 14 % (не вірогідно); а висота клітин зменшувалася вірогідно на 33,2 % (табл. 2).

Маса ЩЗ при застосуванні Йодомарину вірогідно зменшувалася у порівнянні з масою у тварин з експериментальним гіпотиреозом подібно до ламінарії. Однак за розрахованим МКШЗ виразність ефекту екстракту ламінарії була більшою, оскільки показник масового коефіцієнта вірогідно знижувався у порівнянні з групою КП та наближався до значень ІК (різниця склала 13 %), а за дії Йодомарину невірогідно відрізнявся від показника КП та на 38 % залишався вищим за рівень ІК.

ВИСНОВКИ

1. За умов перхлоратіндукованого гіпотиреозу у щурів відбувалося пригнічення функціональної активності щитоподібної залози, спостерігалася мікроскопічна картина гіпотиреоїдного стану ЩЗ з виразним струмогенним ефектом.
2. Досліджуваний водний екстракт ламінарії у тварин з обраною модельною патологією гіпотиреозу проявив виразний коригуючий вплив на морфологічний стан щитоподібної залози, практично відновлюючи її структурні та функціональні властивості. За виразністю ефекту щодо відновлення морфоструктури ЩЗ щурів з експериментальним гіпотиреозом водний екстракт ламінарії перевищував препарат порівняння Йодомарин.
3. Отримані результати в комплексі з попередніми дослідженнями дозволяють зробити висновок про перспективність розробки лікарського засобу на основі ламінарії у вигляді водного екстракту та використовувати для профілактики і терапії гіпофункції щитоподібної залози.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Jiskra, J. Management of hypothyroidism and hyperthyroidism / J. Jiskra // Vnitr. Lek. – 2015. – Vol. 61, Issue 10. – P. 868–872.
- McAninch, E. A. The History and Future of Treatment of Hypothyroidism / E. A. McAninch, A. C. Bianco // Ann. Intern. Med. – 2016. – Vol. 164, Issue 1. – 50 p. doi: 10.7326/m15-1799
- Волков, В. П. Новый подход к оценке морфофункционального состояния эндокринных желёз / В. П. Волков // Universum : Медицина и фармакология : электрон. научн. журн. – 2014. – № 9 (10). [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://7universum.com/en/med/archive/item/1589>
- Хмельницкий, О. К. Гистологическая диагностика неопухолевых заболеваний щитовидной железы : пособие для врачей / О. К. Хмельницкий; под ред. проф. Г. Б. Ковальского. – СПб., 1999. – 56 с.
- Морфофункціональні особливості та поляризаційні властивості тканини щитоподібної залози інтактних шурів / Т. М. Бойчук, А. А. Ходорковська, Н. П. Пантелейчук, С. Б. Єрмоленко // Буковинський мед. вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63). – С. 13–15.
- Владимирова, І. М. Ламінарії слани, обґрунтування вибору для фармакопейної стандартизації / І. М. Владимирова, В. А. Георгіянц, А. Г. Котов // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2011. – № 4. – С. 24–29.
- Кравчун, Н. А. Поликомпонентная фитотерапия при заболеваниях щитовидной железы / Н. А. Кравчун, И. В. Чернявская // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 5 (97). – 2013.
- Кваченюк, А. Н. Использование фитотерапии при лечении заболеваний щитовидной железы / А. Н. Кваченюк, Е. Л. Кваченюк // Врачебное дело. – 2012. – № 3–4. – С. 1–4.
- Біоетична експертиза клінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рек. / О. Г. Резніков, А. І. Соловійов, Н. В. Добреля, О. В. Стефанов // Вісник фармакол. та фармацевції. – 2007. – № 7. – С. 47–61.
- Yu, K. The pharmacokinetics of perchlorate and its effect on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in the male rat / K. Yu // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2002. – Vol. 182, Issue 2. – P. 148–159. doi: 10.1006/taap.2002.9432
- Рыболовлев, Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Докл. АН СССР. – 1979. – № 6. – С. 1513–1516.
- Меркулов, Г. А. Курс патологистологической техники / Г. А. Меркулов. – М. : Медицина. – 1969. – 424 с.
- Щитовидная железа, гистологическое строение. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://enc.sci-lib.com/article0001471>
- Халафян, А. А. Statistica 6. Статистический анализ данных. – 3-е изд. / А. А. Халафян. – М. : Бином-Пресс, 2007. – 512 с.
- Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабиш. – К. : МОРИОН, 2001. – 320 с.
- Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.

REFERENCES

- Jiskra, J. (2015). Management of hypothyroidism and hyperthyroidism. *Vnitrn. Lek.*, 61 (10), 868–72.
- McAninch, E. A., Bianco, A. C. (2016). The History and Future of Treatment of Hypothyroidism. *Annals of Internal Medicine*, 164 (1), 50. doi: 10.7326/m15-1799
- Volkov, V. P. (2014). *Universum: Medicina i Pharmacologia*, 9 (10). Available at : <http://7universum.com/en/med/archive/item/1589>
- Khmelnitskii, O. K., Kovalskii, G. B. (1999). *Gistologicheskaia diagnostika neopukhlevykh zabolevanii shchitovidnoi zhelezy*. Sankt-Petersburg, 56.
- Boichuk, T. M., Khodorovskaya, A. A., Panteleichuk, N. P., Yermolenko, S. B. (2012). *Bukovynskiy medychniy visnyk*, 3 (63), 13–15.
- Vladymyrov, I. M., Neorhiants, V. A., Kotov A. H. (2011). *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 5 (19), 4–8.
- Kravchun, N. A., Cherniavskaya, I. V. (2013). *Ukrainskyi medychniy chasopys*, 5 (97), 21–25.
- Kvacheniuk, A. N., Kvacheniuk, E. L. (2012). *Vrachebnoe delo*, 3–4, 1–4.
- Reznikov, O. H., Soloviov, A. I., Dobrelia, N. V., Stefanov, O. V. (2007). *Visnyk farmakologii ta farmatsii*, 7, 47–61.
- Yu, K. (2002). The Pharmacokinetics of Perchlorate and Its Effect on the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis in the Male Rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 182 (2), 148–159. doi: 10.1006/taap.2002.9432
- Rybolovlev, U. R., Rybolovlev R. S. (1979). *Doklady AN SSSR*, 6, 1513–1516.
- Merkulov, G. A. (1969). *Kurs patologogistologicheskoi tekhniki*. Moscow: Meditsina, 424.
- Shchitovidnaia zheleza, gistologicheskoe stroenie*. Available at: <http://enc.sci-lib.com/article0001471>
- Khalaphian, A. A. (2007). *Statistica 6. Statisticheskii analiz dannykh, 3-e izd.* Moscow: Binom-Press, 512.
- Lapach, S. N., Chubenko, A. V., Babich, P. N. (2001). *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniakh s ispolzovaniem Excel*. Kiev: MORION, 320.
- Rebrova, O. Yu. (2006). *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA*. Moscow: MediaSfera, 312.

Відомості про авторів:

Кравченко В. М., д-р біол. наук, професор кафедри фізіології та анатомії людини, Національний фармацевтичний університет. E-mail: kvn5135@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-6335-2490>

Орлова В. О., здобувач кафедри фізіології та анатомії людини, Національний фармацевтичний університет. E-mail: orlovavira@gmail.com
Лар'яновська Ю. Б., канд. біол. наук, ст. науковий співробітник, Національний фармацевтичний університет.
ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-4164-9415>

Сахарова Т. С., д-р фарм. наук, професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармацевції, Національний фармацевтичний університет. E-mail: Tass80@i.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-6815-1695>

Information about authors:

Kravchenko V., D. Sc. in Biology, professor of Human Physiology and Anatomy Department, National University of Pharmacy. E-mail: kvn5135@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-6335-2490>

Orlova V., competitor of Human Physiology and Anatomy Department, National University of Pharmacy. E-mail: orlovavira@gmail.com
Laryanovska Yu., c. biol. s., senior research scientist, National University of Pharmacy. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-4164-9415>
Sacharova T. S., D. Pharm Sc., professor of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, National University of Pharmacy.
E-mail: Tass80@i.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-6815-1695>

Сведения об авторах:

Кравченко В. Н., д-р біол. наук, професор кафедри фізіології та анатомії людини, Національний фармацевтичний університет. E-mail: kvn5135@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-6335-2490>

Орлова В. А., соискатель кафедры физиологии и анатомии человека, Национальный фармацевтический университет. E-mail: orlovavira@gmail.com

Ларьяновская Ю. Б., канд. биол. наук, ст. научный сотрудник, Национальный фармацевтический университет.
ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-4164-9415>

Сахарова Т. С., д-р фарм. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и клинической фармацевции, Национальный фармацевтический университет. E-mail: Tass80@i.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-6815-1695>

Рекомендована д. мед. н., професором І. М. Риженом

Надійшла до редакції 01.11.2017 р.