

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ АДЕНОГИПОФИЗА ПРИ ВВЕДЕНИИ ТРИТЕРПЕНОВОГО ГЛИКОЗИДА ЛАДЫГИНОЗИДА

FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF THE ADENOHYPOPHYSIS DURING ADMINISTRATION OF THE TRITERPENE GLYCOSIDE LADYGINOSIDE

Дон Андрей Николаевич
Кандидат медицинских наук

Don Andrey Nikolaevich
Candidate of Medical Sciences

Ташкентский государственный
стоматологический институт

Tashkent State Dental Institute

E-mail: andrey.don.60@inbox.ru

Резюме

Изучено влияние ладыгинозида на функциональную морфологию аденогипофиза в эксперименте. Ладыгинозид, является суммой тритерпеновых гликозидов, полученный из корней местного растения *Ladiginia bucharica*, в лаборатории гликозидов Института химии растительных веществ АН РУз (зав.-чл.-корр. АН РУз, профессор Н.К.Абубакиров). Комплексные исследования выявили гиполипидемические и антиатеросклеротические свойства ладыгинозида. Весьма насущным является поиск антиатеросклеротических средств в виду того, что сердечно-сосудистые заболевания, равно как и лежащий в их основе атеросклероз остаются лидирующими причинами инвалидизации и смертности в мире. В эксперименте на подопытных животных изучен возможный путь реализации антиатеросклеротического действия ладыгинозида, опосредованный через аденогипофиз. Результаты исследования показали, что ладыгинозид вызывает изменения показателей функциональной морфологии аденогипофиза, говорящих об усилении функции этого эндокринного органа. Итоги экспериментальной работы показали, что определен вероятный механизм антиатеросклеротического действия ладыгинозида опосредованный через гипофиз.

Ключевые слова: функциональная морфология, аденогипофиз, тритерпеновые гликозиды, ладыгинозид

Summary

The effect of ladyginoside on the functional morphology of the adenohypophysis in the experiment was studied. Ladyginoside, is a sum of triterpene glycosides obtained from the roots of the native plant *Ladiginia bucharica*, in the laboratory of glycosides of the Institute of Chemistry of Plant Substances of Academy of Sciences of Uzbekistan (Head - Corresponding Member of the Academy of Sciences, Professor N.K. Abubakirov). Complex studies have revealed hypolipidemic and antiatherosclerotic properties of ladyginoside. The search for antiatherosclerotic agents is very urgent, since cardiovascular diseases, as well as the underlying atherosclerosis remain the leading causes of disability and mortality in the world. In experiment a possible pathway for the realization of the antiatherosclerotic action of ladyginoside mediated through the adenohypophysis was studied. The results of the study showed that ladyginoside causes changes in the functional morphology of adenohypophysis, indicating an increase in the function of this endocrine organ. The results of the experimental work showed that a probable mechanism of antiatherosclerotic action of ladyginoside through the pituitary gland has been determined.

Key words: functional morphology, adenohypophysis, triterpene glycosides, ladyginoside

Библиографическая ссылка на статью

Дон А.Н. Функциональная морфология аденогипофиза при введении тритерпенового гликозида ладыгинозида // Innova. - 2021. - № 4 (25). - С.13-17.

References to the article

Don A.N. Functional morphology of the adenohypophysis during administration of the triterpene glycoside ladyginoside // Innova. - 2021. - No. 4 (25). - P.13-17.

DOI:

[10.21626/innova/2021.4/03](https://doi.org/10.21626/innova/2021.4/03)

Введение. Атеросклероз продолжает в значительной степени вызывать интерес у многочисленных исследователей. Разработка

новых антиатеросклеротических и гиполипидемических лекарственных препаратов остаётся актуальной проблемой современной

медицины. Очевидным обоснованием данного факта являются сохраняющиеся высокие показатели смертности и инвалидизации населения. Опубликованные Глобальные оценки Всемирной Организации Здравоохранения свидетельствуют о том, что сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующей причиной смертности в мире последние 20 лет [1]. Общеизвестным является то, что использование гиполипидемических и антиатеросклеротических препаратов может привести к уменьшению риска атеросклеротических заболеваний.

Лекарственные средства для лечения и, особенно, профилактики атеросклероза применяются длительное время, в связи с чем они должны быть мало- или нетоксичными, а также не вызывать аллергических реакций. Такие характеристики свойственны препаратам растительного происхождения, в том числе и содержащим тритерпеновые гликозиды или сапонины [2, 3, 18]. В частности, тритерпеновые сапонины привлекают более высокий интерес благодаря их биологическим свойствам [4, 5, 16].

Проведенными ранее исследованиями установлены гиполипидемические и антиатеросклеротические свойства стероидных гликозидов, сапонинов [6, 7, 19], синтетического сапонина целлобиозида [17], а также тритерпенового гликозида ладыгинозида при экспериментальном атеросклерозе [7, 8, 9, 10], обладающего низкой токсичностью и представляющего собой сумму тритерпеновых гликозидов. Ладыгинозид получен из корней местного растения *Ladiginia bucharica* в лаборатории гликозидов (зав.- чл.-корр. АН Узбекистана, проф. Абубакиров Н.К.) Института химии растительных веществ Узбекистана. Выявленные данные о влиянии этого препарата на липидный обмен и экспериментальный атеросклероз вызывают закономерные вопросы о том, каким образом при этом обуславливается задерживающее влияние ладыгинозида на развитие экспериментального атеросклероза.

Важным аспектом является факт того, что ряд авторов установил один из возможных механизмов антиатеросклеротического эффекта ладыгинозида в виде повышения им функции щитовидной железы [7, 8, 9]. Полученные результаты исследований дают основание рассмотреть вопрос о необходимости изучения влияния ладыгинозида на щитовидную железу опосредованно через аденогипофиз.

Целью данного исследования является изучение морфофункционального состояния аденогипофиза, что обусловлено тем, что помимо возможного непосредственного влияния ладыгинозида на щитовидную железу после его всасывания и дальнейшей биотрансформации в организме, не исключен и механизм действия препарата через систему «гипофиз-щитовидная железа».

Материалы и методы исследования.

Исследование проведено на 37 половозрелых беспородных самцах кроликов с исходным весом 2,1-3,0 кг на начало эксперимента. Все экспериментальные животные, согласно поставленным задачам исследования, разделены на группы.

Животные 1 ой группы (18 кроликов) получали перорально ладыгинозид в дозе 0,002 г/кг веса. во 2-ю группу вошли 19 кроликов, составивших контроль. Кроме того, каждая группа делилась на 3 подгруппы, в соответствии со сроками эксперимента: 7, 15 и 30 суток. Забой животных производился на следующий день после введения исследуемых веществ. Эксперименты проводились в осенне-зимний период в условиях искусственного освещения с продолжительностью светового дня 10 часов.

После препаровки гипофизы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, взвешивали с точностью до 1 мг, проводили по обычной проводке, заливали в парафин. Изготовленные срезы толщиной 5-10 мкм окрашивали во всех наблюдениях по Мак-Манусу-Хочкису (ШИК-реакция) с докраской оранжевым «G» и гематоксилином Вейгерта, гематоксилином и эозином, на ДНК по Фельгену, на РНК по Браше [11].

Морфометрические исследования проводились на горизонтальных срезах гипофиза, содержащих одновременно все отделы, характеризующиеся определенными чертами соотношения клеточных элементов и качественными особенностями элементов паренхимы [15].

Форма зоны базофилов на этом уровне имела вид равнобедренного треугольника, вершина которого обращена к задней доле гипофиза, а основание совпадало с передним краем аденогипофиза. Заднебоковые части железы (по отношению к зоне базофилов) занимали эозинофилы. Для морфометрических подсчетов использовался метод точечного счета при помощи окулярной сетки с 50 равноудаленными точками нулевой толщины [13]. Под малым увеличением (x45) с помощью метрической сетки определялось процентное соотношение компонентов гипофиза: нейрогипофиза, промежуточной доли, аденогипофиза, зоны базофилов и зоны эозинофилов в аденогипофизе. Поскольку была известна относительная масса гипофиза (масса гипофиза, отнесенная к массе животного), в последующем были получены весовые соотношения указанных выше отделов гипофиза.

На следующей стадии вычисляли процентное содержание структурных компонентов в зоне базофилов, поскольку здесь наряду с преимущественным расположением базофильных аденоцитов, встречаются и другие клеточные элементы. Подсчет производился с

помощью сетки-вставки при увеличении $\times 210$. В результате подсчетов были получены относительные весовые показатели базофильных, эозинофильных аденоцитов, хромофобов и стромы аденогипофиза, представленной тонкостенными кровеносными капиллярами различной степенью кровенаполнения.

В итоге, при статистическом анализе использовали данные по нижеследующим показателям:

1. Относительная масса аденогипофиза;
2. Относительная масса зоны базофилов аденогипофиза;
3. Процентное содержание основных компонентов зоны базофильных аденоцитов аденогипофиза: а) базофилов, б) эозинофилов, в) хромофобов, г) стромы;
4. Относительная масса базофилов, эозинофилов, хромофобов, стромы в зоне базофилов аденогипофиза;
5. Относительная масса зоны эозинофилов аденогипофиза.

Последующие исследования подтвердили, что такой морфометрический подход позволяет достаточно объективно судить о морфофункциональных изменениях, происходящих в аденогипофизе [11, 15].

Для оценки состояния аденогипофиза использован принцип выведения совокупного морфофункционального показателя (СМП) гипофиза [14] для базофильных клеток аденогипофиза, выглядит он следующим образом: $СМП \text{ базофильных клеток гипофиза} = 0,1A + 0,25B + 0,5B$, где А-относительная масса гипофиза, мг/кг, В- относительная масса зоны преобладания базофильных аденоцитов, мг/кг, В- процентное содержание базофилов в зоне их преобладания.

Нами также выводился коэффициент активности зоны эозинофилов.

$$K = \frac{ОМЗЭ \text{ э}}{ОМЗЭ \text{ к}}, \text{ где}$$

ОМЗЭ э- относительная масса зоны эозинофилов животных экспериментальной группы,

ОМЗЭ к- относительная масса зоны эозинофилов животных контрольной группы.

Показатели коэффициента, отражая изменения относительной массы эозинофилов, показывают во сколько раз больше или меньше становится вес зоны эозинофилов в результате экспериментального воздействия ладыгинозида по отношению к показателю контрольной группы, т.е. демонстрирует динамику активности зоны эозинофилов.

Числовые значения показателей обрабатывались одно- и двухфакторным

дисперсионным анализами. Сущность этого метода заключается в изучении статистического влияния одного или нескольких факторов на резульативный признак [12].

Результаты и обсуждение. В контрольной группе интактных животных изученные количественные и качественные морфофункциональные показатели аденогипофиза свидетельствовали об их нормальном строении.

Органометрическое, гистоморфометрическое исследования аденогипофиза животных, получавших перорально ладыгинозид в дозе 0,002 г/кг в сутки, показали, что в сравнении с интактными животными в опытной группе введение ладыгинозида вызывает нарастание относительного веса гипофиза. Будучи статистически недостоверным на 7-е сутки опыта, на 15-й и 30-й дни различия между показателем контрольных животных и получавших препарат, становились в высокой степени достоверными ($P < 0,001$). Увеличивается и показатель относительной массы зоны базофилов на 7-й день до 0,14 мг/100г, на 15-й – до 0,16 мг/100 г т на 30-й – до 0,21мг/100г, что превышает контрольный показатель соответственно в 2; 2,2 и 3 раза. По данным дисперсионного анализа препарат оказывает влияние на этот показатель с силой 0,67 ($P < 0,01$) на 7-е сутки, через 15 дней сила влияния несколько снижается и равняется 0,49 ($P < 0,05$), к 30-му дню, при показателе достоверности $P < 0,001$, влияние препарата значительно возрастает и равняется 0,82.

Зона преобладания базофилов располагается в центре аденогипофиза и состоит из мозаично расположенных хромофобов, эозинофилов и базофилов. Примечательна динамика изменения картины последних. Если в контроле среди базофилов преобладают небольшие и средние, а их цитоплазма содержит мелкие гликопротеидные гранулы, умеренное количество РНК, равномерно распределенное по цитоплазме, а ядра чаще располагаются эксцентрично, пылевидный хроматин и гранулы ДНК распределяются равномерно, то в опытной группе животных отмечается картина, значительно отличающаяся от описанной. Уже на 7-е сутки появляются крупные базофилы с большими округлыми эксцентрично расположенными ядрами, где ДНК сконцентрирована около ядерной оболочки. По мере увеличения срока эксперимента появляются скопления базофилов крупных размеров. Кроме этого, выявляются мелкие базофилы, накапливающие гликопротеидные гранулы. Появляются базофилы с крупными ядрами и ядрышками. В некоторых базофильных аденоцитах видны явления набухания, вакуолизации, дегрануляции.

Выявлено увеличение таких констант, как относительная масса базофилов в зоне их преобладания, статистически достоверно отличающаяся от контрольного показателя. Нарастает и относительная масса тела хромофобных клеток в зоне преобладания базофилов. Статистически достоверно и нарастание относительного веса стромы зоны базофилов аденогипофиза, представленной в основном тонкостенными кровеносными капиллярами умеренно и значительно полнокровными у животных, получавших ладыгинозид. Назначение ладыгинозида в опыте вызывает также возрастание относительного веса зоны преобладания эозинофилов. Морфологическая картина эозинофилов характеризовалась увеличением размеров и укрупнением их ядер.

Описанная картина характеризовала изменение структуры аденогипофиза во все экспериментальные сроки. Цифровые показатели, несколько увеличиваясь в промежуточный срок эксперимента, достигают своих максимальных величин в конце опыта – к 30-м суткам. Так, статистически достоверны во все сроки отличия СМП базофильных клеток АДГ, которые через 7 дней опыта равняется 2,65; на 15-й день – 3,36 и к 30-у дня 4,13. В контрольной группе этот показатель равняется 1,57 балла.

Коэффициент активности зоны эозинофилов, повышаясь на 7-е сутки эксперимента до 1,29 балла, несколько снижается в промежуточный срок – 1,07 и затем вновь нарастает до 1,36 балла.

Полученные результаты изменения комплекса гистофизиологических показателей аденогипофиза под влиянием ладыгинозида, как следует из общепринятых воззрений, свидетельствуют о повышении морфофункциональной активности базофильных и эозинофильных аденоцитов. Проведенный анализ литературы и собственных данных позволяет заключить, что функциональная морфология аденогипофиза аналогична таковой, описанной в работах для человека, что подтверждает сходство микроструктуры аденогипофиза кроликов и человека в части зональности, как и в указанных работах зона преимущественного расположения базофилов занимает центральное расположение аденогипофиза [15].

Выводы. Ежедневное пероральное введение ладыгинозида в дозе 0,002 г/кг массы животного вызывает усиление морфофункционального состояния базофильных аденоцитов гипофиза, указывающее, с высокой степенью вероятности, на то, что в реализации гипополипидемического и антиатеросклеротического эффектов ладыгинозида принимают участие базофильные

клетки аденогипофиза. В этих же условиях ладыгинозид обуславливает повышение коэффициента активности зоны преобладания эозинофильных клеток аденогипофиза.

Литература

1. Информационный бюллетень ВОЗ от 09.12.2020.
2. Беляев С.М., Роднищева Е.В. Растительные средства, применяемые для лечения атеросклероза. «Студенческий научный форум - 2020». // Материалы Х11 Международной студенческой научной конференции. - Москва: Издательский дом Академии Естествознания, 2020.
3. Юсифова Д.Ю., Мовсумов И.С. Флавоноиды и тритерпеновые сапонины *Scabiosa Hircanica* Stev., произрастающей в Азербайджане// Химия растительного сырья, 2015. №2. С.261-264. DOI:0.14258/jcprm.201502473.
4. Кочкин Д.В., Суханова Е.С., Носов А.М. Закономерности накопления тритерпеновых гликозидов в цикле выращивания суспензионной культуры клеток *Polyscias fruticosa*// Вестник государственного технологического университета. Сер.: Лес. Экология. Природопользование. – 2014. - № 4 (24). - С. 67-73.
5. Баженова Е.Д., Алиев Х.У, Султанов М.Б. – К фармакологии новых сапонинов, выделенных из растений Средней Азии. В кн.: Фармакология природных соединений. Изд. Фан, Ташкент, 1979, с.85-94.
6. Захаров В.Н. – Гипополипидемическая эффективность сапона диоспина при ишемической болезни в зависимости от типа гиперлипидемии. // Кардиология, 1977, 17, 6, с.136-138.
7. Мамадов Ю.М., Александров Н.Г., Герасимов Н.Ф. – Влияние леонтозида и полиспина на функцию щитовидной железы, липиды и противосвертывающую систему кроликов с алиментарной гиперхолестеринемией. // Фармакология и токсикология. - М.- 1985. - Т.48. - № 5. - С. 66-69.
8. Василенко Ю.К., Лисевская Л.И., Фролова Л.М, и др. – Гипополипидемические свойства тритерпеноидов. // Фармакология и токсикология, 1982, 45, 5, с.66-70.
9. Дон А.Н., Мамадов Ю.М., Александров Н.Г. Гипополипидемические свойства новых тритерпеновых гликозидов. // Актуальные проблемы патологии человека: Сборник научных трудов ТашГосМИ. Ташкент. 1990. С. 52.
10. Велиева З.С., Исмаилов И.И., Насыров М.М., и др. // Краткие тез. Докл. III научно-практической конференции ученых медиков и врачей Андижанской области: материалы конф. – Андижан, 1990. - С.32-33.
11. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Ленинград:

Медицина, 1969.

12. Н.А. Плохинский. Руководство по биометрии для зоотехников. Изд. «Колос», М. – 1969.

13. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия: Руководство. - Москва: Медицина, 1990.

14. Чумаченко П.А. О совокупном морфофункциональном показателе активности щитовидной железы. //Архив патологии. 1980.- т.8. - №4. - С. 84-86.

15. Александров Н.Г. Патологическая анатомия некоторых эндокринных желез и динамика атеросклеротического процесса при различных формах эндемического зоба. Автореф. дис... докт.мед.наук: 14.00.15 - Москва-Андижан, 1973.

16. Isaev M.I., Gorovits M.B., Abubakirov N.K. Triterpenoids of the cycloartane series (англ.). // Chemistry of Natural Compounds. - 1985.- Т. 21, № 4.- С. 399- 447.- doi: 10.1007/BF00579134.

17. H.J. Harwood, C. Chandler et al. "Pharmacologic consequences of cholesterol absorption inhibition: alteration in cholesterol metabolism and reduction in plasma cholesterol concentration induced by the synthetic saponin p-tigogenin cellobioside (CP-88,818; tiqueside)". // J. Lipid. Res. 34:377-395, 1993. DOI:10.1016/S0022-2275(20)40730-8.

18. Hastettmann et al., "Chemistry and pharmacology of natural products in Saponins", Cambridge University Press, p.p. 1-548, 1995.

19. D.G. Oakenfull., Saponins and plasma cholesterol. // Atherosclerosis – LS, 48(3): 301-3, 1983. DOI:10.1016/0021-9150(83)90048-5.