



7universum.com
UNIVERSUM:

МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ
АДЕНОГИПОФИЗА И КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ
ПРИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Волков Владимир Петрович
*канд. мед. наук, рецензент НП СибАК,
РФ, г. Тверь*
E-mail: patowolf@yandex.ru

**THE FUNCTIONAL MORPHOLOGY
OF AN ADENOHYPHYSIS AND ADRENAL CORTEX
AT THE ANTIPSYCHOTIC THERAPY**

Volkov Vladimir
*candidate of medical sciences,
Reviewer of Non-Commercial Partnership "Siberian Association of Advisers"
Russia, Tver*

АННОТАЦИЯ

Изучение функциональной морфологии аденогипофиза и коры надпочечников в ходе нейролептической терапии показывает, что развивающаяся при этом дисфункция различных клеточных популяций этих органов имеет как характер патологических сдвигов, так и черты компенсаторных реакций целостного организма в ответ на широкий спектр повреждающего побочного действия антипсихотиков на многие органы и системы.

ABSTRACT

Studying of functional morphology of an adenohypophysis and adrenal cortex during antipsychotic therapy shows that the dysfunction of various cellular

populations of these organs developing thus has both nature of pathological shifts, and lines of compensatory reactions of a complete organism in response to a wide range of the damaging side effect of antipsychotics on many organs and systems.

Ключевые слова: антипсихотики, побочное действие, аденогипофиз, кора надпочечников, морфологические изменения.

Keywords: antipsychotics, said effect, adenohipophysis, adrenal cortex, morphological changes.

Аденогипофиз (АГ) является центральным органом эндокринной системы, регулирующим не только деятельность ряда периферических желёз внутренней секреции [7], но и практически все биохимические и физиологические процессы в организме [12]. В свою очередь, функции АГ находятся под контролем гипоталамуса, нейроны которого выделяют соответствующие рилизинг-гормоны (либерины и статины) [18].

Кора надпочечников (КН) — это также важнейшая жизненно необходимая часть эндокринной системы [13; 18], чьи гормоны оказывают влияние на все основные физиологические процессы [16].

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось играет ключевую роль в адаптации организма к действию различных повреждающих агентов и стрессорных влияний [6; 16; 18].

Исходя из сказанного, экзогенные патогенные факторы, действующие на любое из звеньев указанной оси, могут привести к дисфункции как АГ, так и КН, а также к серьёзным отклонениям в обмене веществ. Одними из таких факторов упоминаются лекарственные средства [9], в том числе антипсихотические (нейролептические) препараты АПП [11; 19], обладающие целым рядом побочных эффектов, часто реализующихся через влияние этих медикаментов на гипоталамус [8].

Вместе с тем не вызывает сомнений, что в основе нарушения функции любого органа, в том числе желёз внутренней секреции, лежат те или иные его

морфологические изменения [15]. Однако сведений о структурных повреждениях АГ и КН, ассоциированных с приёмом АПП, в литературе найти не удалось.

Цель исследования. Проследить морфофункциональные изменения АГ и КН при различных сроках нейролептической терапии.

Материал и методы

Исследованы АГ 64 психически больных (мужчин — 34, женщин — 30, возраст 22—65 лет) и надпочечники 59 пациентов (мужчин — 32, женщин — 27, возраст 25—62 лет), получавших 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 АГ / 12 КН); III гр. — приём препаратов от 1 года до 5 лет (13 / 12); IV гр. — срок терапии в течение 6—10 лет (12 / 10); V гр. — лечение антипсихотиками от 11 до 15 лет (15 / 13); VI гр. — приём нейролептических препаратов свыше 15 лет (12 / 12).

Группу сравнения (I гр.) составили АГ 76 и КН 56 больных, сопоставимых по возрасту и полу с контингентом в группах исследования, умерших в общесоматическом стационаре и при жизни не получавших АПП. Обобщённые данные, полученные в данной группе и стандартизованные по возрасту, приняты за условную норму (УН).

Пациенты всех групп при жизни не страдали нарушениями обмена и эндокринной патологией, а причиной их смерти явились различные остро развившиеся заболевания, что верифицировано на аутопсии.

Гистопрепараты окрашивались гематоксилином и эозином. Для оценки состояния различных структур и клеточных популяций АГ и КН использованы морфометрические методы исследования, отвечающие современным требованиям доказательной медицины [10] и позволяющие объективизировать полученные результаты [1].

Тропоциты АГ изучались в 10 разных полях зрения микроскопа при необходимых увеличениях. Вычислялся относительный объём каждой популяции тропоцитов (V), представляющий собой среднее процентное содержание соответствующих клеточных элементов в поле зрения.

В соответствии с представлениями, что уровень секреторной активности гормонпродуцирующих клеток прямо ассоциируется с размером их ядер [17], определялся средний диаметр ядер (кариона) тропоцитов (СДК) путём измерения окуляр-микрометром наибольшего (a) и наименьшего (b) размера ядра и последующего расчёта по формуле [20]:

$$\text{СДК} = \sqrt{ab} \quad (1).$$

По результатам морфометрических измерений вычислялся интегральный показатель — индекс функциональной активности (ИФА) каждой клеточной популяции аденоцитов по формуле [2, 14]:

$$\text{ИФА} = \frac{V \cdot \text{СДК}}{20} \quad (2).$$

Морфометрическое следование надпочечников включало в себя:

1. измерение окуляр-микрометром толщины КН (ТК) и каждой из её зон — клубочковой (ТКЗ), пучковой (ТПЗ) и сетчатой (ТСЗ);

2. определение СДК кортикоцитов каждой зоны по приведённой выше формуле (1);

3. вычисление ИФА каждой из зон КН по формуле [2]:

$$\text{ИФА} = \frac{\text{ТЗ} \times \text{СДК}}{100} \quad (3).$$

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

Результаты и обсуждение

Итоговые данные исследования показывают наличие определённых закономерностей в реакции различных клеточных пулов АГ на побочное действие АПП (табл. 1).

Таблица 1.

Характеристика клеточных элементов аденогипофиза при антипсихотической терапии

| Гр. | Ацидофилы | | | Тиреотропоциты | | | Кортикотропоциты | | | Гонадотропоциты | | | Хромофобы | | |
|-----|---------------------|---------------|--------------------|----------------------|---------------|----------------------|------------------|---------------|---------------|---------------------|---------------|---------------|----------------|---------------|---------------|
| | V [%] | СДК [мкм] | ИФА [у. е.] | V [%] | СДК [мкм] | ИФА [у. е.] | V [%] | СДК [мкм] | ИФА [у. е.] | V [%] | СДК [мкм] | ИФА [у. е.] | V [%] | СДК [мкм] | ИФА [у. е.] |
| 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.

Хромофобы. 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 [7; 14; 18].

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 указанные клеточные разновидности [18].

Приём АПП сопровождается прогрессирующей гиперплазией ацидофилов. Их V неуклонно увеличивается уже с ранних сроков нейролептической терапии, достигая максимума после 10 лет лечения, а затем стабилизируясь. Параллельно этому наблюдается отчётливая тенденция к нарастанию с аналогичной динамикой величин СДК, то есть к клеточной гипертрофии. Суммарный эффект обоих процессов отражает показатель ИФА, который после 1 года приёма АПП статистически значимо превышает УН, продолжая возрастать и в дальнейшем, относительно стабилизируясь лишь после 10-летнего срока антипсихотической терапии.

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 нейролептической гиперпролактинемии, развивающейся вследствие побочного действия АПП, хорошо известны [8].

Тиреотропоциты. ИФА этого пула клеток уже после 1 года применения АПП резко снижается, оставаясь в последующем на стабильно низком уровне. Гипофункция тиреотропоцитов обусловлена как уменьшением их V , так и снижением СДК. Эти данные коррелируют с изменениями щитовидной железы в ходе антипсихотического лечения [5].

Гонадотропоциты. Уже в течение 1 года приёма АПП 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. Этот факт, по-видимому, можно объяснить параллельно идущими процессами альтерации и адаптации, вызываемыми воздействием как АПП, так и возрастного фактора.

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

Соответственно описанным изменениям функциональной морфологии АГ, развивающимся в процессе нейрорепаративной терапии, находится и морфофункциональное состояние КН (табл. 2).

Таблица 2.

**Параметры микроструктуры коры надпочечников
при антипсихотической терапии**

| Группа | ТК [мкм] | Клубочковая зона | | | Пучковая зона | | | Сетчатая зона | | |
|--------|---|---|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---|-----------------------------|------------------------------|
| | | ТКЗ [мкм] | СДК [%] | ИФА | ТПЗ [мкм] | СДК [%] | ИФА | ТСЗ [мкм] | СДК [мкм] | ИФА |
| I | 901,86 ±7,06 | 176,09 ±5,32 | 5,35 ±0,16 | 9,42 ±0,58 | 485,59 ±6,18 | 6,38 ±0,18 | 30,98 ±1,28 | 240,18 ±5,24 | 6,33 ±0,12 | 15,20 ±0,63 |
| II | 892,85 ±7,81 | 231,11 ±4,63 * | 7,0 ±0,18 * | 16,18 ±0,75 * | 433,13 ±5,06 * | 5,68 ±0,08 * | 24,60 ±0,71 * | 228,61 ±4,11 * | 6,01 ±0,14 * | 13,71 ±0,60 * |
| III | 847,58 ±7,18 *** | 258,33 ±6,75 *** | 7,81 ±0,09 *** | 20,18 ±0,76 *** | 477,80 ±5,91 ** | 6,25 ±0,11 ** | 29,86 ±0,9 ** | 111,45 ±5,51 *** | 5,84 ±0,17 * | 6,51 ±0,52 *** |
| IV | 813,51 ±6,98 *** *** | 261,19 ±7,13 *** *** | 7,92 ±0,10 *** | 20,69 ±0,83 *** | 454,95 ±7,24 *** *** | 5,97 ±0,11 *** *** | 27,16 ±0,94 *** *** | 97,37 ±6,12 *** *** | 5,46 ±0,12 *** *** | 5,32 ±0,45 *** *** |
| V | 751,24 ±7,0 *** *** # | 183,28 ±6,22 ** *** # | 5,56 ±0,14 ** *** # | 10,19± 0,61 ** *** # | 419,12 ±6,85 *** # | 5,51 ±0,14 *** # | 23,09 ±0,51 *** # | 148,84 ±4,18 *** # | 5,42 ±0,09 *** | 8,07 ±0,36 *** # |
| VI | 725,88 ±6,89 *** # *** # ## | 128,91 ±8,17 *** # *** # ## | 5,11 ±0,18 ** *** # ## | 5,59 ±1,66 *** # ## | 423,64 ±5,24 *** # | 5,57 ±0,12 # | 23,60 ±0,8 # | 173,33 ±6,06 *** # *** # ## | 5,57 ±0,11 *** ## | 9,65 ±0,54 *** # ## |

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.

По мере увеличения сроков антипсихотического лечения отмечается неуклонное и статистически значимое уменьшение ТК.

При этом показатели ТКЗ демонстрируют нарастание вплоть до 10-летнего срока использования АПП, а затем прогрессирующее снижение. В группе VI этот параметр становится существенно ниже УН. Аналогично изменяются СДК и ИФА клубочковой зоны — нарастают в группах II и III, несколько стабилизируются в группе IV, а затем резко снижаются, что особенно выражено при длительной психотропной терапии (группа VI).

Подобная динамика показателей функциональной активности клубочковой зоны отражает развитие гиперальдостеронизма на протяжении первого десятилетия приёма АПП.

Почти прямо противоположные изменения определяются в сетчатой зоне. ТСЗ прогрессивно и достоверно снижается вплоть до группы IV, а затем нарастает, но не достигает уровня УН. Значения СДК в первые годы применения АПП (группы II и III) статистически значимо уменьшаются по сравнению с УН. В последующем этот процесс углубляется (группы IV и V) и стабилизируется (группа VI). Колебания показателей ИФА по группам наблюдений полностью дублируют динамику величин ТСЗ.

Полученные результаты в целом отражают угнетение функциональной активности сетчатой зоны на протяжении первых 10 лет антипсихотического лечения, а затем некоторое её оживление, что, по-видимому, связано с компенсаторным механизмом усиления синтеза половых гормонов в условиях подавления эндокринной деятельности гонад [16], обусловленного побочным действием АПП [3, 4], а также возрастным фактором.

Пучковая зона оказывается наиболее устойчивой к повреждающему воздействию АПП. Количественные показатели её морфофункционального состояния существенно уменьшается на протяжении лишь первого года приёма АПП, а затем стабилизируются на умеренно сниженных цифрах, что отражает колебания адаптационного потенциала организма в ходе психотропного лечения.

Заключение

Проведённое исследование показывает, что антипсихотическая терапия существенным образом влияет на морфофункциональное состояние как АГ, так и КН. Морфометрические показатели клеточных популяций АГ и трёх зон КН характеризуют состояние материальной основы нарушений их функции, развивающихся в процессе лечения АПП.

Патологические сдвиги, выявленные в различных популяциях тироцитов АГ, имеют разную направленность и выраженность. Хромофобы практически не реагируют на действие АПП. Кортикотироциты также демонстрируют известную устойчивость к психотропным препаратам. Гонадотироциты, подвергаясь процессу гиперплазии, в целом тоже 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 тиротироциты и ацидофилы. Первые под воздействием АПП подвергаются значительно выраженному морфофункциональному угнетению. Вторые, напротив, существенно повышают уровень функционирования вследствие глубоких гиперпластических изменений этой клеточной популяции.

Функциональная морфология КН при нейролептической терапии отражает развитие кортикальной дисфункции, которая в целом носит характер не только патологических сдвигов, но и компенсаторных реакций целостного организма в ответ на широкий спектр повреждающего побочного действия АПП на многие органы и системы.

Список литературы:

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. — М.: Медицина, 2002. — 240 с.

2. Баранова Т.Ю. Функциональная морфология гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при остром инфаркте миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 22 с.
3. Волков В.П. Морфологические изменения мужских гонад при антипсихотической терапии // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXX междунар. науч.-практ. конф. — № 4 (30). — Новосибирск: СибАК, 2014. — с. 14—21.
4. Волков В.П. Морфологические изменения яичников при антипсихотической терапии // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXXI междунар. науч.-практ. конф. — № 5 (31). — Новосибирск: СибАК, 2014. — с. 6—16.
5. 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.
6. Волошин Н.А., Зябрева А.А., Стародуб А.С. Морфологическая характеристика гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях воздействия экстремальных факторов // Український морфол. альманах. — 2012. — Т. 10, № 4. — с. 136—137.
7. 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).
8. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. — М.: Медпрактика-М, 2007. — 312 с.
9. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н., Белоусов Ю.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. — М.: МИА, 2008. — 656 с.
10. Ключин Д.А., Петунин Ю.И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. — М.: Диалектика, 2008. — 315 с.

11. Лекарственные поражения эндокринной системы / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: URL: <http://www.blackpantera.ru/bolezni/17115/> (дата обращения: 05.04.2014).
12. Нарушения жирового обмена / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: URL: <http://www.novavitae.org/autohtml12af.html?filename=02+folder+example/ZIROVOIOBMEN4.html> (дата обращения: 08.04.2014).
13. Падеров Ю.М., Роговская Ю.В., Алябьев Ф.В. Морфофункциональная характеристика надпочечников при сердечно-сосудистой патологии (обзор литературы) // Вестн. Томского гос. ун-та. — 2004. — № 283. — с. 97—101.
14. Прошина Ю.В. Функциональная морфология гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при тяжёлой черепно-мозговой травме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 24 с.
15. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. — М.: Медицина, 1995. — 272 с.
16. Слабость надпочечников / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: URL: <http://autism-biomed.narod.ru/index/adrenals2/0-19> (дата обращения: 05.04.2014).
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, 96—104.
19. Эндокринная система при приеме нейролептиков / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: URL: <http://medicalplanet.su/farmacia/548.html> MedicalPlanet (дата обращения: 05.04.2014).
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.