

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ АДЕНГИПОФИЗА ПРИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Волков Владимир Петрович

канд. мед. наук, РФ, г. Тверь

Email: patowolf@yandex.ru

THE FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF ADENOHYPHYSIS AT THE ANTIPSYCHOTIC THERAPY

Volkov Vladimir

candidate of medical sciences, Russia, Tver

АННОТАЦИЯ

Ассоциированная с приёмом антипсихотических средств динамика морфофункциональных изменений различных клеточных популяций аденогипофиза, изученная морфометрическим методом, заметно различается по своей выраженности и направленности. При этом хромофобы, кортико- и гонадотропоциты демонстрируют известную устойчивость к антипсихотикам, тиреотропоциты подвергаются глубокому морфофункциональному угнетению, а ацидофилы существенно повышают уровень функционирования вследствие выраженных гиперпластических изменений.

ABSTRACT

The associated with the reception of antipsychotic remedies dynamics of the morphofunctional changes of the various cellular populations of the adenohiphysis studied by a morphometric method considerably differs on expressiveness and orientation. Thus chromophobes, cortico- and gonadotropocytes show the certain resistance to antipsychotics, thyrotropocytes are exposed to deep morphofunctional oppression, and acidophiles significantly raise the level of a functioning owing to the expressed hyperplastic changes.

Ключевые слова: антипсихотики; побочное действие; аденогипофиз; морфологические изменения.

Keywords: antipsychotics; said effects; adenohiphysis; morphological changes.

Гипофиз (точнее, его передняя доля — аденогипофиз) является центральным органом эндокринной системы, регулирующим не только деятельность ряда периферических желёз внутренней секреции [10], но и практически все биохимические и физиологические процессы в организме [12]. В свою очередь, функции аденогипофиза находятся под контролем гипоталамуса, нейроны которого выделяют соответствующие рилизинг-гормоны (либерины и статины) [18].

Исходя из этих положений, различные эндо- и экзогенные повреждающие факторы, действующие как на гипоталамус, так и непосредственно на ткань аденогипофиза, могут привести к дисфункции последнего и связанным с этим нарушениям работы других эндокринных желёз, а также отклонениям в обмене веществ в организме.

Одним из таких повреждающих факторов, негативно влияющих на гипоталамические структуры, являются антипсихотические (нейролептические) препараты. Известно, что нейролептики обладают способностью вызывать характерные побочные эффекты, обусловленные их специфической дофаминблокирующей активностью, точкой приложения которой служит, главным образом, тубулоинфундибулярная область головного мозга [11]. Компенсаторное усиление синтеза и метаболизма дофамина обуславливает дизрегуляцию диэнцефального отдела и нарушения секреции ряда тропных гормонов аденогипофиза, следствием чего становится развитие различных нейроэндокринных дисфункций [11], которые могут привести к тяжелым соматическим осложнениям и последствиям для здоровья [19].

Вместе с тем, в основе нарушения функции любого органа лежат те или иные его морфологические изменения [14, 15]. Не является исключением и эндокринная система, в частности, аденогипофиз. Однако сведений о развивающихся в процессе антипсихотической терапии структурных изменениях различных клеточных популяций аденогипофиза, ответственных за синтез тех или иных гормонов, в доступной литературе найти не удалось.

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение морфофункциональных изменений указанных клеточных групп передней доли гипофиза, ассоциированных с побочным действием нейролептических средств.

Материал и методы

Исследованы надпочечники 64 психически больных (мужчин — 34, женщин — 30), умерших в возрасте от 22 до 65 лет, получавших при жизни на протяжении разного времени различные антипсихотические препараты в обычных дозах, соответствующих терапевтическому стандарту, часто в комбинации друг с другом.

В зависимости от длительности нейролептической терапии материал разделён на 5 групп (II—VI): II гр. — продолжительность лечения до 1 года (12 человек); III гр. — приём препаратов от 1 года до 5 лет (13); IV гр. — срок терапии в течение 6—10 лет (12); V гр. — лечение антипсихотиками от 11 до 15 лет (15); VI гр. — приём нейролептических препаратов свыше 15 лет (12 пациентов).

Группу сравнения (I гр.) составили 76 умерших больных общесоматического стационара (мужчин — 35, женщин — 41) в возрасте от 18 до 78 лет, послужившие предметом одного из предыдущих исследований [6], обобщённые данные которого, стандартизованные по возрасту, приняты за условную норму (УН).

Пациенты всех групп умерли от различных остро развившихся заболеваний и при жизни не страдали нарушениями обмена и эндокринной патологией, что верифицировано на аутопсии.

Парафиновые срезы ткани гипофиза окрашивались гематоксилином и эозином. Для оценки морфофункционального состояния различных популяций трофоцитов использованы морфометрические методы исследования. Соответствующие клеточные элементы аденогипофиза изучались в 10 разных полях зрения микроскопа при необходимых увеличениях. Путём простого подсчёта вычислялся средний объём клеточной популяции (V),

представляющий собой среднее процентное содержание ацидофилов, тирео-, кортико- и гонадотропоцитов, а также хромофобных клеток в поле зрения.

Определялся средний диаметр ядер клеток — кариона (СДК) каждой клеточной группы путём измерения окуляр-микроскопом наибольшего (а) и наименьшего (b) размера ядра и последующего расчёта по формуле: $СДК = \sqrt{ab}$ [20].

Выбор изучения именно размеров кариона определяется тем, что этот параметр не только достаточно демонстративно отражает уровень функционирования клеток [1, 17], но и является наиболее устойчивым к различным негативным воздействиям на ткань аденогипофиза, в частности, связанными с процессом танатогенеза и посмертными изменениями [1].

Известно, что увеличение размеров ядер в гормонпродуцирующих клетках свидетельствует об их повышенной секреторной активности [1, 17]. Поэтому определение СДК, который прямо коррелирует с описанными в литературе величинами объёма кариона [1, 13, 16], полностью отвечает потребностям исследования функционального состояния клеток аденогипофиза. При этом значительно упрощается процедура исследовательского процесса, касающаяся не столько самих измерений, сколько проведения последующих расчётов, которые оказываются нецелесообразными и излишними. По результатам морфометрических измерений вычислялся интегральный показатель — индекс функциональной активности (ИФА) каждой клеточной популяции аденоцитов по формуле:

$$ИФА = \frac{V \cdot СДК}{20} .$$

Следует заметить, что в связи с использованием в качестве критерия размера клеточных ядер их среднего диаметра, а не объёма, абсолютные количественные величины ИФА отличаются от данных литературы, где фигурирует указанный показатель при характеристике функционального

состояния аденогипофиза в различных патологических условиях [1, 13]. Однако это не сказывается на соотношениях величин ИФА в изученных группах. Поэтому предложенный и использованный вариант расчёта ИФА объективно отражает уровень функционирования той или иной популяции аденоцитов и его динамику, ассоциированную с возрастом.

Полученные количественные результаты обработаны статистически (компьютерная программа «Statistica 6.0») с уровнем значимости различий 95% и более ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

Полученные в ходе исследования результаты, сгруппированные в таблице, показывают наличие определённых закономерностей в реакции различных клеточных популяций аденогипофиза на побочное действие антипсихотиков. Рассмотрим последовательно изменения каждой из групп аденоцитов, развивающиеся в процессе нейролептической терапии.

Ацидофилы. Эта клеточная популяция, включающая в себя два вида эндокриноцитов — соматотропные и маммотропные, представлена суммарно, так как обычные гистологические методы, использованные в данном исследовании, не позволяют надёжно дифференцировать эти разновидности клеток [18].

Полученные результаты показывают, что нейролептическая терапия сопровождается прогрессирующей гиперплазией ацидофилов. Их V неуклонно нарастает уже с ранних сроков приёма антипсихотиков, достигая максимума после 10 лет лечения, а затем стабилизируясь. Параллельно этому наблюдается отчётливая и с аналогичной динамикой, хотя статистически неподтверждённая, тенденция к увеличению размера ядер, то есть клеточной гипертрофии. Суммарный эффект обоих процессов отражает показатель ИФА этой клеточной популяции, который после 1 года приёма нейролептиков статистически значимо превышает УН, продолжая нарастать и в дальнейшем, относительно стабилизируясь лишь после 10-летнего срока антипсихотической терапии.

Таблица 1.

Характеристика клеточных элементов аденогипофиза при антипсихотической терапии

Гр.	Ацидофилы			Тиреотропоциты			Кортикотропоциты			Гонадотропоциты			Хромофобы		
	V [%]	СДК [МКМ]	ИФА [y. e.]	V [%]	СДК [МКМ]	ИФА [y. e.]	V [%]	СДК [МКМ]	ИФА [y. e.]	V [%]	СДК [МКМ]	ИФА [y. e.]	V [%]	СДК [МКМ]	ИФА [y. e.]
I	25,04 ±1,92	5,59 ±0,39	7,0 ±0,77	3,65 ±0,67	5,70 ±0,38	1,04 ±0,27	18,51 ±1,04	5,76 ±0,41	5,33 ±1,20	18,15 ±0,71	5,93 ±0,37	5,38 ±0,62	34,65 ±1,92	4,57 ±0,38	7,92 ±0,93
II	27,94 ±2,11 *	5,66 ±0,44	7,91 ±0,69	3,90 ±0,63	5,58 ±0,39	1,09 ±0,30	18,06 ±1,16	5,57 ±0,39	5,03 ±1,21	15,96 ±1,01 *	5,78 ±0,32	4,61 ±0,86	34,14 ±1,77	4,57 ±0,31	7,80 ±0,96
III	29,74 ±1,98 *	5,68 ±0,35	8,45 ±0,55 *	1,94 ±0,78 ***	5,30 ±0,39	0,51 ±0,21 ***	18,58 ±1,13	5,54 ±0,42	5,15 ±1,17	15,67 ±0,88 *	5,81 ±0,32	5,55 ±0,62	34,07 ±1,63	4,54 ±0,42	7,73 ±0,81
IV	31,18 ±1,18 ***	5,71 ±0,37	8,90 ±0,53 ***	1,70 ±0,64 ***	5,10 ±0,22 ***	0,43 ±0,34 ***	16,64 ±1,18 ***	5,67 ±0,31	4,72 ±1,07	16,48 ±0,81 *	5,87 ±0,35	4,84 ±1,01	34,0 ±1,71	4,59 ±0,41	7,80 ±0,84
V	33,02 ±0,98 *** *** #	5,81 ±0,41	9,59 ±0,81 ***	1,60 ±0,64 ***	4,95 ±0,27 ***	0,40 ±0,22 ***	12,92 ±1,13 *** *** #	5,46 ±0,27	3,80 ±1,02	18,64 ±0,78 ** *** #	5,75 ±0,30	5,36 ±0,69	33,82 ±1,58	4,51 ±0,35	7,63 ±0,91
VI	33,28 ±1,19 *** *** #	5,81 ±0,42	9,67 ±0,95 ***	1,42 ±0,62 ***	4,79 ±0,30 ***	0,34 ±0,27 ***	12,05 ±1,15 *** *** # ##	5,27 ±0,31	3,17 ±0,99 *** *** #	20,11 ±0,81 *** *** # ##	5,52 ±0,29	5,55 ±0,76 ***	33,14 ±1,66	4,54 ±0,42	7,52 ±0,73

Примечание: * — статистически значимые различия с гр. I.

** — статистически значимые различия с гр. II.

*** — статистически значимые различия с гр. III.

— статистически значимые различия с гр. IV.

— статистически значимые различия с гр. V.

Эти данные отражают усиление активности ацидофилов, нужно полагать, главным образом, за счёт пролиферации и тенденции к гипертрофии маммотропоцитов, что является материальной основой гиперпродукции пролактина. Клинические проявления гиперпролактинемии, развивающейся вследствие побочного действия антипсихотиков, хорошо известны [11].

Тиреотропоциты. Уже после 1 года приёма нейролептиков функция этой клеточной популяции резко снижается, оставаясь в последующем на низком, но относительно стабильном уровне. Указанную динамику отражают показатели ИФА в группах наблюдений. Гипофункция тиреотропоцитов обусловлена как уменьшением V этой группы клеток, так и снижением СДК. Последний феномен отражает угнетение индивидуального функционирования каждого тиреотропного аденоцита. Эти наблюдения коррелируют с тканевыми морфофункциональными изменениями щитовидной железы, наблюдающимися в ходе антипсихотического лечения [8].

Кортикотропоциты. Эта клеточная группа в силу своей биологической детерминированности отличается наибольшей устойчивостью к действию повреждающих факторов, в том числе таких, как нейролептические препараты. Уровень её функциональной активности статистически значимо снижается по сравнению с УН лишь после 15 лет приёма антипсихотических средств. При этом сокращение V данных тропоцитов происходит значительно раньше (группа IV). Но относительно стабильный индивидуальный уровень функционирования этих клеточных элементов, отражающийся в статистически константном их СДК в группах наблюдений, обеспечивает на протяжении длительного времени должную функциональную активность популяции в целом.

Соответственно этому находится и состояние коры надпочечников, главным образом, её пучковой зоны, наблюдаемое в процессе психотропной терапии [7]. Описанный феномен отражает колебания уровня адаптационного потенциала организма в ходе антипсихотической терапии и согласуется с полученными ранее результатами изучения неспецифической резистентности

при приёме нейролептических средств с помощью анализа интегральных лейкоцитарных индексов и методом кардиоинтервалографии [9].

Гонадотропоциты. Уже в течение 1 года приёма нейролептиков V этой популяции тропоцитов достоверно снижается по сравнению с УН. В период от 1 года до 10 лет лечения показатели V остаются примерно на одном достаточно низком уровне, а затем существенно повышаются, превосходя даже величину УН. При этом СДК практически не меняется. В целом, функциональная активность гонадотропоцитов лишь при длительном лечении антипсихотиками (группа VI) существенно выше, чем в группе III, но во всех группах наблюдений не отличается от УН.

Этот факт, по-видимому, можно объяснить параллельно идущими процессами, вызываемыми воздействием как нейролептических препаратов, так и возрастного фактора. Известно, что гипофункция гонад у лиц обоего пола, ассоциированная с возрастом, влечёт за собой компенсаторную активацию функционирования гонадотропоцитов аденогипофиза [3—5, 12], в основе которой лежат соответствующие изменения морфологического состояния данной клеточной популяции [6].

Хромофобы. Морфофункциональная характеристика группы хромофобных аденоцитов при приёме нейролептиков сводится к следующему. Все изученные показатели данной популяции клеток неизменны на протяжении всего срока антипсихотической терапии. Это отражает, скорее всего, биологическую сущность указанных клеточных элементов, являющихся функционально неактивной резервной группой аденоцитов [2, 10, 13, 18].

Заключение

Проведённое исследование показывает, что антипсихотическая терапия существенным образом влияет на морфофункциональное состояние аденогипофиза. Отмеченные патологические сдвиги его различных клеточных популяций имеют разную направленность и выраженность. Хромофобы практически не реагируют на действие антипсихотиков. Кортикотропоциты тоже демонстрируют известную устойчивость к психотропным препаратам.

Гонадотропоциты, подвергаясь процессу гиперплазии, в целом, также сохраняют свою функцию почти неизменной и даже увеличивают её при длительных сроках лечения, возможно, за счёт опережающего и более весомого влияния возрастного фактора.

Наиболее лабильными оказываются тиреотропоциты и ацидофилы. Первые под воздействием нейролептиков подвергаются значительно выраженному морфофункциональному угнетению. Вторые, напротив, существенно повышают уровень функционирования вследствие глубоких гиперпластических изменений этой клеточной популяции.

Выявленные морфофункциональные сдвиги в паренхиме аденогипофиза, ассоциированные с антипсихотической терапией различной длительности, находят своё отражение в изменениях структуры и функции ряда периферических желёз внутренней секреции, а также в клинических проявлениях некоторых расстройств обмена веществ в организме.

Список литературы:

1. Баранова Т.Ю. Функциональная морфология гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при остром инфаркте миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2008. — 22 с.
2. Бобрышева И.В. Морфологические особенности кортикотропных эндокриноцитов аденогипофиза белых крыс после применения имунофана // Таврический мед.-биол. вестн. — 2013. — Т. 16, — № 1, — ч. 1 (61). — С. 33—36.
3. Возрастные особенности гипофиза [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://www.psyworld.ru/for-students/lectures/anatomy-and-physiology-of-a-childrens-organism/707-2009-07-17-16-55-01.html> (дата обращения: 08.04.2014).
4. Волков В.П. Возрастная динамика количественных морфометрических параметров ткани яичников // Инновации в науке: сб. ст. по материалам

- XXXI междунар. науч.-практ. конф. № 3 (28). Часть II. Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 98—105.
5. Волков В.П. К вопросу о возрастной функциональной морфологии клеток Лейдига: морфометрическое исследование // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXIX междунар. науч.-практ. конф. № 3 (29). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 27—36.
 6. Волков В.П. К функциональной морфологии аденогипофиза человека в возрастном аспекте // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXXII междунар. науч.-практ. конф. № 4 (29). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 86—96.
 7. Волков В.П. Функциональная морфология коры надпочечников при антипсихотической терапии // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXXIII междунар. науч.-практ. конф. № 5 (30). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 97—107.
 8. Волков В.П. Функциональная морфология щитовидной железы при нейролептической терапии // Современная медицина: актуальные вопросы / Сб. ст. по материалам XXVIII междунар. науч.-практ. конф. № 2 (28). Новосибирск: Изд. «СибАК», 2014. — С. 7—14.
 9. Волков В.П., Росман С.В. К оценке адаптационных возможностей организма при шизофрении // Псих. здоровье. — 2013. — № 7 (86). — С. 50—54.
 10. Гистология. mp3 — Эндокринная система (часть 2). Центральные эндокринные железы: гипоталамус, гипофиз и эпифиз [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: http://www.morphology.dp.ua/_mp3/endocrin2.php (дата обращения: 08.04.2014).
 11. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия / М.: Медпрактика М, 2007; — 312 с.
 12. Нарушения жирового обмена [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL:

<http://www.novavitae.org/autohtml12af.html?filename=02+folder+example/ZIROVOIOBVMEN4.html> (дата обращения: 08.04.2014).

13. Прошина Ю.В. Функциональная морфология гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при тяжёлой черепно-мозговой травме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. — 24 с.
14. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. М.: Медицина, 1988. — 336 с.
15. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. М.: Медицина, 1995. — 272 с.
16. Ушакова Н.Л. Морфологические изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 1999. — 22 с.
17. Хесин Я.Е. Размеры ядер и функциональное состояние клеток. М.: Медицина, 1967. — 424 с.
18. Хэм А., Кормак Д. Гистология: пер. с англ. М.: Мир, — 1983. — Т. 5, — Гл. 25. — С. 53—68.
19. Blackburn G. Weight gain and antipsychotic medication // J. Clin. Psychiat. — 2000. — V. 61. — P. 36—42.
20. Williams M.A. Quantitative methods in biology // Practical methods in electron microscopy / A.M. Glauert (ed.). Amsterdam: North-Holland, — 1977. — V. 6. — P. 48—62.