

BIOLOGICAL RESEARCH

УДК 615.015.42:615.322:615.357:616.441
DOI: 10.15587/2519-8025.2024.301299

ВМІСТ МАКРО- ТА МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ЩУРИВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АВТОІМУННОМУ ТИРЕОЇДИТІ ТА ЗА ДІЇ РЯСКИ МАЛОЇ

А. Г. Кононенко, В. М. Кравченко

The aim was to study the effect of aqueous extract and 30 % alcohol tincture of *Lemna minor* frond (AELM and TLM) on the content of macro- and microelements in rats with experimental autoimmune thyroiditis.

Materials and methods. The effect of AELM and TLM was studied in a model of experimental autoimmune thyroiditis in rats, induced by immunization with human thyroid antigen. The serum levels of total thyroxine, total triiodothyronine, antibodies to thyroglobulin, antibodies to thyroperoxidase, and concentrations of macro- and microelements were studied.

Results. The development of experimental autoimmune thyroiditis led to a decrease in the content of total thyroxine and antibodies to thyroperoxidase in the blood serum, an increase in the content of antibodies to thyroglobulin and a decrease in the concentrations of sodium, chlorine, potassium phosphorus, zinc, copper, iron and magnesium. It was found that the use of AELM and TLM against the background of autoimmune thyroiditis led to the restoration of T4 and elemental balance in rats, which was manifested in an increase in the content of sodium, chlorine, phosphorus, magnesium, zinc, iron, copper and calcium in the blood serum. It was also shown that TLM had a more powerful effect on the normalisation of the content of such elements as chlorine, potassium, copper and zinc. The obtained effect of AELM and TLM on the content of macro- and microelements in the blood serum of animals with experimental AIT can be explained by their positive effect on the functional activity of the thyroid gland. The studied extract and tincture may also affect other physiological and biochemical processes due to the content of macro- and microelements and other biologically active substances, which requires further research.

Conclusions. Administration of AELM and TLM to rats with experimental AIT contributed to lowering the level of Anti-TG and restoring the thyroid and elemental status in the animals' blood serum. The obtained research data allow us to recommend AELM and TLM as a regulator of the elemental status of the body in case of changes in thyroid function

Keywords: aqueous extract, alcohol tincture, *Lemna minor* frond, autoimmune thyroiditis, macroelements, trace elements

How to cite:

Kononenko, A., Kravchenko, V. (2024). Content of macro- and microelements in rats with experimental autoimmune thyroiditis and under the influence of *lemna minor*. ScienceRise: Biological Science, 1 (38), 4–9. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-8025.2024.301299>

© The Author(s) 2024

This is an open access article under the Creative Commons CC BY license hydrate

1. Вступ

Щитоподібна залоза (ЩЗ) відіграє важливу роль у гомеостазі, рості та розвитку, а також у нормальному функціонуванні репродуктивної, нервової та серцево-судинної систем. Функція ЩЗ регулюється гіпоталамо-гіпофізарно-щитоподібною віссю та опосередковується тиреотропним гормоном (ТТГ), трийодтироніном (Т₃) та тироксином (Т₄). Захворювання ЩЗ є поширеним ендокринним розладом, поширеність якого зростає, а етіологія захворювань привертає все більше уваги [1]. Одним із захворювань ЩЗ є аутоімунний тиреоїдит – це аутоімунне захворювання, викликане руйнуванням ЩЗ різного ступеня за допомогою численних імунних механізмів. Він діагностується за підвищеним рівнем тиреоїдних антитіл у сироватці крові. Аутоантитіла, генетична схильність, внутрішньоклітинні окислювальні механізми та цитокіни призводять до клітинного

апоптозу і, таким чином, призводять до руйнування фолікулів [2].

Мікроелементи необхідні для розвитку, росту та фізіології організму. Вони беруть участь у різних механізмах в організмі, але не можуть синтезуватися в організмі. До таких елементів належать залізо, цинк, мідь, селен, хлорид, фтор, йод, хром, марганець, бор, кобальт, молібден, ванадій, купрум і силіцій. Вони беруть участь у таких функціях, як імунна регуляція, нервова провідність, регуляція мембранного потенціалу та підтримка мітохондріальної активності [3, 4]. Синтез, секреція, метаболізм і активність тиреоїдних гормонів у тканинах залежать від балансу ряду есенціальних мікроелементів, які в сукупності сприяють адекватному гормональному статусу щитовидної залози [5]. Безсумнівно, зміна тиреоїдного статусу безпосередньо впливає на функціонування практично всіх систем організму, а,

отже, можуть бути задіяні механізми неспецифічної адаптації.

У дослідженнях ряду авторів виявлено, що зниження функції щитоподібної залози (ЩЗ) впливає на адаптаційні можливості організму і його елементний статус. Особливості елементного статусу організму і його вплив на тиреоїдний статус вивчалися з середини минулого століття. Показано вплив макро та мікроелементів і їх кореляційних зв'язків на функцію ЩЗ. Іншими дослідниками виявлено і зворотну залежність впливу тиреоїдного статусу на мінеральний обмін [6–8].

Проте, відсутні експериментальні дані стосовно корекції порушень елементного балансу при змінах функції ЩЗ, особливо із застосуванням засобів рослинного походження. Лікарські рослини є найбільш перспективним джерелом біологічно активних речовин з широким спектром їх фармакологічної дії та відносною безпечністю при тривалому застосуванні. Однією із перспективних лікарських рослин, що містить комплекс біологічно активних речовин є ряска мала (*Lemna minor* S.F. gray). Проведені фітохімічні дослідження рослинної сировини показали, що листець ряски малої містить фітостерини, жирні кислоти, амінокислоти та інші біологічно активні компоненти, а також сполуки йоду, макро- та мікроелементи у різній кількості (кальцій > калій > кремній > натрій > натрій > магній > залізо > фосфор > алюміній > марганець > нікель > мідь > свинець > молібден > цинк (у напрямку зменшення вмісту)) [9].

Мета дослідження – вивчення впливу водного екстракту та 30 % спиртової настойки листця ряски малої (ВЕЛР та НЛР) на вміст макро- та мікроелементів у щурів з експериментальним автоімунним тиреоїдитом.

2. Матеріали і методи

Дослідження було проведене у період з лютого по травень 2019 року. Об'єктами дослідження були водний екстракт та 30 % спиртова настойка листця ряски малої (*Lemna minor*), отримані на кафедрі якості, стандартизації та сертифікації ліків Національного фармацевтичного університету та стандартизовані відповідно до вимог Державної фармакопеї України та Європейської фармакопеї [10]. Експерименти виконано на білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 180–200 г. Експериментальний АІТ індукували у щурів шляхом імунізації тварин антигеном щитоподібної залози людини, виділеної субопераційно, в поєднанні з повним ад'ювантом Фрейда. Імунізацію тварин проводили 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів [11].

Через 1 тиждень після останньої імунізації експериментальні тварини були поділені на 4 групи по 8 щурів у кожній: 1 – інтактний контроль – тварини, яким не відтворювали АІТ (ІК), 2 – контрольна патологія (КП) – неліковані щури з АІТ, 3 – щури, що на тлі АІТ отримували ВЕЛР, 4 – щури, що на тлі АІТ отримували НЛР. Досліджувані засоби тваринам 3-ої та 4-ої експериментальних груп вводили внутрішньощлунково в дозі 1 мл/100 г маси тіла через 1 тиждень після останньої імунізації протягом 21 дня. Після закінчення терміну введення досліджуваних об'єктів тварин виводили з експерименту шляхом миттєвої декапітації під легким ефірним наркозом.

Всі експерименти на тваринах відповідають рекомендаціям ARRIVE і проводились згідно комісії з біоетики Національного фармацевтичного університету (протокол №2 від 02.09.2019 р.) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), відповідно до Закону Великої Британії про тварин (наукових процедурах) 1986 року і положень Директиви ЄС 2010/63 / EU про захист використовуваних тварин для наукових цілей [12, 13].

Тиреоїдний статус щурів оцінювали за вмістом у сироватці крові загальних форм тиреоїдних гормонів (T_3 і T_4), а також антитіл (АТ) до тиреопероксидази (ТПО) і тиреоглобіну (ТГ) методом імуноферментного аналізу з використанням стандартних комерційних тест-наборів виробництва фірми «Гранум» (Україна). Елементний статус у щурів оцінювали за вмістом у сироватці крові калію, натрію, кальцію, фосфору, хлору, заліза, цинку, магнію та міді. Визначення макро- та мікроелементів у сироватці проводили колориметричним методом з використанням стандартних комерційних тест-наборів виробництва ТОВ «Медбіоальянс» (Україна).

Отримані в ході експериментальних досліджень дані обробляли методами варіаційної статистики. 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 ($\pm 5\bar{X}$). Статистичну обробку результатів проводили, застосовуючи непараметричний аналог однофакторного дисперсійного аналізу – критерій Крускала-Уоліса, після чого застосовували критерій Мана-Уїтні. Відмінності між групами вважали вірогідними при прийнятому рівні статистичної значущості $p < 0,05$ [14].

3. Результати дослідження та їх обговорення

Результати імуноферментного аналізу сироватки крові щурів показали, що внаслідок індукції експериментального АІТ у тварин спостерігали відмінності від тварин інтактного контролю у стані тиреоїдної системи, що свідчить про розвиток дисфункціонального стану ЩЗ у щурів, який є характерною ознакою АІТ. У тварин з АІТ спостерігалось зниження рівня загального T_4 у 1,2 рази порівняно з групою інтактних тварин, рівень загального T_3 практично не змінювався (табл. 1).

При визначенні рівня тиреоїдних АТ у щурів з експериментальним АІТ спостерігалось підвищення концентрації в крові АТ ТГ у 2,6 рази порівняно з групою ІК. Проте рівень АТ ТПО був знижений майже в два рази (табл. 1). Такі коливання рівня АТ ТПО збігаються з сучасними літературними даними щодо значущості цього показника як маркера розвитку АІТ. До недавнього часу вважали, що АТ до ТПО є єдиними антитілами, що здатні фіксувати комплемент та викликати некроз клітин ЩЗ. Однак сучасні дослідження свідчать про те, що комплементопосередковану цитотоксичність відносно тиреоцитів можуть мати й інші антитіла, які є у наявності в крові хворих на АІТ. Цей факт обмежує значення показника рівня АТ ТПО як основної причини загибелі тирео-

оцитів. Також показано, що наявність таких антитіл не завжди корелює з функцією ЩЗ [15, 16].

Введення ВЕЛР та НЛР тваринам з АІТ протягом 21 дня призводило до підвищення концентрації

загального Т₄ і АТ ТГ до рівня щурів інтактною групи. При цьому досліджувані екстракт і настойка майже не впливали на рівень АТ ТПО, який залишався на рівні показників тварин КП (табл. 1).

Таблиця 1

Тиреоїдний статус щурів з експериментальним АІТ та після введення досліджуваних речовин (n=8)

Показник	ІК	КП	ВЕЛР	НЛР
Т ₄ , нмоль/л	55,50±1,99	46,70±1,24*	54,49±1,25#	56,92±1,96#
Т ₃ , нмоль/л	1,40±0,03	1,32±0,04	1,40±0,03	1,43±0,03
АТ ТПО, ОД/мл	23,49±0,76	12,04±0,32*	18,78±0,90*/#	16,06±0,95*/#
АТ ТГ, ОД/л	35,70±0,90	92,54±2,02*	42,82±2,23*/#	46,17±1,86*/#

Примітка: * – відмінності статистично значущі відносно групи ІК, $p < 0,05$; # – відмінності статистично значущі відносно групи КП, $p < 0,05$; n – кількість тварин у групі; ВЕЛР – водний екстракт листеця ряски малої; НЛР – 30 % спиртова настойка листеця ряски малої

Результати дослідження вмісту макро- та мікроелементів у сироватці крові щурів з експериментальним АІТ показали, що розвиток автоімунного процесу у ЩЗ призводив до зниження концентрації натрію (на 16,5 %), калію (на 13,50 %), хлору (на 12,1 %) і фосфору (на 17,2 %), в порівнянні з групою інтактного контролю (табл. 2).

З літературних даних відомо, що йодовмісні гормони ЩЗ приймають участь у механізмі регуляції екскреції натрію, калію та хлору, а саме, вони впливають на швидкість клубочкової фільтрації. Тому, зменшення концентрації натрію, калію та хлору може бути обумовлене підвищенням виведенням цих елементів нирками. Також відомо, що тироксин стимулює активність $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$. Зниження рівню тироксину призводить до порушення цих процесів, що проявляється у підвищеному виведення натрію, калію та хлору з сечею [17–19]. Розвиток гіпонатріємії може бути пов'язаний також зі зниженням рівня антидіуретичного гормону, що виникає внаслідок нестачі тироксину [19, 20].

Літературні дані свідчать, що тиреоїдні гормони виконують роль довготермінових регуляторів фосфорного метаболізму через підвищення реабсорбції іонів фосфору в нирках та зростання їх концентрації в сироватці крові. Порушення саме цих регуляторних механізмів за умов зниженого вмісту тироксину, можливо, і стало причиною достовірного зниження рівня іонів фосфору в плазмі крові щурів із АІТ [21].

Застосування екстракту та спиртової настойки з листеця ряски малої на тлі АІТ призводило до відновлення рівня калію та натрію у сироватці тварин до таких значень у щурів групи ІК. Вміст хлору та фосфору під впливом досліджуваних об'єктів мав тенденцію до відновлення, проте ці зміни не були достовірними (табл. 2).

Концентрації кальцію, магнію, заліза, цинку та міді у сироватці крові дослідних тварин також були проаналізовані. Кальцій відіграє важливу роль в експресії генів в імунних клітинах і може непрямым чином порушувати генетичну програму, включаючи проліферацію та загибель клітин [22]. Було виявлено, що рівень кальцію в сироватці крові достовірно відрізнявся в групах ІК та КП. Середня концентрація кальцію в сироватці крові щурів з АІТ була на 15,4 % нижчою, ніж у групі ІК. Ці спостереження опосередковано свідчать про те, що рівень кальцію в сироватці крові є важливим фактором у патогенезі АІТ. Введення як ВЕЛР так і НЛР тваринам з АІТ призводило до достовірного відновлення рівня кальцію у крові до рівня групи ІК (табл. 2).

Аналогічні результати були отримані щодо концентрації магнію та цинку у сироватці крові в групі тварин з АІТ. Результати, наведені в таблиці 2, показали, що концентрації магнію та цинку в сироватці крові щурів були вірогідно нижчими порівняно з групою ІК, при чому рівень цинку знижувався майже в 2 рази. Іони кальцію та магнію виступають вторинними месенджерами в регуляції важливих сигнальних функцій лімфоцитів, включаючи продукцію, диференціювання та цитотоксичність цитокінів, а також ураження кальцієвих каналів, які вважаються транспортерами магнію та цинку [23]. Механізмом зниження вмісту магнію при АІТ може бути зменшення його надходження через слизову оболонку шлунку та кишечника за рахунок порушення іонної дифузії та уповільнення процесу активного всмоктування, що спостерігається при недостатній продукції тироксину. Також, варто зазначити, що за літературними даними, що зниження рівня магнію призводить до розвитку гіпокаїємії у щурів зі зиженою продукцією тироксину [24].

Таблиця 2

Вміст макро- та мікроелементів у сироватці крові щурів дослідних груп (n=8)

Елемент	ІК	КП	ВЕЛР	НЛР
Na, мг/дл	419,90±13,04	350,43±14,43*	402,195±11,55#	399,47±14,66#
K, мг/дл	34,05±0,89	29,45±0,64*	32,29±1,92	32,77±1,27
Cl, мг/дл	412,74±23,20	362,82±14,34	339,75±20,10*	371,14±26,21
Ca, мг/дл	10,01±0,33	8,47±0,24*	9,58±0,23#	9,98±0,33#
P, мг/дл	6,21±0,33	5,14±0,19*	5,46±0,28	5,71±0,21
Mg, мг/дл	5,26±0,18	4,17±0,19*	4,74±0,29	4,93±0,23#
Fe, мкг/дл	122,06±3,95	103,61±4,12*	112,94±5,95	114,85±5,79
Cu, мкг/дл	145,10±7,98	98,58±6,51*	122,55±7,40#	129,90±5,9#
Zn, мкг/дл	70,24±3,30	39,70±1,56*	60,04±3,04#	63,02±2,22#

Примітка: * – відмінності статистично значущі відносно групи ІК, $p < 0,05$; # – відмінності статистично значущі відносно групи КП, $p < 0,05$; n – кількість тварин у групі; ВЕЛР – водний екстракт листеця ряски малої; НЛР – 30 % спиртова настояшка листеця ряски малої

Аналіз даних, наведених у табл. 2, показав, що застосування ВЕЛР і НЛР призводило до достовірного підвищення вмісту цинку у крові дослідних тварин порівняно з нелікованими щурами. Вміст же магнію достовірно підвищувався лише при введенні НЛР, застосування ж ВЕЛР виявляло лише тенденцію до нормалізації концентрації магнію.

Аналіз сироватки крові показав, що концентрація міді була достовірно нижчою в групі АІТ (табл. 2) порівняно з групою КП на 32 %. Відомо, що мідь необхідна для імунної системи людини, її дефіцит може викликати нейтропенію. Точний механізм дії міді досі невідомий, але припускають, що вона безпосередньо впливає на регуляторні рецептори заліза, такі як гепсидин [25]. Аналіз також показав, що концентрація міді у сироватці тварин з експериментальним АІТ, лікованих досліджуваними екстрактом і настояшкою, достовірно підвищувалась порівняно з нелікованими щурами і майже досягала рівня групи ІК (табл. 2).

Залізо відіграє важливу роль у регуляції функції ЩЗ. У цьому дослідженні було виявлено статистично значуще зниження концентрації заліза на 15 % на тлі розвитку АІТ. Залізо відіграє важливу роль в імунній системі. Імунні клітини, такі як макрофаги, моноцити, мікроглія та лімфоцити, протидіють бактеріальним ушкодженням шляхом опосередкованого контролю регуляторів заліза, включаючи феропорфірин та гепсидин [26]. Крім того, лімфоцити беруть участь в адаптивному імунітеті, а дефіцит або надлишок заліза може мати негативний вплив на розвиток тиреоїдної патології. Також, залізо приймає участь в перетворенні L-фенілаланіну в L-тирозин. Застосування обох, ВЕЛР і НЛР, на тлі експериментального АІТ не призводило до достовірного відновлення концентрації заліза у сироватці крові щурів, а мало лише тенденцію до підвищення (табл. 2).

Отриманий ефект ВЕЛР і НЛР на вміст макро- та мікроелементів у сироватці крові тварин з експериментальним АІТ можна пояснити, ймовірно, не лише їх позитивним впливом на функціональну активність ЩЗ. Також, можливо припустити, що досліджувані екстракт і настояшка впливають й на інші фізіологічні та біохімічні процеси за рахунок вмісту в

них макро- та мікроелементів та інших біологічно активних речовин, що потребує подальших досліджень. Більшу ефективність НЛР порівняно з ВЕЛР по відношенню до деяких досліджуваних показників можна пояснити, ймовірно, різним відсотковим вмістом біологічно активних речовин внаслідок використання різних екстрагентів для рослинної сировини.

Практичне значення. Практичне значення результатів проведеного дослідження полягає у можливості створення лікарських засобів на основі ВЕЛР і НЛР з метою профілактики та корекції станів, що розвиваються при змінах функціонування ЩЗ.

Обмеження дослідження. Обмеженням дослідження є використання ВЕЛР і НЛР у одній дозі, що не дає можливості провести порівняльний аналіз впливу досліджуваних об'єктів на оцінені показники в рамках залежності доза-ефект.

Перспективи подальших досліджень. В перспективі плануємо продовжити дослідження щодо впливу водного екстракту та спиртової настояшки листеця ряски малої на інші молекулярні механізми, пов'язані зі змінами тиреоїдного статусу на різних експериментальних моделях, що викликають зміни функціональної активності щитоподібної залози та інші біохімічні маркери сироватки крові.

4. Висновки

Експериментальний АІТ у щурів, індукований імунізацією антигеном щитоподібної залози людини, характеризується зниженням синтетичної функції ЩЗ, підвищенням вмісту АТ ТГ та, як наслідок, змінами вмісту макро- та мікроелементів, що проявляється у зменшенні концентрації натрію, калію, хлору, фосфору, магнію, заліза, цинку, міді та кальцію у сироватці крові дослідних тварин. Застосування ВЕЛР і НЛР сприяло підвищенню рівня тироксину, зниженню рівня АТ ТГ і відновленню елементного статусу у тварин з експериментальним АІТ. Отримані дані досліджень дозволяють рекомендувати ВЕЛР і НЛР в якості регулятора елементного статусу організму при змінах функції ЩЗ.

Конфлікт інтересів

Автори декларують, що не мають конфліктів стосовно даного дослідження, в тому числі фі-

нансового, особистісного характеру, авторства чи іншого характеру, що міг би вплинути на дослідження та його результати, представлені в даній статті.

Фінансування

Дослідження проводилося без фінансової підтримки.

Доступність даних

Дані будуть надані за обґрунтованим запитом.

Використання засобів штучного інтелекту

Автори підтверджують, що не використовували технології штучного інтелекту при створенні представленої роботи.

Подяка

Автори статті висловлюють подяку Сиротенко Ларисі Анатоліївні, кандидату біологічних наук, старшому науковому співробітнику лабораторії фармакології Інституту проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського, за допомогу у проведенні імунізації тварин антигеном щитоподібної залози людини.

Література

- Zhou, Q., Xue, S., Zhang, L., Chen, G. (2022). Trace elements and the thyroid. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.904889>
- Dellal, F. D., Niyazoglu, M., Ademoglu, E., Gorar, S., Candan, Z., Bekdemir, H., Alphan Uc, Z., Senes, M., Ozderya, A., & Aral, Y. (2013). Evaluation of Serum Trace Elements and Vitamin Levels in Hashimoto's Thyroiditis: Single Centre Experience from Turkey. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*, 3 (4), 236–240. <https://doi.org/10.4236/ojemd.2013.34031>
- Kravchenko, V., Zakharchenko, T. (2023). Thyroid hormones and minerals in immunocorrection of disorders in autoimmune thyroid diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1225494>
- Włochal, M., Kucharski, M. A., Grzymisławski, M. (2014). The effects of vitamins and trace minerals on chronic autoimmune thyroiditis. *Journal of Medical Science*, 83 (2), 167–172. <https://doi.org/10.20883/medical.e63>
- Notova, S. V., Kiyava, E. V., Miroshnikov, S. V., Kazakova, T. V. (2019). Influence of thyroid status on the content of essential chemical elements in the body of laboratory animals. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 341 (1), 012069. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/341/1/012069>
- Wróblewski, M., Wróblewska, J., Nuskiewicz, J., Pawłowska, M., Wesolowski, R., Woźniak, A. (2023). The Role of Selected Trace Elements in Oxidoreductive Homeostasis in Patients with Thyroid Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (5), 4840. <https://doi.org/10.3390/ijms24054840>
- Rasic-Milutinovic, Z., Jovanovic, D., Bogdanovic, G., Trifunovic, J., Mutic, J. (2016). Potential Influence of Selenium, Copper, Zinc and Cadmium on L-Thyroxine Substitution in Patients with Hashimoto Thyroiditis and Hypothyroidism. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 125 (2), 79–85. <https://doi.org/10.1055/s-0042-116070>
- Mehl, S., Sun, Q., Görlich, C. L., Hackler, J., Kopp, J. F., Renko, K. et al. (2020). Cross-sectional analysis of trace element status in thyroid disease. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 58, 126430. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.126430>
- Владимирова, И. Н. (2013). Биологически активные соединения Lemna minor S. F. Gray. *Химико-фармацевтический журнал*, 47 (11), 29–31.
- Владимирова, И. М. (2014). Стандартизація підходів до цілеспрямованого пошуку лікарських засобів рослинного походження для лікування захворювань щитоподібної залози [Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук; Харків].
- Стефанов, О. В. (2001). Доклінічні дослідження лікарських засобів. Київ, 528.
- Резніков, О. Г. (2003). Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. *Ендокринологія*, 8 (1), 142–145.
- Другий Національний конгрес з біоетики з міжнародною участю, 29 вересня-2 жовтня 2004, Київ, Україна. НАН України, АМН України, Коміс. з питань біоетики при Кабінеті Міністрів України. Київ, 303.
- Халафян, А. А. (2007). STATISTICA 6. Статистический анализ данных. Москва: ООО «Бином-Пресс», 512.
- Feldkamp, J. (2009). Autoimmunthyreoiditis: Diagnostik und Therapie. *DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 134 (49), 2504–2509. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1243053>
- Малова, Н. Г., Комарова, І. В., Сиротенко, Л. А., Аникєєва, К. С. (2017). Функціональна активність щитоподібної залози щурів з експериментальним аутоімунним тиреоїдитом на ранніх термінах після введення алогенних кріоконсервованих фекальних клітин. *Проблеми ендокринної патології*, 1, 53–62.
- Constantinou, C., Margarity, M., Valcana, T. (2005). Region-specific effects of hypothyroidism on the relative expression of thyroid hormone receptors in adult rat brain. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 278 (1-2), 93–100. <https://doi.org/10.1007/s11010-005-6934-z>
- Liamis, G., Filippatos, T. D., Liontos, A., Elisaf, M. S. (2017). Management of Endocrine Disease: Hypothyroidism-associated hyponatremia: mechanisms, implications and treatment. *European Journal of Endocrinology*, 176 (1), R15–R20. <https://doi.org/10.1530/eje-16-0493>
- Alqahtani, H. A., Almagsoodi, A. A., Alshamrani, N. D., Almalki, T. J., Sumaili, A. M. (2021). Common Electrolyte and Metabolic Abnormalities Among Thyroid Patients. *Cureus*, 13 (5), e15338. <https://doi.org/10.7759/cureus.15338>
- Wentz, I. (2023). The importance of electrolytes for Hashimotos. Available at: <https://thyroidpharmacist.com/articles/importance-electrolytes-hashimotos/>
- Побігун, Н. Г. (2013). Кальцій-фосфорний баланс та мінеральна щільність кісткової тканини при експериментальній гіпотиреоїдній дисфункції. *Галицький лікарський вісник*, 20 (4), 137–139.
- Lee, M. D., Bingham, K. N., Mitchell, T. Y., Meredith, J. L., Rawlings, J. S. (2015). Calcium mobilization is both required and sufficient for initiating chromatin decondensation during activation of peripheral T-cells. *Molecular Immunology*, 63 (2), 540–549. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.10.015>
- Janeway, C. A., Medzhitov, R. (2002). Innate Immune Recognition. *Annual Review of Immunology*, 20 (1), 197–216. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359>
- Терещенко, И. В. (2008). Дефицит магния в практике эндокринолога. *Клиническая медицина*, 7, 47–51.

25. Gulec, S., Collins, J. F. (2014). Molecular Mediators Governing Iron-Copper Interactions. Annual Review of Nutrition, 34 (1), 95–116. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071812-161215>

26. Cronin, S. J. F., Woolf, C. J., Weiss, G., Penninger, J. M. (2019). The Role of Iron Regulation in Immunometabolism and Immune-Related Disease. Frontiers in Molecular Biosciences, 6. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00116>

Received date 15.02.2024

Accepted date 26.03.2024

Published date 31.03.2024

Алевтина Геннадіївна Кононенко*, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра нормальної та патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002

Віра Миколаївна Кравченко, доктор біологічних наук, професор, кафедра біологічної хімії та ветеринарної медицини, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002

**Corresponding author: Alevtyna Kononenko, e-mail: alevtina19820103@gmail.com*