

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МУЖСКИХ ГОНАД ПРИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Волков Владимир Петрович

канд. мед. наук, РФ, г. Тверь

E-mail: patowolf@yandex.ru

THE MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE MAN'S GONADS AT THE ANTIPSYCHOTIC THERAPY

Volkov Vladimir Petrovitch

candidate of medical sciences, Russia Tver

АННОТАЦИЯ

Побочное гонадотоксическое действие антипсихотических препаратов приводит к глубоким нарушениям как герминативной, так и эндокринной функций мужских гонад. Изменения гормональной активности яичек носят волнообразный характер, напротив, герминативная функция с самого начала приёма нейролептиков прогрессивно снижается. Морфофункциональные повреждения семенников особенно резко нарастают после 10 лет антипсихотической терапии.

ABSTRACT

The adverse gonadotoxic effect of antipsychotic preparations leads to the deep violations both germinative and endocrine functions of the man's gonads. The changes of the hormonal activity of testes have a wavy character, on the contrary, the germinative function from the very beginning of a reception of the neuroleptics progressively decreases. The morphofunctional damages of testes accrue after 10 years of the antipsychotic therapy especially sharply.

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

Keywords: antipsychotics; said effect; testes; morphological changes.

В организме половозрелого мужчины семенники (яички) выполняют две главные функции: а) экзогенную репродуктивную, обеспечивающую

вызревание сперматозоидов из клеток герминативного эпителия, и б) эндокринную, связанную с выработкой мужского полового гормона — тестостерона. Первая осуществляется паренхиматозными структурами — извитыми семенными канальцами, вторая принадлежит интерстициальным эндокриноцитам (гланулоцитам) — так называемым «клеткам Лейдига» (КЛ) [9, 17, 21]. Поэтому мужские гонады можно рассматривать как амфикринные железы.

Кроме того, часть продуцируемого тестостерона расходуется внутри яичек на поддержание сперматогенеза [26], что, по аналогии с яичниками женщин, придаёт семенникам черты паракринной железы [4].

Регуляция деятельности семенников осуществляется гонадотропными гормонами передней доли гипофиза — фолликулостимулирующим (ФСГ) и лютеинизирующим (ЛГ), выработки которых, в свою очередь, контролируется соответствующими гипоталамическими рилизинг-факторами [9, 17, 18, 21, 26]. Так формируется единая функциональная гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось [18].

Нарушение обеих функций яичек могут вызывать различные эндо- и экзогенные повреждающие факторы, действующие как на гипоталамус, так и непосредственно на ткань семенников, в частности, ряд химических агентов [12, 14, 20, 26]. Среди последних видное место занимают лекарственные средства, что обусловлено их побочными эффектами [20, 27].

Однако в специальной литературе нет сведений о морфологических изменениях мужских гонад, ассоциированных с приёмом антипсихотических препаратов. Вместе с тем, хорошо известны нарушения сексуальной и репродуктивной функций у мужчин, наблюдающиеся в ходе психотропной терапии [10, 22—24, 29, 30].

Исходя из этого, можно предполагать, что указанные функциональные нарушения должны иметь определённую морфологическую основу в виде соответствующих структурных изменений ткани семенников. С целью углублённого изучения этого вопроса проведено настоящее исследование.

Материал и методы

Морфометрически изучены семенники 52 психически больных мужчин, умерших в возрасте от 29 до 62 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—V): II гр. — продолжительность лечения до 1 года (5 человек); III гр. — приём препаратов от 1 года до 5 лет (9); IV гр. — срок терапии в течение 5—10 лет (11); V гр. — лечение антипсихотиками от 10 до 15 лет (13); VI гр. — приём нейролептических препаратов свыше 15 лет (14 пациентов).

Группу сравнения (I гр.) составили 24 мужчины, умершие в возрастном периоде от 30 до 60 лет, наиболее стабильном в репродуктивном и сексуальном планах, которые были предметом одного из предыдущих исследований [7]. Полученные при этом средние величины показателей стандартизованы по возрасту и приняты за условную норму (УН).

Пациенты всех групп умерли от различных остро развившихся заболеваний, не имевших связи с урологической и эндокринной патологией, а также нарушениями обмена и хронической интоксикацией, что верифицировано на аутопсии.

Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Методом точечного счёта [1] определялась плотность КЛ (процентное содержание в ткани яичка). Производился подсчёт числа эндокриноцитов, приходящихся на 1 поперечный срез семенного извитого канальца. Для характеристики компоновки изучаемых клеток в интерстициальной ткани семенника использовали полуколичественную балльную систему оценки [5, 28]. Итоговую величину обозначали как коэффициент компоновки (КК).

С помощью выверенного окуляр-микрометра измерялись диаметры КЛ и их ядер с последующим расчётом ядерно-цитоплазматического индекса (ЯЦИ),

а также оценкой содержания различных морфофункциональных клеточных типов (активных и неактивных), на основании чего выводился коэффициент активности (КА) тестикулярных гландулоцитов по И.Ю. Макарову (1995) [15], представляющий собой отношение числа активных КЛ к неактивным.

Для оценки герминативной функции семенников рассчитывался индекс сперматогенеза (ИС) по А.Ф. Астраханцеву и А.А. Соловьеву (2003) [3].

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

Результаты и обсуждение

Итоги проведенного исследования обобщены в таблице. При их анализе выявляются определённые закономерности. Так, приём антипсихотиков в течение 1 года (группа II) вызывает статистически значимое по сравнению с УН понижение плотности КЛ, их относительного числа и диаметра ядер, а также КА, отражающего относительное увеличение неактивных (малых) КЛ. Эти изменения, в целом, характеризуют спад гормональной активности яичек в этот период.

Указанный феномен может быть расценен как один из компонентов общего срыва адаптации, связано с действием нового для организма мощного стрессорного фактора — приёма антипсихотических средств [8], обладающих, помимо лечебных свойств, рядом негативных побочных эффектов [16, 19].

Таблица 1.

Показатели структурных элементов семенников при антипсихотической терапии

Группа	ИС	Плотность КЛ [%]	Отн. число КЛ	КК	Диаметр КЛ [мкм]	Диаметр ядер КЛ [мкм]	ЯЦИ	Типы КЛ [%]			КА
								М.	Ср.	Б.	
	7,13 ±0,19	42,35 ±1,18	14,82 ±0,88	1,64 ±0,90	12,4 1 ±1,24	6,42 ±0,08	0,53 ±0,07	40	55	5	1,50 ±0,09

I	4,94 ±0,62 *	34,13 ±1,72 *	11,34 ±1,63 *	1,33 ±0,94	11,9 2 ±1,44	6,23 ±0,11 *	0,52 ±0,09	46	51	3	1,17 ±0,12 *
I	4,61 ±0,45 *	39,24 ±1,58 ***	13,76 ±1,21 ***	1,77 ±0,81	12,1 0 ±1,31	6,81 ±0,09 ***	0,56 ±0,09	43	54	3	1,33 ±0,11 *
IV	3,42 ±0,28 *	41, 18 ±1,4 8 **	14,4 6 ±1,0 7 **	2,11 ±0,41	12,7 1 ±1,22	7,04 ±0,08 ***	0,55 ±0,08	38	54	8	1,63 ±0,10 ** ***
V	1,17 ±0,42 *** *** #	36, 72 ±1,4 3 * ** *** #	12,7 0 ±0,9 4 * *** #	1,98 ±0,42	12,4 6 ±1,13 *	6,55 ±0,08 *** *** #	0,53 ±0,07 *** ***	40	54	6	1,50 ±0,08 ** *** #
VI	1,30 ±0,32	30,27 ±1,33 *** *** # ##	10,59 ±0,91 *** *** # ##	1,30 ±0,56 #	11,6 7 ±0,99	6,11 ±0,08 * *** # ##	0,52 ±0,07	48	51	1	1,08 ±0,08 * *** # ##

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.

Наряду с этим, существенно (на 30,71 %) падает ИС, что говорит о развитии гипосперматогенеза [3].

Более длительный срок нейролептической терапии (до 5 лет — группа III), напротив, ведёт к некоторому улучшению состояния эндокринной части семенников. Заметно по сравнению с предыдущей группой увеличивается

плотность и относительное число КЛ, хотя и не достигая уровня УН. Ещё более значительно возрастает размер ядер КЛ, который даже превышает УН, что является признаком активации функции этих клеточных элементов. Менее отчётливо (на уровне тенденции) нарастает КА, что показывает снижение доли

малоактивных КЛ. При этом активность сперматогенеза остаётся ниже УН (понижение на 35,34 %).

В группе IV наблюдается дальнейшее нарастание количества КЛ, показатели плотности и относительного числа которых не отличаются от нормальных. Статистически значимо по сравнению со всеми предыдущими группами увеличивается диаметр ядер КЛ. Число неактивных КЛ снижается до минимальных цифр, соответственно КА даже превосходит уровень УН, но статистически незначимо. Выявленные морфологические сдвиги является свидетельством практически нормальной эндокринной функции семенников на данном этапе антипсихотического лечения. Вместе с тем, активность сперматогенеза продолжает снижаться, но пока существенно не отличается от таковой в группах II и III.

Нормализация эндокринной функции семенников в описанных группах наблюдений, охватывающих период психотропной терапии от 1 года до 10 лет, служит признаком компенсаторно-приспособительной реакции организма на воздействие таких экзогенных патогенных факторов, как нейролептические средства. Эти данные согласуются с результатами изучения адаптационного потенциала организма, полученными на основании анализов периферической крови путём вычисления интегральных лейкоцитарных индексов и методом кардиоинтервалографии [8].

Как показывают данные таблицы, 10-летний срок приёма антипсихотических препаратов является критическим, после чего наступают серьёзные расстройства не только герминативной, но и эндокринной функции яичек, что коррелирует с понижением неспецифической резистентности организма на этом этапе нейролептического лечения [8]. Резко сокращается плотность КЛ, их относительное число и величина ядер, однако КА остаётся в пределах УН. Что касается интенсивности репродуктивной функции, то и она катастрофически падает — ИС снижается более чем на 52 %, отражая наличие выраженного гипосперматогенеза [3].

Ещё более продолжительный срок приёма антипсихотиков (группа VI) характеризуется дальнейшим прогрессирующим угнетением обеих функций семенников, уровень которых статистически значимо снижается даже по сравнению с группой V. В этот же период наблюдается более рыхлое расположение КЛ и/или уменьшение численности их групп, что отражается достоверным понижением КК. Это может быть объяснено увеличением объёма интерстициальной ткани семенников за счёт атрофии извитых канальцев, обусловленной побочным гонадотоксическим действием антипсихотиков, приводящим к глубокому угнетению сперматогенеза (понижение ИС на 83,59 %), приближающемуся к полной атрофии сперматогенных клеток яичка [3]. В целом, обнаруженное перманентное прогрессирующее снижение сперматогенеза при различном по длительности лечении нейролептическими средствами согласуется с известным фактом, что в мужской половой железе, подвергшейся патогенному воздействию, страдает, прежде всего, герминативная часть [18].

Патогенетический механизм повреждающего влияния антипсихотиков на семенники изучен недостаточно. Наблюдаемый в клинике гипогонадизм, ассоциированный с приёмом антипсихотиков, считается вторичным и связывается с подавлением функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси вследствие появления нейролептической гиперпролактинемии [25, 30, 31, 33—35], являющейся весьма частым побочным эффектом указанных препаратов [11, 32].

Кроме того, нельзя исключить прямого гонадотоксического эффекта антипсихотиков. Возможно также, что их негативное воздействие на герминативный аппарат яичка обусловлено определёнными нарушениями местного кровообращения, в том числе, возникающими на уровне микроциркуляторного русла. В ряде исследований показано влияние этого фактора на структуру мужских гонад [5, 13, 20]. В то же время, известно, что нейролептики вызывают значительные расстройства тканевой микроциркуляции [2, 6].

Как бы то ни было, полученные результаты отражают серьёзное патогенное воздействие антипсихотических препаратов на мужские половые железы, приводящее в итоге к глубокому угнетению их герминативной и эндокринной функций.

Заключение

Морфометрическое изучение состояния мужских гонад, ассоциированного с различными сроками антипсихотического лечения, выявляет волнообразный характер морфофункциональных изменений этих органов. На ранних этапах нейролептической терапии (до 1 года) наблюдается спад гормональной активности яичек, который может быть расценен как один из компонентов общего срыва адаптации, что связано с действием нового для организма мощного стрессорного фактора — приёма антипсихотических средств.

Более длительный срок нейролептической терапии (от 1 года до 10 лет), напротив, ведёт к улучшению состояния эндокринной части семенников. Нормализация эндокринной функции семенников в этот период психотропного лечения служит косвенным признаком компенсаторно-приспособительной реакции организма в ответ на побочное гонадотоксическое действие нейролептиков.

Критическим является 10-летний срок приёма антипсихотиков, после чего наступают серьёзные расстройства эндокринной функции яичек, что коррелирует с понижением неспецифической резистентности организма на этом этапе психотропной терапии.

Вместе с тем, активность герминативной функции семенников неуклонно снижается с самого начала приёма антипсихотиков. Особенно резко выражен этот процесс после 10 лет использования указанных препаратов. В этот период определяется наличие выраженного гипосперматогенеза, прогрессирование которого приводит в последующем к почти полной атрофии сперматогенных клеток яичка.

Таким образом, нейролептическая терапия оказывает выраженное повреждающее действие на мужские гонады. В конечном итоге развивается глубокое угнетение их герминативной и эндокринной функций.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Айзенштейн Ф.А. Некоторые вопросы соматической заболеваемости и причин смерти при шизофрении // Патологическая анатомия и некоторые вопросы танатогенеза шизофрении / под ред. В.А. Ромасенко. М.: Медицина, 1972. — С. 119—193.
3. Астраханцев А.Ф., Соловьев А.А. Способ диагностики гипосперматогенеза и атрофии сперматогенных клеток яичка (Патент RU 2199117). Дата публикации: 20.02.2003. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://www.findpatent.ru/patent/219/2199117.html> (дата обращения: 06.03.2014).
4. Березовская Е.П. Гормонотерапия в акушерстве и гинекологии: иллюзии и реальность. Дата обновления: 05.01.2014. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://lib.komarovskiyy.net/8-1-ponyatie-o-polovom-dimorfizme-2.html> (дата обращения: 05.03.2014).
5. Буньков К.В. Морфологическая характеристика стромального компонента семенников у детей различного возраста // Актуальные вопросы медицинской науки: материалы международной заочной научно-практической конференции (05 сентября 2012 г.). Новосибирск: Сибирская ассоциация консультантов, 2012. — С. 55—64.
6. Волков В.П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы) // Психиат. психофармакотер. — 2010. — Т. 12, — № 2. — С. 41—45.
7. 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.

8. Волков В.П., Росман С.В. К оценке адаптационных возможностей организма при шизофрении // Псих. здоровье. — 2013. — № 7 (86). — С. 50—54.
9. Гистология.mp3 — Мужская половая система (часть 1). Мужские половые железы. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://www.morphology.dp.ua/mp3/male1.php> (дата обращения: 05.02.2014).
10. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика-М, 2007. — 312 с.
11. Горобец Л.Н. Факторы риска развития патологической гиперпролактинемии у больных с психическими расстройствами // Трансляционная медицина — инновационный путь развития современной психиатрии: тезисы конференции (г. Самара, 19—21 сентября 2013 г.) / под ред. проф. Н.Г. Незнанова, проф. В.Н. Краснова. Самара. — 2013 — С. 151.
12. Дуденкова Н.А., Шубина О.С. Изменения морфофункционального состояния и продуктивности семенных желёз белых крыс при воздействии ацетата свинца // Фундамент. исслед. — 2013. — № 10 (ч. 6). — С. 1253—1259.
13. Зотов И.В. Влияние паховой грыжи на морфофункциональное состояние яичка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2004. — 28 с.
14. Логинов П.В. Влияние витамина Е (α-токоферола) на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему самцов белых крыс при окислительном стрессе, индуцированном природными токсикантами: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Астрахань, 2004. — 24 с.
15. Макаров И.Ю. Морфофункциональное состояние сегментарных бронхов и эндокринного аппарата семенников при бронхиальной астме: Дис. ... канд. мед. наук. Благовещенск, 1995. — 181 с.
16. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. М.: Вузовская книга, 2000. — 270 с.

17. Мужская репродуктивная система. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://cytohistology.ru/embriologiya/muzhskaya-reproduktivnaya-sistema/> (дата обращения: 05.02.2014).
18. Мужские половые железы. Эмбриология, анатомия и физиология. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: http://www.f-med.ru/endocrinology/muz_polovie_jelezy_fiziologia.php (дата обращения: 05.02.2014).
19. Рыженко И.М., Зайченко А.В., Кудина А.В. Побочные эффекты антипсихотических препаратов и их профилактика // Провизор. — 2008. — № 1. — С. 41—43.
20. Сапаргалиева А.Д. Морфо-функциональное состояние яичка при бесплодии. Дата обновления 26.03.2013. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://vikiedu.ru/docs/index-533047.html> (дата обращения: 05.02.2014).
21. Хэм А., Кормак Д. Гистология: пер. с англ. М.: Мир, — 1983. — Т. 5, — Гл. 27. — С. 186—209.
22. Штарк Л.Н., Ягубов М.И. Сексуальные дисфункции, возникающие в процессе антипсихотической терапии, у больных шизофренией // Обозр. психиатр. мед. психол. — 2010. — № 2. — С. 8—13.
23. Bains S., Shah A.A. Sexual side effects of antipsychotic drugs // Adv. Pharmacoepidem. Drug Safety. — 2012. — V. 1, — № 2. — P. 109.
24. Blair J.H., Simpson G.M. Effect of antipsychotic drugs on reproductive functions // Dis. Nerv. Syst. — 1966. — V. 27. — P. 645—647.
25. Conaglen H.M., Conaglen J.V. Drug-induced sexual dysfunction in men and women // Aust. Prescr. — 2013. — V. 36. — P. 42—45.
26. Dong Q., Hardy M.P. Leydig cell function in man // Male hypogonadism: basic, clinical, and therapeutic principles / Winters S. J. (ed.). Totowa, NJ: Humana Press Inc., 2011. — P. 23—43.

27. Evaluation of rat testes treated with *Arctium Lappal*: morphometric study / Predes F.S., Monteiro J.C., Paula T.A.R. [et al.] // *Braz. J. Morphol. Sci.* — 2007. — V. 24, — № 2. — P. 112—117.
28. Features of impaired seminiferous tubule differentiation are associated with germ cell neoplasia in adult men surgically treated in childhood because of cryptorchidism / Gumińska A., Sowikowska-Hilczer J., Kuzański W. [et al.] // *Fol. Histochem. Cytobiol.* — 2007. — V. 45, — Suppl. 1. — P. 163—168.
29. Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics / Montejo A.L., Majadas S., Rico-Villademoros F. [et al.] // *J. Sex. Med.* — 2010. — V. 7. — P. 3404—3413.
30. Ghadirian A.M., Chouinard G., Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients // *J. Nerv. Ment. Dis.* — 1982. — V. 170, — № 8. — P. 463—467.
31. Haddad P.M., Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management // *Drugs.* — 2004. — V. 64. — P. 2291—2314.
32. Hummer M., Huber J. Hyperprolactinaemia and antipsychotic therapy in schizophrenia [review] // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — V. 20. — P. 189—197.
33. Smith S.M., O'Keane V., Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication // *Br. J. Psychiatry.* — 2002. — V. 181. — P. 49—55.
34. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? / Knegtering H., van der Moolen A.E., Castelein S. [et al.] // *Psychoneuroendocrinol.* — 2003. — V. 28, — Suppl. 2. — P. 109—123.
35. Won Park Y., Kim Y., Ho Lee J. Antipsychotic-induced sexual dysfunction and its management // *World J. Mens. Health.* — 2012. — V. 30, — № 3. — P. 153—159.