УДК: 612.4.09/611.814.32/615.322

РАННИЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АДЕНОГИПОФИЗА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛАДЫГИНОЗИДА И ХЕДЕРАГЕНИНА: МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Дон Андрей Николаевич – к.м.н., доцент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Оценка морфофункционального состояния аденогипофиза имеет ключевое значение для понимания механизмов фармакологического воздействия в системе эндокринной регуляции. В настоящем исследовании изучено влияние ладыгинозида и его агликона — хедерагенина — на гипофизарную ткань в ранние сроки после введения. В эксперименте использовано 20 кроликов, которым препараты вводились перорально в течение семи дней. Гистологический анализ проводился по стандартным методикам, морфометрия — с применением стереометрических подходов. В качестве основного критерия оценки использовался совокупный морфофункциональный показатель (СМП) базофильных клеток. Установлено, что СМП в группе хедерагенина достоверно превышал аналогичный показатель в группе ладыгинозида (Me = 2,83 против 1,50, p = 0,001), что свидетельствует о более выраженной активации базофилов. Полученные данные позволяют предположить, что хедерагенин усиливает продукцию тиреотропного гормона и активирует функцию щитовидной железы. Результаты подтверждают перспективность дальнейшего изучения тритерпеновых гликозидов и значимость морфометрического анализа как инструмента для оценки их действия.*

Ключевые слова: *аденогипофиз, ладыгинозид, хедерагенин, морфометрия, тиреотропный гормон.*

LADIGINOZID VA XEDERAGENIN TA’SIRIDA ADENOGIPOFIZNING ILK MORFOFUNKSIONAL O‘ZGARIShLARI: MORFOMETRIK TAHLIL

Don Andrey Nikolayevich – t.f.n., dotsent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Adenogipofizning morfofunksional holatini baholash endokrin tizimdagi farmakologik ta’sir mexanizmlarini tushunishda muhim ahamiyatga ega. Ushbu tadqiqotda ladiginozid va uning aglikoni — xederageninning gipofiz to‘qimasiga erta muddatdagi ta’siri o‘rganildi. Tajribada 20 ta quyonlar ishtirok etdi, ularga 7 kun davomida preparatlar peroral ravishda berildi. Gistologik tahlil standart usullar asosida, morfometriya esa stereometrik metodlar yordamida amalga oshirildi. Bazofil hujayralarning umumiy morfofunksional ko‘rsatkichi (SMP) asosiy baholash mezoni sifatida ishlatilgan. Xederagenin guruhida SMP ko‘rsatkichi Ladiginozid guruhiga nisbatan ancha yuqori ekani aniqlandi (Me=2,83 va Me=1,50, p=0,001). Bu xederagenin tireotrop gormon ishlab chiqarishni kuchaytirishi va shu orqali qalqonsimon bez faoliyatini oshirishi mumkinligini ko‘rsatadi. Ushbu natijalar triterpen glikozidlar ta’sirini chuqurroq o‘rganish uchun asos yaratadi.*

Kalit so‘zlar: *adenogipofiz, ladiginozid, xederagenin, morfometriya, tireotrop gormon.*

EARLY MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE ADENOHYPOPHYSIS UNDER THE INFLUENCE OF LADYGINOSIDE AND HEDERAGENIN: A MORPHOMETRIC ANALYSIS

Don Andrey Nikolaevich – C.M.Sc., associate professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Assessing the morphofunctional state of the adenohypophysis is essential for understanding pharmacological mechanisms in endocrine regulation. This study investigated the early effects of ladyginoside and its aglycone, hederagenin, on pituitary tissue. Twenty rabbits were used, receiving oral administration of the compounds for seven days. Histological analysis followed standard protocols, and morphometric evaluation was performed using stereometric methods. The composite morphofunctional index (CMPI) of basophilic cells was selected as the key metric. The CMPI was significantly higher in the hederagenin group compared to the ladyginoside group (Me = 2.83 vs. Me = 1.50, p = 0.001), indicating stronger activation of basophils. These findings suggest that hederagenin may enhance thyrotropic hormone production, thereby stimulating thyroid function. The results provide a foundation for further investigation into the endocrine effects of triterpene glycosides and highlight morphometric analysis as a valuable tool for mechanistic insight.*

Keywords: *adenohypophysis, ladyginoside, hederagenin, morphometry, thyrotropic hormone.*

Актуальность.

Актуальность изучения механизмов действия тритерпеновых гликозидов обусловлена их широким спектром биологической активности, включая антиатеросклеротическое, иммуномодулирующее и гормонорегулирующее влияние. Особенно важным является поиск новых фармакологических средств, обладающих способностью предотвращать или замедлять развитие атеросклероза — одного из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые остаются основной причиной смертности во всём мире [9]. В Узбекистане сердечно-сосудистые заболевания также занимают лидирующие позиции в структуре смертности [3].

В этой связи изучение природных соединений, таких как терпеноиды и флавоноиды Artemisia juncea, рассматривается как перспективное направление для создания лекарственных средств [2]. Растительные гликозиды, включая ладыгинозид, обладают способностью усиливать морфофункциональную активность щитовидной железы [13], а их агликоны, такие как хедерагенин, могут реализовывать биологические эффекты через активацию гипоталамо-гипофизарной регуляции [14].

Современные исследования подтверждают терапевтический потенциал биологически активных соединений растительного происхождения в контексте сердечно-сосудистой патологии [10], включая гликопептидные структуры с выраженной биологической активностью [11, 15, 16]. Одним из таких соединений является ладыгинозид — растительный тритерпеновый гликозид, обладающий способностью усиливать морфофункциональную активность щитовидной железы. Предполагается, что его агликон — хедерагенин — может представлять собой основное действующее начало препарата, реализующее биологические эффекты через активацию гипоталамо-гипофизарной регуляции.

В ходе настоящего исследования был проведён морфофункциональный анализ аденогипофиза у беспородных кроликов, которым в ранние сроки опыта — в течение семи дней — вводили препараты ладыгинозид (группа Лд7) и хедерагенин (группа Хд7). Все морфометрические данные получены с использованием методов стереометрической морфометрии, что обеспечило высокую точность оценки гистологического состояния аденогипофиза при фармакологическом воздействии исследуемых соединений.

Целью работы стало сравнительное изучение ранних морфофункциональных изменений аденогипофиза под влиянием ладыгинозида и хедерагенина с применением количественных морфометрических критериев, позволяющих объективно оценить степень активации гипофизарной ткани и потенциальную роль этих соединений в эндокринной и метаболической регуляции.

Материалы и методы.

Экспериментальное исследование проведено на 20 беспородных половозрелых самцах кроликов, разделённых на две равные группы по 10 животных: группе Лд7 вводили ладыгинозид, группе Хд7 — хедерагенин. Препараты вводились перорально в течение семи дней в дозе 20 мг/кг массы тела.

После завершения экспериментального воздействия животные подвергались эвтаназии, гипофизы извлекались и фиксировались в 10% нейтральном формалине. Для гистологического анализа из фиксированного материала готовились микропрепараты по стандартной методике с последующей окраской гематоксилином и эозином.

Морфометрический анализ аденогипофиза (АДГ) проводился с использованием стереометрических методов, позволяющих количественно оценить структурные компоненты ткани [1, 12]. Особое внимание уделялось зоне преобладания базофильных аденоцитов [7, 8]. На основании полученных данных рассчитывался комплексный совокупный морфофункциональный показатель (СМП) [14] базофильных клеток гипофиза по формуле:

$$СМП = 0{,}1 \cdot A + 0{,}25 \cdot B + 0{,}5 \cdot C$$

где: A— относительная масса гипофиза (мг/кг массы тела), B— относительная масса зоны преобладания базофилов (мг/кг), C— процентное содержание базофильных клеток в соответствующей зоне.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием стандартных методов вариационного анализа. Расчёты проводились с применением программного пакета «Стattех» (Россия), обеспечивающего точную обработку биомедицинских данных. Уровень статистической значимости принимался при $p < 0{,}05$, что соответствует критериям значимой достоверности полученных результатов.

Результат и обсуждение.

Особое внимание в ходе анализа было уделено совокупному морфофункциональному показателю базофильных клеток аденогипофиза (СМП базофилов), отражающему интегральную оценку функционального состояния данной популяции клеток. В группе животных, получавших ладыгинозид (Лд7), медианное значение СМП составило Me = 1,50 балла [1,37; 2,20], тогда как в группе, получавшей хедерагенин (Хд7), данный показатель достоверно увеличился до Me = 2,83 балла [2,71; 3,21] при уровне значимости $p < 0{,}05$ (см. Таблицу 1).

Таблица 1.

Анализ СМП в зависимости от групп животных

Показатель	Категории	СМП			U	df	p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n			
Группы животных	Ладыгинозид 7	1,50	1,37 – 2,20	10	8	–	0,001*
	Хедерагенин 7	2,83	2,71 – 3,21	10			

* – различия показателей статистически значимы (p <0,05)

Согласно представленной таблице при анализе СМП в зависимости от групп животных, нами были выявлены статистически значимые различия (p = 0,001) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

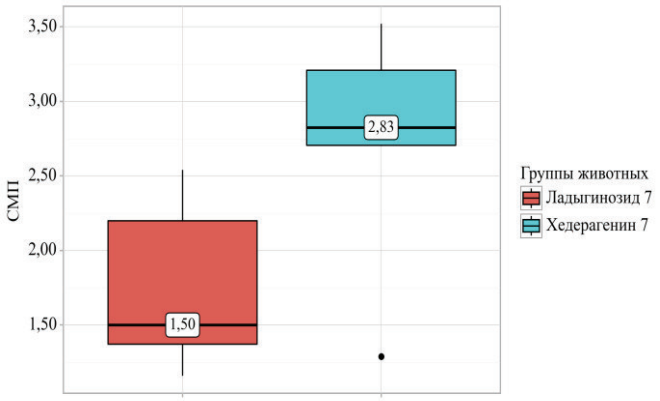


Рис. 1. **Анализ значений СМП в зависимости от групп животных**

Представилось интересным для статистической обработки полученных данных применить ROC (Receiver Operating Characteristic)-анализ, который считается мощным методом оценки качества бинарной классификационной модели. Через анализ чувствительности и специфичности данный метод помогает понять, насколько хорошо модель отличает положительные случаи от отрицательных.

При оценке дискриминационной способности влияния хедерагенина 7 на СМП с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая. Дискриминация – это способность модели отличать положительные случаи от отрицательных. Хорошо дискриминирующая модель даёт высокие оценки вероятности для положительных и низкие — для отрицательных.

Статистический признак чувствительности – это доля правильно предсказанных положительных случаев среди всех реальных положительных. Специфичность – указывает на долю правильно предсказанных отрицательных случаев среди всех реальных отрицательных.

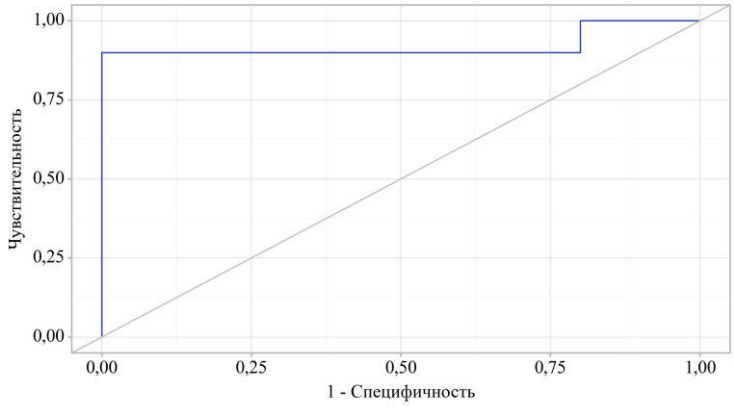


Рис. 2. **ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность СМП при прогнозировании групп животных**

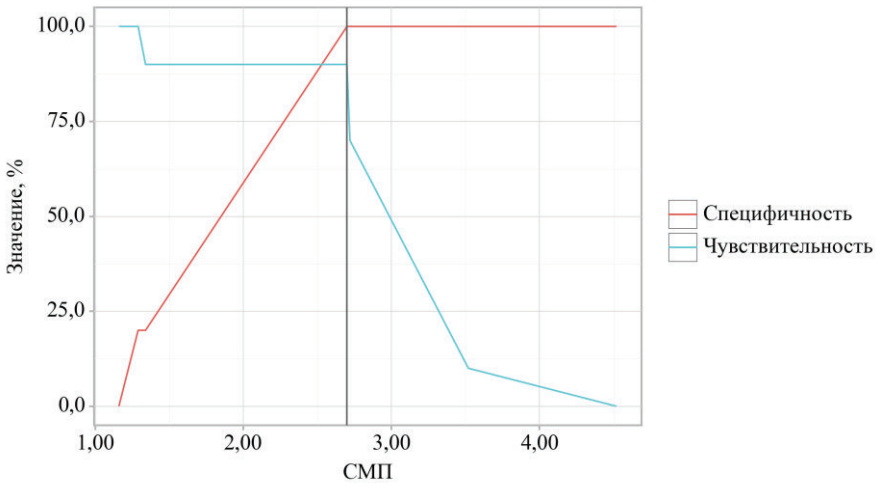


Рис. 3. **Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности групп животных**

Таблица 2.

Анализ дискриминационной способности СМП

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
2,72	70,0	100,0	100,0	76,9
2,70	90,0	100,0	100,0	90,9

СМП является статистически значимым предиктором групп животных по данным AUC (Area Under the Curve) = 0,920; 95% ДИ: 0,790 – 1,000, p = 0,001. Пороговое значение СМП в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 2,700. Хедерагенин 7 прогнозировалось при значении СМП выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 90,0% и 100,0%, соответственно. Интерпретация результатов проводится по значениям: чем выше AUC, тем лучше модель классифицирует данные. Полученные результаты позволяют квалифицировать данную модель опыта как отличную.

Сравнительный анализ показал, что оба исследуемых препарата — ладыгинозид и хедерагенин — оказывают влияние на морфофункциональные характеристики аденогипофиза, однако хедерагенин демонстрирует более выраженную активность. Это подтверждается как количественными морфометрическими показателями, так и качественными гистологическими признаками активации базофильных и эозинофильных клеток.

Более высокая морфофункциональная активность базофильных аденоцитов в ответ на введение хедерагенина позволяет предположить, что агликон ладыгинозида оказывает выраженное стимулирующее действие на тиреотропные клетки гипофиза, способствуя усиленной продукции тиреотропного гормона (ТТГ). В свою очередь, повышение уровня ТТГ может опосредованно активировать щитовидную железу, усиливая её гормональную функцию (см. Рисунок 1).

Полученные результаты открывают перспективы для дальнейшего изучения механизмов действия тритерпеновых гликозидов и их агликонов в контексте эндокринной регуляции. Кроме того, они подчёркивают значимость морфофункционального метрического анализа как надёжного инструмента для оценки функционального состояния гипофизарной ткани и понимания биологических эффектов фармакологических агентов растительного происхождения.

Выводы.

1. Проведённое исследование показало, что как ладыгинозид, так и его агликон — хедерагенин — оказывают влияние на морфофункциональные характеристики аденогипофиза у экспериментальных животных, проявляющееся уже на ранних сроках фармакологического воздействия.

2. Морфометрический анализ выявил достоверное повышение совокупного морфофункционального показателя (СМП) базофильных клеток в обеих группах, при этом хедерагенин демонстрировал более выраженную активность по сравнению с ладыгинозидом (Me = 2,83 против 1,50 балла, p = 0,001), что свидетельствует о его усиленном стимулирующем действии.

3. Полученные данные позволяют предположить, что хедерагенин активирует тиреотропные клетки гипофиза, способствуя усилен-

ной продукции ТТГ и, как следствие, функциональной активации щитовидной железы.

4. Результаты подтверждают значимость морфофункционального метрического анализа как надёжного инструмента для оценки биологической активности фармакологических агентов и понимания механизмов их действия в системе нейроэндокринной регуляции.

5. Выявленные различия в активности исследуемых соединений открывают перспективы для дальнейших исследований по уточнению их терапевтического потенциала и механизмов взаимодействия с эндокринными структурами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство. – Москва: Медицина, 1990. – 384 с.

2. Ахундедаев Б.С., Мухаматханова Р.Ф., Шамьянов И.Д. и др. Терпеноиды и флавоноиды Artemisia juncea – потенциальная основа для создания лекарственных средств // Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы. Международная научно-практическая конференция. Томск, 13–16 сентября 2021 г. – С. 145.

3. Демографическая ситуация Республики Узбекистан: январь–декабрь 2022 года. Государственный статистический комитет Республики Узбекистан. Пресс-релиз от 28.01.2023.

4. Дон А.Н., Азизов Ю. Особенности морфологии гипофиза при экспериментальном введении хедерагенина // in Library. – 2020. – №1. – С. 175–182.

5. Дон А.Н., Шарипова П.А., Миртурсунов О.Р. Regional Morphometric Standards of the Rabbit Pituitary Gland – Implications for Endocrine Function // Экономика и социум. – 2025. – №10 (137). https://www.iupr.ru/_files/ugd/b06fdc_33bae1267afe444898fe36473665a237.pdf?index=true

6. Дон А.Н., Шағулямова К.Л., Рахмонова Ш.Э. Farg‘ona vodiyisi quyonlarida adenogipofiz morfologiyasining normal ko‘rsatkichlari // Yangi O'zbekiston taraqqiyotida tadqiqotlarni o'rni va rivojlanish omillari. – 2025. – Vol. 23. – No. 2. – С. 18–29. https://scientific-jl.com/yan/article/view/26968/26240

7. Дон А.Н. и др. Применение некоторых морфометрических методов при изучении функциональной морфологии гипофиза // in Library. – 2022. – Т. 22. – №1. – С. 106–109.

8. Gipofiz bezini o‘rganish uchun algoritmik morfometrik dasturlardan patologik morfologiyada foydalanish. Uslubiy tavsiyanomalar. – Toshkent Tibbiyot Akademiyasi Bosmaxonasi. – 2025. – 24 b.

9. Global health estimates. WHO Information Bulletin 09.12.2020. (Russ.) Глобальные оценки состояния здоровья. Информационный бюллетень ВОЗ от 09.12.2020.

10. Mateu Anguera-Tejedor et al. Exploring the Therapeutic Potential of Bioactive Compounds from Selected Plant Extracts of Mediterranean Diet Constituents for Cardiovascular Diseases // Food Bioscience. – November 2024. – 62(5):105487. DOI: 10.1016/j.fbio.2024.105487.

11. Матчанов А.Д. и др. Супрамолекулярные комплексы лагохирзина с глицирризиновой кислотой и их физико-химические характеристики // Universum: химия и биология. – 2024. – №8 (122).

12. Струков А.И., Кактурский В. Использование морфометрии в патологической анатомии // Арх. патологии. – 1979. – Т.41, №6. – С. 3–9.

13. Сыров В.Н., Турсунова Н.В., Исламова Ж.И., Шамьянов И.Д., Хушбактова З.А. Гиполипидемическая и антиатеросклеротическая активность сесквитерпеновых лактонов леукомизина, аустрицина и бадхизина // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2018. – №2. – С. 57–60.

14. Чумаченко П.А. О совокупном морфофункциональном показателе активности щитовидной железы // Арх. патологии. – 1980. – №4. – С. 84–85.

15. Zhang J., Zou J., Ren J. Recent advances in glycopeptide hydrogels: design, biological functions, and biomedical applications // Front Bioeng Biotechnol. – 2025 Jun 23; 13:1577192. DOI: 10.3389/fbioe.2025.1577192. PMID: 40625852; PMCID: PMC12230054.