

Kononenko A. G., Kravchenko V. N. Вплив спиртової настоянки листеця ряски малої на функціональний стан щитоподібної залози в умовах експериментального гіпотиреозу = Influence of tincture from lemma minor frond on thyroid gland function in experimental hypothyroidism. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(6):606-618. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.56747>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/3649>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).
755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 25.05.2016. Revised 25.06.2016. Accepted: 28.06.2016.

УДК 615.322:615.357:615.451.16:616.441

ВПЛИВ СПИРТОВОЇ НАСТОЙКИ ЛИСТЕЦЯ РЯСКИ МАЛОЇ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

А. Г. Кононенко, В. М. Кравченко

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Анотація

Проведені експериментальні дослідження впливу 30% настоянки листеця ряски малої на функціональний стан щитоподібної залози в умовах гіпотиреодного стану у щурів. Піддослідні тварини вагою 120-150 г були поділені на 5 груп по 10 тварин у кожній. Експериментальний гіпотиреоз у щурів викликали введенням 1% розчину перхлорату натрію замість питної води протягом 20 днів. Через 20 днів експериментальним групам тварин з гіпотиреозом вводили настоянку листеця ряски малої в дозі 1 мл/100 г маси тіла тварини, препарат порівняння Йодомарин в дозі 12 мкг йоду/кг та розчин 30% етанолу в якості групи негативного контролю. В результаті проведених досліджень встановлено виразний коригуючий вплив 30% настоянки листеця ряски малої на функціональний стан щитоподібної залози в умовах гіпотиреозу, що проявлялося в нормалізації рівня тиреоїдних гормонів в сироватці крові, підвищенні ректальної температури до вихідного рівня та антизобогенній дії (зменшенні маси щитовидної залози та МКЩЗ). Також було встановлено, що за тиреостимулюючою та антизобогенною дією 30% настоянка листеця ряски малої перевищувала препарат порівняння Йодомарин. Виявлено, що введення розчину 30%

етанолу не призводило до позитивних змін в розвитку гіпотиреоїдного стану. Таким чином, 30% настойка листеця ряски малої може бути віднесена до регуляторів гіпофункції щитоподібної залози та є перспективною для подальшого вивчення її ефективності в якості тиреостимулюючого засобу.

Ключові слова: ряска мала, 30% настойка, гіпофункція щитоподібної залози, перхлорат натрію, тиреоїдні гормони.

INFLUENCE OF TINCTURE FROM LEMNA MINOR FROND ON THYROID GLAND FUNCTION IN EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

A. G. Kononenko, V. N. Kravchenko

National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

The present work studied the effect of tincture from *Lemna minor* frond on function of the thyroid gland in the experimental hypothyroidism. Healthy albino rats weighing between 120 g and 150 g used. The animals randomly allotted into five groups, each containing ten rats respectively. Four of the groups induced with hypothyroidism by 1% solution with drinking water for 20 days. Control (vehicle) rats given normal saline. After 20 days, hypothyroid groups of rats treated with tincture from *Lemna minor* frond at a dose 1 ml/100 g of body weight and with Iodomarin 200 (reference drug) at a dose 12 µg/kg daily orally for 21 days. Experimental group of animals treated with 30% ethanol at a dose 1 ml/100 g of body weight used as group of negative control. Results obtained from the study showed that the introduction of sodium perchlorate leads to functional changes of the thyroid gland in rats, accompanied by decreasing of thyroid hormones level (T₄ and T₃ by 50.7% and 43.6%, respectively), increasing of thyroid gland weight by 1.9 times and decreasing of rectal temperature by 1°C in rats that corresponds with hypofunctional state. Introduction of 30% tincture from *Lemna minor* frond showed its significant corrective action on thyroid function in conditions of hypothyroidism, which manifested in the normalization of thyroid hormones in the blood serum, increasing rectal temperature and antygoiterogenic action. As a result, level of thyroxin and triiodthyronin and thyroid gland weight in a group of animals treated with investigated tincture decreased by 2.2, 1.7 and 1.7 times, respectively, compared to

untreated group. It also found that the antygoiterogenic and thyroid-stimulating effect of 30% tincture from *Lemma minor* frond higher than the reference drug Iodomarin. The obtained results have practical significance for drugs development with thyroid-stimulating action for preventing or delaying the development of hypothyroidism and its complications.

Key words: *Lemma minor*, 30% tincture, hypofunction of thyroid gland, sodium perchlorate, thyroid hormones.

В настоящей работе изучено влияние настойки листеца ряски малой на функцию щитовидной железы при экспериментальном гипотиреозе. Эксперимент был проведен на здоровых белых крысах весом 120-150 г. Животных были случайным образом распределены на пять групп, по десять крыс каждая. В четырех группах индуцировали гипотиреоз введением 1% раствора с питьевой водой в течение 20 дней. Интактная группа крыс получала физиологический раствор. Через 20 дней, группы крыс с гипотиреозом получали настойку листеца ряски малой в дозе 1 мл/100 г массы тела и Йодомарин 200 (препарат сравнения) в дозе 12 мкг/кг в день перорально в течение 21 дней. Экспериментальная группа животных, получавшая 30% этанол в дозе 1 мл/100 г массы тела, использовали в качестве группы отрицательного контроля. Полученные результаты исследования показали, что введение перхлората натрия приводит к функциональным изменениям щитовидной железы у крыс, сопровождается снижением уровня тиреоидных гормонов (T_4 и T_3 на 50,7% и 43,6%, соответственно), увеличением массы щитовидной железы в 1,9 раза и снижением ректальной температуры на 1 °C у крыс, что соответствует гипофункциональному состоянию. Введение 30% настойки листеца ряски малой показало выраженное корректирующее действие на функцию щитовидной железы в условиях гипотиреоза, которое проявлялось в нормализации уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови, повышением ректальной температуры и антизобогенным действием. В результате, уровень тироксина и трийодтиронина и масса щитовидной железы в группе животных, получавших исследуемую настойку уменьшились в 2,2, 1,7 и 1,7 раза, соответственно, по сравнению с нелеченной группой. Было также установлено, что антизобогенное и тиреостимулирующее действие 30% настойки листеца ряски малой было выше такового у препарата сравнения Йодомарина. Полученные результаты имеют практическое значение для разработки лекарственных препаратов с тиреостимулирующим действием для предотвращения или замедления развития гипотиреоза и его осложнений.

Ключевые слова: ряска малая, 30% настойка, гипофункция щитовидной железы, перхлорат натрия, тиреоидные гормоны.

Вступ. Підвищений інтерес до проблеми тиреоїдної патології за останні роки викликаний її поширенням серед населення, а також високою частотою тимчасової і постійної непрацездатності, що визначає соціальну значимість захворювань [6, 8, 14]. Так, в структурі ендокринних захворювань одне з основних місць належить саме патології щитоподібної залози (ЩЗ), яка становить 47,3% [8, 9].

Зростання частоти тиреоїдної патології обумовлено впливом несприятливих чинників навколишнього середовища, погіршенням загальної екологічної обстановки, що сприяють зниженню імунологічного захисту організму, а також неповноцінні продукти харчування і стресові фактори [3, 12, 14].

Одним з найчастіших захворювань ЩЗ є гіпотиреоз. За даними деяких епідеміологічних досліджень в окремих групах населення поширеність гіпотиреозу досягає 10-12% і постійно збільшується. У дорослих частота його серед жінок становить від 1,4 до 2 %, а серед чоловіків – 0,2 %. Найбільша захворюваність на гіпотиреоз спостерігається у віковій групі понад 60 років. Так, серед обстежених (без захворювань ЩЗ в анамнезі) відсоток хворих на гіпотиреоз досягає 6 % серед жінок і 2,5 % у чоловіків. Частота вродженої форми гіпотиреозу у дітей становить 1:3000–4000 [13].

Для лікування гіпотиреоїдних станів ЩЗ в основному використовують замісну терапію – тиреоїдні гормони, або терапію, що спрямована на відновлення дефіциту йоду – препарати йоду [5, 9, 13]. Однак фармакокорекція за допомогою препаратів хімічного походження не завжди є достатньо ефективною, зручною у застосуванні, а при тривалому лікуванні може викликати побічні ефекти. Сьогодні істотну частку як європейського, так і світового фармацевтичного ринку займають препарати рослинного походження: за різними оцінками ця частка становить 30-50% [3, 9].

Фармацевтичний ринок тиреотропних лікарських засобів в Україні характеризується одноманітністю лікарських форм, переважанням імпортованих виробників і відсутністю препаратів рослинного походження [5]. У зв'язку з цим виправданий значний інтерес науковців до пошуку нових безпечних і ефективних засобів, здатних попереджати і коригувати порушення функції ЩЗ. Найбільш перспективним джерелом біологічно активних речовин тиреотропної дії є лікарські рослини.

Однією з перспективних рослин для профілактики та лікування гіпотиреозу є ряска мала. У результаті проведених фітохімічних досліджень в листеці ряски була встановлена наявність йоду та ще 14 елементів (кальцій, калій, кремній, натрій та ін.). Були ідентифіковані 32 біологічно активні речовини різних хімічних груп (фітостерини, насичені вуглеводні, альдегіди та кетони, жирні кислоти та ін.) [4]. Також встановлена наявність амінокислот, серед яких аспарагінова та глютамінова кислоти, аргінін, лейцин, аланін, валін та лізин [10]. Результати проведених нами попередніх скринінгових досліджень на здорових щурах показали наявність потужної тиреостимулюючої дії листеця ряски малої у вигляді 30% спиртової настоянки.

Тому, метою даного дослідження стало виявлення впливу 30% спиртової настоянки листеця ряски малої на функціональний стан ЩЗ в умовах експериментального гіпотиреозу.

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

Експериментальний гіпотиреоз відтворювали щоденним введенням перхлорату натрію у вигляді 1% розчину замість питної води протягом 20 днів [15]. Експериментальні тварини були поділені на 5 груп по 10 щурів у кожній: 1-а – інтактний контроль, 2-а – щури, що отримували перхлорат натрію (позитивний контроль), 3-а – щури, що на фоні гіпотиреозу отримували екстрагент 30% етанол в дозі 1 мл/100 г маси тіла (негативний контроль), 4-а – щури, що на фоні гіпотиреозу отримували 30% спиртову настоянку листеця ряски малої в дозі 1 мл/100 г маси тіла, 5-а – щури, що на фоні гіпотиреозу отримували препарат порівняння Йодомарин. Препарат порівняння вводили в дозі 12 мкг йоду/кг маси тіла, яку розраховували за методом Ю.Р. Риболовлева [11], виходячи з середньої добової дози йоду для людини 200 мкг/добу. Досліджувані засоби тварини 3-ої – 5-ої експериментальних груп отримували внутрішньошлунково з 21-ої по 41-у добу експерименту.

На 20-й, 30-й та 41-й день експерименту дослідних тварин зважували натще. На 20-у та 41-у добу – вимірювали ректальну температуру, яку реєстрували о 7⁰⁰, 11⁰⁰, 15⁰⁰, 19⁰⁰, 23⁰⁰ та 7⁰⁰ за допомогою електронного термометру. На 20-у добу у частини тварин піддослідних груп була взята кров з хвостової вени для визначення вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці крові. Після закінчення терміну тварин виводили з експерименту шляхом миттєвої декапітації під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг), збирали кров, виділяли та зважували ЩЗ для розрахунку масового коефіцієнту (МКЩЗ). В сироватці крові визначали концентрацію йодовмісних тиреоїдних гормонів –трийодтироніну (Т₃) і тетраіодтироніну (Т₄) методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем (ООО «Хема», Россия).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою стандартного пакета статистичних програм «Statistica 6,0». Отримані експериментальні дані представлені як середнє арифметичне (\bar{X}), його похибка ($\pm S\bar{x}$). Для отримання статистичних висновків застосовували параметричні методи (метод Ньюмена-Кейлса). Відмінності між групами вважали вірогідними при прийнятому рівні статистичної значущості $P < 0,05$ [7].

Результати та їх обговорення. Застосування 1% розчину перхлорату натрію спричинило у дослідних тварин розвиток ознак гіпотиреозу: апатію, млявість, зниження апетиту, втрату уваги, зменшення рухової активності, які реєстрували у щурів усіх експериментальних груп на 20-у добу введення тиреостатичного агенту і які зберігалися до кінця терміну експерименту у тварин груп позитивного контролю. Також, варто відмітити, що на 13-14-у добу експерименту деякі тварини почали відмовлятися від вживання розчину перхлорату натрію, який вони отримували замість питної води. Наприкінці експерименту в групах тварин, що отримували досліджувані засоби, виразність ознак гіпотиреозу була різною. Так, тварини групи негативного контролю, що отримували 30% етанол, за поведінкою, реакціями та вживанням їжі не відрізнялися від тварин групи позитивного контролю. Тварини із експериментальної групи, що отримували 30% спиртову настойку листеця ряски, на 21-й день введення їм досліджуваного засобу продемонстрували зменшення гіпотиреоїдної симптоматики і за своїм станом наближались до групи інтактного контролю. У тварин дослідної групи, що отримували препарат порівняння Йодомарин, деякі прояви гіпотиреозу були усунені не повністю.

Результати дослідження, що представлені на рисунку 1, показали, що на 20-у добу експерименту у тварин групи позитивного контролю та тварин 3-5-ої груп відмічалось зростання маси тіла порівняно з вихідною в середньому на 32,1 %, а приріст маси тіла у тварин групи інтактного контролю становив 24,7% від початкової. Наприкінці досліду (41-а доба) маса тіла щурів групи позитивного контролю була меншою, ніж у інтактних щурів на 9,6% (рис. 1).

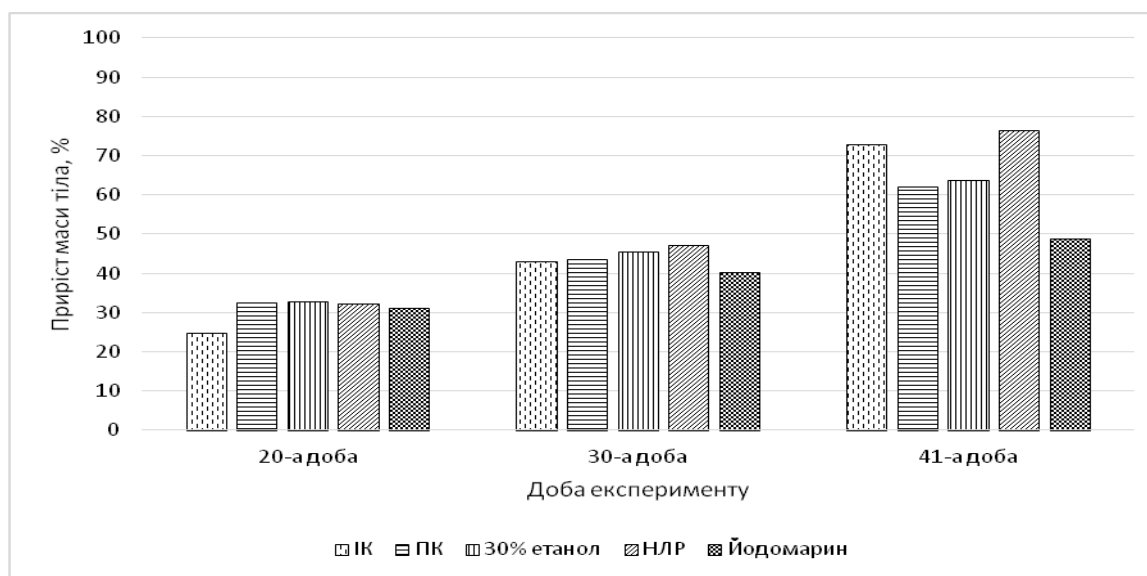


Рис. 1. Динаміка маси тіла у щурів різних груп.

ІК – інтактний контроль, ПК – позитивний контроль, НЛР – настойка листяця ряски малої

Таке явище може бути проявом недостатності тиреоїдних гормонів та соматотропного гормону у молодих тварин. Вважають, що поряд з дефіцитом тироксину та трийодтироніну розвивається й дефіцит соматотропного гормону, секреція якого знаходиться у зв'язку з гормонами ЩЗ [2]. Втрата ваги у тварин може бути й проявом токсичної дії перхлорату натрію [1]. Також, зниження маси тіла може бути пов'язане зі зниженням апетиту дослідних тварин і, як результат, зменшенням кількості вживаної їжі.

При виділенні та зважуванні ЩЗ в групі позитивного контролю було виявлено збільшення її розмірів та зростання масового коефіцієнту в 1,9 рази порівняно з групою інтактного контролю, що свідчило про наявність зобогенного ефекту у перхлорату натрію (табл. 1) [15].

У групи тварин, що на тлі введення перхлорату натрію отримували настойку листеця ряски, приріст маси тіла наприкінці досліду був на рівні групи інтактного контролю і, навіть, дещо перевищував та становив 76,3% проти 72,9%, відповідно. Збільшення маси тіла в більшому ступені ніж у щурів інтактної групи при застосуванні настойки ряски можна, ймовірно, пояснити наявністю анаболічної дії за рахунок присутності амінокислот у листеці ряски. В дослідній групі тварин, що отримували препарат порівняння Йодомарин, кінцева маса тіла щурів була меншою, ніж у щурів інтактної групи та групи позитивного контролю (рис. 1).

Застосування 30% настойки ряски призводило до вірогідного зменшення розміру ЩЗ та її масового коефіцієнту в 1,7 рази порівняно з групою позитивного контролю, що свідчило про наявність антизобогенної дії у досліджуваній настойки. Застосування препарату порівняння також запобігало розвитку зобогенного ефекту перхлорату натрію, але в меншому ступені, ніж 30% настойка листеця ряски. Так, Йодомарин поступався дії досліджуваній настойки та зменшував масовий коефіцієнт в 1,4 рази порівняно з групою позитивного контролю (табл. 1). Введення щурам екстрагенту – 30% етанолу – не призводило до значних змін у прирості маси тіла щурів та не запобігало розвитку зобогенного ефекту перхлорату натрію (рис.1, табл. 1).

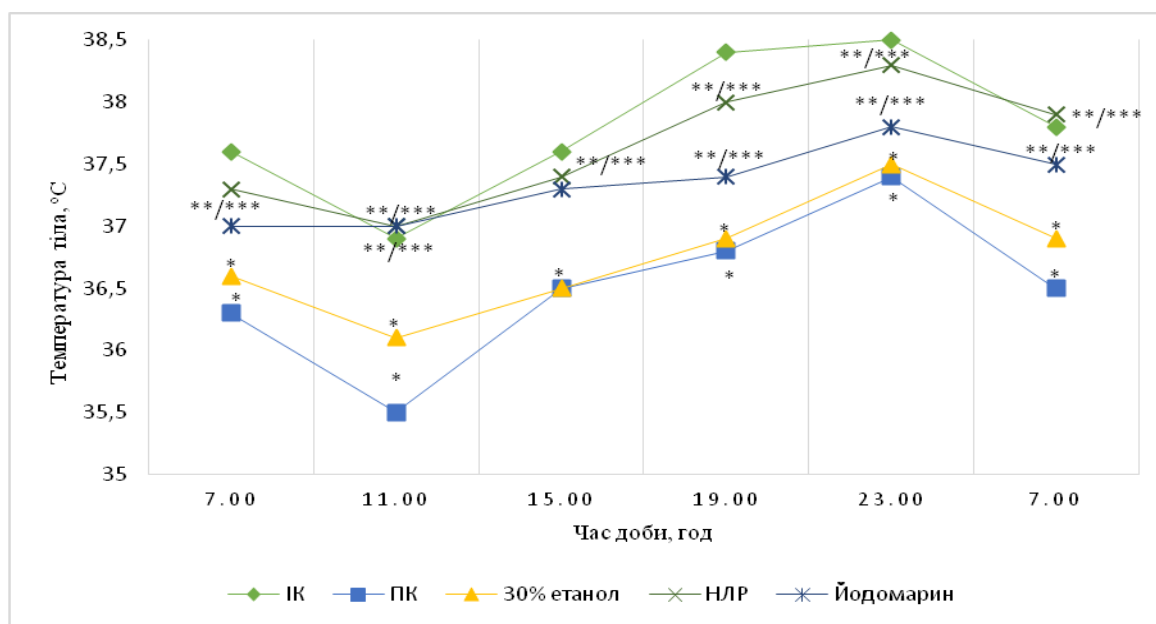


Рис. 2. Крива добових ритмів температури тіла щурів

* – відмінності статистично значущі відносно групи контролю, $p < 0,05$; ** – відмінності статистично значущі відносно групи позитивного контролю, $p \leq 0,05$; *** – відмінності статистично значущі відносно групи 30% етанолу, $p \leq 0,05$.

Розвиток гіпотиреоїдного стану підтверджувався також і змінами ректальної температури на 20-у добу у щурів, які вживали перхлорат натрію, що проявлялося її стійким зниженням у всі фази температурного ритму в середньому на 1°C порівняно з групою інтактного контролю. У групи контрольної патології знижена ректальна температура реєструвалася і наприкінці терміну експерименту (рис. 2). Введення настойки листеця ряски протягом 21-ого дня призводило до статистично значущого підвищення ректальної температури у всі фази добового ритму до рівня інтактного контролю. Препарат порівняння Йодомарин також призводив до відновлення температурних показників, але дещо поступався досліджуваній настійці. Застосування 30% етанолу не чинило впливу на ректальну температуру та ознаки стійкого зниження показників температури у всі фази добового ритму залишалися на рівні групи позитивного контролю (рис. 2).

Таблиця 1

**Концентрація тиреоїдних гормонів (Т₃, Т₄) у сироватці крові щурів
дослідних груп (n=10)**

Показник	ІК	ПК		30% етанол	НЛР	Йодомарин
		20 доба	41 доба			
МКЩЗ	0,0063 ±0,001	–	0,012 ±0,002*	0,012 ±0,001*	0,0071 ±0,001*/**	0,0087 ±0,001*/**
Т ₃ , нмоль/л	2,59 ±0,20	1,46± 0,08*	1,36 ±0,07*	1,50 ±0,08*	2,35 ±0,15 **/**	1,97 ±0,104 */**/**
Т ₄ , нмоль/л	63,37 ±3,03	31,22 ±1,56*	27,49 ±1,32*	26,47 ±1,51*	59,52 ±2,52 **/**/°	45,85 ±1,62 */**/**

Примітки: * – відмінності статистично значущі відносно групи контролю, $p < 0,05$; ** – відмінності статистично значущі відносно групи позитивного контролю, $p \leq 0,05$; *** – відмінності статистично значущі відносно групи 30% етанолу, $p \leq 0,05$; ° – відмінності статистично значущі відносно групи препарату порівняння, $p \leq 0,05$.

Вживання перхлорату натрію призводило до зниження синтетичної функції ЩЗ, що проявлялося у зменшенні рівня тиреоїдних гормонів. При визначенні вмісту йодовмісних тиреоїдних гормонів у сироватці крові було знайдено, що на 20-й день введення тиреостатичного агенту концентрації і тироксину, і трийодтироніну були статистично вірогідно меншими ніж у інтактних тварин на 50,7% та 43,6%, відповідно

(табл. 1). Наприкінці досліду рівень тиреоїдних гормонів був ще меншим, що підтверджувало коректність експерименту по створенню моделі гіпотиреозу, індукованого перхлоратом натрію. Курсове введення 30% настойки листеця ряски малої сприяло нормалізації функціонального стану щитоподібної залози та підвищенню її синтетичної функції, що проявлялося у вірогідному підвищенні рівня T_4 та T_3 в 2,2 та 1,7 рази, відповідно, порівняно з групою позитивного контролю. Варто відмітити, що за впливом на вміст тиреоїдних гормонів досліджувана настойка перевищувала ефект препарату порівняння Йодомарину, застосування якого призводило до вірогідного збільшення вмісту T_4 та T_3 порівняно з групою позитивного контролю в 1,7 та 1,5 разів, відповідно. Введення екстрагенту не супроводжувалося підвищенням функціональної активності щитоподібної залози – концентрація йодовмісних гормонів залишалась на рівні групи позитивного контролю (табл. 1).

Висновки

1. Експериментальний гіпотиреоз, індукований введенням 1% розчину перхлорату натрію, характеризується зниженням функціональної активності ЩЗ, що проявляється у зміні поведінкових реакцій, зниженні ректальної температури та зменшенні вмісту тироксину і трийодтиронину у сироватці крові дослідних тварин.

2. Застосування 30% настойки листеця ряски малої в дозі 1 мл/100 г маси тіла тварини чинило коригуючий вплив на гіпотиреоїдний стан ЩЗ, про що свідчило підвищення ректальної температури, відновлення поведінкових реакцій, зниження зобогенної дії перхлорату натрію – зменшення маси ЩЗ і МКЩЗ, та вірогідне підвищення рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові експериментальних тварин до рівня групи інтактного контролю.

3. Препарат порівняння Йодомарин також чинив коригуючий вплив на функцію ЩЗ, проте 30% настойка листеця ряски малої дещо перевищувала його за тиреостимулюючою та антизобогенною дією.

4. 30% настойка листеця ряски малої може бути віднесена до регуляторів гіпофункції ЩЗ та є перспективною для подальшого вивчення її ефективності на інших моделях експериментального гіпотиреозу в якості тиреостимулюючого засобу.

Література

1. Андрусишина І.М., Голуб І.О. Перхлорати та щитоподібна залоза: відоме та не вирішені проблеми // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2010. №4 (22). С. 92-101.

2. Аметов А.С., Доскина Е.В. Акромегалия и гигантизм. М.: Geotar-Media, 2010. С. 21.
3. Владимирова І.М. Стандартизація підходів до цілеспрямованого пошуку лікарських засобів рослинного походження для лікування захворювань щитоподібної залози: Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора фарм. наук. Харків, 2014. 44 с.
4. Владимирова И.Н., Георгианц В.А. Биологически активные соединения *Lemna minor* S. F. gray // Химико-фармацевтический журнал. 2013. Т. 47, №11. С. 29-31.
5. Владимирова І.М., Георгианц В.А. Аналітичний огляд сучасних тиреотропних препаратів // Фармацевтичний часопис. 2010. № 4. С. 90-93.
6. Волков В.П. Новый подход к оценке морфофункционального состояния эндокринных желез [Электронный ресурс] // Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. 2014. № 9 (10). URL: <http://7universum.com/en/med/archive/item/1589>.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.
8. Кравченко В.І., Постол С.В. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні // Международный эндокринологический журнал. 2011. №3 (35). С. 26-31.
9. Лобанов К. А., Корсун В. Ф., Корсун Е. В. Фитотерапия гипотиреоза в пожилом возрасте [Электронный ресурс]. 2013. URL: <http://fito-center.ru/novosti-fitoterapii/9035-fitoterapiya-gipotireozav-pozhilom-vozhraste.html> (дата обращения 13.04.2016).
10. Никифоров Л.А., Белоусов М.В., Фурса Н.С. Изучение аминокислотного состава ряски малой (*Lemna minor* L.) // Бюллетень сибирской медицины. 2011. №5. С. 74-77.
11. Рыболовлев Ю. Р., Рыболовлев Р. С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Доклады АН СССР. 1979. № 6. С. 1513–1516.
12. Bajaj J. K., Salwan P., Salwan S. Various possible toxicants involved in thyroid dysfunction: A Review // Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016. Vol. 10 (1). P. FE01-FE03. doi: 10.7860/JCDR/2016/15195.7092.
13. Javed Z., Sathyapalan Th. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. // Ther Adv Endocrinol Metab. 2016. Vol. 7(1). P. 12–23. doi: 10.1177/2042018815616543.
14. Mangge H., Becker K., Fuchs D., Gostner J. M. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. // World Journal of Cardiology. 2014. Vol.6 (6). P. 462–477.

15. Yu K. *et al.* The pharmacokinetics of perchlorate and its effect on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in the male rat. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2002. Vol. 182 (2). P. 148-159.

References

1. Andrusyshyna I.M., Golub I.O. Perhlorats ta schitopodibna zaloza: vidome ta nevyrisheni problem [Perchlorate and thyroid gland, known and unsolved problems]. *Actual'nye problemy transportnoy medicyny [Actual problems of transport medicine]*, 2010, no. 4 (22), pp. 92-101. (In Ukr., abstr. in Engl.).
2. Ahmetov A.S., Doskina E.V. Akromegalia i gigantizm [Acromegaly and Gigantism]. Moscow: Geotar-Media, 2010. P. 21.
3. Vladymyrova I.N. Standartizatsiya pidhodiv do tsilespryamovanogo poshuku likars'kih zasobiv roslynnogo pohodgennya dlya likuvannya zahvoruvan schytopodibnoi zalozy. Avtopef. diss. doct. pharm nauk. [The standardization of approaches to targeted search of herbal medicines for the treatment of thyroid disease. Ph. D. (Pharmacy) Thesis]. Kharkiv, 2014. 44 p.
4. Vladymyrova I.N., Georgiyants V.A. Biologicheski aktivnye soedineniya Lemna minor S. F. gray [Biologically active substances of Lemna minor S. F. gray]. *Himiko-Farmatsevticheskyy zhurnal [Pharmaceutical Chemistry Journal]*, 2013, Vol. 47, no. 11, pp. 29-31. (In Russ., abstr. in Engl.).
5. Vladymyrova I.N., Georgiyants V.A. Analitichnyy oglyad suchasnyh tireotropnyh preparative [Analytical review of current thyroid-stimulating agents]. *Farmacevtichyi chasopys [Pharmaceutical journal]*, 2010, no. 4, pp. 90-93. (In Ukr., abstr. In Engl.).
6. Volkov V.P. A new approach to the evaluation of the morphofunctional state of the endocrine glands. *Universum*, 2014, no. 9 (10). Available at: <http://7universum.com/en/med/archive/item/1589>.
7. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [Biomedical Statistics]. Moscow: Praktika, 1999. 459 p.
8. Kravchenko V.I., Postol S.V. Dinamika zahvoruvannosti na patologiu schytopodibnoi zalozy v Ukraini [Dynamics of the incidence of thyroid diseases in Ukraine]. *Mezhdunarodniy endocrinologicheskyy zhurnal [International Journal of Endocrinology]*, 2011, no. 3 (35), pp. 26-31. (In Ukr., abstr. in Engl.).
9. Lobanov K.A., Korsun V.F., Korsun E.V. Fitoterapia hipotireosa v pozhilom vozraste [Elektronnyi resurs] [Phytotherapy hypothyroidism in the elderly], 2013. Available at:

<http://fito-center.ru/novosti-fitoterapii/9035-fitoterapiya-gipotireozav-pozhilom-vozhraze.html> (Accessed 13.04.2016). (In Russ., abstr. in Engl.).

10. Nikiforov L.A., Belousov M.V., Fursa N.S. Isuchenie aminokislotnogo sostava ryaski maloyi (*Lemna minor* L.) [Study of amino acid composition of duckweed (*Lemna minor* L.)]. *Bulleten sibirskoyi mediciny* [*Bulletin of the Siberian medicine*], 2011, no.5, pp. 74-77. (In Russ., abstr. in Engl.).
11. Rybolovlev U.R., Rybolovlev R.S. Dozirovanie veschestv dlya mlekopitavshih po konstantam biologicheskoyi aktivnosti [Dosing for mammals substances constants of biological activity]. *Doklady AN SSSR* [Reports of the USSR Academy of Sciences], 1979, no. 6, pp. 1513–1516. (In Russ.).
12. Bajaj J.K., Salwan P., Salwan S. Various possible toxicants involved in thyroid dysfunction: A Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2016. Vol. 10 (1), pp. FE01-FE03. doi: 10.7860/JCDR/2016/15195.7092.
13. Javed Z., Sathyapalan Th. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2016. Vol. 7(1), pp. 12–23. doi: 10.1177/2042018815616543.
14. Mangge H., Becker K., Fuchs D., Gostner J.M. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World Journal of Cardiology*, 2014. Vol.6 (6), pp. 462–477.
15. Yu K. *et al.* The pharmacokinetics of perchlorate and its effect on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in the male rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2002. Vol. 182 (2), pp. 148-159.