



На правах рукописи

Тишкова Светлана Валерьевна

**ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО
СРЕДСТВА «ТИРЕОФИТ» НА ТЕЧЕНИЕ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Улан-Удэ – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель

Разуваева Янина Геннадьевна – доктор биологических наук

Официальные оппоненты:

Саганов Владислав Павлович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации / медицинский институт, кафедра госпитальной хирургии, доцент

Раднаева Дарима Золтоевна – кандидат медицинских наук, Министерство здравоохранения Республики Алтай / отдел организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения, заместитель начальника

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»

Защита состоится «18» июня 2019 г. в 15 часов на заседании диссертационного совета Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН по адресу: 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке Бурятского научного центра СО РАН и на сайте ИОЭБ СО РАН: <http://igeb.ru>

Автореферат разослан «17» апреля 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук, доцент

В.Б. Хобракова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Гипотиреоз в настоящее время имеет высокую социальную значимость, которая определяется значительным увеличением распространенности данного заболевания, большими финансовыми затратами на его диагностику и лечение (Мадиярова и др., 2015; Мануйлова, Фадеев, 2015; Моргунова, Фадеев, 2016). По эпидемиологическим данным частота встречаемости первичной гипофункции щитовидной железы (ЩЖ) в популяции составляет 3,8-4,6% (Петунина и др., 2017); при этом в группе женщин старше 74 лет достигает 21% (Фадеев и др., 2016).

Тиреоидные гормоны (ТГ) необходимы для функционирования практически каждой клетки организма как в пренатальном, так и в постнатальном периодах жизни (Гребенникова и др., 2015; Кретьова, 2017; Романенкова и др., 2017; RamaJayam et al., 2012). При дефиците ТГ возникают нарушения роста, дифференциации клеток; наблюдается подавление аэробного синтеза энергии и дефицит АТФ; ингибирование активности эндогенной антиоксидантной системы (АОС) защиты организма, что приводит к усилению свободнорадикальных процессов с повреждением биологических мембран (Шоломов и др., 2012; Григорова, 2017; Walte et al., 2003). Развитию гипотиреоза также способствуют аутоиммунные, воспалительные и алиментарные факторы (Дедов, 2016, 2018; Belanger et al., 2011; Murphy et al., 2011). Вследствие этого, при гипотиреозе развиваются морфофункциональные нарушения во всех без исключения тканях организма (Петунина, 2016; Джиоев и др., 2017).

Лечение и профилактика гипотиреоза включают патогенетические и симптоматические методы воздействия: препараты гормонов ЩЖ; лекарственные средства, содержащие йод; препараты, влияющие на иммунную систему (иммуносупрессоры и иммуномодуляторы), а также эфферентную терапию (Третьяк, 2011; Вербовой, 2015). Несмотря на проводимое медикаментозное лечение гипотиреоза, сохраняется высокий процент пациентов, не достигающих компенсации гормонального статуса и/или приемлемого качества жизни (Мадиярова, 2014; Петунина и др., 2017).

В связи с этим, в фармакологии и эндокринологии продолжается активный поиск новых лекарственных средств, обладающих не только тиреопротективным действием, но и более широким спектром фармакологической активности (Дедов, 2018). Особый интерес представляют лекарственные средства растительного происхождения, которые благодаря синергидному эффекту биологически активных веществ, могут одновременно оказывать влияние на основные механизмы развития заболевания; для них характерны поливалентное действие и низкая токсичность (Кривошеева и др., 2011; Николаев, 2012; Самбукова и др., 2017). Применение фитопрепаратов способствует отдалению сроков назначения и/или уменьшению дозы гор-

монов, а также нивелированию возможных побочных эффектов заместительной гормональной терапии (Верстакова, 2010; Корсун, 2007, 2010).

В этой связи, интерес представляет сбор из растений – *Juglans regia* L., *Corylus avellana* L., *Agrimonia eupatoria* L., *Bidens tripartita* L., *Xanthium strumarium* L., *Urtica dioica* L., *Lemna minor* L., *Cichorium intybus* L. и *Onopordum acanthium* L., широко используемых в народной медицине при лечении заболеваний ЩЖ (Корсун и др., 2007; Алефилов, 2008). На основании данного сбора был разработан экстракт сухой с условным названием «Тиреофит».

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время в Государственном реестре лекарственных средств (<http://grls.rosminzdrav.ru>) нет зарегистрированных лекарственных препаратов растительного происхождения, рекомендованных для лечения и профилактики болезней ЩЖ. Широко применяемая ламинария зарегистрирована в фармакологической группе «слабительные препараты». В эксперименте на животных установлено, что комплексное растительное средство «Тирео-тон» нормализует гормональный статус ЩЖ, функциональное состояние сердечно-сосудистой и нервной систем при экспериментальном гипотиреозе (Архипова и др., 2012, 2014, 2015; Хамаева и др., 2014, 2018). Многочисленными клиническими исследованиями был подтвержден тиреопротективный эффект ряда комбинированных растительных средств – «Тиреофарм» (Чернявская и др., 2018), «Альба» (Кваченюк и др., 2012), «Зобофит» (Кравчун, 2010; 2013), «Эндонорм» (Мишагин, 2014; Куликов, 2017) и «Эндокри-нол» (Хишова и др., 2016). Основным действующим компонентом данных комплексных растительных средств является *Potentilla alba* L., ресурсы которой ограничены. Также в состав указанных сборов входят *Laminaria saccharina* L., *Arthrospira* Sitzenberger ex Gomont и другие растительные компоненты в различных комбинациях и дозировках. Учитывая популярность и эффективность применения растительных сборов в лечении и профилактике гипотиреоза, исследование тиреопротективного влияния «Тиреофита», не вызывает сомнения.

Цель исследования – определение фармакотерапевтической эффективности комплексного растительного средства «Тиреофит» при экспериментальном гипотиреозе.

Для достижения указанной цели были сформулированы следующие **задачи**:

- 1) определить основные фармакологические свойства комплексного растительного средства «Тиреофит»;
- 2) оценить фармакотерапевтическую эффективность «Тиреофита» при экспериментальном гипотиреозе, индуцированном мерказолилом;
- 3) оценить фармакотерапевтическую эффективность «Тиреофита» при сочетании мерказолилового гипотиреоза и острого токсического

гепатита;

4) выявить основные механизмы тиреопротективного влияния экстракта сухого «Тиреофит».

Научная новизна. Работа представляет комплексное исследование фармакологической активности растительного средства «Тиреофит» и определение его фармакотерапевтической эффективности при экспериментальном гипотиреозе. Установлено, что «Тиреофит» относится к группе практически нетоксических лекарственных средств, оказывает противовоспалительное, иммуномодулирующее, антигипоксическое, мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие. Выявлено, что «Тиреофит» при введении животным *per os* в диапазоне доз 100-300 мг/кг проявляет выраженную фармакотерапевтическую эффективность при экспериментальном гипотиреозе, индуцированном мерказолилом, ограничивая структурные изменения в ЩЖ, повышая уровень ТГ и снижая содержание тиреотропного гормона (ТТГ). Исследуемое средство нивелирует анксиогенный эффект, развивающийся на фоне гипофункции ЩЖ, повышает ориентировочно-исследовательскую активность и уровень мотивации животных, а также проявляет антиамнестическое влияние. Введение животным «Тиреофита» на фоне гипотиреоза способствует нормализации у них частоты сердечных сокращений (ЧСС). Показано, что «Тиреофит» обладает выраженным тиреопротективным влиянием при сочетании мерказолилового гипотиреоза и токсического гепатита, проявляя высокую активность в отношении восстановления периферической конверсии тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3), существенно превышающую таковую препарата сравнения – ламинарии. Усиление процессов периферического дейодирования Т4 в Т3 у животных, получавших «Тиреофит», обусловлено его способностью ограничивать развитие синдрома цитолиза, повышать энергетический и антиоксидантный потенциал гепатоцитов. Основными механизмами, определяющими фармакотерапевтическую эффективность экстракта сухого «Тиреофит» при гипофункции ЩЖ, является его способность проявлять противовоспалительное, иммуномодулирующее действия, усиливать периферическую конверсию Т4 в Т3, нормализовать энергетический метаболизм клеток на фоне ограничения свободнорадикального окисления биомакромолекул.

Практическая значимость работы. Результаты проведенных фармакологических исследований аргументируют целесообразность применения «Тиреофита» в качестве эффективного и безопасного лекарственного средства в составе комплексной фармакотерапии гипотиреоза.

Материалы исследований используются в учебном процессе на кафедрах терапии и фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Министерства науки и высшего образования РФ.

По результатам исследования направлена заявка на предполагаемое изобретение (регистрационный номер 2018107502 от 28.02.2018 г.) «Способ получения средства, обладающего тиреотропной и антиоксидантной активностью».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Экстракт сухой «Тиреофит» в экспериментально-терапевтических дозах оказывает противовоспалительное, иммуномодулирующее, антигипоксическое, мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие.

2. Введение животным «Тиреофита» сопровождается выраженной фармакотерапевтической эффективностью при мерказолиловом гипотиреозе, выражающейся в ограничении структурных изменений в ЩЖ, повышении уровня ТГ, снижении содержания ТТГ, а также нормализации функций сердечно-сосудистой и нервной систем.

3. «Тиреофит» оказывает выраженное тиреопротективное влияние при сочетании мерказолилового гипотиреоза и токсического гепатита, заключающееся в снижении содержания ТТГ, повышении уровня ТГ, усилении периферической конверсии Т4 в Т3, на фоне ограничения проявлений синдрома цитолиза.

4. Установленный фармакотерапевтический эффект «Тиреофита» обусловлен его фармакологическими свойствами, способностью нормализовать энергетический метаболизм клеток, ограничивать процессы свободнорадикального окисления биомакромолекул, стабилизировать биологические мембраны, а также усиливать процессы дейодирования Т4 в печени.

Апробация материалов диссертации. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: XII международном симпозиуме «Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования» (Москва-Пушино, 2017); III международной научно-практической конференции «Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов» (Кызыл, 2017); International conference “Research-Innovation 2017” (Ulaanbaatar, 2017); межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых медицинских организаций Республики Бурятия, посвященной 80-летию М.П. Рябова (Улан-Удэ, 2017); II конгрессе по традиционной медицине стран ШОС/БРИКС/ЕАЭС, включившего II Евразийский конгресс по гомеопатической медицине; Национальный конгресс по аюрведической медицине, национальный конгресс по традиционной китайской медицине, V Российский конгресс по комплементарной медицине (Москва, 2017); международной научной конференции «Перспективы разработки и внедрения лекарственных средств на основе сырья отечественного и зарубежного происхождения» (Душанбе, 2018); международной научной конференции «Перспективы развития биомедицинских технологий в Байкальском регионе» (Иркутск, 2019).

Личный вклад автора. Автором диссертационной работы проведен поиск и анализ данных по теме, осуществлены планирование экспериментов, сбор данных; соискателем непосредственно проведены фармакологические исследования полученного средства. Согласно сформулированным задачам опубликованы тезисы и статьи.

Связь задач исследований с проблемным планом НИР. Работа выполнена в лаборатории безопасности биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН в соответствии с задачами по проекту № 62.1.8. «Создание лекарственных средств системного действия на основе тибетской медицины», утвержденным Президиумом СО РАН.

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, из них 2 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки высшего образования РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и списка литературы. Материал изложен на 133 страницах компьютерного текста, включает 25 таблиц, 14 рисунков в виде диаграмм и микрофотографий. Список литературы состоит из 248 источников, из которых 86 – на иностранных языках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

«Тиреофит» – условное название экстракта сухого, полученного из растительной композиции – листья грецкого ореха (*Juglans regia* L.), листья лещины обыкновенной (*Corylus avellana* L.), листья репешка обыкновенного (*Agrimonia eupatoria* L.), трава череды трехраздельной (*Bidens tripartita* L.), трава дурнишника колючего (*Xanthium strumarium* L.), листья крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.), трава ряски малой (*Lemna minor* L.), корни цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) и трава татарника колючего (*Onopordum acanthium* L.) в соотношении 18 : 16 : 15 : 14 : 12 : 8 : 7 : 5 : 5 – путем трехкратной экстракции 65% этиловым спиртом при температуре 60°C. Объединенные спиртовые извлечения упаривали, очищали сепарированием и высушивали в вакуумной сушилке при температуре 60°C. Выход готового продукта составляет 27,0±0,5% от массы растительного сырья. Содержание суммы флавоноидов в экстракте сухом, в пересчете на цинарозид, составило 10,3±0,28%. Экстракт сухой «Тиреофит» вводили животным *per os* через зонд в дозах 100, 200 и 300 мг/кг в форме водного раствора один раз в сутки. Конечный объем составлял 10 мл/кг животного.

При проведении экспериментов в качестве препаратов сравнения использовали ламинарию в таблетках («Эвалар», Россия), калефлон («Вифитех», Россия), танакан («Ipsen Pharma» Франция) в изоэффективных дозах

по аналогичной схеме введения испытуемого экстракта. При исследовании антиоксидантной и антирадикальной активности «Тиреофита» в модельных системах *in vitro* в качестве веществ-сравнения использовали кверцетин, рутин, арбутин и аскорбиновую кислоту (Sigma Aldrich, USA).

Экспериментальные исследования выполнены на 220 белых крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой 160-200 г. и на 90 мышках-самцах линии F1 (СВАхС57Bl/6) массой 18-20 г., полученных из питомника РАМН «Столбовая». Содержание животных соответствовало «Правилам лабораторной практики» (GLP). Все животные содержались в стандартных условиях вивария Института общей и экспериментальной биологии СО РАН на сбалансированном пищевом рационе. Перед началом экспериментов животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, распределялись на группы с учетом принципа рандомизации. Экспериментальную работу осуществляли в соответствии с «Приказом МЗ РФ № 199Н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», «Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Эвтаназию животных осуществляли методом мгновенной декапитации под легким эфирным наркозом. В работе также были использованы суспензии эритроцитов и липосом. Протокол исследования согласован с этическим комитетом ИОЭБ СО РАН (протокол № 6 от 12.10.2016 г.).

Экспериментальный гипотиреоз у крыс воспроизводили по методике Л.Г. Чугуновой и соавт. (1997). Животным ежедневно в утренние часы вводили *per os* водный раствор мерказолила («Акрихин», Россия) в дозе 10 мг/кг за 1 час до кормления в течение 28 дней.

Острый гепатит моделировали путем четырехкратного подкожного введения 50% масляного раствора четыреххлористого углерода (CCl₄) в объеме 0,4 мл/100 г. (Руководство..., 2012).

Острую токсичность исследуемого средства проводили в соответствии с действующими требованиями, изложенными в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2012). Класс токсичности определяли по классификациям К.К. Сидорова (1973) и Н. Hodge, R. Sterner (1975).

Мембраностабилизирующую активность испытуемого средства оценивали *in vitro* на моделях перекисного и осмотического гемолиза эритроцитов (Ковалев и др., 1986). Антиоксидантную активность «Тиреофита» определяли по степени его влияния на динамику перекисной деструкции β-каротина (ПДБК) в системе ДМСО-Н₂O₂-олеиновая кислота (Chen et al., 2003). Влияние фитоэкстракта на процесс металлкаatalизируемой модификации белков изучали в модельной биологической системе желточных липопротеидов (Клебанов и др., 1988). Антирадикальную активность определяли по отношению к 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH[·]) радикалу, к

супероксидным радикалам ($O_2^{\cdot -}$) в неэнзиматической системе феназинметосульфат / НАДН; а также по отношению к NO (Govindarajan et al., 2003). Fe^{2+} - хелатирующую активность экстракта сухого выявляли с использованием о-фенантролинового метода (Теселкин, 1997). Значения полученных результатов выражали через концентрацию, необходимую для связывания 50% реактивных частиц в инкубационной среде (IC_{50}).

Функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС) у интактных животных и при гипотиреозе оценивали в тестах «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «темно/светлая камера» и «условный рефлекс пассивного избегания» (УРПИ) (Руководство..., 2012).

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы определяли по величине систолического артериального давления (САД) и биоэлектрической активности миокарда животных (Руководство..., 2012).

Противовоспалительную активность фитоэкстракта изучали в условиях моделирования асептического воспаления согласно (Руководство..., 2012). Антиэкссудативное действие исследуемого средства оценивали на моделях формалинового и каррагенинового отеков. Альтеративную фазу воспалительной реакции у белых крыс воспроизводили подкожным введением 9% раствора уксусной кислоты в область спинки. Пролиферативную реакцию оценивали по разнице между массой высушенной гранулемы и исходной массой ватного диска, имплантированного (эфирный наркоз) в область спины животного.

Антигипоксическую активность фитосредства исследовали на 3 моделях: гиперкапническая, гемическая и гистотоксическая гипоксии (Руководство..., 2012).

Действие «Тиреофита» на показатели клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунитета было изучено на животных, находящихся в состоянии иммунодепрессии, вызванной цитостатиком азатиоприном (ОАО «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко, Россия), который вводили животным в дозе 50 мг/кг перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней (Лазарева, Алехин, 1985). Действие испытуемого средства на состояние клеточного звена иммунного ответа оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) согласно стандартной методике (Руководство..., 2012). Состояние гуморального иммунитета определяли по количеству антителообразующих клеток (АОК), определяемых методом локального гемолиза по А.И. Cunningham (1965). Состояние макрофагального звена иммунного ответа выявляли в реакции фагоцитоза перитонеальных макрофагов в отношении частиц коллоидной туши (Руководство..., 2012).

Методом иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов Тиронд ИФА (Россия) на аппарате STAT-FAX 2100 (AWARENESS TECHNOLOGY INC, USA) в сыворотке крови определяли содержание ТТГ,

свободного трийодтиронина (FT3) и свободного тироксина (FT4). На основании данных показателей для комплексной оценки тиреоидного статуса вычисляли интегральный тиреоидный индекс (ИТИ) и индекс периферической конверсии (ИПК) (Сычева, 2010).

Функциональное состояние печени лабораторных животных исследовали по активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), по концентрации билирубина общего, белка общего и альбумина в сыворотке крови с использованием стандартного набора реактивов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на биохимическом анализаторе «Сапфир» (Россия).

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по накоплению малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови и гомогенате печени (Стальная, Гаришвили, 1977; Kikugawa et al., 1992). О состоянии АОС организма судили по активности супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах (Макаренко, 1988), по активности каталазы в сыворотке крови и гомогенате печени (Королюк и др., 1988), а также по содержанию восстановленного глутатиона (ВГ) в крови (Shaik et al., 2006).

Для оценки энергетических процессов в гомогенате печени определяли содержание аденозинтрифосфата (АТФ), молочной (МК) и пировиноградной (ПВК) кислот (Petergnani et al., 2014).

Для проведения патоморфологических исследований ЩЖ лабораторных животных фиксировали в 10 % забуференном формалине. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином-эозином. Морфометрические исследования структур ЩЖ проводили с помощью микроскопа «Axio LAB.A1» с цифровой камерой «AxioCam ERc5s» и программным обеспечением для анализа изображений Axio Vision SE64 Rel.4.8.3. На микропрепаратах ЩЖ с помощью программы для обработки и анализа изображения Zeiss Efficient Navigation (ZEN) (2012) измеряли внутренний и внешний диаметр фолликулов, высоту тиреоцитов, площадь фолликулярного и интерфолликулярного эпителия, коллоида и стромы. На основании полученных данных вычисляли фолликулярно-коллоидный индекс (ФКИ) (отношение площади фолликулярного эпителия к площади коллоида), индекс Брауна – индекс накопления коллоида (отношение внутреннего диаметра фолликула к удвоенной высоте тиреоцита) (Хмельницкий, 1999).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0 for Windows (Statsoft, США). Для оценки значимости отличий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, использовался парный t-критерий Стьюдента. Данные считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение фармакологической активности «Тиреофита»

Результаты исследования острой токсичности показали, что DL_{50} экстракта сухого «Тиреофит» при внутрибрюшинном введении составляет $3083,3 \pm 111,8$ мг/кг. При введении белым крысам «Тиреофита» *per os* в максимально возможных дозах 6000 мг/кг гибели животных в течение 14 суток не наблюдали. После введения животным исследуемого средства в дозах более 4000 мг/кг отмечали явления гиподинамии, отказ от корма, неаккуратный шерстный покров, которые исчезали ко вторым суткам наблюдения. Таким образом, полученные данные позволяют отнести «Тиреофит» к V классу токсичности по классификациям К.К. Сидорова (1973) и Н. Hodge, R. Sterner (1975) – «практически нетоксичные вещества».

Введение интактным животным «Тиреофита» не оказывало влияния на функциональное состояние сердечно-сосудистой и нервной систем. При применении испытуемого средства отмечалась лишь тенденция к повышению ориентировочно-исследовательской активности животных на фоне снижения уровня эмоциональности.

При моделировании асептического воспаления выявлено, что «Тиреофит» обладает антиэкссудативной активностью, снижая степень экссудации, индуцированной флогогенными агентами. Наиболее выраженное антиэкссудативное действие фитоэкстракт проявлял в дозах 200 и 300 мг/кг, снижая степень формалинового отека в среднем на 32%, каррагенинового отека – на 24-31% по сравнению с контролем.

Установлено, что «Тиреофит» ограничивает степень альтерации тканевой уксусной кислотой и усиливает регенераторные процессы в очаге воспаления. На 7 сутки наблюдения введение животным фитоэкстракта в дозе 100 мг/кг снижало площадь раневого повреждения на 27%, в дозах 200 и 300 мг/кг – в среднем на 21% по сравнению с таковой у животных контрольной группы. При этом начиная с 14 суток наблюдения наиболее выраженное антиальтеративное действие, превосходящее таковое препарата сравнения – калефлон, «Тиреофит» проявлял в дозах 200 и 300 мг/кг. Так, у животных данных опытных групп на 14 сутки наблюдения площадь раневого дефекта была ниже на 26% и 25%, на 21 сутки – на 29% и 50% и на 28 сутки – на 36% и 51% соответственно таковых показателей у контрольных животных. По данным литературы, противовоспалительные свойства выявлены у компонентов «Тиреофита» – *C. avellana* (Кривошеева и др., 2011; Юсифова и др., 2014), *A. eupatoria* (Позднякова и др., 2011; Santos et al., 2017), *X. strumarium* (Бушуева и др., 2016), *U. dioica* (Буркова и др., 2011), *C. intybus* (Сайбель и др., 2016), *O. acanthium* (Molnár et al., 2016; Garsiya et al., 2019), *L. minor* (Адекенов и др., 2017).

Известно, что снижение уровня ТГ ведет к торможению метаболизма с формированием гипоксии в клетках практически всех органов и тканей (Романенкова, 2017). Оценка антигипоксической активности «Тиреофита» показала, что введение животным испытуемого экстракта увеличивает продолжительность жизни животных при гемической и нормобарической гипоксиях в среднем на 23%, при гистотоксической гипоксии – на 28% по сравнению с показателями контрольных животных.

По данным многочисленных исследований (Жмойдик, 2005; Субхангулов и др., 2011; Зуева, 2013), важным фактором в патогенетическом лечении гипотиреоза является воздействие на иммунное звено организма. При исследовании иммуномодулирующих свойств «Тиреофита» была установлена его эффективность по отношению к реакциям клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа при экспериментальном иммунодефиците, вызванном цитостатиком азатиоприном.

При введении исследуемого средства на фоне иммуносупрессии наблюдали достоверное увеличение количества АОК как в абсолютных значениях, так и при расчете на 10^6 спленоцитов; при этом первый показатель превышал уровень азатиоприновой супрессии в 1,5 раза, а второй – в 1,4 раза. При исследовании влияния «Тиреофита» на клеточно-опосредованную реакцию ГЗТ выявлено, что испытуемое средство восстанавливает индекс данной реакции в 1,4 раза по сравнению с контролем. Также определено, что данное средство увеличивает фагоцитарный индекс в 1,6 раза по сравнению с данными в контрольной группе. Подобный эффект описан для компонентов «Тиреофита» – *J. regia* (Стреляева, 2003), *B. tripartita* (Суяров и др., 2015), а также хлорогеновой кислоты и суммы сесквитерпенов, выделенных соответственно из *C. intybus* (Сайбель и др., 2016, 2017) и *O. acanthium* (Molnar et al., 2011).

В условиях *in vitro* на моделях перекисного и осмотического гемолиза эритроцитов было установлено, что «Тиреофит» оказывает выраженное мембраностабилизирующее действие, предотвращая разрушение их плазматической мембраны. При этом IC_{50} для перекисного и осмотического гемолиза составила 12,6 и 0,51 мкг/мл соответственно.

Введение в инкубационную среду исследуемого экстракта предотвращало окисление β -каротина от перекисной деструкции ($IC_{50}=18,6$ мкг/мл) и ингибировало деградацию липопroteидов при металлкаatalизируемом окислении ($IC_{50}=75,3$ мкг/мл). Выявлено, что «Тиреофит» обладает выраженной антирадикальной активностью в отношении DPPH-радикала ($IC_{50}=30,2$ мкг/мл), $O_2^{\cdot-}$ -радикала ($IC_{50}=32,7$ мкг/мл), NO ($IC_{50}=0,45$ мг/мл), а также Fe^{2+} - хелатирующей активностью ($IC_{50}=3,3$ мг/мл). Антиоксидантное действие испытуемого фитоэкстракта обусловлены комплексом биологически активных веществ, содержащихся в его составе: флавоноиды (кверцетин, гиперозид, 3-арабинозид кемпферола и др.), терпеноиды, фенолкарбо-

новые кислоты, а также аскорбиновая и пантотеновая кислоты (Гринеева и др., 2015; Бушуева и др., 2016; Адекенев и др., 2017; Santos et al., 2017).

Фармакотерапевтическая эффективность «Тиреофита»
при экспериментальном гипотиреозе

Результаты, представленные в таблице 1, показывают, что у животных контрольной группы, получавших мерказолил, на фоне снижения в сыворотке крови уровня FT4 и FT3, существенно повышалось содержание ТТГ в сравнении с данными животных интактной группы, в результате чего снижался ИТИ, что свидетельствует о развитии гипотиреоза (Мирошников и др., 2011). Также у животных группы контроля наблюдалась тенденция к нарушению процессов превращения T4 в более активный метаболит – T3, что подтверждает увеличение показателя ИПК (Рисунок 1). О формировании у животных гипотиреоза на фоне курсового введения мерказолила, также свидетельствовало достоверное увеличение массы ЩЖ, что согласуется с данными (Хмельницкий, 2002; Манюк, 2008; Архипова и др., 2012, 2014).

Таблица 1 – Влияние «Тиреофита» и ламинарии на уровень тиреотропного и тиреоидных гормонов у белых крыс при экспериментальном гипотиреозе

Группы животных	Показатели		
	ТТГ, мкМЕ/мл	FT4, пмоль/л	FT3, пмоль/л
Интактная (H ₂ O), n=10	0,11±0,007	7,0±0,53	5,2±0,40
Контрольная (мерказолил + H ₂ O), n=10	0,27±0,033	5,1±0,49	3,7±0,43
Опытная I (мерказолил + «Тиреофит», 100 мг/кг), n=8	0,13±0,015*	5,6±0,25	4,2±0,15
Опытная II (мерказолил + «Тиреофит», 200 мг/кг), n=10	0,12±0,013*	6,0±0,36	4,4±0,23
Опытная III (мерказолил + «Тиреофит», 300 мг/кг), n=10	0,12±0,013*	6,5±0,18*	5,0±0,24*
Опытная IV (мерказолил + ламинария, 6,2 мг/кг), n=8	0,13±0,018*	6,4±0,30	4,9±0,36*

Примечание. Здесь и далее: * - различия статистически значимы по сравнению с данными контрольной группы животных при $p \leq 0,05$; n - количество животных в группе.

У животных первой и второй опытных групп, получавших «Тиреофит» в дозах 100 и 200 мг/кг, несмотря на то, что уровень ТГ значимо не отличался от показателя контроля (Таблица 1), содержание ТТГ в сыворотке крови было на 52% и 55% ниже показателя контрольных животных. В ре-

зультате чего ИТИ у животных указанных опытных групп составил $85,2 \pm 7,92$ и $94,4 \pm 8,42$, что соответственно в 2,3 и 2,5 раза выше показателя контрольных животных (Рисунок 1). Наиболее выраженный тиреопротективный эффект наблюдался на фоне введения испытуемого экстракта в дозе 300 мг/кг и ламинарии: содержание ТТГ снизилось на 55% и 52%, уровень FT4 увеличился на 27% и 25%, уровень FT3 – на 35% и 32% соответственно по сравнению с показателями контрольных животных. Вследствие чего, ИТИ у животных третьей и четвертой опытных групп был выше такового показателя в контроле в 2,7 и 2,6 раза соответственно (Рисунок 1).

Об ограничении развития гипотиреоза на фоне «Тиреофита» также свидетельствовал показатель массы ЩЖ. Так, у животных опытных групп масса ЩЖ соответствовала таковой интактных животных и была на 27-34% ниже значения контрольных животных.

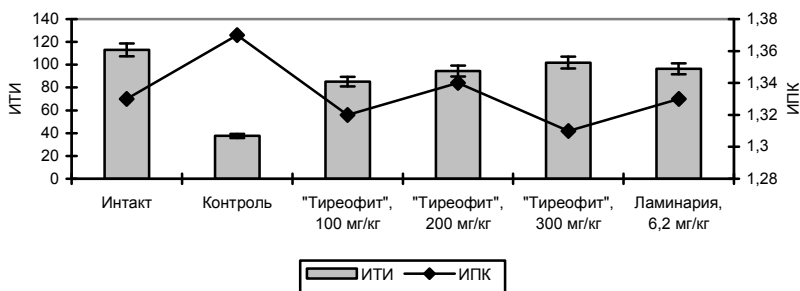


Рисунок 1 – Влияние «Тиреофита» и ламинарии на показатели интегрального тиреоидного индекса (ИТИ) и индекс периферической конверсии (ИПК) у белых крыс при экспериментальном гипотиреозе

Данные морфологических исследований показали, что в ЩЖ контрольных животных наблюдались дегенеративные изменения эпителиоцитов, их интенсивная десквамация, а также снижение объема коллоида (Таблица 2). Сохранившийся коллоид в большинстве фолликулов был уплотнен, что является морфологическим диагностическим признаком гипофункции ЩЖ. Тиреоциты гипертрофировались, в результате чего отмечалось повышение ФКИ и снижение индекса Брауна. Аналогичные результаты получены в работах В.Б. Шадлинского (1999) и Э.В. Архиповой (2012, 2014).

Введение животным «Тиреофита» в дозе 200 мг/кг и ламинарии способствовало ограничению развития структурных изменений в ЩЖ на фоне применения мерказолила. Большинство фолликулов сохраняло округлую или овальную форму. Внешний диаметр фолликулов у животных опытных групп соответствовал показателю контрольных животных, при этом внутренний диаметр был на 35% и 24% соответственно больше показателя кон-

трольных животных, вследствие чего средняя высота тиреоцитов была на 32% ниже контрольного значения. Большинство тиреоцитов имело гомогенную оксифильную цитоплазму и правильную кубическую форму. Эпителиоциты с некробиотическими изменениями (кариолизис, кариопикноз), а также десквамированные клетки встречались локально. О выраженной функциональной активности ЩЖ животных свидетельствовало повышение индекса Брауна в 1,9 и 1,7 раза, а также уменьшение ФКИ в среднем на 59% относительно таковых показателей контрольных животных. Изменение последнего показателя обусловлено как снижением объема фолликулярного эпителия (на 24% и 19% соответственно), так и увеличением объема коллоида (на 35% и 27% соответственно). В большинстве фолликулов коллоид имел однородный вид и равномерную окраску, единично наблюдалось его уплотнение.

Таблица 2 – Влияние «Тиреофита» и ламинарии на морфометрические показатели щитовидной железы белых крыс при экспериментальном гипотиреозе

Показатели	Группы животных			
	Интактная (H ₂ O), n=10	Контрольная (мерказолил + H ₂ O), n=10	Опытная II (мерказолил + «Тиреофит», 200 мг/кг), n=10	Опытная IV (мерказолил + ламинария, 6,2 мг/кг), n=8
Внешний диаметр фолликула, мкм	70,9±1,67	86,3±2,98	87,9±2,78	84,2±3,12
Внутренний диаметр фолликула, мкм	55,3±1,57	44,6±2,17	60,1±2,87*	55,6±3,24*
Высота тиреоцита, мкм	7,8±0,16	20,9±0,86	13,9±0,28*	14,3±0,34*
Площадь фолликулярного эпителия, %	39,1±2,05	57,6±2,92	43,8±2,34*	46,7±2,18*
Площадь интрафолликулярного эпителия, %	12,3±2,69	13,4±2,71	15,3±2,58	14,1±2,65
Площадь коллоида, %	33,1±2,04	19,1±1,14	25,8±2,29*	24,3±2,19
Площадь стромы, %	15,5±1,09	14,7±1,69	15,1±1,55	14,9±1,67
Фолликулярно-коллоидный индекс, у.е.	1,3±0,09	3,0±0,25	1,89±0,21*	1,92±0,43*
Индекс Брауна, у.е.	3,8±0,12	1,3±0,08	2,5±0,15*	2,2±0,14*

Выраженный тиреопротективный эффект испытуемого растительного средства обусловлен входящими в его состав компонентами. Так, известно, что *J. regia* за счет содержания тиоцианатов обладает тиреотропной активностью, нормализуя морфологический статус, синтез и секрецию гормонов ЩЖ (Дудник, 2009). Кроме того, высокое содержание органического йода, а

также Se, Mn, Zn, Cu обеспечивает протективное воздействие *X. strumarium* на тиреоидный статус (Климахин и др., 2015).

На фоне нормализации морфофункционального состояния ЩЖ «Тиреофит» проявлял более выраженную эффективность в плане восстановления биоэлектрической активности сердца по сравнению с препаратом сравнения. Так, введение животным фитоэкстракта в диапазоне доз 100-300 мг/кг повышало ЧСС на 20-24% по сравнению с контролем, тогда как ламинария – только на 13 %. По данным литературы, хлорофилл, выделенный из листьев *U. dioica*, улучшает деятельность сердечно-сосудистой системы (Гринеева, 2015), кардиотоническое действие проявляет *O. acacanthium* (Гарсия и др., 2018; Mamedov et al., 2015; Garsiya et al., 2019).

Известно, что ТГ являются эссенциальными как для развития и формирования ЦНС, так и для ее дальнейшего функционирования (Дедов, 2016; Куташов и др., 2016). У больных гипотиреозом уже на субклинической стадии развивается ухудшение когнитивной функции, которая восстанавливается только после нормализации уровня ТТГ на фоне лечения левотироксином (Малев, 2017). Полученные нами данные показали, что длительное введение мерказолила снижает двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность животных и повышает уровень их тревожности.

Применение «Тиреофита» нивелировало анксиогенный эффект, развивающийся на фоне экспериментального гипотиреоза. Количество заходов в открытые рукава ПКЛ у животных, получавших экстракт сухой в дозах 100-300 мг/кг, увеличивалось в 1,8; 1,9 и 2,2 раза и время нахождения в них – в 1,9; 2,0 и 2,8 раза соответственно по сравнению с таковыми у контрольных животных. На фоне введения животным ламинарии количество заходов и время пребывания в открытых рукавах повышались относительно контрольных показателей в среднем в 1,5 раза.

Введение животным «Тиреофита» нормализовало поведенческие показатели животных в тесте «открытое поле». Наиболее выраженное влияние на двигательную активность животных фитоэкстракт проявлял в дозах 200 и 300 мг/кг: количество посещений периферических квадратов увеличивалось в среднем в 3,3 раза; вертикальная активность – на 11% и 26% соответственно по сравнению с показателями контрольных животных. Вследствие чего, общая двигательная активность у животных указанных групп была в 2,6 и 2,8 раза выше таковой контрольных животных. Влияние испытуемого экстракта на ориентировочно-исследовательское поведение животных превосходило таковое препарата сравнения – ламинарии. Количество центральных квадратов, посещенных животными второй и третьей опытных групп, было выше данного показателя животных, получавших ламинарию, в 3,6 и 5,0 раза, и, как следствие, норковый рефлекс – в 4,0 и 4,6 раза соответственно.

Повышение двигательной и ориентировочно-исследовательской активности у животных опытных групп можно объяснить снижением у них уровня тревожности. Количество актов груминга у животных, получавших фитоэкстракт, было на 27-36 % ниже такового показателя контрольных животных, количество актов дефекации – на 53-82%. Применение ламинарии снижало данные показатели относительно контроля соответственно на 32% и 24%.

Результаты исследования животных в тесте УРПИ показали, что при экспериментальном гипотиреозе отмечаются нарушения процессов ввода, обработки, консолидации информации и воспроизведения памятного следа. Так, в контрольной группе условный рефлекс выработался у 40% крыс, через 24 часа и на 3 сутки он сохранялся лишь у 2 животных из 10, тогда как в интактной группе – соответственно у 100% и 80%. На фоне введения испытуемого экстракта УРПИ выработался у 75%, 50% и 60% животных соответственно первой-третьей опытных групп. Проверка условного рефлекса показала, что во все сроки наблюдения (через 24 часа и 3 суток) в первой опытной группе УРПИ отмечался у 50% животных, во второй и третьей опытных группах – у четырех животных из десяти. При этом на 3 сутки наблюдения УРПИ сохранился только у одного из восьми животных, принимавших ламинарию. По данным литературы, *O. acacanthium* оказывает влияние на функциональное состояние ЦНС (Рыжов, 2014; Гарсия и др., 2018; Lajter et al., 2015). В экспериментах на животных установлены адаптогенное, ноотропное, анксиолитическое и антидепрессивное действие у экстракта сухого *C. intybus* (Abbasa et al., 2015).

Известно, что на фоне дефицита ТГ в организме отмечается активация процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул, значительное снижение скорости окислительно-восстановительных процессов и термогенеза, накопление продуктов обмена, что ведет к тяжелым функциональным нарушениям эндокринной системы организма (Дедов и др., 2013; Nasiri et al., 2017). Полученные нами данные показали, что введение животным мерказолила повышает уровень МДА в крови (в 1,7 раза) и снижает активность ключевых ферментов АОС – каталазы (в 1,7 раза) и СОД (в 1,8 раза), а также содержание ВГ (в 1,5 раза) по сравнению с аналогичными показателями в интактной группе животных.

Применение «Тиреофита» в дозах 100-300 мг/кг оказывало антиоксидантное действие на фоне экспериментального гипотиреоза: содержание МДА в сыворотке крови снижалось на 35%, 43% и 40%, активность каталазы повышалась на 28%, 47% и 40% соответственно и активность СОД – в среднем в 1,4 раза по отношению к показателям контрольных животных. Кроме того, происходила коррекция глутатионового звена антиоксидантной защиты организма, что выражалось в увеличении содержания ВГ в крови на

15%, 26% и 20% соответственно по сравнению с таковым у контрольных животных.

Оценка фармакотерапевтической эффективности «Тиреофита» при сочетании мерказолилового гипотиреоза и CCL₄-гепатита

С целью исследования влияния «Тиреофита» на процессы периферического дейодирования Т4 у белых крыс с уже сформированным гипотиреозом была воспроизведена модель CCL₄-гепатита. Результаты исследований показали, что у контрольных животных на фоне токсического гепатита отмечалось формирование манифестного гипотиреоза с явной тенденцией к нарушению процессов превращения Т4 в более активный метаболит – Т3 (Таблица 3; Рисунок 2), что обусловлено нарушением работы дейодиназ печени (Артыкбаева, 2016; Panicker, 2009).

Таблица 3 – Влияние «Тиреофита» и ламинарии на уровень тиреотропного и тиреоидных гормонов у белых крыс при сочетании мерказолилового гипотиреоза и CCL₄-гепатита

Группы животных	Показатели		
	ТТГ, мкМЕ/мл	FT ₄ , пмоль/л	FT ₃ , пмоль/л
Интактная (H ₂ O), n=10	0,11±0,007	7,0±0,53	5,2±0,40
Контрольная (мерказолил + CCL ₄ + H ₂ O), n=8	0,28±0,035	5,0±0,20	2,7±0,17
Опытная I (мерказолил + CCL ₄ + «Тиреофит», 200 мг/кг), n=8	0,15±0,024*	6,4±0,25*	4,6±0,19*
Опытная II (мерказолил + CCL ₄ + ламинария, 6,2 мг/кг), n=8	0,15±0,021*	6,7±0,40*	4,5±0,20*

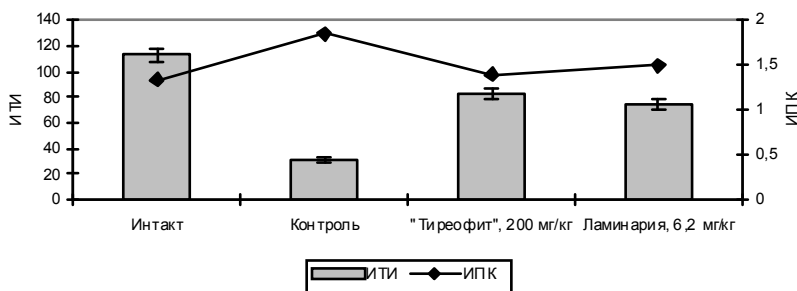


Рисунок 2 – Влияние «Тиреофита» и ламинарии на показатели интегрального тиреоидного индекса (ИТИ) и индекс периферической конверсии (ИПК) у белых крыс при сочетании мерказолилового гипотиреоза и CCL₄-гепатита

На фоне курсового введения животным «Тиреофита» в дозе 200 мг/кг наблюдалось снижение содержания ТТГ на 46%, повышение уровня FT4 и FT3 на 28% и 70% соответственно по сравнению с показателями контрольных животных (Таблица 3). В результате ИТИ в опытной группе составил $83,1 \pm 4,62$ ($p \leq 0,05$), что в 1,7 раза выше значения контрольной группы. ИПК снизился относительно контроля на 24% и составил $74,7 \pm 2,73$ ($p \leq 0,05$), что свидетельствует об улучшении процессов дейодирования T4 в T3 в печени.

У животных, получавших препарат сравнения, содержание ТТГ снижалось на 46%, уровни FT4 и FT3 повысились на 34% и 66% соответственно относительно данных контрольных животных (Таблица 3). Вследствие чего, ИТИ увеличился относительно контрольного значения в 1,4 раза, ИПИ понизился – на 19%. Таким образом, на фоне использования ламинарии наблюдался более интенсивный, чем у животных, получавших «Тиреофит», синтез T4 в тиреоцитах, но менее выраженная его конверсия в T3, происходящая преимущественно в печени под воздействием дейодиназ.

Результаты исследований показали, что у животных контрольной группы, получавших мерказолил в сочетании с тетрахлорметаном, отмечалось повышение в сыворотке крови уровня АЛТ (на 58%), АСТ (на 26%) и общего билирубина (на 40%), а также наблюдалась тенденция к снижению уровня общего белка и альбумина по сравнению с интактными животными.

Курсовое введение животным «Тиреофита» снижало активность АЛТ и АСТ на 29% и 18% соответственно, содержание общего билирубина на 21% по сравнению с показателями контрольных животных. На фоне введения исследуемого фитоэкстракта показатели, характеризующие метаболические процессы в печени, были на уровне значений интактных животных. По гепатопротективному влиянию ламинария значимо уступала комплексному растительному средству. По данным литературы, гепатопротективный эффект выявлен у семи растений, входящих в состав «Тиреофита»: *J regia* (Дайронас и др., 2015; Zhou et al., 2015), *A. eupatoria* (Хадарцев и др., 2018), *B. tripartita* (Yuan et al., 2008), *U. dioica* (Гринеева, 2015; El et al., 2019), *C. intybus* (Сайбель и др., 2016, 2017), *O. acanthium* (Гарсия и др., 2018; Кос et al., 2015) и *L. minor* (Адекенов и др., 2017; Никифоров и др., 2017).

Известно, что снижение уровня ТГ способствует ингибированию ферментов гликолиза с развитием дефицита АТФ, последующей активацией окислительного стресса и подавлением активности эндогенной АОС организма (Шоломов и др., 2012; Григорова и др., 2017).

Результаты исследований показали, что сочетание экспериментальной тиреоидной недостаточности с токсическим гепатитом характеризуется разобщением течения процессов окисления и фосфорилирования: содержание АТФ снижалось на 51%, концентрация МК увеличивалась в 2,9 раза, ПВК – на 32% по сравнению с аналогичными данными в интактной группе. Соотношение ПВК/МК при этом составило 1:17, против 1:8 в интактке (Таб-

лица 4). Выявленные изменения в энергетическом статусе организма, обусловлены снижением уровня эндогенной антиоксидантной системы. Так, сочетание экспериментального гипотиреоза с CCl_4 -гепатитом, сопровождалось увеличением уровня МДА в ткани печени на 75% и снижением активности каталазы на 38% по сравнению с данными интактных животных.

Таблица 4 – Влияние «Тиреофита» и ламинарии на показатели энергетического статуса в печени белых крыс при сочетании мерказолилового гипотиреоза и CCl_4 -гепатита

Группы животных	Показатель, ед. измерения			
	АТФ, мкмоль/г ткани	МК, мкмоль/г ткани	ПВК, мкмоль/г ткани	ПВК/МК
Интактная (H_2O), n=10	5,5±0,32	1,6±0,11	0,19±0,01	1:8
Контрольная (мерказолил + CCl_4 + H_2O), n=8	2,7±0,10	4,7±0,25	0,25±0,01	1:17
Опытная I (мерказолил + CCl_4 + «Тиреофит», 200 мг/кг), n=8	4,7±0,20*	3,0±0,17*	0,24±0,02	1:12
Опытная II (мерказолил + CCl_4 + ламинария, 6,2 мг/кг), n=8	4,5±0,24*	3,3±0,16*	0,27±0,02	1:12

Установлено, что курсовое введение животным «Тиреофита» при тиреоидной недостаточности, осложненной токсическим гепатитом, оказывало энергопротективное влияние, корректируя течение процесса окислительного фосфорилирования в ткани печени: содержание АТФ повышалась в 1,7 раза, концентрация МК понижалась на 36% и соотношение ПВК/МК – в 1,3 раза относительно показателей животных контрольной группы (Таблица 4). Выявленное корректирующее действие «Тиреофита» на процессы окислительного фосфорилирования обусловлено его выраженной антиоксидантной активностью: концентрация МДА в гомогенате печени снижалась на 37%, а активность каталазы возрастала на 29% по сравнению с аналогичными показателями животных контрольной группы.

Также введение животным «Тиреофита» способствовало нормализации показателей окислительной деградации липидов и АОС организма в крови на фоне сочетания мерказолилового гипотиреоза и токсического гепатита: уровень МДА в сыворотке крови уменьшался на 42%, активность каталазы в сыворотке крови и СОД в эритроцитах повышалась в 1,6 и 2,1 раза соответственно, содержание ВГ в крови – на 20 % по сравнению с данными животных контрольной группы. При этом антиоксидантное действие исследуемого средства было сопоставимо, а по некоторым показателям пре-

восходило таковое препарата сравнения – ламинария, что обусловлено наличием в испытуемом средстве таких растительных компонентов как *J. regia* (Дайронас и др., 2010), *C. avellana* (Калениченко и др., 2015), *A. eupatoria* (Santos et al., 2017), *X. strumarium* (Бушуева и др., 2016, 2017), *U. dioica* (Гринеева и др., 2015) и *L. minor* (Адекенов и др., 2017).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, растительное средство «Тиреофит» в диапазоне доз 100-300 мг/кг обладает антиэкссудативной активностью, снижая степень экссудации, индуцированной флогогенными агентами; оказывает антиальтеративное действие, ограничивая степень альтерации тканей уксусной кислотой и усиливая регенераторные процессы. Испытуемый фитоэкстракт способен ослаблять супрессивное действие азатиоприна на клеточно-опосредованную иммунную реакцию, антителогенез и фагоцитоз макрофагов. На фоне гипоксий различного генеза «Тиреофит» проявляет антигипоксическую активность, увеличивая продолжительность жизни животных. Испытуемое растительное средство оказывает в условиях *in vitro* мембраностабилизирующее, антиоксидантное действия, а также – антирадикальную активность по отношению к ионам металлов переменной валентности, DPPH-радикала, супероксидного анион-радикала и оксида азота.

Введение животным «Тиреофита» оказывает выраженную фармакотерапевтическую эффективность при экспериментальном гипотиреозе, выражающуюся в снижении содержания ТТГ, повышении уровня ТГ, ограничении развития дегенеративных изменений тиреоцитов и восстановлении соотношения объемов фолликулярного эпителия и коллоида. Исследуемое средство способствует нормализации ЧСС, нивелирует анксиогенный эффект, развивающийся на фоне гипофункции ЩЖ, тем самым нормализуя поведенческие реакции, повышая ориентировочно-исследовательская активность и уровень мотивации животных, а также устраняет нарушения процессов ввода, обработки, консолидации и воспроизведения информации.

«Тиреофит» на фоне сочетания гипотиреоза с токсическим гепатитом проявляет тиреопротективное влияние, способствуя повышению уровня ТГ, усилению периферическую конверсии Т4 в Т3, на фоне ограничения развития проявлений цитолитического синдрома. Применение «Тиреофита» при тиреоидной недостаточности, осложненной токсическим гепатитом, оказывает энергопротективное влияние, повышая содержание АТФ и нормализуя соотношение ПБК/МК в ткани печени. Выявленное корригирующее действие растительного средства «Тиреофит» на процессы окислительного фосфорилирования обусловлено его способностью снижать интенсивность окислительной деградации биомакромолекул, а также повышать активность АОС организма.

Установленный фармакотерапевтический эффект «Тиреофита» обусловлен его фармакологическими свойствами, способностью повышать энергетический метаболизм клеток, ограничивать процессы свободнорадикального окисления биомакромолекул, стабилизировать биологические мембраны, а также усиливать периферическую конверсии тироксина в более активный метаболит – трийодтиронин.

ВЫВОДЫ

1. Экстракт сухой «Тиреофит» в экспериментально-терапевтических дозах обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, антигипоксическим, мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием.
2. «Тиреофит» проявляет фармакотерапевтическую эффективность при мерказолиловом гипотиреозе, способствуя ограничению структурных изменений в щитовидной железе, снижению ТТГ, восстановлению уровня ТГ, а также нормализации функционального состояния сердца и нервной систем.
3. Введение животным «Тиреофита» оказывает выраженное тиреопротективное влияние при сочетании мерказолилового гипотиреоза и токсического гепатита, повышая уровень ТГ, усиливая периферическую конверсию Т4 в Т3, на фоне ограничения проявлений синдрома цитолиза.
4. Основными механизмами, определяющими фармакотерапевтическую эффективность «Тиреофита» при гипотиреозе, являются его способности проявлять иммуномодулирующую и противовоспалительную активность, стимулировать энергетический метаболизм в клетках, снижать интенсивность свободнорадикального окисления биомакромолекул, стабилизировать биологические мембраны, а также усиливать процессы дейодирования тироксина в печени.

Список опубликованных работ

1. Тишковец, С.В. Особенности лечения гипотиреоза / С.В. Тишковец, Д.Э. Нимаева // Вестник Бурятского государственного университета. – Серия медицина и фармация. – 2016. – Вып.12. – С. 23-29.
2. Тишковец, С.В. Влияние комплексного растительного средства на функциональное состояние щитовидной железы белых крыс при экспериментальном гипотиреозе / С.В. Тишковец, А.Г. Мондодоев, Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова и др. // Материалы XII международного симпозиума «Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования». – Москва-Пушино, 2017. – С. 78-82.
3. Тишковец, С.В. Фитокоррекция нарушений гормонального статуса и показателей сердечно-сосудистой системы у белых крыс при экспериментальном гипотиреозе / С.В. Тишковец, А.Г. Мондодоев, Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова и др. // III международная научно-практическая конференция

«Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов». – Кызыл, 2017. – С. 101-104.

4. Tishkovets, S.V. Effect of the complex herbal remedy on the functional state of the thyroid gland of white rats in experimental hypothyroidism / S.V. Tishkovets, A.G. Mondodoev, Ya.G. Razuvaeva, A.A. Toropova // Abstracts of international conference “Research – Innovation 2017”. – Ulaanbaatar, 2017. – P. 19.

5. Тишковец, С.В. Фитокоррекция функционального состояния щитовидной железы и показателей сердечно-сосудистой системы белых крыс при экспериментальном гипотиреозе / С.В. Тишковец, А.Г. Мондодоев, Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова // Материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых медицинских организаций Республики Бурятия, посвященной 80-летию М.П. Рябова. – Улан-Удэ, 2017. – С. 282-284.

6. Тишковец, С.В. Влияние комплексного фитосредства на течение экспериментального гипотиреоза / С.В. Тишковец, А.Г. Мондодоев, Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова // Научные труды Объединенного конгресса: 2-ой конгресс по традиционной медицине стран ШОС/БРИКС/ЕАЭС, включившего 2-ой Евразийский конгресс по гомеопатической медицине; Национальный конгресс по аюрведической медицине, национальный конгресс по традиционной китайской медицине, V Российский конгресс по комплементарной медицине. – М., 2017. – С. 207-209.

7. Тишковец, С.В. Фитокоррекция нарушений когнитивных функций у белых крыс при экспериментальном гипотиреозе / С.В. Тишковец, Я.Г. Разуваева, А.Г. Мондодоев // Наука и инновация (Душанбе). – 2018. – № 1. – С. 200-205.

8. Тишковец, С.В. Противовоспалительная активность комплексного растительного средства / С.В. Тишковец, Я.Г. Разуваева, А.Г. Мондодоев, А.А. Торопова // Якутский медицинский журнал. – 2018. – № 3(63). – С. 22-25.

9. Тишковец, С.В. Исследование мембраностабилизирующей и антиоксидантной активности фитосредства в условиях *in vitro* / С.В. Тишковец, А.А. Торопова, А.Г. Мондодоев, Я.Г. Разуваева // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2019. – № 1. – С.27-33.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза; АОК – антителообразующие клетки; АОС – антиоксидантная система; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ВГ – восстановленный глутатион; ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа; ИПК – индекс периферической конверсии; ИТИ – интегральный тиреоидный индекс; МДА – малоновый диальдегид; МК – молочная кислота; ПВК – пировиноградная кислота; ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт; ПОЛ – перекисное окисление липидов; САД – систолическое артериальное давление; СОД – супероксиддисмутаза; ТЗ – трийодтиронин; Т4 – тироксин; ТГ – тиреоидные гормоны; ТТГ – тиреотропный гормон; УРПИ – условный рефлекс пассивного избегания; ФКИ – фолликулярно-коллоидный индекс; ЦНС – центральная нервная система; ЩЖ – щитовидная железа; FT3 – свободный трийодтиронин; FT4 – свободный тироксин.