

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 615.322

С.М. Гуляев¹, Э.В. Архипова², С.В. Лемза¹, Н.А. Хамаева¹, С.М. Николаев^{1,2}

ВЛИЯНИЕ ТИРЕОТРОПНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА НА СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИЙ И СТРУКТУРУ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

¹ ФГБУН Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (Улан-Удэ)² ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)

В настоящей работе проведена оценка влияния растительного средства «Тиреотон-форте» на эндотелий сосудов и морфологическую структуру щитовидной железы при экспериментальном гипотиреозе. Экспериментальный гипотиреоз у крыс вызывали введением мерказолила (10 мг/кг, в/ж) в течение 28 суток. Установлено, что курсовое введение «Тиреотон-форте» (50, 100 мг/кг, в/ж) уменьшает количество циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови ($p < 0,05$), нормализует структуру щитовидной железы. Фармакотерапевтический эффект «Тиреотон-форте» обеспечивается эндотелийпротективным и тиреотропным действием.

Ключевые слова: гипотиреоз, «Тиреотон-форте», эндотелий, щитовидная железа

INFLUENCE OF THYROTROPIC HERBAL REMEDY ON VASCULAR ENDOTHELIUM AND THYROID GLAND STRUCTURE IN EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

S.M. Gulyayev¹, E.V. Arkhipova², S.V. Lemza¹, N.A. Khamayeva¹, S.M. Nikolayev^{1,2}¹ Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude² Buryat State University, Ulan-Ude

The work presents evaluation of influence of plant preparation «Thyreoton-forte» on endothelium of vessels and morphological structure of thyroid gland in experimental hypothyroidism. Experimental hypothyroidism in rats was induced by administration of mercazolium (10 mg/kg, intragastric introduction) during 28 days. The course administration of «Thyreoton-forte» (50, 100 mg/kg, intragastric introduction) decreases the number of circulating endothelial cells ($p < 0,05$) and normalizes the structure of thyroid gland. Pharmacological effect of «Thyreoton-forte» is provided by protective influence in vascular endothelium and positive action on thyroid gland.

Key words: hypothyroidism, «Thyreoton-forte», endothelium, thyroid gland

Гипотиреозидизм неизменно сопровождается ускоренным развитием атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний [3, 10, 12]. Однако начальный механизм формирования патологии сосудов при гипофункции щитовидной железы до конца не выяснен. Известно, что тиреоидные гормоны оказывают стимулирующее влияние на метаболизм, основной обмен, энергетические, синтетические процессы и, очевидно, ресинтез компонентов антиоксидантной защиты. Снижение уровня секреции тиреоидных гормонов щитовидной железой при дефиците йода в организме приводит к изменению общего метаболизма, дислипидемии, гомоцистеинемии [4, 5], интенсификации окислительных процессов в эндотелиоцитах, ведущих в свою очередь к их дисфункции и повреждению [1, 3, 6, 13]. В этой связи, можно предположить, что в развитии сосудистой патологии существенную роль играет ослабление антиоксидантной защиты и истощение восстановительных резервов эндотелия. С учетом патогенетических особенностей гипотиреозидных

состояний, сопряженных с дисфункцией эндотелия, разработано модифицированное растительное средство с вазоактивным компонентом – «Тиреотон-форте». В его состав входят экстракты из корней *Potentilla alba* L., *Scutellaria baicalensis* Georgi, *Rhodiola rosea* L. и экстракт из плодов *Crataegus sanguinea* Pall. Известно, что растение *Crataegus* обладает антиоксидантным, вазоактивным, эндотелиопротективным действием [9, 11].

Целью настоящего исследования явилось определение влияния растительного средства «Тиреотон-форте» на эндотелий и структуру щитовидной железы при экспериментальном гипотиреозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой 160–180 г. Животные были распределены на группы: 1-я – интактные крысы, 2-я – контроль (гипотиреоз), 3-ю и 4-ю группы составили крысы (гипотиреоз), получавшие «Тиреотон-форте» в дозах 50, 100 мг/

кг. Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили путем внутрижелудочного введения мерказолила (10 мг/кг, однократно в течение 28 дней) [2]. После окончания введения мерказолила животным опытных групп вводили «Тиреотон-форте» в дозах 50 и 100 мг/кг, внутрижелудочно в течение 21 суток. Крысы контрольной группы получали воду очищенную по аналогичной схеме. После окончания эксперимента у наркотизированных крыс забирали кровь для определения состояния эндотелия по методу J. Hladovek [8]. После умерщвления крыс летальной дозой эфира, выделяли щитовидную железу, помещали в фиксирующий 10% раствор формалина. После фиксации и стандартной обработки материала полученные образцы заливали в парафин. Далее готовили серийные срезы, толщиной 5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Морфологические исследования микропрепаратов щитовидной железы проводили с помощью световой микроскопии. Статистическую обработку данных проводили с применением t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При экспериментальном гипотиреозе у животных контрольной группы в плазме регистрировали увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов: в 2,6 раза выше по сравнению с показателями интактных животных. Курсовое введение крысам испытуемого средства в дозах 50, 100 мг/кг уменьшало количество десквамированных эндотелиоцитов соответственно в 2,4 и 4,4 раза в сравнении с контролем ($p \leq 0,05$).

Таблица 1
Влияние «Тиреотона-форте» на количество циркулирующих эндотелиоцитов при экспериментальном гипотиреозе

Группа	Количество ЦЭК / 100 мкл
Интактный контроль (n = 5)	7,6 ± 0,6
Контроль (n = 5)	25,6 ± 3,2
Тиреотон-форте, 50 мг/кг (n = 5)	8,6 ± 1,2*
Тиреотон-форте, 100 мг/кг (n = 5)	4,2 ± 1,0*

Примечание (здесь и далее): * – различия значимы по сравнению с контролем при $p \leq 0,05$.

При микроскопическом исследовании препаратов щитовидной железы у интактных крыс ткань имела четкую фолликулярную структуру (рис. 1). Фолликулы были округлой и овальной формы, содержали коллоидное вещество однородной консистенции, полностью заполнявшее большинство фолликул. Фолликулярный эпителий состоял из тироцитов кубической формы, ядра их располагались ближе к основанию, имели округлую форму. Фолликулы друг от друга разделяли равномерные тяжи соединительной ткани с развитой сетью межфолликулярных сосудов.

На микропрепаратах крыс контрольной группы ткань щитовидной железы отличалась

мозаичностью картины: наблюдали участки с преобладанием клеточных компонентов в виде полей, широких тяжей без формирования фолликул, а также области с образованием мелких и средних фолликул, содержащих малое количество коллоида (рис. 2).

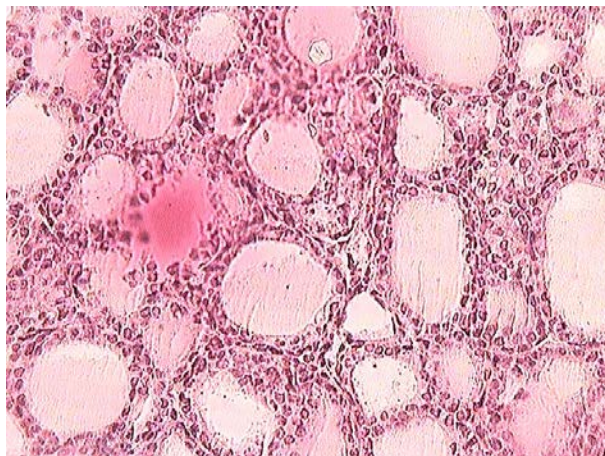


Рис. 1. Щитовидная железа интактной крысы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 400.

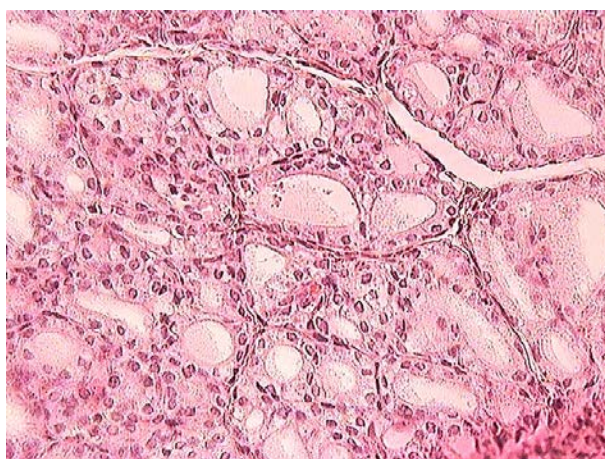


Рис. 2. Щитовидная железа крысы контрольной группы, 21-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 400.

Фолликулы в основном представляли собой неправильные фигуры в результате неравномерного роста пролиферирующего эпителия. Тироциты были кубической или цилиндрической формы, ядра их находились по центру, цитоплазма содержала вакуоли. В фокусах гиперплазии эпителия наблюдали признаки дегенерации тироцитов, обусловленные нарушением гемоциркуляции: плотность пролиферирующей ткани преобладала над ее васкуляризацией.

На микропрепаратах щитовидной железы крыс опытной группы отмечали нормальную фолликулярную структуру ткани в сочетании с небольшими участками пролиферации. Фолликулы сохраняли нормальное строение округлой и овальной формы, ограниченные упорядоченным равномерным слоем соединительной ткани (рис. 3).

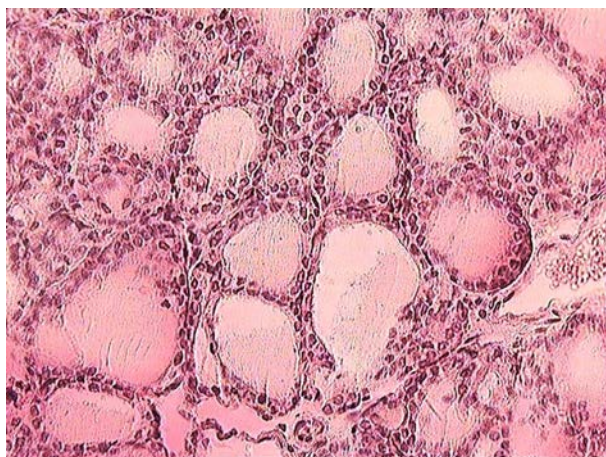


Рис. 3. Щитовидная железа крысы, получавшей испытуемое средство в дозе 50 мг/кг, 21-е сутки. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение × 400.

Коллоид полностью заполнял фолликулы средних размеров, а в крупных фолликулах заполнял немного более половины объема. Тироциты в фолликулах не отличались от нормы. В участках пролиферации в фолликулах отмечали дезинтеграцию нормальной структуры: межфолликулярные участки были заполнены пролиферирующим эпителием. Межфолликулярная ткань содержала в основном развитую сеть сосудов, что указывало на достаточный уровень микроциркуляции ткани щитовидной железы.

В ходе проведенных исследований установлено, что гипотиреоидное состояние приводит к повреждению эндотелия, о чем свидетельствует повышение количества десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови. Считается, что циркулирующие эндотелиоциты служат маркером повреждения эндотелия, а повышение их количества указывает на степень их окислительного повреждения и уровень десквамации [7]. Уменьшение количества циркулирующих эндотелиоцитов у животных опытных групп обусловлено антиоксидантным, эндотелиопротективным действием испытуемого средства. Курсовое введение животным «Тиреотона-форте» оказывало нормализующее влияние на структуру щитовидной железы. В спектре тиреотропного действия испытуемого средства, вероятно, лежит его вазоактивное влияние, оптимизирующее микроциркуляцию в ткани щитовидной железы. Результаты исследований позволяют заключить, что «Тиреотон-форте» может использоваться для лечения гипотиреоидных состояний, сопровождающихся сосудистыми нарушениями.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Мкртумян А.М., Зербалиева С.А. Роль перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты в оценке эффективности терапии у пациентов с гипотиреозом и аутоиммунным

тиреоидитом // Медицинская помощь. – 2008. – № 6. – С. 31–35.

Mkrtyumyan A.M., Zebaraliyeva C.A. Role of lipid peroxidation and antioxidant protective system in evaluation therapeutic efficiency in hypothyroid and autoimmune thyroid patients // Medical care. – 2008. – N 6. – P. 31–35. (in Russian)

2. Способ моделирования гипотиреоза: пат. 2165648 Рос. Федерация: МПК G 09 B 23/28, A 61 K 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.

Method of hypothyroid modeling: path.: 2165648 Russian Federation: MПК G 09 B 23/28, A 61 K 31/4164/ Chugunova L.G., Ryabkov A.N., Savilov K.V.; declaring and patentee Ryazan government med. university. – N 97120428/14; decl. 26.11.1997; publish. 20.04.2001.

3. Biondi B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012. – № 26. – P. 431–446.

4. Dagne A.G., Lekakis J.P., Protogerou A.D. Abnormal endothelial function in female patients with hypothyroidism and borderline thyroid function // International Journal of Cardiology. – 2007. – N 114. – P. 332–338.

5. Elder J., McClelland A., O'Reilly D.S. et al. The relationship between serum cholesterol and serum thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine concentrations in suspected hypothyroidism // Ann Clin Biochem. – 1990. – N 27. – P. 110–113.

6. Engin A.B., Sepici-Dincel A., Gonulc I.I., Engin A. Oxidative stress-induced endothelial cell damage in thyroidectomized rat // Experimental and Toxicologic Pathology. – 2012. – N 64. – P. 481–485.

7. Erdbruegger U., Haubitz M., Woywodt A. Circulating endothelial cells: A novel marker of endothelial damage // Clinica Chimica Acta. – 2006. – N 373. – P. 17–26.

8. Hladovek J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // Physiologia bohemoslovaca. – 1978. – Vol. 27. – P. 140–144.

9. Idris-Khodja N., Auger C., Koch E., Schini-Kerth V.B. Crataegus special extract WS® 1442 prevents aging-related endothelial dysfunction // Phytomedicine. – 2012. – N 19. – P. 699–706.

10. Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis // Vascular Pharmacology. – 2010. – N 52. – P. 151–156.

11. Kashyap C., Arya V., Thakur N. Ethnomedicinal and phytopharmacological potential of Crataegus oxyacantha Linn. - A review // Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. – 2012. – P. 1194–1199.

12. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system // N. Engl. J. Med. – 2001. – N 344. – P. 501–509.

13. Sarati L.I., Martinez C.R., Artés N. Hypothyroidism: age-related influence on cardiovascular nitric oxide system in rats // Metabolism clinical and experimental. – 2012. – N 61. – P. 1301–1311.

Сведения об авторах

Гуляев Сергей Миронович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник института общей и экспериментальной биологии СО РАН (670046, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6.; тел.: 8 (3012) 43-37-13; e-mail: s-gulyaev@inbox.ru)

Архипова Эржена Владимировна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры терапии медицинского института Бурятского государственного университета (670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а; тел.: 8 (3012) 43-30-34; e-mail: arkipova15@mail.ru)

Лемза Сергей Васильевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник института общей и экспериментальной биологии СО РАН ((670046, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6.; тел.: 8 (3012) 43-37-13)

Хамаяева Надежда Антоновна – аспирант института общей и экспериментальной биологии СО РАН (670046, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-37-13)

Николаев Сергей Матвеевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела биологически активных веществ института общей и экспериментальной биологии СО РАН, профессор кафедры фармакологии и традиционной медицины медицинского института Бурятского государственного университета (г. Улан-Удэ, 670046, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-30-34; e-mail: sm-nikolaev@mail.ru)

Information about the authors

Gulyaev Sergei Mironovich – candidate of medical sciences, senior researcher, Institute of General and Experimental Biology, SB RAS (670047, Ulan-Ude, Sakhyanova str., 6; tel.: 8 (3012) 43-37-13; e-mail: s-gulyaev@inbox.ru)

Arkhipova Erzhena Vladimirovna – candidate of medical sciences, senior lecture, department of medical therapy of Medical Institute at Buryat State University (670000, Ulan-Ude, Smolin str., 24a)

Lemza Sergei Vasilyevich – candidate of biological sciences, senior researcher, Institute of General and Experimental Biology, SB RAS (670047, Ulan-Ude, Sakhyanova str., 6; tel.: 8 (3012) 43-37-13)

Khamayeva Nadezhda Antonovna – postgraduate student of Institute of General and Experimental Biology, SB RAS (670047, Ulan-Ude, Sakhyanova str., 6; tel.: 8 (3012) 43-37-13)

Nikolayev Sergei Matveevich – doctor of medical sciences, leading research fellow of laboratory of experimental pharmacology, Institute of General and Experimental Biology, SB RAS, professor, department of pharmacology and traditional medicine, Buryat State University (670047, Ulan-Ude, Sakhyanova str., 6; tel.: 8 (3012) 43-30-34; e-mail: sm-nikolaev@mail.ru)