

# ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ ГИПОФИЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ХЕДЕРАГЕНИНА

А.Н. Дон<sup>1</sup>, Ю.Д. Азизов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан

<sup>2</sup>Андижанский государственный медицинский институт, Узбекистан

# PECULIARITIES OF THE PITUITARY MORPHOLOGY UNDER EXPERIMENTAL INTRODUCTION OF HEDERAGENIN

A.N. Don<sup>1</sup>, Yu.D. Azizov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan

<sup>2</sup>Andijan State Medical Institute, Uzbekistan

**Аннотация.** Представлены особенности морфологии аденогипофиза (АДГ) при введении хедерагенина экспериментальным животным. Хедерагенин является несахаристой частью тритерпенового гликозида ладыгинозида, обладающего гиполипидемической и антиатеросклеротической активностями, которые были доказаны ранее проведенными комплексными исследованиями. Изыскания веществ подобной направленности остаются весьма актуальными, поскольку сердечно-сосудистые заболевания, в основе многих из которых лежит атеросклероз сосудов, продолжают лидировать в качестве причины смертности в мире. С учетом установленного возможного механизма антиатеросклеротического свойства ладыгинозида, опосредованного через повышение функции щитовидной железы, изучено влияние агликона ладыгинозида, рассматриваемого в качестве его действующего начала, на аденогипофиз. По результатам экспериментов на кроликах, в свете существования системы «гипофиз-щитовидная железа», установлен вероятный механизм действия ладыгинозида, реализуемый через аденогипофиз. С другой стороны, подтверждается мнение о том, что простетическая часть тритерпеновых гликозидов являются эффекторами этих веществ.

**Ключевые слова:** морфология, аденогипофиз, хедерагенин, эксперимент.

**Abstract.** Peculiarities of the morphology of adenohypophysis during introduction of hederagenin to experimental animals are presented. Hederagenin is a non-sugar part of the triterpene glycoside ladylginoside with hypolipidemic

and antiatherosclerotic activities, which has been proved by earlier comprehensive studies. Investigations of this orientation substances remain highly relevant, since cardiovascular diseases, many of which are based on vascular atherosclerosis, continue to lead as a cause of death worldwide. Given the established possible mechanism of the antiatherosclerotic property of ladyginoside mediated through increased thyroid function, the effect of the aglycon of ladyginoside considered as its active ingredient on the adenohipophysis was studied. According to the results of experiments on rabbits, a probable mechanism of action of ladyginoside mediated through adenohipophysis was established in the fact of the existence of "pituitary-thyroid" system. On the other hand, the prosthetic part of the triterpene glycosides is confirmed as an effector of these substances.

**Keywords:** morphology, adenohipophysis, hederagenin, experiment.

**Введение.** В рамках продолжающихся научных изысканий по поиску антиатеросклеротических и гиполипидемических препаратов, особый интерес исследователей привлекают лекарственные вещества растительного происхождения [1, 2, 3]. Такие свойства, как малая токсичность или её отсутствие вообще, гипоаллергенность, возможность применения на протяжении очень долгого периода времени делают очевидным их преимущества и не вызывают на сегодняшний день сомнений.

Хедерагенин является простетической (несахаристой) частью ладыгинозида, антиатеросклеротические и гиполипидемические свойства которого были достоверно доказаны проведенными ранее комплексными исследованиями [4, 5, 6, 7, 8]. Хедерагенин получен из корней растения *Ladiginia bicharica* в лаборатории гликозидов (зав.-чл.-корр. АН Узбекистана, проф. Абубакиров Н.К.) Института химии растительных веществ Узбекистана. По мнению многих исследователей несахаристые фрагменты, иначе – агликаны, являются действующими компонентами тритерпеновых гликозидов.

**Цель исследования.** Рядом авторов был установлен возможный механизм антиатеросклеротического эффекта ладыгинозида, опосредованного повышением функции щитовидной железы. Эти данные дают основание изучить вопрос влияния простетической части ладыгинозида - хедерагенина на морфологию аденогипофиза. С одной стороны, интересной представляется динамика изменения структуры последнего, а с другой – получение подтверждения того факта, что агликон ладыгинозида – хедерагенин, на самом деле является эффекторным началом вещества [4, 6, 7, 8, 9].

**Материалы и методы.** Исследования проведены на 37 половозрелых беспородных кроликах - самцах с исходным весом 2,1 - 3,0 кг на начало эксперимента. Все экспериментальные животные, согласно поставленным задачам исследования, поделены на группы. Животные 1-ой группы

(18 кроликов) получали перорально хедерагенин в дозе 0,002 г/кг веса кролика. Во 2-ую 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.

Для исследования гипофиза животных, после их анатомической препаровки фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, взвешивали с точностью до 1 мг, после стандартной обработки срезы толщиной 5-10 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Мак-Манусу-Хочкиссу (ШИК-реакция) с докраской оранжевым «G» и гематоксилином Вейгерта.

Для морфометрических подсчетов в горизонтальных срезах гипофиза использовался метод точечного счета при помощи окулярной сетки с 50 равноудаленными точками нулевой толщины [10]. Под малым увеличением ( $\times 45$ ) 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.

Далее вычислялся процент содержания компонентов в зоне базофилов. Подсчет производился при помощи окулярной сетки-вставки при увеличении  $\times 250$ . Так, были получены относительные весовые показатели базофильных, эозинофильных аденоцитов, хромофобов и стромы аденогипофиза. Полученный массив данных позволил при статистическом анализе использовать следующие показатели:

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 показали, что подобный морфометрический подход позволяет достаточно объективно судить о морфофункциональных изменениях, происходящих в аденогипофизе.

Для оценки состояния аденогипофиза использован принцип выведения совокупного морфофункционального показателя (СМП) гипофиза

[11] для ацидофильных 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 хедерагенина по отношению к показателю в контрольной группе, т.е. демонстрирует динамику процесса активности зоны эозинофилов.

**Результаты и обсуждение.** В контрольной группе интактных животных изученные количественные и качественные морфофункциональные показатели АДГ свидетельствовали о его нормальном строении.

Органометрическое, гистологическое и морфометрическое исследования АДГ животных, получавших ладыгинозид и хедерагенин в дозе 0,002 г/кг в сутки, показали, что в сравнении с контрольными животными в опытной группе введение хедерагенина 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 достоверными ( $P < 0,001$ ).

Увеличивается и показатель относительной массы зоны базофилов на 7-й день до 0,12 мг/100г, на 15-й – до 0,20 мг/100 г т на 30-й – до 0,26 мг/100 г. Зона преобладания базофилов, находясь в центре АДГ, 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.

Так, уже на 7-е сутки эксперимента появляются крупные базофилы с большими округлыми эксцентрично расположенными ядрами, где ДНК

сконцентрирована около ядерной оболочки. Далее, по мере удлинения срока эксперимента, встречаются базофилы крупных размеров, которые образуют скопления. Кроме того, появляются мелкие базофилы, накапливающие гликопротеидные гранулы. Появляются базофилы с крупными ядрами и ядрышками. В части базофильных аденоцитов отмечаются явления набухания, вакуолизации, дегрануляции.

Выявляется также нарастание таких показателей, как относительная масса базофилов в зоне их преобладания, статистически достоверно отличающаяся от контрольного показателя. Увеличивается и относительная масса хромофобных клеток в зоне преобладания базофилов. Статистически достоверным оказалось и увеличение относительного веса стромы зоны базофилов АДГ, представленной в основном тонкостенными кровеносными капиллярами, умеренно и значительно полнокровными у животных, получавших хедерагенин.

Под влиянием хедерагенина имеет место нарастание относительного веса зоны преобладания эозинофилов. Морфология эозинофилов характеризовалась увеличением размеров и укрупнением ядер.

В целом, описанная картина качественно отражала изменение структуры АДГ во все сроки опыта. Количественные показатели, несколько увеличиваясь в 15 дней опыта, достигают своих максимальных величин к концу эксперимента – 30-м суткам. Так, статистически достоверны во все сроки отличия СМП базофильных клеток АДГ, которые через 7 дней опыта равняется 3,16 балла, на 15-ый день – 3,94 и к 30-му – 4,66. В контрольной группе животных этот показатель равен 1,57 балла.

Обсуждая полученные результаты с позиций общепринятых воззрений [12, 13, 14], описанные изменения комплекса гистофизиологических показателей трактуются как свидетельство повышения морфофункциональной активности базофильных и эозинофильных аденоцитов.

Последнее согласуется с мнением Алешина Б.В. с соавт. [15], которые после анализа соотношения ацидофильных и базофильных клеток, находящихся в тесном контакте между собой в трабекулах передней доли гипофиза, показали, что сдвиги в гормонообразовательных функциях этой железы сопровождаются совместными изменениями секреторной активности клеток, при этом базофильные клетки оказывают влияние на ацидофильные клетки, которые, в свою очередь, ингибирует активность первых, эти взаимодействия, по мнению авторов, осуществляются паракринно и являются важными механизмами внутригипофизарного гомеостаза.

Полученные результаты возможно проанализировать, имея в виду представления ряда исследователей о том, что разнообразие базофилов отражает лишь морфологические различия стадий секреторного цикла, связанного с продукцией в различных условиях разных тропных гормонов [12,

13]. С учетом полученных данных о повышении морфофункциональной активности щитовидной железы [6] и базофильных клеток АДГ при введении хедерагенина, вполне обоснованным выглядит вывод о том, что указанный препарат вызывает усиление морфофункциональной активности базофилов, вырабатывающих тиреотропный гормон (ТТГ), который, в свою очередь, вызывает активацию ЩЖ.

Результаты настоящего исследования согласуются с работами Александрова Н.Г. [16], который наблюдал аналогичное повышение морфофункциональной активности базофильных клеток АДГ при макрофолликулярных формах зоба, что, по мнению автора, обусловило усиление выработки ТТГ.

Анализ литературных и собственных данных дает основание заключить, что морфология АДГ в нашей работе схожа с таковыми, которые описаны для АДГ человека, что подтверждает определенное сходство микроструктуры этого органа у кроликов и человека в части зональности. Как и в указанных источниках, зона преимущественного расположения базофилов занимает центральное расположение в АДГ [16, 17].

Помимо количественной характеристики можно отметить, что усиление морфофункциональной активности базофилов проявляется тем, что среди них преобладают крупные набухшие клетки. В цитоплазме видны явления вакуолизации, ядра крупные, эксцентрично расположены. Также встречаются клетки, представляющие собой переходные формы между хромофобами и базофилами, эти клетки небольшого размера, в их цитоплазме можно заметить накопления гликопротеидных гранул. Наблюдаемая в наших исследованиях морфологическая картина, по мнению ряда авторов, может быть интерпретирована как свидетельство повышения морфофункциональной активности базофильных и эозинофильных аденоцитов гипофиза [12, 14].

**Заключение.** Резюмируя вышесказанное, с учетом данных литературы и результатов собственного исследования, можно заключить, что пероральное введение хедерагенина в дозе 0,002г/кг вызывает качественные и количественные изменения АДГ экспериментальных животных, свидетельствующих об активации органа. При этом, статистически достоверное нарастание морфофункциональной активности базофилов и эозинофилов АДГ отмечено уже на 7-й день опыта, с постепенным усилением в последующие сроки и достижением максимальной выраженности к концу эксперимента – на 30-й день. Полученные данные также позволяют подтвердить существующее мнение о том, что определенные терапевтические эффекты тритерпеновых гликозидов реализуются посредством их агликонов - простетических компонентов.

### Список литературы:

1. И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес, В. В. Кухарчук. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, генетика, патогенез, фенотипы, диагностика, терапия, коморбидность.- Москва 2020.
2. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганапольский В.П. и др. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017.- Т.15.- № 2.- С. 56-63. doi:10.17816/RCF15256-63.
3. Беляев С.М., Роднищева Е.В. Растительные средства, применяемые для лечения атеросклероза. «Студенческий научный форум - 2020». Материалы ХII Международной студенческой научной конференции. - Москва: Издательский дом Академии Естествознания, 2020.
4. Дон А.Н. Функциональная морфология аденогипофиза при введении тритерпенового гликозида ладыгинозида//Журнал «Innova», 2021.- №4.- С. 13-17. doi.org/10.21626/innova/2021.4/03.
5. Александров Н.Г., Дон А.Н., Нейман Г.В., Мамадов Ю.М., Абляимова Т.Б., Раззаков Б.Ю. О механизме действия тритерпеновых гликозидов // Сборник научных трудов Республиканской научно- практической конференции патологоанатомов Узбекистана. Ташкент. 1995 г.- С. 16-17.
6. Дон А.Н. Гистоморфометрия аденогипофиза и щитовидной железы под влиянием ладыгинозида в эксперименте // Журнал "Медицина и инновации", 2021, № 4, С. 55-63.
7. Дон А.Н., Реймназарова Г.Д., Нишанова А.А. Оценка морфофункционального статуса щитовидной железы при введении ладыгинозида и хедерагенина // Журнал "Медицина и инновации", 2021, № 4, С. 8-13.
8. Александров Н.Г., Мамадов Ю.М., Дон А.Н. Морфофункциональные изменения щитовидной железы под влиянием ладыгинозида и хедерагенина в эксперименте. // Мед. журнал Узбекистана. 1991.- №10. – С. 62.
9. Дон А.Н. Атеросклероз и щитовидная железа при экспериментальном введении тритерпеновых гликозидов: Монография. - Ташкент. - Изд-во «Комплекс Принт». - 2022, 176 С.
10. Г. Г. Автандилов. Медицинская морфометрия: Руководство. - Москва: Медицина, 1990.
11. Чумаченко П.А. О совокупном морфофункциональном показателе активности щитовидной железы. //Архив патологии. 1980.- т.8. - №4. - С. 84-86.
12. Алешин Б.В. Гистофизиология гипоталамо-гипофизарной системы. - М.: Медицина, 1971.
13. Акмаев И.Г. Аденогипофиз и его секреторная деятельность и нервная регуляция: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Москва, 1960.
14. Войткевич А.А. Нейросекреция. - М.: Медицина, 1967.

15. Алешин Б.В., Ус Л.Н., Тур М.И. Взаимодействие базофильных и ацидофильных клеток во внутригипофизарном гомеостазе // Эндокринология (Киев). – 1985.- № 15.- С. 82-86.

16. 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.

17. Шмурун Р.И. Некоторые особенности морфологических и метрических исследований аденогипофиза человека // Арх. гист. и эмбриологии. – 1973.- № 10.- С. 105.

#### **Сведения об авторах:**

1. **Дон Андрей Николаевич** – к.м.н., ассистент кафедры физиологии и патологии Ташкентского государственного стоматологического института, Республика Узбекистан, SPIN РИНЦ: 6528-5439. A.N. Don – <https://orcid.org/0000-0002-3140-2278>, Телефон: +998 97 433 45 90. e-mail: andrey.don.60@inbox.ru.

2. **Азизов Юрий Далиевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, микробиологии, вирусологии и иммунологии Андижанского государственного медицинского института, Республика Узбекистан, г. Андижан. Телефон: + 998 91 608 77 92. e-mail: azizov.yuriy@inbox.ru.