

Ю. И. Бородин, О. В. Горчакова, В. Н. Горчаков

Институт клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН
ул. Акад. Тимакова, 2, Новосибирск, 630117, Россия
E-mail: vgorchak@yandex.ru

СТРУКТУРНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ И В УСЛОВИЯХ РАННЕЙ ЛИМФОТРОПНОЙ ФИТОРЕАБИЛИТАЦИИ

В эксперименте показана зависимость строения лимфатического узла от функциональной активности щитовидной железы. При гипотиреозе наблюдается компактизация лимфатического узла с уменьшением площади основных структурно-функциональных зон, как следствие, торможения активности лимфоидной ткани. На этапе реабилитации прием лимфотропных фитосборов способствует более быстрому восстановлению структуры лимфатического узла, выравнивая соотношение коркового и мозгового вещества, что является оптимальным для осуществления дренажно-детоксикационной и иммунной функций. Морфологически обоснована целесообразность применения лимфотропных фитосборов при гипотиреозе.

Ключевые слова: лимфатическая система, лимфоузел, гипотиреоз, лекарственные растения.

Введение

В последние годы проблемы тиреологии приобрели особую актуальность из-за высокой распространенности гипотиреоза среди населения [1; 2]. Внимания заслуживает вопрос оздоровления при дисфункции щитовидной железы и разработка новых подходов к ее реабилитации с позиции современной лимфологии. Это позволяет по-новому взглянуть на проблему лимфоэндокринных отношений, где лимфатическим узлам принадлежит особая роль в обеспечении дренажно-детоксикационной функции на уровне структур лимфатического региона органа [3]. Лимфатические узлы являются полифункциональными органами, которые служат органами-мишенями для разных гормонов и не только и, в свою очередь, обладают гомеостатическими и регуляторными функциями, которые могут влиять на лимфоэндокринные отношения, определяя их формирование и исход. Тесные взаимодействия между органом и лимфатической системой делают необходимым поиск средств с лимфотропным эффектом действия. Для этого обычно используются разные фитосредства, но отсутствие обоснованных показаний и доказательств эффективности при патологии щитовидной железы ограничивает их практическое применение. Появление нового направления в профилактиче-

ской лимфологии – лимфофитонутрициологии [4] послужило основанием для предложения использовать лимфотропные фитосборы с реализацией эффекта действия через лимфатическую систему. В практическом отношении это важно, так как успех реабилитации невозможен без научного обоснования применяемых средств и изучения их механизмов действия в эксперименте.

Цель исследования – оценить характер структурных преобразований лимфатического узла при гипотиреозе и на этапе фитореабилитации.

Материал и методы

Эксперимент поставлен на 120 крысах-самцах линии Вистар средней массы 186 ± 3 г. Животные получали при свободном доступе к воде стандартную диету (экструдированный комбикорм ПК-120-1). Выделены следующие группы животных: 1) интактная; 2) крысы, которые получали в течение двух недель мерказолил; 3) животные, не получавшие фитосборы, на этапе реабилитации (7 суток) после отмены мерказолила; 4) животные, получавшие фитосборы на этапе реабилитации (7 суток) после отмены мерказолила.

Для создания модели гипотиреоидного состояния использовали антитиреоидное средство с торговым названием мерказолил

(mercazolilum). По фармакологическим свойствам мерказолил относится к группе лекарственных средств, тормозящих образование гормонов щитовидной железы – тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3). Мерказолил использовался в суточной дозе 5 мг/кг в течение одного месяца.

Выбор фитосборов для лимфотропной коррекции гипотиреоза основан на принципах фитотерапии, прием которых осуществлялся с учетом суточных биоритмов. Состав одного фитосбора включал: корень и лист бадана, родиолу розовую, копеечник сибирский, лист черники, брусники, смородины, шиповник майский, чабрец, пищевые волокна, а другой фитосбор – это комплекс специально подобранных растений, являющихся суперконцентраторами микроэлементов (мать-и-мачеха, мята перечная, череда трехраздельная, крапива, душица, морская капуста) и компаунд пищевых волокон. Суточная доза фитосбора составляла 10 мг/кг.

По окончании эксперимента забирались регионарные лимфатические узлы для морфологического исследования. Лимфатические узлы фиксировали в 10 % нейтральном формалине, затем обезжовивали и заливали в парафин для получения гистологических срезов. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, азуром и эозином. Изучение структуры лимфатического узла осуществлялось в соответствии с требованиями к гистологическому исследованию [5] с учетом уточненной схемы описания [6]. Морфометрический анализ структурных компонентов лимфатического узла проводили с помощью морфометрической сетки случайного шага [7], которая накладывалась на срез лимфатического узла. Подсчитывалось количество узлов или пересечений сетки, приходящихся на весь срез в целом и отдельно на каждый из структурных компонентов: капсулу, корковое плато, лимфоидные узелки (фолликулы), паракортекс, мякотные тяжи и синусы. Для статистической обработки полученных цифровых данных использовалась программа Microsoft Excel 2003 [8].

Результаты исследования и обсуждение

Исследования лимфатических регионов разных органов показали наличие прямой и обратной функциональной связи между

органами и лимфатическими структурами, среди которых лимфатическому узлу отводится роль индикатора по отношению к воздействию патогенных и саногенных факторов [3]. Меняется морфологическое строение лимфатического узла в зависимости от функционального состояния щитовидной железы.

В условиях эутиреоидного статуса наблюдается промежуточный морфотип лимфатического узла, который характеризуется почти равными соотношениями коркового и мозгового веществ с достаточно равным развитием основных структурно-функциональных зон (см. табл. ниже). Корково-мозговой индекс составляет $1,06 \pm 0,09$. Такой морфотип свидетельствует об оптимальном выполнении детоксикационно-транспортной и иммунной функций лимфатическим узлом в регионе щитовидной железы.

Гипотиреозидизм, обусловленный приемом мерказолила, изменяет размер площади структурно-функциональных зон и лимфатического узла в целом. Происходит уменьшение общей площади лимфатического узла до $21,6 \pm 1,23$ % (в контроле $37,07 \pm 1,92$ %). При этом корково-мозговой индекс возрастает до величины 1,67 при приеме мерказолила, что сопровождается изменением доли площадей, занимаемых разными интранодулярными структурами (см. табл.). В корковом веществе статистически значимо уменьшаются субкапсулярный синус до $0,70 \pm 0,13$ % (в контроле $1,13 \pm 0,08$ %), в котором плотно располагаются лимфоидные клетки. Часто наблюдается инфильтрация капсулы лимфоидными элементами, лимфоидные узелки смещены вглубь, образуются характерные интракортикальные синусы с плотным расположением лимфоцитов вокруг (рис. 1). Уменьшается площадь лимфоидных узелков с герминативным центром и без него до $2,5 \pm 0,34$ и $1,02 \pm 0,14$ % соответственно. Соотношение лимфоидных узелков составляет величину, равную 2,45, из-за остающегося преобладания лимфоидных узелков с герминативным центром. Обращает внимание на формирование и локализацию лимфоидных узелков на границе поверхностной и глубокой коры лимфатического узла. Величина паракортекса при приеме мерказолила имела лишь тенденцию к снижению, оставаясь на уровне $4,77 \pm 0,47$ % (в контроле $6,37 \pm 0,56$ %). Отмечено, что структура паракортекса про-

Таблица 1

Структуры лимфатического узла и индексы в норме, при гипотиреозе и в период реабилитации на фоне приема биоактивного фитосбора и без него (БАФ)

Структура лимфоузла и индексы	Контроль	Курс мерказолила	Реабилитация после отмены мерказолила	
			без БАФ	на фоне БАФ
	1	2	3	4
Капсула	1,56 ± 0,13	1,8 ± 0,21	1,17 ± 0,17	1,30 ± 0,18
Субкапсулярный синус	1,13 ± 0,08	0,70 ± 0,13 *	0,55 ± 0,13 *	0,72 ± 0,07 *
Корковое плато	3,09 ± 0,13	3,13 ± 0,30	1,72 ± 0,13 * ^o	2,02 ± 0,11 * ^o
Лимфоидные узелки без герминативного центра	2,38 ± 0,21	,02 ± 0,14 *	1,13 ± 0,18 *	1,50 ± 0,17 *
Лимфоидные узелки с герминативным центром	4,57 ± 0,3	2,50 ± 0,34 *	2,38 ± 0,18 *	2,28 ± 0,18 *
Паракортекс	6,37 ± 0,56	4,77 ± 0,47	2,86 ± 0,30 * ^o	6,38 ± 0,47 *
Мякотные тяжи	10,9 ± 0,9	5,16 ± 0,21 *	7,42 ± 0,89 ^o	9,64 ± 0,76 ^o
Мозговой синус	7,07 ± 0,86	2,58 ± 0,21 *	4,53 ± 0,30 * ^o	5,91 ± 0,90 ^o
Общая площадь сечения лимфоузла	33,07 ± 1,92	21,6 ± 1,23 *	21,8 ± 1,31 *	27,7 ± 1,59 * ^{oo}
Индекс К/М	1,06 ± 0,09	1,67 ± 0,08	0,82 ± 0,09	1,05 ± 0,13
Фолликулярный индекс	1,92	2,45	2,11	1,52

Примечание: * $p_{1-2,3,4} < 0,05$; ^o $p_{2-3,4} < 0,05$; *^{oo} $p_{3-4} < 0,05$.

низана образованными «паракортикальными» синусами (рис. 2). Наблюдается статистически значимое уменьшение структур мозгового вещества: в 2,1 раза площадь мякотных тяжей и 2,74 раза площадь мозгового синуса в сравнении с контрольными показателями.

После отмены мерказолила в течение первой недели реабилитации практически не изменяется общая площадь лимфатического узла, и она составляет $21,8 \pm 1,31$ % (в контроле – $33,07 \pm 1,92$ %; курс мерказолила – $21,6 \pm 1,23$ %). Корково-мозговой индекс составляет $0,82 \pm 0,09$, как свидетельство возрастания доли мозгового вещества в общей структуре лимфатического узла. Субкапсулярный синус остается суженным со скоплением лимфоидных клеток. После отмены мерказолила происходит увеличение в 1,76 раза площади мозгового синуса, в 1,44 раза мякотных тяжей в сравнении с показателем, имеющим место при приеме мерказолила. Мякотные тяжи небольших размеров широко представлены в синусной системе лимфатического узла. Корковое плато уменьшается в 1,8 раза в сравнении с показателем, имеющим место при приеме мерказолила. При этом остаются

низкие показатели площади структур коркового вещества, как в сравнении с контролем, так и приемом мерказолила (см. табл.). Соотношение лимфоидных узелков с герминативным центром и без него составляет 2,1, что близко контрольному значению и указывает на преобладание лимфоидных узелков с герминативным центром.

При реабилитации среди указанных структурно-функциональных зон уменьшаются процентные площади лимфоидных узелков с герминативным центром, паракортекса (рис. 2) и увеличивается площадь мякотных тяжей в сравнении с контрольными показателями. При реабилитации в сравнении с гипотиреозом уменьшаются процентные площади коркового плато, лимфоидных узелков с герминативным центром, увеличиваются процентные площади структур мозгового вещества. В общей структуре лимфатического узла отмена мерказолила приводит к повышению доли тех интранодулярных зон, которые имели низкие показатели при приеме мерказолила, но они не всегда достигают контрольных значений.

Применение фитосборов в реабилитационный период повышает иммунный и дренажно-детоксикационный потенциал лимфати-

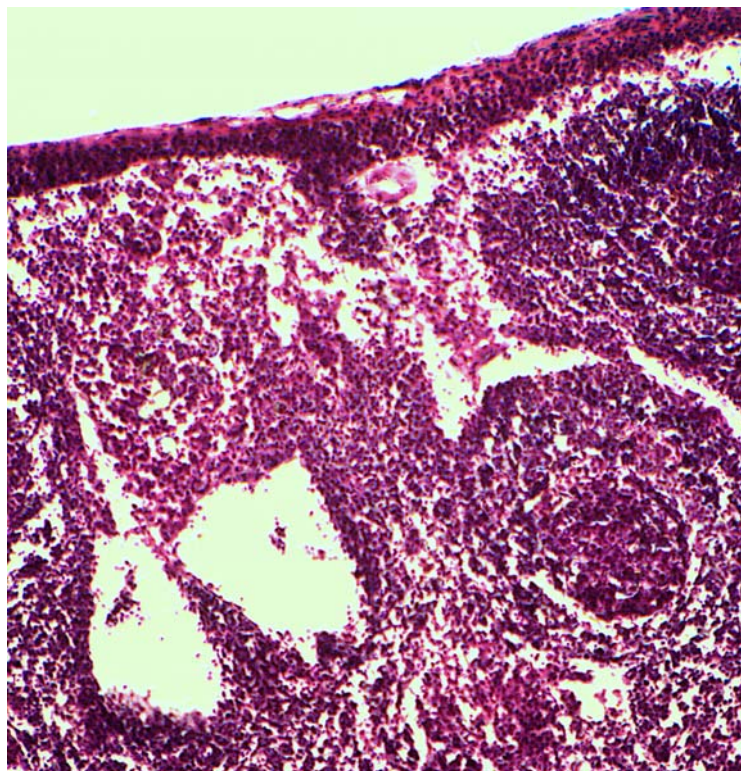


Рис. 1. Фрагмент лимфатического узла. Инфильтрация капсулы и субкапсулярного синуса лимфоидными клетками. Фолликулы смещены вглубь. Сформированные синусы-полости. Гипотиреоз (мерказолил). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение ок. 7 об. 20

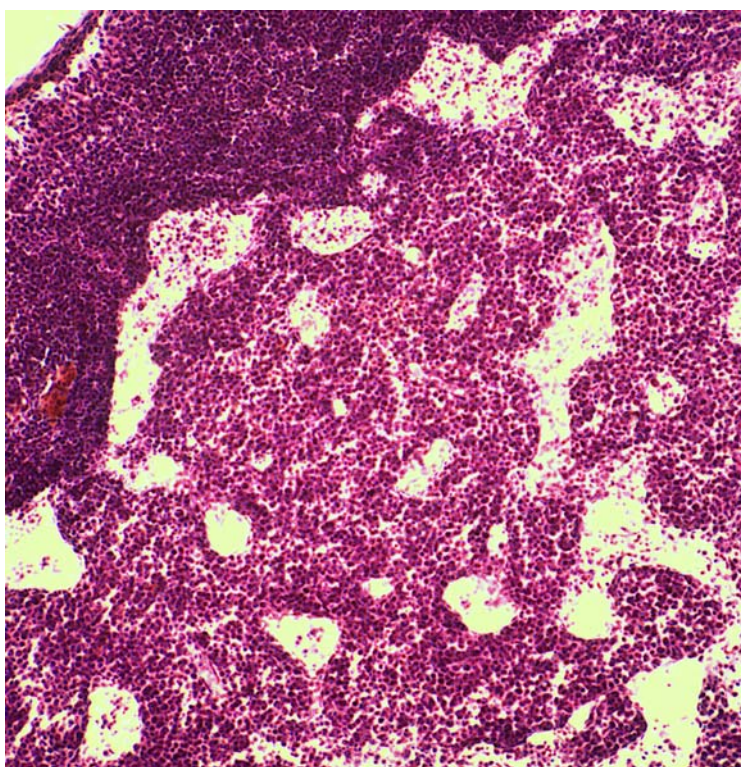


Рис. 2. Фрагмент лимфатического узла. Паракортекс с проходящими через него интракортикальными синусами. Гипотиреоз (мерказолил). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение ок. 7 об. 10

ческого узла. Прежде всего, это выражается в увеличении общей площади лимфатического узла до $27,7 \pm 1,59$ % (курс мерказолила $21,6 \pm 1,23$ %). Прием фитосборов восстанавливает соотношение коркового и мозгового вещества в лимфатическом узле. Кортико-мозговой индекс равен $1,05 \pm 0,13$ и свидетельствует о формировании морфотипа лимфатического узла, как в контроле. Изменение общей площади под влиянием биологически активных добавок сопровождается трансформацией интранодулярных зон. Величина субкапсулярного синуса меняется на своем протяжении. При этом увеличивается площадь, занимаемая мозговым веществом, преимущественно за счет мягкотных тяжей в сравнении с курсом мерказолила. Сравнивая период реабилитации с приемом фитосборов и без них после отмены мерказолила, отмечено, что статистически значимо прием фитосбора повышает размер общего сечения лимфатического узла, а среди интранодулярных структур – площадь паракортекса; остальные структуры не различались статистически значимо

между собой. Тем не менее, при фитореабилитации все показатели площади основных интранодулярных структур статистически значимо меньше контрольных показателей, за исключением паракортекса (рис. 3) и мягкотных тяжей. Соотношение лимфоидных узелков с герминативным центром и без него по величине низкое и равно 1,12, что свидетельствует об уменьшении активности лимфоидных узелков.

Результаты исследований показали, что при фитореабилитации в сравнении с контролем уменьшается площадь лимфоидных узелков с герминативным центром, мозгового синуса и увеличивается площадь паракортекса и мягкотных тяжей; в сравнении с периодом реабилитации без приема фитосбора происходит увеличение паракортекса и уменьшение лимфоидных узелков с герминативным центром, мозгового синуса; в сравнении с гипотиреозом отмечено уменьшение капсулы, коркового плато, лимфоидных узелков с герминативным центром и увеличение паракортекса и мягкотных тяжей. Отмечено положительное влияние фитосбо-

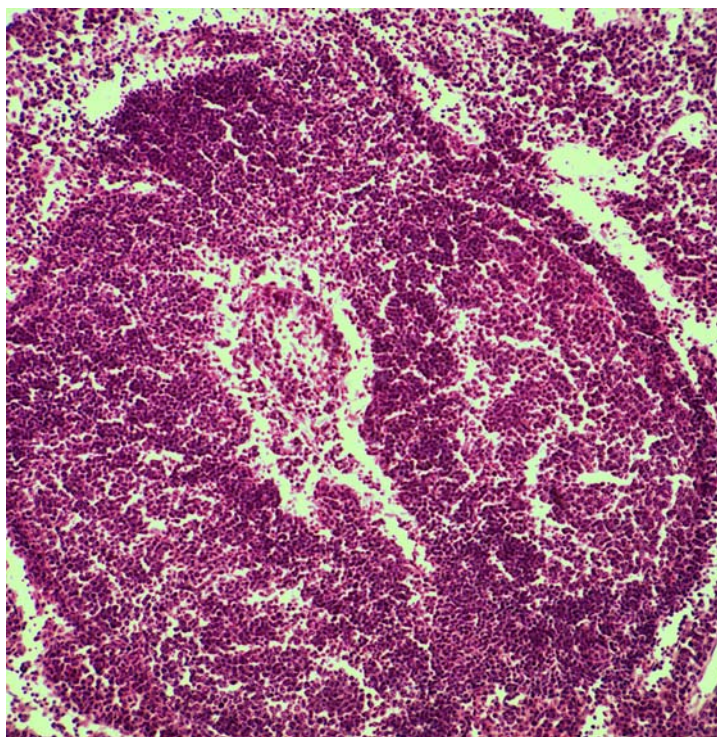


Рис. 3. Фрагмент лимфатического узла. Паракортекс овоидной формы, располагающийся между корковым и мозговым веществом лимфатического узла и по размеру приближающийся к контролю. Фитореабилитация гипотиреоза (7 суток). Окраска гематоксилин-эозином.

Увеличение ок. 7 об.10

ров на иммуноактивные зоны лимфатического узла, что способствует более быстрому восстановлению его иммунного и дренажно-детоксикационного потенциала на этапе реабилитации гипотиреоза.

Лимфатическая система играет ключевую роль в патогенезе и саногенезе, так как она является регулятором иммунного и вводно-тканевого гомеостаза [3]. Лимфатический узел является отражением тех изменений, которые происходят в лимфатическом регионе органа в условиях эутериоза и гипотериоза и на этапе реабилитации. Известно, что гормоны щитовидной железы стимулируют функцию лимфоидных органов [9], а гипотиреозидизм угнетает активность иммунной системы [10]. Прием мерказолила блокирует выработку тиреоидных гормонов, что проявляется изменением морфологии лимфатического узла. При гипотиреозе снижена лимфопоэтическая функция, так как при приеме мерказолила формируется функциональный дефицит йода, который может сказываться на структуре и функции лимфоидных узелков (фолликулов) в лимфатическом узле [11]. Компактизация лимфатического узла сопровождается уменьшением структурно-функциональных зон. В- и Т-зоны лимфатического узла не получают должного развития в условиях гипотиреоза. Это косвенно указывает на регионарный дефицит клеточного и гуморального звена иммунитета и может служить маркером данного состояния.

При ранней реабилитации после отмены мерказолила не происходит восстановления структуры лимфатического узла, сохраняются структурные эффекты последствия мерказолила. Это может быть результатом гормонально зависимого торможения активности лимфоидной ткани [12]. В то же время прием фитосбора на этапе реабилитации гипотиреоидного статуса меняет характер структурной реакции лимфатического узла при повышении активности лимфоидной ткани (механизм «ускользания» лимфоидной ткани [6; 12; 13]). В литературе имеются сведения о реакции структур лимфатической системы и изменении лимфатического дренажа на прием растительных средств [3; 14]. Проведенные исследования показали способность различных видов растений (фитосборов) влиять на структуры и

функции лимфатической системы, которые входят в число анатомо-физиологических мишеней. Считается, что биофлавоноиды растений усиливают структурный ответ лимфатических узлов при патологии [3] и, как показали наши исследования, ускоряют восстановление площади основных структурно-функциональных зон до контрольного уровня в период реабилитации гипотиреоза.

Как показали исследования, фитосборы обладают лимфотропными свойствами, воздействуя на структуру лимфатического узла. Это позволяет пересмотреть механизмы действия широко используемых фитопрепаратов с учетом их влияния на структуры и функции лимфатической системы и сопряженных с ней разных органов применительно к концепции лимфатического региона органа. Очевидна активная роль лимфатического узла в поддержании гомеостаза при участии в патогенезе и саногенезе, что требует учета этого при любом воздействии, в том числе и при фитореабилитации гипотиреоза.

Заключение

Результаты исследований показали зависимость строения лимфатического узла от функционального состояния щитовидной железы. В условиях артериального гипотиреоза происходит компактизация лимфатического узла с уменьшением основных структурно-функциональных зон на фоне сниженной лимфопоэтической функции. Отмена мерказолила не приводит к восстановлению структуры лимфатического узла в раннем реабилитационном периоде из-за гормонально зависимого торможения активности лимфоидной ткани. В свою очередь, применение фитосборов в реабилитационном периоде после отмены мерказолила, как правило, выравнивает соотношение коркового и мозгового веществ в общей структуре лимфатического узла и приводит к более быстрому восстановлению площади мозгового вещества и паракортекса до контрольного уровня. Биоактивные фитосборы рассматриваются как своеобразные модификаторы структуры и функции лимфатического узла в период реабилитации, что определяет целесообразность их применения при гипотиреозе.

Список литературы

1. *Fatourechhi V., Klee G. G., Grebe S. K. et al.* Effects of reducing the upper limit of normal TSH values // *JAMA*. 2003. Vol. 290. P. 3195–3196.
2. *Хмельницкий О. К.* Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: Руководство. СПб.: СОТИС, 2002. 288 с.
3. *Бородин Ю. И., Астахов В. В., Горчаков В. Н. и др.* Программа оздоровительных мероприятий по лимфосанации и детоксикации организма в НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН. Новосибирск, 2003. 30 с.
4. *Горчаков В. Н., Саранчина Э. Б., Анохина Е. Д.* Фитолимфонутириология // *Практическая фитотерапия*. 2002. № 2. С. 6–9.
5. *Cottier H., Turk J., Sobin L.* Предложения по стандартизации описания гистологии лимфатического узла человека в связи с иммунологической функцией // *Бюлл. ВОЗ*. 1973. С. 372–377.
6. *Белянин В. Л., Цыплаков Д. Э.* Диагностика реактивных гиперплазий лимфатических узлов. СПб.: Казань, 1999. 328 с.
7. *Автандилов Г. Г.* Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии. М.: Медицина, 1984. 288 с.
8. *Васильева Л. А.* Статистические методы в биологии. Учебное пособие к курсу лекций «Биометрия». Новосибирск: Ин-т цитологии и генетики СО РАН, 2004. 127 с.
9. *Fabris N., Muzzioli M., Mocchegiani E.* Recovery of age-dependent immunological deterioration in Balb/c mice by short-term treatment with L-thyroxine // *Mech. Ageing. Develop.* 1982. Vol. 18. P. 327–338.
10. *Yam D., Heller D., Snapir N.* The effect of the thyroidal state on the immunological state of the chicken // *Develop. Comp. Immunol.* 1981. Vol. 5. P. 483–490.
11. *Родзаевская Е. Б.* Влияние йодзависимой дисфункции щитовидной железы на возрастные изменения тимуса в эксперименте // *Морфологические ведомости*. 2004. № 1–2. С. 86.
12. *Селятицкая В. Г., Обухова Л. А.* Эндокринно-лимфоидные отношения в динамике адаптивных процессов. Новосибирск: СО РАМН, 2001. 168 с.
13. *Awaya K., McCullaqh P.* The Histological Changes in Immunologically Tolerant Lymphoid Tissue // *Bull. Yamaguchi Med.* 1975. Vol. 22, № 1. P. 27–44.
14. *Левин Ю. М.* Основы общеклинической лимфологии и эндоэкологии. М., 2003. Вып. 10. 464 с.

Материал поступил в редколлегию 12.11.2008

Yu. I. Borodin, O. V. Gorchakova, V. N. Gorchakov

Structural Reorganization of the Lymph Node at Hypothyroidism and in Conditions of Early Lymphotropic Phytorehabilitations

There was shown dependence of a structure of a lymph node on functional activity of a thyroid gland in experiment. There is compacted a lymph node with decrease of the area of the basic structurally functional zones at hypothyroidism, it is consequence of inhibition of activity lymphoid tissue. At a stage of rehabilitation reception of lymphotropic phytocompositions promotes faster restoration of structure of a lymph node, leveling a parity cortex and medulla substances that is optimum for realization drainage, detoxication and immune functions. It is proved expediency applications lymphotropic phytocompositions at hypothyroidism.

Keywords: lymphatic system, lymph node, hypothyroidism, herbs.