

Е.С. Манюк, В.Г. Изатулин, Л.С. Васильева

КОРРЕКЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА РАСТИТЕЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ «БАЯКОН»

Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

Изучено влияние растительного препарата аконита байкальского на морфологическое состояние щитовидной железы в условиях экспериментального гипотиреоза. Установлено корректирующее действие препарата «Баякон», которое начинает проявляться через 2 недели после начала его применения и достигает максимума через 8 недель.

Ключевые слова: гипотиреоз, морфометрия, «Баякон»

THE CORRECTION OF THE EXPERIMENTAL HYPOTHYREOSIS WITH PLANT PREPARATION OF ACONITUM BAIKALENSE «BAYACON»

E.S. Manuk, V.G. Izatulin, L.S. Vasilieva

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

Influence of a vegetative preparation Aconitum Baikal on a morphological condition of a thyroid gland under the condition of experimental hypothyrosis is studied. It is established that corrective influence of a preparation «Bayacon» starts in 2 weeks after the beginning of application and reaches the maximum in 8 weeks.

Key words: hypothyrosis, morphometry, «Bayacon»

По данным эпидемиологических исследований, в последние два десятилетия отмечается рост заболеваемости щитовидной железы, что вызывает интерес исследователей к данной проблеме. Дисфункция щитовидной железы полиэтиологична, может быть связана с аномалией развития, генетической аутоиммунной патологией, дефицитом Т-супрессоров, воспалительным процессом в ткани щитовидной железы, врожденным дефектом ферментных систем, медикаментозной терапией, струмогенным эффектом дефицита микроэлементов (йод, селен, кобальт, хром, медь и магний) и другими причинами [5, 8, 11].

Лечебная тактика заболеваний щитовидной железы за последние 10–15 лет заметно не изменилась, а арсенал эффективных лекарственных средств, предназначенных для лечения и профилактики указанной патологии, явно недостаточен. В связи с вышеизложенным, актуальность исследований по изучению эффективных лекарственных средств, предназначенных для лечения и профилактики заболеваний щитовидной железы, не вызывает сомнений [6, 16].

Наиболее перспективным в данном отношении представляется препарат аконита байкальского «Баякон», разработанный в НИИ фармакологии Томского научного центра РАМН совместно с Иркутским ИОХ СО РАМН.

Различные виды аконитов широко применяются в народной медицине для лечения различных заболеваний. В работах отечественных авторов аконит (борец) наиболее подробно описан в трудах В.В. Телятьева. По мнению В.В. Телятьева, физиологические и токсические свойства аконитов обус-

ловлены наличием алкалоидов, содержание которых (от 0,1 до 4 %) сильно варьирует от вида к виду и от условий произрастания, а также в зависимости от фазы вегетации растений [17]. Аконит байкальский (*Aconitum baicalense Turcz.ex Rapaics* (A. Czekanovskyi Steinb.)) на протяжении многих лет применяется в народной медицине Восточной Сибири, Тибета и Китая при лечении эндемического и узлового зоба, аутоиммунного тиреоидита, доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы. Настойка аконита байкальского представляет собой комплекс веществ, экстрагируемых из надземной части растения аконита байкальского 30% раствором этилового спирта с последующим отстаиванием и фильтрацией. По данным научных исследований НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН и Сибирского медицинского университета (г. Томск), биологическая активность аконита байкальского обусловлена содержанием дитерпеновых алкалоидов (зонгорин, напеллин, мезаконитин, гипаконитин и N-оксинапеллин) и флавоноидов (гликозиды бикемпферола и бикверцетина, а также кверцетина и кемпферола) [13]. Установлено, что данный препарат обладает противоопухолевыми и антиметастатическими свойствами, оказывает выраженное стресспротективное и гастрозащитное действие [9, 15].

Цель нашего исследования заключалась в выявлении возможности коррекции нарушения структуры щитовидной железы растительным препаратом «Баякон» при различной обеспеченности организма тиреоидными гормонами в условиях экспериментального гипотиреоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальный гипотиреоз моделировали введением мерказолила у 96 белых беспородных крыс-самцов. Основным механизмом действия мерказолила является торможение активности тиропероксидазы. Данный препарат вызывает уменьшение синтеза тироксина в щитовидной железе, ускоряет выведение йодидов, угнетает активность ферментных систем, участвующих в окислении йодидов в йод, что приводит к торможению йодирования тиреоглобулина и задержке превращения дийодтирозина в тироксин.

Животные были разделены на 3 группы: 1-я группа получала мерказолил («Акрихин», Россия) в дозе 10 мг на кг массы. Препарат вводили ежедневно, перорально, в составе обычного рациона пищи, в течение 8-х недель; 2-я группа получала мерказолил в такой же дозировке, в аналогичные сроки, с последующей коррекцией препаратом «Баякон». Препарат вводили крысам эндогастрально, ежедневно, в дозировке 0,5 мл на кг массы, с 8-й недели по 16-ю неделю эксперимента. Третья группа — интактные животные. На 2, 4, 8, 10, 12 и 16-й неделе эксперимента после декапитации проводили забор морфологического материала [12]. Для морфометрического исследования ЩЖ использовали обе доли, которые фиксировали в 10% растворе формалина и заливали в гистопласт. Серийные срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Часть срезов толщиной 5 мкм окрашивали азуром и эозином [7, 10].

Для патоморфологического анализа щитовидной железы нами были использованы алгоритмы гистологического описания, разработанные О.К.-Хмельницким [18], для унифицированного патогистологического исследования и объективизации оценки отмеченных изменений [2, 3, 14].

Так как изменение функциональной активности щитовидной железы сопровождается перестройкой ее гистоструктуры, которая выражается в изменении ее тканевых компонентов, в работе была использована методика определения соотношения тканевых компонентов. Методом точечного счета [1] проводили морфометрию структурных компонентов ЩЖ: фолликулярного эпителия, стромы, интерфолликулярного эпителия, сосудов [4, 10, 18].

Полученные цифровые данные обработаны статистически стандартными параметрическими методами с использованием парного и группового критерия Стьюдента. Данные считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При кормлении крыс мерказолилом клиническая симптоматика развивающегося гипотиреоза наблюдалась через 10–12 дней. У экспериментальных животных отмечалась гиподинамия и увеличение массы. После 2-х недель моделирования увеличение массы тела составило $11,2 \pm 4/100$ г массы тела, после 8 недель моделирования $15,8 \pm 7/100$ г массы тела.

При вскрытии у всех без исключения животных нами был отмечен доминирующий показатель струмогенного эффекта избытка тиреоидных гормонов в организме на макро- и микроскопическом уровне. Отмечалось достоверное увеличение массы щитовидных желез. При моделировании экспериментального гипотиреоза через 2 недели масса щитовидных желез составляла $23,7 \pm 0,52$ мг, на 4-й неделе моделирования — $41,5 \pm 1,4$ мг, на 8-й неделе моделирования $46,1 \pm 1,5$ мг. Именно этот признак имеет решающее значение для постановки диагноза — зоб, как самостоятельной нозологической формы патологии щитовидной железы при дифференциальной диагностике.

Ингибирование мерказолилом функциональной активности щитовидной железы при моделировании гипотиреоза привело через 8 недель к выраженным изменениям, что на 56 сутки наблюдаются как выраженные изменения основных морфометрических параметров, соответствующих снижению функциональной активности органа. Изменились соотношения площадей, занимаемых основными структурами в паренхиме железы. Возрастала интенсивность пролиферативных процессов, отдельные фолликулы достигали гигантских размеров за счет перерастяжения коллоидом, приобретали неровные очертания, звездчатый рисунок. Все тироциты принимали уплощенную форму за счет увеличения размеров фолликула и растяжения его стенки накопившимся коллоидом. Процесс гиперплазии тиреоидного эпителия носил диффузный характер и развивался у всех без исключения животных. Средний диаметр фолликулов превышал значения в контроле в 2 раза и был равен $119,8 \pm 1,2$ мкм.

Угнетение гормоногенеза приводило к уменьшению морфометрических показателей эпителиальных компонентов: высота тироцитов снижалась до $5,4 \pm 0,15$ мкм (в контроле $7,1 \pm 0,56$ мкм; $p < 0,05$) (рис. 1), вследствие этого относительный объем фолликулярного эпителия уменьшался до $23,6 \pm 0,16$ % (в контроле $41,4 \pm 1,3$ %; $p < 0,05$), объем интерфолликулярного эпителия снижался до $6,34 \pm 0,41$ %, средняя площадь тироцитов равнялась $29,1 \pm 0,42$ мкм³ (у интактных $37,13 \pm 0,77$ мкм³; $p < 0,05$).

За счет накопления коллоида внутри фолликулов его относительный объем увеличивался до $70,14 \pm 0,43$ % (в контроле $46,2 \pm 0,8$ %; $p < 0,05$), а плотность коллоида до $52,1 \pm 0,18$ (у интактных $34,6 \pm 0,2$), за счет чего величина фолликулярно-коллоидного индекса (ФКИ) уменьшилась до $0,33 \pm 0,02$ (у интактных крыс $0,77 \pm 0,01$). Концентрация интрафолликулярного йода уменьшилась до $0,22 \pm 0,12$ (в контроле $0,35 \pm 0,01$, $p < 0,05$).

Изменения в структуре фолликулов отразились на стромально-паренхиматозных отношениях, которые изменялись в сторону уменьшения относительного объема стромы $6,6 \pm 0,13$ % (у интактных крыс $11,7 \pm 1,0$ %; $p < 0,05$), индекс склерозирования возрос до $14,18 \pm 0,01$ (у интактных крыс $7,54 \pm 0,12$).

Численность С-клеток не изменялась и равна $0,92 \pm 0,04$ % (у интактных животных $0,9 \pm 0,20$ %)

Относительный объем перифолликулярного сосудистого русла к 16 неделе уменьшился незначительно — до $4,61 \pm 0,47$ % (у интактных животных $4,82 \pm 0,13$ %) за счет сужения междольковых венул и капилляров, окружающих фолликулы.

Отмечена миграция лаброцитов, большая часть лаброцитов дегранулирована, что указывает на истощение тучноклеточного компонента. Все тканевые базофилы находились в состоянии активной дегрануляции. Число тканевых базофилов в 1 мм^2 равно $31,02 \pm 0,52$ (у интактных крыс $21,42 \pm 0,71$ в 1 мм^2 , $p < 0,05$). Индекс дегрануляции возрастал и составлял в этот период $82,14 \pm 0,15$ (в контроле $70,43 \pm 0,61$, $p < 0,05$).

При коррекции экспериментального гипотиреоза препаратом «Баякон» на 16 неделе эксперимента отмечались признаки усиления активности внутриклеточных биосинтетических процессов: увеличение высоты тироцитов, эпителий приобрел кубическую, на отдельных участках призматическую форму, наблюдалось разжижение и эвакуация коллоида.

Средняя высота фолликулярного эпителия увеличивалась до $6,7 \pm 0,19$ мкм (без коррекции $6,25 \pm 0,21$ мкм), относительный объем фолликулярного эпителия составлял $24,5 \pm 0,37$ % (без коррекции $24,2 \pm 0,37$ %), интерфолликулярного эпителия $8,15 \pm 0,22$ %, средняя площадь тироцитов составляла $29,7 \pm 0,4$ мкм² (без коррекции $29,2 \pm 0,51$ мкм²). Относительный объем коллоида уменьшался до $67,8 \pm 0,36$ % (без коррекции $69,5 \pm 0,35$ %; $p < 0,05$), а коэффициент его резорбции увеличивался (рис. 1). В результате уменьшения относительного объема коллоида фолликулярно-коллоидный индекс (ФКИ) — отношение объемных фракций эпителия и коллоида — увеличился и составил $0,38 \pm 0,003$ (без коррекции $0,35 \pm 0,007$; $p < 0,05$). Плотность коллоида уменьшилась до $38,5 \pm 0,18$ (без коррекции $41,2 \pm 0,34$;

$p < 0,05$). Концентрация интерфолликулярного йода составила $0,27 \pm 0,09$ (без коррекции $0,26 \pm 0,08$).

Относительный объем перифолликулярного сосудистого русла не изменился и составил $4,71 \pm 0,38$ % (без коррекции $4,68 \pm 0,29$ %).

Исследование стромы щитовидной железы показало, что ее относительный объем не изменялся и составлял до $6,93 \pm 0,19$ % (без коррекции $6,78 \pm 0,3$ %), но индекс склерозирования уменьшился до $13,0 \pm 0,01$ (без коррекции $13,7 \pm 0,04$).

Относительный объем С-клеток практически не изменяется $0,91 \pm 0,02$ % (без коррекции $0,9 \pm 0,01$ %).

В соединительнотканной строме ЩЖ увеличилось количество тучных клеток в состоянии дегрануляции. Из данных литературы известно, что тканевые базофилы наряду с парафолликулярными клетками обеспечивают гомеостаз биогенных аминов в ЩЖ. Тучные клетки периферических зон могут выступать в качестве переносчиков серотонина и катехоламинов в функционально более активные центральные зоны органа. Серотонин и катехоламины, в свою очередь, стимулируют эндоцитоз коллоида фолликулярными клетками и выведение тиреоидных гормонов в кровь, а также регулируют функциональное состояние микроциркуляторного русла железы. Число тканевых базофилов, выявленных в 1 мм^2 , возрастало до $27,41 \pm 0,16$ (без коррекции $26,30 \pm 0,12$ в 1 мм^2 , $p < 0,05$). Индекс дегрануляции лаброцитов возрастал до значения $77,15 \pm 0,48$ (без коррекции $76,12 \pm 0,15$; $p < 0,05$).

Полученные результаты позволили сделать заключение о возможности коррекции экспериментального гипотиреоза с помощью растительного препарата «Баякон».

Корректирующее действие этого препарата начинается проявляться после 2 недель его применения, а через 8 недель наблюдается стойкий корректирующий эффект.

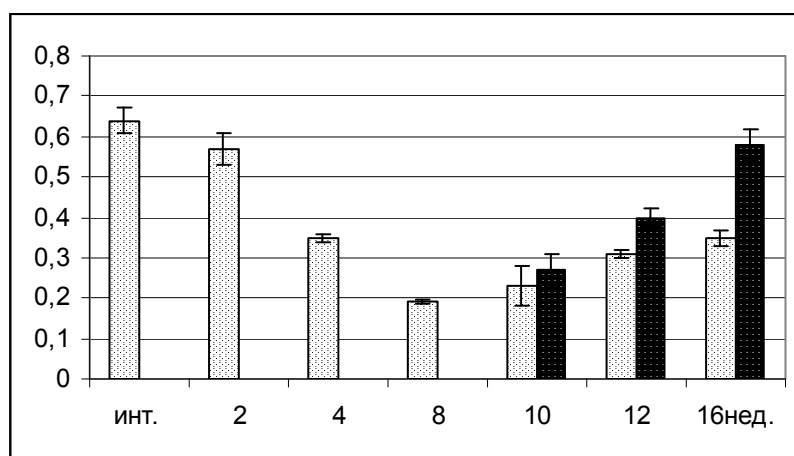


Рис. 1. Увеличение коэффициента резорбции коллоида в щитовидной железе под действием препарата «Баякон» у животных с экспериментальным гипотиреозом. Обозначения: светлые столбики – гипотиреоз без коррекции, черные столбики – коррекция гипотиреоза «Баяконом».

Положительный эффект применения препарата «Баякон» в качестве корректора дисфункционального состояния щитовидной железы подтверждает необходимость дальнейших исследований препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов В.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии / В.Г. Автандилов. — М.: Медицина, 1984. — 324 с.
2. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство / Г.Г. Автандилов. — М.: Медицина, 1990. — 382 с.
3. Агроскин Л.С. Цитофотометрия. Аппаратура и методы анализа клеток по светопоглощению / Л.С. Агроскин. — М.: Наука, 1977. — 295 с.
4. Алешин Б.В. О состоянии функциональной активности и пролиферации паренхимы в щитовидной железе. Формы пролиферации тиреоидной паренхимы / Б.В. Алешин, О.И. Бриндак, В.В. Мамина // Проблемы эндокринологии. — 1987. — Т. 33, № 6. — С. 67–72.
5. Балаболкин М.И. Эндокринология / М.И. Балаболкин. — М.: Медицина, 1998. — 580 с.
6. Бомаш Н.Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы / Н.Ю. Бомаш. — М.: Медицина, 1981. — 175 с.
7. Быков В.Л. Стереологический анализ щитовидной железы (обзор методов) / В.Л. Быков // Арх. ан., гист. и эмбр. — 1979. — № 7. — С. 98–106.
8. Зимина С.А. Морфофункциональные особенности щитовидной железы при экспериментальном гипоселенозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2000. — 22 с.
9. Исследование противоопухолевых и антиметастатических свойств растительных средств из аконита байкальского / Т.Н. Поветьева [и др.] // Сибирский онкологический журнал: Научно-

практическое издание / НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН и др. — 2002. — № 3/4. — С. 138–141.

10. Кириллов Ю.Б. Ускоренный морфометрический метод определения функциональной активности щитовидной железы / Ю.Б. Кириллов, А.П. Чумаченко, В.Г. Аристархов // Пробл. эндокринол. — 1994. — № 4. — С. 19–21.

11. Клинико-морфологическая характеристика фолликулярных опухолей щитовидной железы у лиц молодого возраста, проживающих на загрязненной радионуклидами территории / А.Ю. Абросимов [и др.] // Пробл. эндокринол. — 2000. — № 2. — С. 7–12.

12. Кондаленко В.Ф. Ультраструктура щитовидной железы человека в норме и при патологии / В.Ф. Кондаленко, А.П. Калинин, В.А. Одинокова // Арх. пат. — 1970. — № 4. — С. 25–33.

13. Минаева В.Г. Лекарственные растения Сибири / В.Г. Минаева. — Новосибирск: Наука, 1991. — 428 с.

14. Мусина Н.Ю. Морфологическая характеристика щитовидной железы у молодняка крупного рогатого скота / Н.Ю. Мусина, И.А. Мусин // Морфология. — 2002. — № 2–3. — С. 111.

15. НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН / В.Г. Пашинский [и др.] // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. — 2004. — № 18. — С. 112–113.

16. Структурные изменения при адаптивно-компенсаторных реакциях щитовидной железы / В.А. Глумова [и др.] // Морфология. — 2002. — № 2–3. — С. 41.

17. Телятьев В.В. Полезные растения Центральной Сибири / В.В. Телятьев. — Иркутск: Вост.-Сиб. кн. изд., 1987. — 399 с.

18. Хмельницкий О.К. Щитовидная железа как объект морфометрического исследования / О.К. Хмельницкий, М.С. Третьякова // Арх. патологии. — 1998. — № 4. — С. 47–49.