

УДК 616.441-002:616.831]-092.9

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГИПОТАЛАМУСЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

Мозеров С.А., Эркенова Л.Д.

*Обнинский институт атомной энергетики, филиал Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ», Обнинск, e-mail: mozerov@list.ru;
ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия», Ставрополь,
e-mail: erkenoval@list.ru*

Целью исследования явилось изучение морфологических изменений в гипоталамусе при гипотиреозе. Получена экспериментальная модель гипотиреоза путем операции тиреоидэктомии на лабораторных животных – белых крысах. Проведено гистологическое исследование супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса на 7, 14, 21, 28 и 45 сутки после операции. В супраоптическом и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса при экспериментальном гипотиреозе развиваются стереотипные изменения: диффузный слизистый отек с образованием полостей, лизис секреторных гранул, кариопикноз и кариорексис, деформация, уменьшение в размерах и распад клеток. Первые признаки поражения ядер гипоталамуса выявляются на 14 сутки в виде начинающегося отека. Отечная жидкость накапливается вокруг нейросекреторных клеток, капилляров и глиальных клеток. На 21-е сутки наблюдаются начальные нарушения в нейросекреторных клетках: лизис секреторных гранул, просветление нейроплазмы, появление вакуолей в перикарионе. К концу эксперимента (на 45 сутки) отмечаются тяжелые деструктивные и дистрофические изменения нейросекреторных клеток. В супраоптическом и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса определяется диффузный слизеподобный отек с образованием полостей, разрушение, распад и атрофия нейросекреторных клеток.

Ключевые слова: щитовидная железа, гипотиреоз, головной мозг, гипоталамус, супраоптическое ядро, паравентрикулярное ядро

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE HYPOTHALAMUS AT THE EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

Mozerov S.A., Erkenova L.D.

*Obninsk Institute of Nuclear Power, Obninsk, e-mail: mozerov@list.ru;
Stavropol State Medical Academy, Stavropol, e-mail: erkenoval@list.ru*

The aim of the study was to investigate the morphological changes in the hypothalamus at the hypothyroidism. An experimental model of hypothyroidism by thyroidectomy on laboratory animals – white rats is received. Histological research of supra optic and paraventricular nuclei of the hypothalamus at 7, 14, 21, 28 and 45 days after surgery is conducted. In the supraoptic and paraventricular nuclei of the hypothalamus in experimental hypothyroidism develop stereotypical changes: diffuse mucoid edema with the formation of cavities, lysis of secretory granules, and karyopyknosis, karyorhexis, deformation, reduction in the size and breakdown of cells. The first signs of a lesion of the hypothalamic nuclei are detected at day 14 in the form of incipient edema. Edematous fluid accumulates around the neurosecretory cells, capillaries and glial cells. On the 21st day of the initial disturbances observed in neurosecretory cells: lysis of secretory granules, enlightenment of neuroplasm, appearance of vacuoles in perikarion. By the end of the experiment (45 days) observed severe destructive and degenerative changes in neurosecretory cells. In the supraoptic and paraventricular hypothalamic nuclei determined diffuse mucoid swelling with the formation of cavities, destruction, decay and atrophy of neurosecretory cells.

Keywords: thyroid gland, hypothyroidism, brain, hypothalamus, supraoptic nucleus, paraventricular nucleus

Заболевания щитовидной железы являются наиболее распространенными неинфекционными заболеваниями в мире. В последние годы обращает на себя внимание неуклонное повышение частоты заболеваний щитовидной железы. За последние 20 лет наблюдается значительное изменение в структуре тиреоидной патологии с возрастанием удельного веса больных с нетоксическим зобом. В России и за рубежом наблюдается увеличение числа операций на щитовидной железе, что приводит к развитию послеоперационного гипотиреоза [12, 10, 8, 2, 1, 4, 13].

Гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный стойким снижением действия тиреоидных гормонов на ткани-мишени. Тяжелую форму гипотиреоза называют микседемой. При гипотиреозе происходит

поражение всех органов и систем организма, однако, наиболее выраженные нарушения отмечаются со стороны центральной нервной системы вследствие высокой чувствительности головного мозга к дефициту тиреоидных гормонов [3, 9, 11, 14].

Гормоны щитовидной железы оказывают существенное влияние на функциональное состояние центральной нервной системы. Тиреоидные гормоны повышают уровень обменных процессов, активизируют энергетический обмен, усиливают активность мозга, интеллектуальную работоспособность человека, способность его к обучению. В регионах зобной эндемии гипотироксинемия на фоне зоба может быть причиной снижения интеллектуального потенциала населения этих регионов [6, 7].

Гипотиреоидная энцефалопатия формируется в результате резкого угнетения анаболических и энергетических процессов в веществе головного мозга и проявляется типичным симптомокомплексом: снижением памяти, внимания, общей заторможенностью, головокружениями, снижением социальной адаптации. Объективно выявляется торпидность мыслительных процессов, снижение объема кратковременной памяти. При тяжелом, длительно существующем гипотиреозе наблюдаются значительные нарушения психики. Могут иметь место как экзогенно органические психозы, так и приближающиеся по структуре к эндогенным – шизофреноподобный и маниакально-депрессивный [5].

В литературе имеются отдельные исследования, посвященные изучению морфологических изменений головного мозга при гипотиреозе, но подобные работы малочисленны. Кроме того, недостаточно изучены патогистологические изменения в ядрах гипоталамуса, возникающие на фоне гипотиреоза.

Указанное состояние проблемы явилось основанием для проведения данного исследования.

Цель работы: изучить характер морфологических изменений в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса при экспериментальном гипотиреозе.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на белых крысах-самцах линии Вистар весом 250–300 г. На подопытных животных нами получена экспериментальная модель гипотиреоза путем операции тиреоидэктомии. Операция тиреоидэктомия проведена на 30 белых крысах-самцах. Операцию проводили под общим обезболиванием.

Через сутки погибли 3 крысы от отека легких, они исключены из нашего материала. В качестве контроля мы использовали 28 крыс, которым было проведено общее обезболивание, но тиреоидэктомию не проводили. Животных выводили из эксперимента спустя 7 суток после операции, 14 суток, 21 сутки, 28 и 45 суток путем декапитации.

Для гистологического исследования брали кусочки головного мозга крыс в области гипоталамуса. Кусочки фиксировали в 10%-м нейтральном формалине в течение 7 суток, затем проводили через спирты возрастающей крепости и заливали в парафин. Готовили срезы толщиной 5–6 микрон. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, по Маллори в модификации Гейденгайна, а также использовали гистохимические методы окраски: толуидиновым синим на гликозаминогликаны, ШИК-реакцию, окраску по Ниссля. Проводилось иммуногистохимическое исследование, использовались окраски на S-100 и Ki-67.

Результаты исследования и их обсуждение

Через 7 суток от начала эксперимента в супраоптическом ядре гипоталамуса пато-

логические изменения не обнаружены. Нейросекреторные клетки супраоптического ядра крупные, треугольной формы, расположены компактно. В перикарионе и отростках видны скопления секреторных гранул.

Через 14 суток в супраоптическом ядре гипоталамуса структурные изменения не обнаружены. Нейросекреторные клетки по форме и размерам ничем не отличаются от контрольной группы. Нейросекреторные клетки имеют 2 рода отростков: дендриты и нейриты. В цитоплазме нейросекреторных клеток содержатся нейрофибриллы и нейрофиламенты. Вокруг нейросекреторных клеток обнаружены оптически пустые пространства, т.е. появляются признаки начинающегося отека. Отечная жидкость накапливается также вокруг капилляров и глиальных клеток.

Через 21 сутки интенсивность отека усиливается. Оптически пустые пространства обнаружены вокруг всех нейросекреторных клеток супраоптического ядра, вокруг глиальных клеток. Определяются щели, заполненные отечной жидкостью, в этих участках отмечается разрыхление волокон отечной жидкостью. В нейросекреторных клетках наблюдается уменьшение количества гранул и просветление цитоплазмы. Контуры нейросекреторных клеток становятся нечеткими. Ядра интенсивно окрашиваются гематоксилином и становятся гиперхромными.

Через 28 суток отек в супраоптическом ядре усиливается. Вокруг нейросекреторных клеток определяются широкие оптически пустые зоны. Между нейросекреторными клетками образуются многочисленные мелкие и единичные крупные полости, заполненные отечной жидкостью. В нейросекреторных клетках развиваются дистрофические изменения: лизис тигроида и просветление нейроплазмы, деформация клеток. Нейросекреторные клетки приобретают угловатую форму, как бы сплюснены с боков. Ядра пикнотичные. Встречаются нейроны с явлениями апоптоза.

Через 45 дней в супраоптическом ядре обнаружены тяжелые дистрофические и деструктивные изменения нейросекреторных клеток. Отмечается уменьшение числа нейросекреторных клеток. Клетки уменьшены в размерах, деформированы вследствие сдавления отечной жидкостью. Секреторные гранулы лизированы. Между нейросекреторными клетками видно большое количество полостей разных размеров, заполненных отечной жидкостью. В этих полостях как бы «плавают» атрофированные и деформированные нейросекреторные глиальные клетки и волокна.

Через 7 суток от начала эксперимента в клетках паравентрикулярного ядра патологические изменения не обнаружены. По клеточному составу и по строению ядро ничем не отличается от контрольной группы.

Через 14 суток в нейросекреторных клетках паравентрикулярного ядра структурные изменения не выявлены. Анатомо-топографические соотношения нейросекреторных клеток аналогичны контрольной группе.

Через 21 сутки в медиальных и латеральных отделах паравентрикулярного ядра гипоталамуса определяются оптически пустые пространства, что свидетельствует о начинающемся отеке. Отечная жидкость также определяется под эпендимой левого желудочка. Перипеллюлярный отек умеренно выражен и распространяется на все отделы паравентрикулярного ядра. В нейросекреторных клетках паравентрикулярного гипоталамуса местами отмечаются лизис секреторных гранул, просветление нейроплазмы, появление вакуолей в перикарионе.

Через 28 суток отек становится более интенсивным и распространяется на все отделы паравентрикулярного ядра: медиальный и латеральный. Отечная жидкость накапливается в щелях и полостях между нейросекреторными клетками. Значительное количество отечной жидкости накапливается под эпендимой 3-го желудочка. Эпендима отслоена и приподнята. В эти сроки наблюдаются значительные структурные изменения нейросекреторных клеток, обусловленные сдавлением отечной жидкостью и последующей гипоксией. Нейросекреторные клетки уменьшены в размерах, деформированы, цитоплазма их просветлена за счет лизиса секреторных гранул. Ядра гиперхромные, уменьшены в размерах.

Через 45 суток отмечается дальнейшее усиление интенсивности отека, увеличение количества и размеров полостей. Паравентрикулярное ядро приобретает ячеистый вид. В нейросекреторных клетках наблюдаются тяжелые деструктивные изменения: деформация, уменьшение размеров, кариопикноз и кариорексис.

Причиной развития описанных морфологических изменений является нарушение основного обмена. Дефицит тиреоидных гормонов ведет к развитию стромально-сосудистых углеводных дистрофий. Происходят изменения в стенках сосудов вследствие накопления в них гликопротеидов и глюкозаминогликанов, развиваются нарушения в системе микроциркуляторного русла, что ведет к гипоксии. Гипоксия является главным патогенетическим фактором в развитии дистрофических и деструктивных

изменений нейросекреторных клеток ядер гипоталамуса.

Заключение

Таким образом, в супраоптическом и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса при экспериментальном гипотиреозе развиваются стереотипные изменения: диффузный отек с образованием полостей, заполненных отечной жидкостью; лизис секреторных гранул, кариопикноз и кариорексис, деформация, уменьшение в размерах и распад клеток. Первые признаки поражения ядер гипоталамуса выявляются на 14-е сутки в виде начинающегося отека. На 21-е сутки наблюдаются начальные нарушения в нейросекреторных клетках. К концу эксперимента (на 45-е сутки) отмечаются тяжелые деструктивные и дистрофические изменения в нейросекреторных клетках супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. Обнаруженные морфологические изменения в гипоталамусе подтверждают имеющиеся литературные данные о негативном влиянии гипотироксинемии на состояние центральной нервной системы.

Список литературы

1. Балаболкин М.И. Решенные и нерешенные вопросы эндемического зоба и йоддефицитных состояний (лекций) // Пробл. эндокринологии. – 2005. – № 4. – С. 31–37.
2. Варламова Т.М., Соколова М.Ю. Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции щитовидной железы // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 29–31.
3. Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б. Гипотиреоз и артериальная гипертензия: нерешенные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 3 (2). – С. 125–132.
4. Иванов Ю.В., Качков И.В. Морфофункциональное состояние щитовидной железы у больных с нетоксическим зобом в отдаленном послеоперационном периоде // Анналы хирургии. – 2006. – № 6. – С. 5–9.
5. Калинин А.П., Котов С.В., Карпенко А.А. Неврологические маски гипотиреоза у взрослых. Патогенез, клиника, диагностика // Клиническая медицина. – 2003. – № 10. – С. 58–62.
6. Касаткина Э.П. Роль щитовидной железы в формировании интеллекта // Лечащий врач. – 2003. – № 2. – С. 24–28.
7. Касаткина Э.П. Йоддефицитные заболевания: клиника, генез, профилактика // Рос. Вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – № 1. – С. 9–13.
8. Митьков В.В., Батаева Р.С., Митькова М.Д. Трехмерная эхография в оценке объема щитовидной железы // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2003. – № 4. – С. 35–41.
9. Моргунова Т., Фадеев В., Мельниченко Г. Диагностика и лечение гипотиреоза // Врач. – 2004. – № 3. – С. 26–27.
10. Свириденко Н.Ю. Функциональная автономия щитовидной железы // Врач. – 2002. – № 7. – С. 21–23.
11. Трошина Е.А. Алгоритм диагностики и лечения гипотиреоза // Фарматека. – 2008. – № 12. – С. 68–70.
12. Шадлинский В.Б. Влияние внешних стрессогенных факторов на морфологию щитовидной железы в различные возрастные периоды // Пробл. эндокринологии. – 1999. – Т. 45, № 6. – С. 16–18.

13. Стан тиреоїдної системи у дітей в регіонах йодного дефіциту за умов дії факторів Чорнобильської катастрофи / Л.М. Овсяннікова, О.Я. Боярська, О.В. Копилова, С.М. Альохіна, О.В. Носач, Н.О. Карпенко, А.О. Іванців // Пробл. ендокринної патол. – 2007. – № 2. – С. 18–25.

14. Duncea Peana, Georgescu Carmen. Diagnosis and therapy strategies in thyroid dysfunction in the elderly: Selected Abstracts of the 13 Romanian Symposium of Psychoneuroendocrinology, Cluj-Napoca, 25–27 May, 2006. Acta endocrinol. – 2006. – 2, № 2. – P. 242.

References

1. Balabolkin M.I. Problems. endocrinol., 2005, no. 4., pp. 31–37.
2. Varlamov T.M., Sokolov M.YU. Ginekologiya, 2004, no. 1, pp. 29–31.
3. Dzhnashiya P.KH., Selivanova G.B. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika, 2004, no. 3 (2), pp. 125–132.
4. Ivanov YU.V., Katskov I.V. Annaly khirurgii, 2006, no. 6, pp. 5–9.
5. Kalinin A.P., Kotov S.V., Karpenko A.A. Klin. meditsina, 2003, no. 10, pp. 58–62.
6. Kasatkina E.P. Lechashchiy vrach, 2003, no. 2, pp. 24–28.
7. Kasatkina E.P. Ros. Vestnik perinatologii i pediatrii, 2005, no. 1, pp. 9–13.
8. Mit'kov V.V., Batayeva R.S., Mit'kova M.D. Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika, 2003, no. 4, pp. 35–41.

9. Morgunova T., Fadeyev V., Mel'nichenko G. Vrach, 2004, no. 3, pp. 26–27.

10. Sviridenko N.YU. Vrach, 2002, no. 7, pp. 21–23.

11. Troshina Ye.A. Farmateka, 2008, no. 12, pp. 68–70.

12. Shadlinskiy V.B. Probl. endokrinol., 1999, no. 6, pp. 16–18.

13. Ovsyannikova L.M., Boyars'ka O.YA., Kopilova O.V., Al'okhina S.M., Nosach O.V., Karpenko N.O., Ivantsiv A.O. Probl. yendokrinnoi patol., 2007, no. 2, pp. 18–25.

14. Duncea Peana, Georgescu Carmen. *Diagnosis and therapy strategies in thyroid dysfunction in the elderly: Selected Abstracts of the 13 Romanian Symposium of Psychoneuroendocrinology*, Cluj-Napoca, 25–27 May, 2006. Acta endocrinol., 2006, no. 2, p. 242.

Рецензенты:

Коробкеев А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой анатомии человека ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия», г. Ставрополь;

Бутова О.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой анатомии и физиологии института «Живые системы» ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет».

Работа поступила в редакцию 09.11.2012.