

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 615.32:591.44

Э.В. Архипова, Г.Х. Дамдинова

ВЛИЯНИЕ «ТИРЕОТОНА» НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)

*В связи с неуклонным ростом заболеваний щитовидной железы актуален поиск новых препаратов растительного происхождения, обладающих тиреотропным действием. В этом аспекте перспективной является разработка комплексного средства на основе экстракта лапчатки белой (*Potentilla alba* L.) «Тиреотон». В данной статье рассмотрено влияние «Тиреотона» на течение экспериментального гипотиреоза. В результате проведенных исследований установлено, что «Тиреотон» в дозе 50 мг/кг оказывает выраженное влияние на тиреоидный статус при экспериментальном гипотиреозе, восстанавливая структуру щитовидной железы.*

Ключевые слова: гипотиреоз, гормоны щитовидной железы, «Тиреотон», структура

INFLUENCE OF «THYREOTON» ON MORPHOLOGICAL CHANGES OF THYROID GLAND IN WHITE RATS WITH EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

E.V. Arkhipova, G.Kh. Damdinova

Buryat State University, Ulan-Ude

*In connection with steady growth of diseases of a thyroid gland the search of new plant preparations possessing thyroid-stimulating action is actual. In this aspect investigation of preparation on the basis of the extract of Cinquefoil white (*Potentilla alba* L.) is rather promising. In the article the influence of «Thyreoton» on current experimental hypothyroidism has been considered. The result of these researches is the expressed influence of «Thyreoton» in dose 50 mg/kg to thyroid status at experimental hypothyroidism. «Thyreoton» raises a level of thyroid hormones and regenerates structure of thyroid gland.*

Key words: hypothyroidism, thyroid hormones, «Thyreoton», structure

В настоящее время фармакотерапия заболеваний щитовидной железы является актуальной проблемой медицинской науки и практического здравоохранения. Отмечается неуклонный рост тиреопатий, что в основном обусловлено неблагоприятной экологической обстановкой и дефицитом йода в окружающей среде. Высокая распространенность, вовлечение в патологический процесс практически всех органов и систем обуславливают большое медицинское и социальное значение своевременного лечения и профилактики гипотиреоза.

В этом аспекте интерес представляет разработка фармакологических препаратов на основе растительного сырья, предназначенного для лечения и профилактики пониженной функции щитовидной железы. Одним из лекарственных растений, применяемых в традиционной и народной медицине для лечения и профилактики заболеваний щитовидной железы, является лапчатка белая (*Potentilla Alba* L.) В результате проведенных клинических исследований установлено, что флавоноидные компоненты, полученные из *Potentilla alba* L. эффективны при коррекции

гиперфункции и гиподисфункции щитовидной железы [2, 5, 6, 8]. В качестве лекарственного сырья используют надземную и подземную части [5, 8]. Подземная часть *P. alba* L. (корневища с корнями) содержит углеводы (крахмал), иридоиды, сапонины, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды (кверцетин), дубильные вещества (галлотанин) до 17 % в фазу цветения. Надземная часть содержит иридоиды, сапонины, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды (рутин), дубильные вещества до 6 %. В листьях обнаружены фенолкарбоновые кислоты (п-кумаровая, эллаговая), флавоноиды (кверцетин, кемпферол, цианидин) [11, 8]. В подземной части обнаружены Co, Ni, Li, K и P, а содержание Si, Al, Zn, Mn превышает критерий концентрирования элементов для растений в 1,7; 2,5; 3,0 и 4,0 раза, соответственно [8, 13]. Отмечено, что лапчатка белая содержит йод и анион йодистой кислоты [8]. С учетом патогенеза гипотиреоза разработано многокомпонентное средство: «Тиреотон», в состав которого входит сухой экстракт из корневищ с корнями лапчатки белой (*Potentilla alba* L.), сухой экстракт шлемника байкальского (*Scutellaria bicalensis* Georgi), сухой экстракт родиолы розовой

(*Rhodiola rosea* L.) в соотношении 50, 25, 25 % соответственно [4, 7].

Целью настоящего исследования явилось определение влияния комплексного средства «Тиреотон» на морфологическое состояние щитовидной железы при экспериментальном гипотиреозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования проведены в осенне-зимний период 2011 – 2012 гг. Эксперименты проведены на белых крысах линии Wistar обоего пола массой 180 – 200 г. Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили путем ежедневного перорального введения мерказолила (Акрихин, Россия) в дозе 10 мг/кг в течение 28 дней [11]. По истечении 28 дней определяли уровень гормонов тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3), тиреотропного гормона (ТТГ) в крови. По окончании введения мерказолила животным опытной группы внутрижелудочно вводили водный раствор «Тиреотона» в дозе 50 мг/кг 1 раз в день, утром, на протяжении 21 дня. Животные контрольной группы получали дистиллированную воду в аналогичном режиме и эквивалентном количестве. Через 21 день от начала введения испытываемого средства крыс забивали под легким эфирным наркозом. В крови животных определяли уровень T_4 , T_3 , ТТГ, щитовидную железу иссекали, фиксировали в 10% растворе формалина и заливали в парафин. Серийные срезы толщиной 3 – 4 мкм готовили на микротоме, окрашивали гематоксилином и эозином. Для патоморфологического исследования щитовидной железы использовали алгоритмы гистологического описания по О.К. Хмельницкому [12]. Оценивали: среднюю высоту фолликулярного эпителия (мкм), средний диаметр фолликула (мкм), фолликулярно-коллоидный индекс (ФКИ), митотический индекс, сосудистое русло.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам иммуноферментного анализа сыворотки крови крыс контрольной группы выявлено снижение уровня тиреоидных гормонов по сравнению с данными интактной группы животных. T_4 снизился на 43 %, T_3 снизился на 15 %, уровень ТТГ увеличился в 6,0 раз. За

физиологический уровень тиреоидных гормонов крыс принимался таковой у интактной группы. Снижение индекса дейодирования и увеличение уровня ТТГ одновременно свидетельствует об усилении периферического дейодирования в контрольной группе, как о приспособительно-компенсаторной реакции организма животных в условиях йодного дефицита, направленной на образование более активного гормона щитовидной железы (табл. 1).

Курсовое введение животным «Тиреотона» перорально в дозе 50 мг/кг в течение 21 дня сопровождается повышением уровня T_4 в крови крыс в 2,2 раза, T_3 – на 47 %, ТТГ уменьшается на 50 % по сравнению с данными контрольной группы. Индекс дейодирования составил 7,02, что практически соответствует индексу дейодирования интактной группы животных (7,12). Таким образом, «Тиреотон» повышает функциональную активность щитовидной железы крыс в эксперименте.

При микроскопическом исследовании щитовидной железы у интактной группы крыс (рис. 1, 2) отмечалось типичное фолликулярное строение, видны соединительнотканые перегородки, отделяющие дольки друг от друга. Фолликулы представлены округлой или слегка овальной формы с четкими контурами. Коллоид окрашен в бледно-розовый цвет. Клетки фолликулярного эпителия в основном кубической формы, ядра преимущественно расположены у базальной мембраны тиреоцитов.

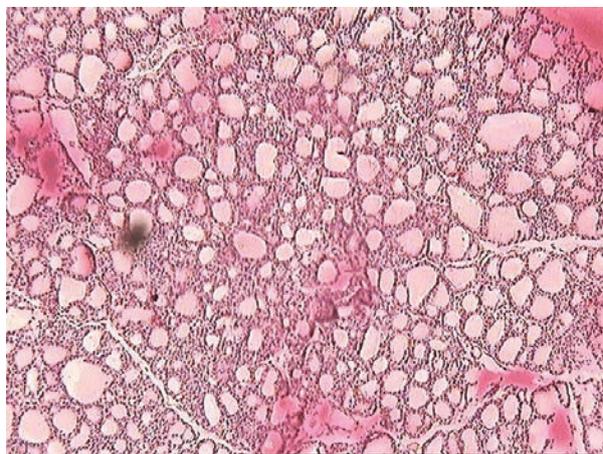


Рис. 1. Щитовидная железа интактной крысы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение об. 10 × ок. 10 (100).

Таблица 1

Влияние «Тиреотона» на течение экспериментального гипотиреоза у белых крыс

Показатели	ТТГ, мЕд/л	T_3 , пмоль/л	T_4 , пмоль/л	T_4/T_3 индекс дейодирования
Интактная ($n = 10$)	$0,03 \pm 0,004$	$1,94 \pm 0,15$	$13,83 \pm 1,25$	7,12
Контрольная (мерказолил) ($n = 10$)	$0,20 \pm 0,020$	$1,65 \pm 0,10$	$7,75 \pm 0,68$	4,69
Опытная 2 (гипотиреоз + «Тиреотон», 50 мг/кг) ($n = 10$)	$0,1 \pm 0,001^*$	$2,43 \pm 0,20^*$	$17,05 \pm 0,85^*$	7,02

Примечание: * – здесь означает, что различия значимы по сравнению с данными в контрольной группе при $p \leq 0,05$.

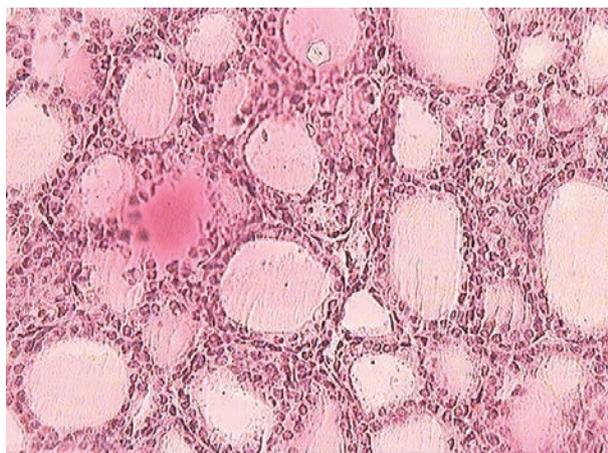


Рис. 2. Щитовидная железа интактной крысы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение об. 10 × ок. 40 (400).

На гистологических срезах щитовидной железы контрольной группы животных, получавших мерказолил в течение 28 дней, наблюдается картина, присущая йодной недостаточности. Вследствие развития гипофункции щитовидной железы усиливается тиреотропная функция гипофиза, под влиянием избытка ТТГ тироциты приходят в состояние функциональной активности. Также отмечается наличие фолликулов с фестончатыми краями с высоким фолликулярным эпителием и незначительным количеством коллоида (табл. 2).

Средняя высота тироцита увеличилась на 48 %, площадь тироцита увеличилась в 4,6 раза, при этом средний диаметр фолликула уменьшился на 26 %, площадь коллоида – на 24 % по сравнению с показателями интактной группы. Установлено увеличение числа митозов в ядрах тироцитов. Митозы в основном происходят в клетках экстрафолликулярных островков, которые, как известно, служат резервом для роста тиреоидной ткани. Митотический индекс увеличился в 4,8 раза по сравнению с интактной группой, что свидетельствует об усиленной пролиферации тироцитов. Так, суммарный объем фолликулярного эпителия возрос за счет экстрафолликулярных тиреоидных клеток. Также следует отметить, что активация функции железы сопровождалась интенсивностью кровоснабжения (рис. 3, 4). Расширенные капилляры плотно окру-

жают фолликулы, при этом перифолликулярная гиперемия выражена настолько, что у базальной мембраны отмечается картина непрерывной сосудистой кровеносной сети. Новообразованные сосуды претерпевают перестройку, «отпочковываясь» от стромальных артерий, увеличивая площадь контакта в системе тироцит-капилляр. Такая картина на фоне йодного дефицита может быть предпосылкой узлообразования, что происходит при эндемическом зобе.

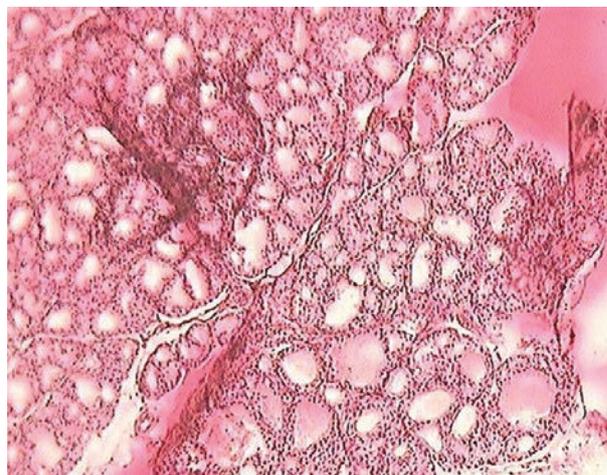


Рис. 3. Щитовидная железа крысы контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение об. 10 × ок. 10 (100).

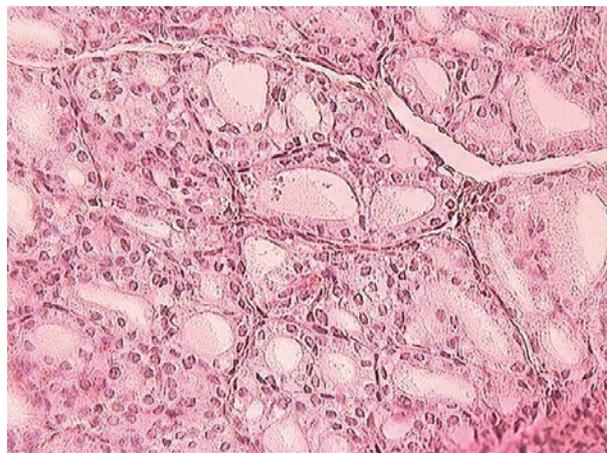


Рис. 4. Щитовидная железа крысы контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение об. 10 × ок. 40 (400).

Таблица 2
Морфологические изменения в ткани щитовидной железы при гипотиреозе и при коррекции «Тиреотоном» в течение 21 дня

Тканевые компоненты щитовидной железы	Интактная	Контрольная (гипотиреоз)	Опытная (гипотиреоз + «Тиреотон», 50 мг/кг)
Высота тироцита, мкм	21,32 ± 1,05	31,50 ± 12,31	17,84 ± 9,87*
Диаметр фолликула, мкм	157,32 ± 21,43	116,04 ± 9,87	169,07 ± 17,98*
Площадь тироцита, мкм ²	20,73 ± 12,32	95,36 ± 13,21	50,02 ± 4,63*
Площадь коллоида, %V	49,20 ± 3,11	37,40 ± 2,53	56,10 ± 3,71*
Фолликулярно-коллоидный индекс (ФКИ), у.е.	0,05 ± 0,002	0,12 ± 0,01	0,03 ± 0,001*
Митотический индекс (МИ)	0,33 ± 0,02	1,60 ± 0,13	4,24 ± 0,29*

Примечание: * – различия значимы по сравнению с данными в контрольной группе при $p \leq 0,05$.

В щитовидной железе опытной группы, получавшей «Тиреотон», отмечается уменьшение разрастания стромы, увеличение диаметра фолликулов на 46 % за счет расширения внутрифолликулярных полостей, уменьшение средней высоты тироцита на 43 % по сравнению с показателями контрольной группы. При этом отмечается уменьшение средней площади тироцита на 60 %, чем в контрольной группе (табл. 2). Митотический индекс уменьшается в 1,7 раза по сравнению с контролем, что свидетельствует об уменьшении пролиферации тироцитов в ткани железы. Данные показатели максимально приближаются к показателям щитовидной железы животных интактной группы. Происходит уменьшение индекса активности щитовидной железы и увеличение индекса накопления коллоида до уровня интактных животных, что свидетельствует об уменьшении активности фолликулярного эпителия. При введении «Тиреотона» происходит уменьшение ТТГ в 2 раза по сравнению с контролем. В условиях пониженной тиреотропной стимуляции происходит уменьшение стромы, фолликулы приобретают округлую правильную форму (рис. 5, 6).

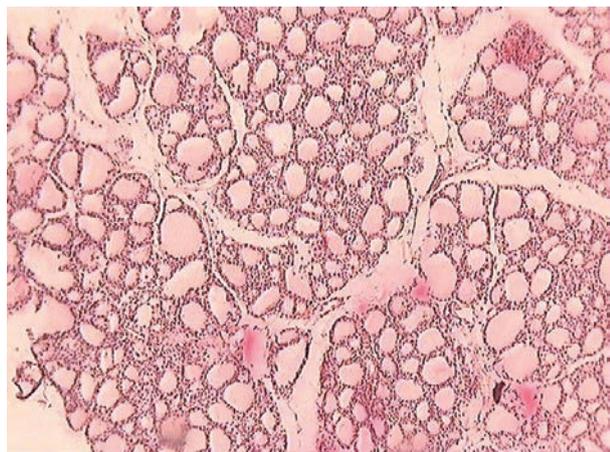


Рис. 5. Щитовидная железа крысы опытной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение об. 10 × ок. 10 (100).

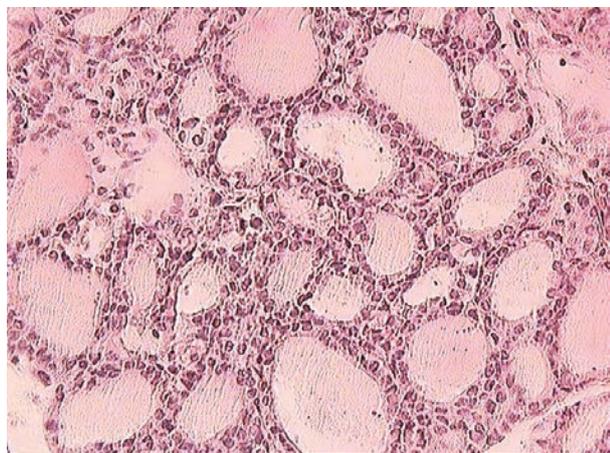


Рис. 6. Щитовидная железа крысы опытной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение об. 10 × ок. 40 (400).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальный гипотиреоз характеризуется адаптационно-компенсаторной перестройкой функции и структуры щитовидной железы. В результате проведенных экспериментов установлена выраженная фармакотерапевтическая эффективность «Тиреотона» при экспериментальном гипотиреозе у белых крыс. Курсовое введение комплексного растительного средства способствует нормализации уровней тиреоидных гормонов и морфометрических показателей, свидетельствующей о восстановлении функции и структуры железы до уровня показателей интактной группы. Данный эффект проявляется благодаря наличию в составе комплексного средства производных кофейной кислоты, в частности эллаговой, способных связываться с ТТГ [1]. Данный эффект обусловлен также содержанием фенольных соединений, йода и аниона йодистой кислоты [10], микроэлементов (цинк и селен), присутствие которых необходимо для физиологического функционирования тиреоидных гормонов в организме, а также благодаря наличию флавоноидов (байкалин, скутеллярин), гликозидов (салидрозид, родиолозид), содержащихся в экстрактах шлемника байкальского и родиолы розовой, которые дополняют и усиливают действие экстракта лапчатки белой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алефилов А.Н. Фитотерапия заболеваний щитовидной железы. — СПб., 2008. — 152 с.
2. Башилов А.В. *Potentilla alba* L. — эффективное средство при тиреотоксикозе // Вестник ВГМУ. — 2009. — Т. 8, № 3. — С. 1—9.
3. Велданова М.В., Скальный А.В. Йод — знакомый и незнакомый. — М.: «Издательский дом «ОНИКС 21 век», 2001. — 111 с.
4. Дамдинова Г.Х. Ноотропное действие экстракта шлемника байкальского: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Улан-Удэ, 2001. — 20 с.
5. Захария А.В. Исследования лапчатки белой как перспективного средства для лечения заболеваний щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Львов, 1997. — 24 с.
6. Каюкова В.А. Эксперимент с лапчаткой оправдал надежды // Народный доктор. — 2004. — № 16. — С. 21—28.
7. Саратиков А.С. Золотой корень (родиола розовая). — Томск: изд-во Томского ун-та, 1973. — 123 с.
8. Семенова Е.Ф., Преснякова Е.В. Химический состав лапчатки белой и применение ее с лечебной целью // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. — 2001. — № 5. — С. 32—34.
9. Смык Г.К., Кривенко В.В. Лапчатка белая — эффективное средство для лечения заболеваний щитовидной железы // Фармацевтический журнал. — 1975. — № 2. — С. 58—62.
10. Способ моделирования гипотиреоза: пат. 2165648 Рос. Федерация: МПК G 09 В 23/28, А 61 К 31/4164 / Чугунова Л.Г., Рябков А.Н., Савилов К.В.;

заявитель и патентообладатель Рязанский гос. мед. университет. – № 97120428/14; заявл. 26.11.1997; опубл. 20.04.2001.

11. Рупасова Ж.А. и др. Сравнительная оценка видов рода *Potentilla L.* по углеводному составу надземных органов в условиях Беларуси // Медицинская консультация. – 2003. – № 2. – С. 24–26.

12. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: рук. – СПб.: СОТИС, 2002. – 288 с.

13. Шимко О.М., Хишова О.М., Кухарева Л.В. Поиск новых видов сырья лапчатки // Вестник фармации ВГМУ. – 2008. – Т. 42, № 4. – С. 1–3.

Сведения об авторах

Архипова Эржена Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии № 1 медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а; тел.: 8 (924) 6551858; e-mail: arkipova15@mail.ru)

Дамдинова Галина Хандажаповна – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой терапии № 1 медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а; e-mail: gdamdinova@mail.ru)