

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ЗЮЗНИКА ЕВРОПЕЙСКОГО (*LYCOPUS EUROPAEUS* L.) ЭКСТРАКТА СУХОГО

Л.В. Крепкива

к.б.н., зав. отделом токсикологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)
E-mail: krepkova2011@yandex.ru

А.Н. Бабенко

к.б.н., вед. науч. сотрудник, отдел токсикологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)
E-mail: alexandra.mogileva@gmail.com

С.В. Лемясева

к.б.н., вед. науч. сотрудник, отдел токсикологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)
E-mail: lemyaseva.svetlana@yandex.ru

М.В. Боровкова

ст. науч. сотрудник, отдел токсикологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)
E-mail: borovkova_65@mail.ru

О.С. Кузина

ст. науч. сотрудник, отдел токсикологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)
E-mail: oskt@list.ru

Актуальность. Используемые в настоящее время лекарственные препараты для лечения и профилактики заболеваний щитовидной железы достаточно эффективны, но при длительном применении могут вызывать серьезные побочные эффекты. Препараты растительного происхождения способны влиять на функциональную активность и структуру щитовидной железы, не проявляя при этом каких-либо нежелательных реакций. Одним из перспективных объектов для научного исследования является зюзник европейский (*Lycopus europaeus* L., семейство Яснотковые – Lamiaceae), оказывающий тиреостатическое действие.

Цель исследования. Оценить общетоксическое действие зюзника европейского экстракта сухого при длительном введении крысам для определения перспективы создания на его основе нового тиреотропного лекарственного средства.

Материал и методы. Хронический эксперимент проведен на самцах и самках крыс Wistar. Зюзника европейского экстракт сухой в виде свежеприготовленных 1-, 5- и 10%-ных водных суспензий вводили внутривенно в течение 90 дней в дозах 50, 250 и 750 мг/кг. Регистрировали интегральные показатели здоровья экспериментальных животных, брали пробы периферической крови для определения гематологических и биохимических показателей, изучали функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ЭКГ-исследование), выделительную функцию почек на фоне 3%-ной водной нагрузки; выполняли исследование центральной нервной системы по ориентировочным реакциям в тесте «открытое поле». В конце эксперимента проводили патогистологические исследования внутренних органов экспериментальных животных.

Результаты. Зюзника европейского экстракт сухой при введении в желудок клинически здоровым крысам обоего пола в течение длительного времени в дозах 50, 250 750 мг/кг оказывал седативное действие, а также дозозависимый гипотиреоидный эффект. Длительное введение исследуемого экстракта в 40- и 125-кратных терапевтических дозах (250 и 750 мг/кг) вызывало умеренное токсическое действие на печень и канальцевый аппарат почек. Установлена пороговая доза – 50 мг/кг.

Выводы. Результаты исследований позволили создать на основе изученного экстракта новое тиреотропное лекарственное средство системного действия (капсулы 0,200г) и рекомендовать его для проведения клинических исследований.

Ключевые слова: зюзник европейский, сухой экстракт, хроническая токсичность, тиреотропное лекарственное средство.

Для цитирования: Крепкива Л.В., Бабенко А.Н., Лемясева С.В., Боровкова М.В., Кузина О.С. Некоторые аспекты доклинического изучения безопасности зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.) экстракта сухого. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020;23(8):40–47. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-08-06>

Лечение и профилактика заболеваний щитовидной железы являются важными медико-социальными проблемами здравоохранения. Ведущее место среди тиреоидной патологии занимает узловой зоб. Распространенность диффузного эндемического зоба в различных регионах России варьирует от 5,2 до 70% и в среднем по стране составляет 31%. У женщин зоб развивается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин. Узловые образования щитовидной железы выявляются примерно у 4–7% людей, проживающих в регионах с нормальной йодной обеспеченностью. В регионах йодного дефицита распространенность узлового зоба значительно выше, особенно у женщин старше 40 лет, где она может превышать 30% [1, 2].

Современные методы лечения заболеваний щитовидной железы не являются универсальными, поскольку наряду с достоинствами имеют ряд недостатков, таких как частые рецидивы и риск осложнений гормональной и антигипертиреозной терапии. Используемые в настоящее время лекарственные препараты достаточно эффективны, но при длительном применении могут вызывать серьезные побочные эффекты. В последнее время отмечается значительный интерес к использованию препаратов растительного происхождения, которые способны оказывать влияние на функциональную активность и структуру щитовидной железы. В связи с этим поиск новых эффективных и безопасных лекарственных средств растительного происхождения для лечения заболеваний щитовидной железы является актуальной задачей [3].

Одним из перспективных объектов считается зюзник европейский (*Lycopus europaeus* L., семейство Яснотковые – Lamiales). Анализ данных литературы показал, что настой и настойка, приготовленные из измельченной травы зюзника европейского, оказывают хороший терапевтический эффект при лечении симптомов гипертиреоза, в частности, уменьшают узлы на щитовидной железе. Биологически активные добавки к пище на основе зюзника (*Thyreogutt@mono*, *Thyreogutt*, Германия) назначают при сердечных неврозах и других нарушениях работы сердца, обусловленных гиперфункцией щитовидной железы, при нервно-вегетативных расстройствах, сопровождающих гипертиреоз, а также для терапии гормональных нарушений, связанных с гиперфункцией щитовидной железы (мастопатии, сбой менструального цикла) [4–6].

На протяжении нескольких лет во Всероссийском научно-исследовательском институте лекарственных и ароматических растений (ФГБНУ ВИЛАР, Москва) проводились научно-исследовательские работы по созданию из надземной части зюзника европейского нового тиреотропного лекарственного средства. Итогом этой работы явилось получение экстракта сухого, который в условиях экспериментального гипо- и гипертиреоза у крыс нормализовал уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови, а при сочетанном применении с мерказолилом приводил к снижению уровня обоих тиреоидных гормонов и нивелировал струмогенный эффект мерказолила. Антигипертиреозная активность полученного экстракта обусловлена присутствием в нем продуктов окисления орто-дигидроксифенолов (розмариновой и кофейной кислот и их эфиров, производных лютеолина), полученных под действием катехолоксидазы (ферментное окисление) или катализаторов – ионов марганца, меди и цинка (химическое окисление). Исследуемый экстракт малотоксичен, не проявляет аллергенности, репро- и иммунотоксичности [7–12].

Одним из необходимых этапов разработки и внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов является проведение доклинических токсикологических исследований, определяющих степень их безопасности.

Ц е л ь р а б о т ы – изучение общетоксического действия зюзника европейского травы экстракта сухого на этапе доклинических исследований для определения перспективы создания на его основе нового тиреотропного лекарственного средства.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлся зюзник европейского травы экстракт сухой (далее ЗЕТЭС), полученный в Центре химии и фармацевтической технологии (ФГБНУ ВИЛАР) и стандартизованный по сумме фенольных соединений в пересчете на розмариновую кислоту с содержанием 6,25%.

Изучение общетоксического действия проведено на 80 половозрелых клинически здоровых крысах Wistar (самцы, самки) с первоначальной массой тела 180–200 г., согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012) и Правилам лабораторной практики в Российской Федерации. Животные получены из питомника ФГБНУ ВИЛАР и содер-

жались в контролируемых и стандартных условиях вивария. Эксперименты на животных проводили с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Протокол эксперимента рассмотрен и одобрен биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР.

Крыс (самцов и самок) распределяли на четыре группы по 10 животных в каждой: I – контроль (вода); II – ЗЕТЭС, доза 50 мг/кг (8-кратная терапевтическая); III – ЗЕТЭС, доза 250 мг/кг (40-кратная терапевтическая); IV – ЗЕТЭС, доза 750 мг/кг (125-кратная терапевтическая). Зюзника экстракт сухой вводили в желудок крысам в течение 90 дней в виде свежеприготовленных 1-, 5- и 10%-ной водных суспензий. Контрольные животные получали воду в эквивалентных объемах.

В хроническом эксперименте ежедневно регистрировали интегральные показатели животных для выявления отклонений в состоянии здоровья (общее состояние, поведение, потребление сухого корма и воды). Ежедневно измеряли массу тела крыс всех экспериментальных групп.

Для исследования гематологических и биохимических показателей у подопытных животных на 31-й и 91-й дни эксперимента брали пробы периферической крови и определяли их на полуавтоматическом гематологическом анализаторе BC-2300 (MINDRAY, Китай) и автоматическом биохимическом анализаторе крови URIT-8030 (Urit-Medical Electronic, Китай) с использованием наборов фирмы «Human» (Германия). Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы крыс оценивали по результатам электрокардиограмм, снятых во II стандартном отведении на электрокардиографе «Heart Mirror» (ИННОМЕД Медикал, Венгрия); выделительную функцию почек – на фоне 3%-ной водной нагрузки; исследование центральной нервной системы (ЦНС) – по ориентировочным реакциям в тесте «открытое поле». Клинический анализ мочи проводили на полуавтоматическом анализаторе «Combilyzer Plus» с помощью многопараметровых тест-полосок («Human GmbH», Германия). По окончании эксперимента животных подвергали эвтаназии в CO₂-камере. Внутренние органы фиксировали в 10%-ном формалине, делали гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также

по Маллори. Срезы исследовали с помощью светового микроскопа.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики с применением *t*-критерия Стьюдента. Достоверность различий с контролем считали при $p < 0,05$. Статистические данные обрабатывали с помощью программы Statistica version 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Длительное введение в желудок ЗЕТЭС в дозах 50, 250 и 750 мг/кг не вызывало у крыс самцов и самок изменений внешнего вида и поведения. В определенные периоды эксперимента (2–8 недели) у крыс самцов и самок, получавших исследуемый экстракт в дозах 250 и 750 мг/кг, отмечали снижение потребления сухого корма и воды, которое к концу хронического эксперимента сохранилось только у крыс самцов, получавших максимальную из испытанных доз. Снижение аппетита у крыс самцов приводило к статистически достоверному снижению их массы тела на 3–6-й неделях опыта по сравнению с контролем, которое нормализовалось к концу хронического эксперимента (рис. 1).

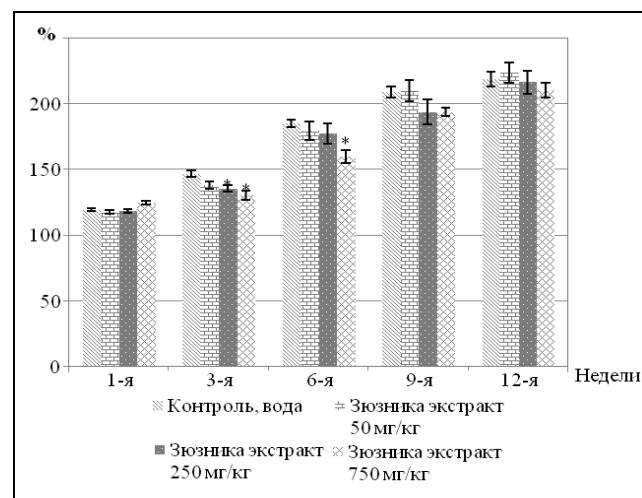


Рис. 1. Динамика массы тела крыс самцов (в % к исходной), получавших ЗЕТЭС в хроническом эксперименте (* – $p < 0,05$)

Динамика массы тела крыс самок на протяжении 12 недель опыта не имела статистически достоверных различий с контролем. Зюзника европейского экстракт сухой при введении в испытанных дозах не влиял на клеточный состав периферической крови экспериментальных животных. Гемограммы у крыс самцов и самок II–IV групп соответствовали контролю и физиологической

норме. Длительное введение ЗЕТЭС в дозах 50 и 250 мг/кг статистически значимо снижало уровень триглицеридов в сыворотке крови крыс самцов на 31-й день опыта по сравнению с контролем. Отмеченное снижение исследуемого показателя сохранялось до конца эксперимента у крыс самцов, получавших минимальную испытанную дозу. В группе животных, получавших исследуемый экстракт в дозе 750 мг/кг, содержание триглицеридов в оба срока исследования соответствовало контролю (рис. 2).

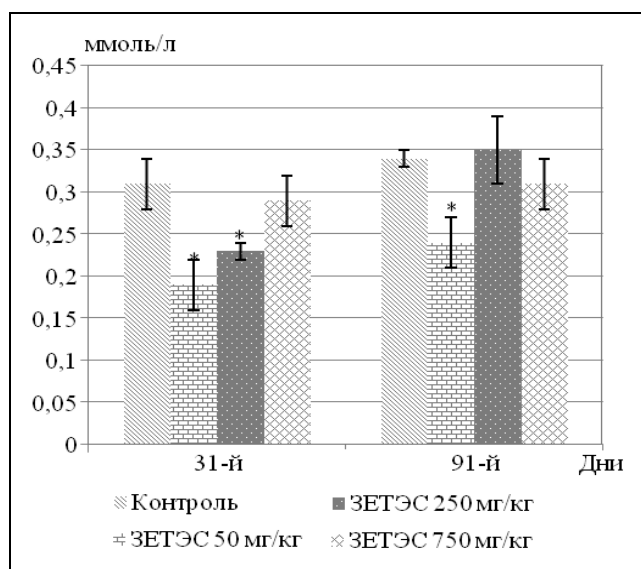


Рис. 2. Содержание триглицеридов в сыворотке крови крыс самцов, получавших ЗЕТЭС в хроническом эксперименте (*- $p < 0,05$)

При введении ЗЕТЭС в желудок крысам самкам не установлено его влияние на содержание триглицеридов в сыворотке крови во всех испытанных дозах.

Понижение уровня триглицеридов в сыворотке крови может быть обусловлено несколькими основными причинами: отсутствием аппетита, уменьшением массы тела, нарушением процесса всасывания питательных веществ, увеличением гормонов щитовидной железы, заболеваниями печени, и др.

В рассмотренном случае пониженный уровень триглицеридов в сыворотке крови наблюдался только в группе крыс самцов, получавших ЗЕТЭС в дозе 50 мг/кг и, по-видимому, не связан со снижением потребления корма, динамики массы тела и нарушением функции печени, так как указанные изменения отмечались также у животных III и IV групп и носили дозозависимый харак-

тер, но у них при этом сохранялось нормальное содержание триглицеридов. Гипотриглицеридемический эффект у крыс самцов, получавших ЗЕТЭС в дозе 50 мг/кг, возможно, вызван повышением функциональной активности щитовидной железы, что согласуется с данными, установленными ранее А.С. Айвазовой, в работе которой сделан вывод о различном влиянии ЗЕТЭС на функциональную активность щитовидной железы в зависимости от введенной дозы [3].

Нормальный уровень триглицеридов в крови крыс самок на протяжении хронического эксперимента, в отличие от самцов, обусловлен половыми различиями животных: необходимостью высокого потребления жиров для синтеза эстрогенов.

Установлено, что 90-дневное введение ЗЕТЭС крысам самцам в дозе 750 мг/кг приводило к увеличению уровня альбуминов с $27,4 \pm 1,5$ г/л в контроле до $33,0 \pm 1,2$ г/л в опыте ($p < 0,05$) и снижению содержания общего билирубина с $26,8 \pm 3,0$ мкмоль/л в контроле до $17,2 \pm 1,2$ мкмоль/л ($p < 0,05$) в опыте.

При патогистологическом исследовании установлено умеренное дозозависимое общетоксическое действие исследуемого экстракта на печень в дозах 250 и 750 мг/кг в виде жировой (вакуольной) дистрофии отдельных гепатоцитов при явной регенерации большинства гепатоцитов (разнокапильные ядра, двуядерные формы).

В условиях хронического эксперимента при введении ЗЕТЭС в желудок крысам самцам и самкам в дозе 750 мг/кг установлено нарушение функционального состояния почек, характеризующееся снижением суммарного диуреза у самцов с $92,3 \pm 10,1\%$ в контроле до $63,4 \pm 6,6\%$ в опыте; у самок соответственно – с $85,2 \pm 10,7\%$ до $48,2 \pm 8,4\%$, в основном за счет уменьшения выделенной мочи в первый час наблюдения. Кроме того, у животных этих групп зарегистрировано увеличение плотности мочи у самцов с $1,005 \pm 0$ г/л в контроле до $1,008 \pm 0,001$ г/л ($p < 0,05$) в опыте, у самок соответственно – с $1,009 \pm 0,001$ г/л до $1,015 \pm 0,004$ г/л, по сравнению с контролем.

Патогистологическое изучение почек крыс самцов и самок, получавших исследуемый экстракт в дозах 250 и 750 мг/кг, подтвердило умеренное нефротоксическое действие исследуемого экстракта, которое характеризовалось дозозависимой гипертрофией отдельных клубочков с полнокровием капилляров и ослаблением окраски цитоплазмы эпителия в отдельных участках коркового слоя, а у

крыс самок, получавших исследуемый экстракт в дозе 750 мг/кг, дополнительно в отдельных каналах наблюдались зернистые эозинофильные массы, признаки атрофии прямых канальцев.

Полученные изменения в почках, по-видимому, вызваны гипофункцией щитовидной железы, которая развивалась у крыс самцов и самок к концу эксперимента.

В настоящее время хорошо известно, что любые изменения щитовидной железы могут нарушать функцию почек. Существует тесная функциональная взаимосвязь между почками и щитовидной железой: тиреоидные гормоны осуществляют гормональную регуляцию основных почечных функций, а почки, в свою очередь, участвуют в метаболизме тиреоидных гормонов. На это также указывает факт наличия в почках специфических рецепторов к тироксину и трийодтирону, почки чрезвычайно чувствительны к недостатку или отсутствию тиреоидных гормонов [13, 14]. При гипотиреозе в почках происходят значительные функциональные изменения: нарушение процессов экскреции и реабсорбции, изменений сосудистого тонуса, сопровождающееся снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и скорости почечного кровотока [15, 16]. Этот вопрос продолжает изучаться, и пока не существует единого мнения об этом процессе.

Исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ЭКГ-исследование) крыс обоего пола не выявило кардиотоксического действия ЗЕТЭС.

На 4-й неделе хронического эксперимента ЗЕТЭС во всех испытанных дозах в тесте

«открытое поле» вызывал статистически значимое снижение ориентировочных реакций: «норкового» рефлекса и двигательной активности крыс самцов. Через 12 недель опыта снижение «норкового» рефлекса сохранялось лишь у крыс, получавших исследуемый экстракт в дозе 50 мг/кг. Полученные данные свидетельствуют о седативном действии ЗЕТЭС и согласуются с результатами, установленными ранее в фармакологическом эксперименте на крысах [3] (рис. 3).

Патогистологические исследования, проведенные в конце хронического эксперимента, выявили дозозависимый гипотиреоидный эффект ЗЕТЭС, выражающийся гипофункцией фолликулов щитовидной железы и гипертрофией базофильных аденоцитов в аденогипофизе (рис. 4).

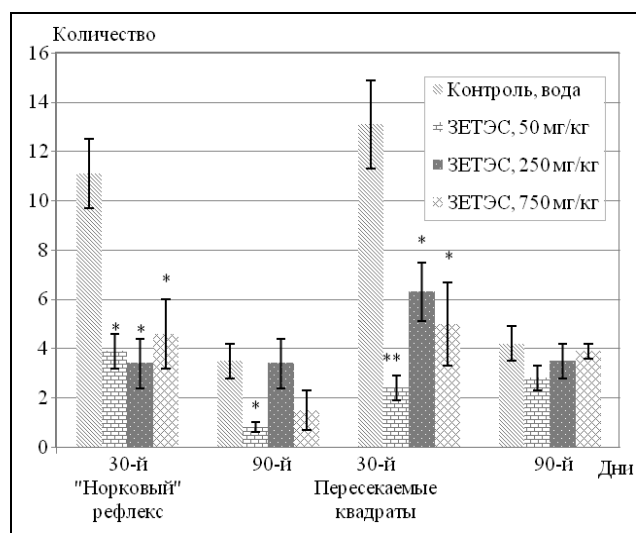


Рис. 3. Показатели ЦНС (за 3 мин) крыс самцов, получавших ЗЕТЭС в хроническом эксперименте (*- $p < 0,05$)

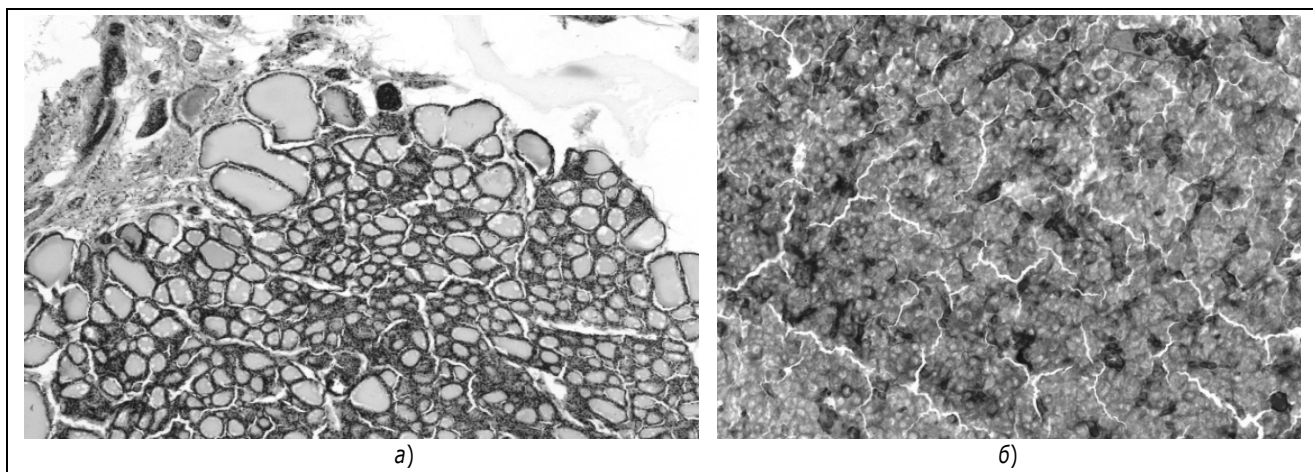


Рис. 4. Эффект ЗЕТЭС (доза 750 мг/кг, крысы самцы): а - щитовидная железа: резкое укрупнение фолликулов с атрофией тироцитов под капсулой (ув. 70); б - аденогипофиз, резкое полнокровие капиллярной сети, выявление крупных базофилов с голубоватой цитоплазмой. Окраска по Маллори, ув. 640

Гипофункция щитовидной железы у крыс самцов, получавших ЗЕТЭС в дозе 750 мг/кг, характеризовалась явным укрупнением фолликулов не только под капсулой, но и в центральной зоне при истончении тироцитов, а также сгущением секрета, в составе которого встречается десквамированный эпителий – признак прогрессирующей гипофункции железы. При окраске по Маллори в аденогипофизе отмечалось резкое возрастание капиллярной сети при сохранении соотношения базофильных, ацидофильных и хромофобных аденоцитов, а также увеличение размеров отдельных базофилов, выделяющих тиреотропин (ТТГ), который стимулирует выделение тироксина фолликулами щитовидной железы.

Анализируя полученные результаты, можно заключить следующее: длительное энтеральное введение исследуемого экстракта в дозах 50, 250 и 750 мг/кг (8-, 40- и 125-кратные терапевтические) подтверждает его влияние на функцию щитовидной железы эутиреоидных крыс, установленную в ранее проведенных исследованиях. Зюзника европейского травы экстракт сухой во всех изученных дозах не оказывал повреждающего действия на периферическую кровь и сердечно-сосудистую систему крыс; обладал седативным эффектом на центральную нервную систему экспериментальных животных, наиболее выраженным при введении дозы 50 мг/кг. Длительное введение ЗЕТЭС в высоких дозах (250 и 750 мг/кг) приводило к умеренному токсическому действию на печень и почки крыс обоего пола.

При доклиническом изучении общетоксического действия ЗЕТЭС в условиях 90-дневного введения в желудок крысам самцам и самкам определена пороговая доза исследуемого экстракта – 50 мг/кг.

Результаты исследований позволили создать на основе изученного экстракта новое тиреотропное лекарственное средство в виде капсул 0,200 г и рекомендовать проведение клинических исследований с целью его дальнейшей регистрации [17].

Поскольку выявлено гепато- и нефротоксическое действие ЗЕТЭС в высоких дозах, при проведении клинических исследований не следует превышать рекомендуемую дозу и с осторожностью назначать лекарственный препарат пациентам с заболеваниями печени и почек.

ВЫВОДЫ

1. Зюзника европейского травы экстракт сухой вызывает дозозависимый гипотиреоидный эффект у эутиреоидных крыс, оказывает седативное действие.
2. Длительное введение ЗЕТЭС в 40- и 125-кратных терапевтических дозах оказывает умеренное токсическое действие на печень и канальцевый аппарат почек. Пороговая доза ЗЕТЭС составляет 50 мг/кг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н., Потехин Н.П., Орлов Ф.А. Принципы диагностики и лечения узлового зоба. Медицинский Совет. 2016; 3:86-91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-3-86-91>.
2. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Савчук П.О., Якунчикова М.С. Осведомленность населения России о йододефицитных заболеваниях и способах их профилактики. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2016; 12(3):25-30.
3. Айвазова А.С. Изучение тиреотропных свойств зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.): дис. ... канд. биол. наук. ВИЛАР. М. 2008. 120 с.
4. Rudolf Eiling, Veronika Wieland, Michael Niestroj. Improvement of Symptoms in Mild Hyperthyroidism With an Extract of *LycopusEuropaeus* (Thyreogutt® Mono)]. *Wien Med Wochenschr.* 2013 Feb. 18; 163(3-4):95-101. doi: 10.1007/s10354-012-0167-z/
5. Vonhoff C., Baumgartner A., Hegger M., Korte B., Biller A., Winterhoff H. Extract of *Lycopus europaeus* L. reduces cardiac signs of hyperthyroidism in rats. *Life Sci.* 2006 Feb 2;78(10):1063-1070. doi: 10.1016/j.lfs.2005.06.014. Epub 2005 Sep 16.
6. Beer A.M., Wiebelitz K.R., Schmidt-Gayk H. *Lycopus europaeus* (Gypsywort): effects on the thyroidal parameters and symptoms associated with thyroid function. *Phytomedicine.* 2008 Jan; 15(1-2):16-22. doi: 10.1016/j.phymed.2007.11.001.
7. Шелухина Н.А., Савина А.А., Шейченко В.А., Осипов В.И., Сокольская Т.А., Быков В.А., Лаская О.Ф. Изучение химического состава травы зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2011; 3:6-9.
8. Ферубко Е.В., Багинская А.И., Лескова Т.Е., Трумпе Т.Е., Айвазова А.С., Колхир В.К., Сокольская Т.А. Зюзник европейский (краткий обзор). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2012; 1:185-188.
9. Савинова Т.Б., Крепкова Л.В., Бабенко А.Н., Бортникова В.В. Влияние экстракта из травы зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.), обладающего тиреостатическим действием, на развитие потомства крыс в ante- и постнатальном периодах развития. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018; 81(5):27-31. doi:10.30906/0869-2092-2018-81-5-27-31.

10. Кузина О.С., Боровкова М.В., Крепкова Л.В. Токсикологическая характеристика зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.) и зюзника высокого (*Lycopus exaltatus* L.) травы экстрактов сухих в условиях «острого» опыта. Сб. тр. II Междунар. науч. конф. «Роль метаболомики в совершенствовании биотехнологических средств производства». 2019; 131–135.
11. Боровкова М.В., Кузина О.С., Бортникова В.В. Исследование алергизирующего действия зюзника европейского травы экстракта сухого (*Lycopus europaeus* L.). Тезисы докладов XX Росс. национ. конгресса «Человек и лекарство». М. 2013; 299–300.
12. Бортникова В.В. Изучение иммуномодулирующего действия зюзника европейского травы экстракта сухого (*Lycopus europaeus* L.). Тезисы докладов XX Росс. национ. конгресса «Человек и лекарство». М. 2013; 300.
13. Родионова С.В., Звенигородская Л.А., Ткаченко Е.В. Дисфункция щитовидной железы и неалкогольная жировая болезнь печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 7:92–96.
14. Орлова М.М., Родионова Т.И. Состояние функции почек у пациентов с гипотиреозом (обзор). Медицинский альманах. 2010; 3 (12):112–114. <http://cyberleninka.ru/article/n/sostoyaniye-funktsii-pochek-u-patsientov-s-gipotireozom-obzor>
15. Калишевская М.А., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Поражение почек при патологии щитовидной железы. Сибирский медицинский журнал. 2011; 4:17–21. doi: 10.0000/cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-pochek-pri-patologii-schitovidnoy-zhelezy
16. Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А. Гипотиреоз в практике врача-терапевта: сложности диагностики и лечения. Медицинский совет. 2019; (21):206–212. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-206-212.
17. Патент № 2655307 (РФ). Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы. О.А. Семкина, М.А. Джавахян, В.И. Зверева, О.Л. Сайбель, А.А. Савина, А.Н. Сидельников, Л.В. Крепкова, В.В. Бортникова, Е.В. Ферубко. 2018.

Поступила 30 июня 2020 г.

SOME ASPECTS OF PRE-CLINICAL STUDY OF SAFETY OF THE *LYCOPUS EUROPAEUS* L. DRY EXTRACT

© Authors, 2020

L.V. Krepkova

Ph.D. (Biol.), Head of Toxicology Department,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
E-mail: krepkova2011@yandex.ru

A.N. Babenko

Ph.D. (Biol.), Leading Research Scientist, Department of Toxicology,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
E-mail: alexandra.mogileva@gmail.com

S.V. Lemyaseva

Ph.D. (Biol.), Leading Research Scientist, Department of Toxicology,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
E-mail: lemyaseva.svetlana@yandex.ru

M.V. Borovkova

Senior Research Scientist, Toxicology Department,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
E-mail: borovkova_65@mail.ru

O.S. Kuzina

Senior Research Scientist, Toxicology Department,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
E-mail: oskt@list.ru

Relevance. Currently used medicine drugs are quite effective, but with prolonged use can cause serious side effects. Recently, there has been considerable interest in the use of herbal drugs that can influence the functional activity and structure of the thyroid gland. One of the promising objects, based on which scientific research is conducted, is the *Lycopus europaeus* L. (Lamiaceae), which has a thyrostatic effect.

The purpose. To evaluate the general toxic effect of the dry extract of *Lycopus europaeus* L. during prolonged introduction to rats to determine the prospects of creating a new thyrotropic drug on its basis.

Material and methods. A chronic experiment has conducted on male and female Wistar rats in accordance with the "Guidelines for conducting preclinical studies of drugs". Dry extract of *Lycopus europaeus* L. in the form of freshly prepared 1%, 5% and 10% aqueous suspensions have introduced into stomach for 90 days at doses of 50, 250 and 750 mg / kg. The integral health indicators of experimental animals have recorded, peripheral blood samples have taken to determine hematological and biochemical parameters, the functional state of the cardiovascular system (ECG study) has studied, the excretory function of the kidneys has compared with

3% of the water load; study of the central nervous system - according to indicative reactions in the test "open field". At the end of the experiment, histological studies of the internal organs of experimental animals have performed.

Results. Introduction of the dry extract of *Lycopus europaeus* L. to the stomach of clinically healthy rats of both sexes for a long time at doses of 50, 250, 750 mg / kg. had a sedative effect, as well as a dose-dependent hypothyroid effect has shown. Prolonged introduction of the studied extract in 40- and 125-fold therapeutic doses (250 and 750 mg / kg) caused a moderate toxic effect on the liver and tubular apparatus of the kidneys. The threshold dose is set to 50 mg / kg.

Conclusion. The results of the studies made a new thyroid-stimulating drug of systemic action (0.200 g capsules), based on the extract studied, and recommend it for conducting clinical studies, observing the therapeutic dose and caution for use in patients with liver and kidney diseases.

Key words: *Lycopus europaeus* L., dry extract, chronic toxicity, thyroid-stimulating drug.

For citation: Krepkova L.V., Babenko A.N., Lemyaseva S.V., Borovkova M.V., Kuzina O.S. Some aspects of pre-clinical study of safety of the *Lycopus europaeus* L. dry extract. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2020;23(8):40-47. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-08-06>

REFERENCES

- Demidova T.Ju., Drozdova I.N., Potehin N.P., Orlov F.A. Principy diagnostiki i lechenija uzlovogo zoba. Medicinskij Sovet. 2016; 3:86-91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-3-86-91>.
- Mel'nichenko G.A., Troshina E.A., Platonova N.M., Savchuk P.O., Jakunchikova M.S. Osvedomlennost' naselenija Rossii o jododeficitnyh zabolevanijah i sposobah ih profilaktiki. Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireoidologija. 2016; 12(3):25-30.
- Ajvazova A.S. Izuchenie tireotropnyh svojstv zjuznika evropejskogo (*Lycopus europaeus* L.): dis. ... kand. biol. nauk. VILAR. M. 2008. 120 s.
- Rudolf Eiling, Veronika Wieland, Michael Niestroj. Improvement of Symptoms in Mild Hyperthyroidism With an Extract of *LycopusEuropaeus* (Thyreogutt@ Mono)]. Wien Med Wochenschr. 2013 Feb. 18; 163(3-4):95-101. doi: 10.1007/s10354-012-0167-z/
- Vonhoff C., Baumgartner A., Hegger M., Korte B., Biller A., Winterhoff H. Extract of *Lycopuseuropaeus* L. reduces cardiac signs of hyperthyroidism in rats. Life Sci. 2006 Feb 2;78(10):1063-1070. doi: 10.1016/j.lfs.2005.06.014. Epub 2005 Sep 16.
- Beer A.M., Wiebelitz K.R., Schmidt-Gayk H. *Lycopuseuropaeus* (Gypsywort): effects on the thyroidal parameters and symptoms associated with thyroid function. Phytomedicine. 2008 Jan; 15(1-2):16-22. doi: 10.1016/j.phymed.2007.11.001.
- Sheluhina H.A., Savina A.A., Shejchenko V.A., Osipov V.I., Sokol'skaja T.A., Bykov V.A., Laskaja O.F. Izuchenie himicheskogo sostava travy zjuznika evropejskogo (*Lycopuseuropaeus* L.). Voprosy biologicheskoi, medicinskoj i farmacevticheskoi himii. 2011; 3:6-9.
- Ferubko E.V., Baginskaja A.I., Leskova T.E., Trumpe T.E., Ajvazova A.S., Kolhir V.K., Sokol'skaja T.A. Zjuznik evropejskij (kratkij obzor). Voprosy biologicheskoi, medicinskoj i farmacevticheskoi himii. 2012; 1:185-188.
- Savinova T.B., Krepkova L.V., Babenko A.N., Bortnikova V.V. Vlijanie jekstrakta iz travy zjuznika evropejskogo (*Lycopuseuropaeus* L.), obladajushhego tireostaticeskimi dejstviami, na razvitie potomstva krysv ante- i postnatal'nom periodah razvitiya. Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. 2018; 81(5):27-31. doi:10.30906/0869-2092-2018-81-5-27-31.
- Kuzina O.S., Borovkova M.V., Krepkova L.V. Toksikologicheskaja karakteristika zjuznika evropejskogo (*Lycopus europaeus* L.) i zjuznika vysokogo (*Lycopus exaltatus* L.) travy jekstraktov suhiv v uslovijah «ostrogo» opyta. Sb. tr. II Mezhdunar. nauch. konf. «Rol' metabolomiki v sovershenstvovanii biotekhnologicheskikh sredstv proizvodstva». 2019; 131-135.
- Borovkova M.V., Kuzina O.S., Bortnikova V.V. Issledovanie allergizirujushhego dejstvija zjuznika evropejskogo travy jekstrakta suhogo (*Lycopus europaeus* L.). Tezisy dokladov XX Ross. nacion. kongressa «Chelovek i lekarstvo». M. 2013; 299-300.
- Bortnikova V.V. Izuchenie immunomodulirujushhego dejstvija zjuznika evropejskogo travy jekstrakta suhogo (*Lycopus europaeus* L.). Tezisy dokladov XX Ross. nacion. kongressa «Chelovek i lekarstvo». M. 2013; 300.
- Rodionova S.V., Zvenigorodskaja L.A., Tkachenko E.V. Disfunkcija shhitovidnoj zhelezy i nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pecheni. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2010; 7:92-96.
- Orlova M.M., Rodionova T.I. Sostojanie funktsii pochek u pacientov s gipotireozom (obzor). Medicinskij al'manah. 2010; 3 (12); 112-114. <http://cyberleninka.ru/article/n/sostojanie-funktsii-pochek-u-patsientov-s-gipotireozom-obzor>
- Kalishevskaja M.A., Hamnueva L.Ju., Orlova G.M. Porazhenie pochek pri patologii shhitovidnoj zhelezy. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2011; 4:17-21. doi: 10.0000/cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-pochek-pri-patologii-schitovidnoj-zhelezy
- Verbovoj A.F., Dolgih Ju.A. Gipotireoz v praktike vracha-terapevta: slozhnosti diagnostiki i lechenija. Medicinskij sovet. 2019; (21):206-212. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-206-212.
- Patent № 2655307(RF). Farmaceuticheskaja kompozicija dlja profilaktiki i lechenija zabolevanij shhitovidnoj zhelezy. O.A. Semkina, M.A. Dzhavahjan, V.I. Zvereva, O.L. Sajbel', A.A. Savina, A.N. Sidel'nikov, L.V. Krepkova, V.V. Bortnikova, E.V. Ferubko 2018.