Функциональная морфология гонад при антипсихотической терапии

К.м.н. В.П. ВОЛКОВ

Тверской центр судебных экспертиз

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 приема нейролептиков прогрессивно снижается. Морфофункциональные повреждения семенников особенно резко нарастают после 10 лет антипсихотической терапии. Морфофункциональные сдвиги в яичниках отмечаются с момента начала психотропной терапии и свидетельствуют о нарастающей репродуктивной и эндокринной гипофункции женских гонад.

Ключевые слова: антипсихотические препараты, побочное действие, гонады, морфология.

Functional morphology of gonads under conditions of antipsychotic therapy

B.P. VOLKOV

Tver' Centre of Forensic Expertises

Gonadotoxic side effects of antipsychotic agents are known to cause serious disturbances in both germinative and endocrine testicular functions. The hormonal activity of the testes undergo undulating changes whereas the germinative function progressively decreases from the onset of neuroleptic therapy. The morphological and functional disturbances in the testicles are especially well pronounced after 10 years of antipsychotic treatment. The morphofunctional changes in the ovaries become apparent from the very beginning of antipsychotropic therapy; they are indicative of the progressive impairment of reproductive and endocrine functions of the female gonads.

Key words: antipsychotic agents, adverse reactions, gonads, morphology.

Гонады, как мужские, так и женские, выполняют две основные функции: экзокринную (герминативную) и эндокринную (гормонообразующую) [1, 2].

Регуляция деятельности гонад осуществляется гонадотропными гормонами передней доли гипофиза, выработка которых, в свою очередь, контролируется соответствующими гипоталамическими рилизинг-факторами [1—3].

В тестикулах репродуктивная функция осуществляется паренхиматозными структурами — извитыми семенными канальцами, в которых происходит сперматогенез, то есть процесс образования зрелых сперматозоидов из сперматогониальных стволовых клеток, проходящий ряд стадий [1, 2].

Эндокринная функция принадлежит интерстициальным эндокриноцитам (гландулоцитам) — так называемым «клеткам Лейдига» (КЛ), синтезирующим мужской половой гормон — тестостерон [1, 2].

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 [4, 5]. Среди последних видное место занимают лекарственные средства, что обусловлено их побочными эффектами [5].

В яичниках главными функциональными элементами являются фолликулы на разных этапах фолликулогенеза, а также желтые тела [2].

В каждом цикле в яичнике женщины может проходить развитие нескольких фолликулов, хотя лишь один из них обычно достигает конечных стадий созревания и высвобождает овоцит. Остальные начавшие развитие фолликулы подвергаются атрезии [2, 6]. С возрастом в процесс атрезии вовлекаются и собственно примордиальные фолликулы, что значительно ускоряет снижение овариального резерва яичника [3].

Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от физиологических и патогенных факторов [3]. Среди последних фигурируют, в частности, интоксикации, вызываемые различными химическими веществами [3, 7].

Таким образом, одним из важнейших этиологических факторов, вызывающих повреждение мужских и женских гонад, являются любые патологические воздействия на гипоталамическую область, которые могут вызвать дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, что влечет за собой нарушения деятельности половых желез.

Можно ожидать, что одними из таких повреждающих агентов служат антипсихотические препараты (АПП), обладающие рядом побочных эффектов, реализующихся через влияние этих лекарственных средств на гипоталамус. Действительно, достаточно

© В.П. Волков, 2014

e-mail: patowolf@yandex.ru

doi: 10.14341/probl201460430-34

хорошо известны клинические проявления подобного действия АПП, выражающегося в эндокринных и метаболических расстройствах, в том числе сексуальной дисфункции и понижении репродуктивного потенциала как мужчин, так и женщин [8—10].

Однако сведений о структурных повреждениях половых желез у лиц обоего пола, ассоциированных с приемом АПП, в литературе найти не удалось.

Цель исследования — проследить морфофункциональные изменения гонад при различных сроках нейролептической терапии.

Материал и методы

Изучены семенники 52 психически больных мужчин (возраст от 29 до 62 лет) и яичники 55 женщин (возраст от 18 до 42 лет), умерших от различных остро развившихся заболеваний, не страдавших при жизни урогенитальной и эндокринной патологией, нарушениями обмена, а также не подвергавшихся хронической интоксикации, что верифицировано на аутопсии. Пациенты получали на протяжении разного времени многочисленные АПП в дозах, соответствующих терапевтическому стандарту, часто в комбинации друг с другом.

В зависимости от длительности нейротропной терапии материал разделен на пять групп (II—VI): II группа — до 1 года (м/ж=5/4); III группа — 1—5 лет (м/ж=9/10); IV группа — 5—10 лет (м/ж=11/12); V группа — 10—15 лет (м/ж=13/13); VI группа — свыше 15 лет (м/ж=14/16).

Группу сравнения (I группа) составили 24 мужчины (возраст 30—60 лет) и 25 женщин (возраст 16—40 лет), умершие в короткий срок и не получавшие АПП. Данные I группы приняты за условную норму (УН). Критерии отбора аналогичны описанным.

Парафиновые срезы ткани яичек окрашивались гематоксилином и эозином. Для оценки герминативной функции семенников рассчитывался индекс сперматогенеза (ИС) по А.Ф. Астраханцеву и А.А. Соловьёву [12]. Методом точечного счета определялась плотность КЛ (процентное содержание в ткани яичка). Производился подсчет числа эндокриноцитов, приходящихся на 1 поперечный срез семенного извитого канальца. С помощью выверенного окулярмикрометра измерялись диаметры КЛ и их ядер с последующим расчетом 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 [11], представляющий собой отношение числа активных КЛ к неактивным.

Кусочки ткани яичника вырезались из его центральной части через всю толщу органа. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином, а также по методу Ван-Гизона. В 10 препаратах на всей их площади подсчитывалось число фолликулов на разных стадиях вызревания и регрессии, желтых тел и кистозных образований. Рассчитывался процент различных структур по отношению к суммарному числу всех изучаемых объектов. Вычислялся коэффициент вызревания ($К_в$), представляющий собой отношение суммы количества развивающихся фолликулов (первичных, вторичных и третичных) к числу атретических [13]. С помощью метода точечного счета определялось количество фиброзной ткани (степень склероза). Замеры проводились в 10 полях зрения при малом увеличении (×40).

Полученные количественные данные обработаны статистически (компьютерная программа Statistica 6.0) с уровнем значимости различий 95% и более ($p \leqslant 0{,}05$).

Результаты и обсуждение

Морфометрическое изучение семенников при различных сроках приема АПП выявляет волнообразный характер морфофункциональных изменений **(табл. 1)**.

Так, прием АПП в течение до 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 характеризуют спад гормональной активности яичек в этот период.

Указанный феномен может быть расценен как один из компонентов общего срыва адаптации, что связано с действием нового для организма мощного стрессорного фактора — приема АПП [14].

Наряду с этим существенно (на 30,71%) падает ИС, что говорит о развитии гипосперматогенеза [12] и согласуется с известным фактом, что в мужской половой железе наиболее уязвимой является герминативная часть [1].

Более длительный срок нейролептической терапии, охватывающий период от 1 года до 10 лет (III и IV группы), напротив, ведет к улучшению, а затем и нормализации состояния эндокринной части семенников, что служит признаком компенсаторно-приспособительной реакции организма на воздействие таких экзогенных патогенных факторов, как АПП. Эти данные согласуются с результатами изучения адаптационного потенциала организма, полученными на основании анализов периферической крови путем вычисления интегральных лейкоцитарных индексов и методом кардиоинтервалографии [14]. Однако при этом активность сперматогенеза продолжает снижаться (понижение по III и IV группам соответственно на 35,34 и 40,95%).

Критическим является 10-летний срок приема АПП, после чего наступают серьезные расстройства

doi: 10.14341/probl201460430-34

не только герминативной, но и эндокринной функции яичек, что коррелируется с понижением неспецифической резистентности организма на этом этапе нейролептического лечения [14]. Резко сокращается плотность КЛ, их относительное число и величина ядер, однако КА остается в пределах УН. Что касается интенсивности репродуктивной функции, то и она катастрофически падает — ИС снижается более чем на 52%, отражая наличие выраженного гипосперматогенеза [12].

Еще более продолжительный срок приема АПП (VI группа) характеризуется дальнейшим прогрессирующим угнетением обеих функций семенников, уровень которых статистически значимо снижается даже по сравнению с V группой. В частности, атрофии извитых канальцев приводят к глубокому угнетению сперматогенеза (понижение ИС на 83,59%), приближающемуся к полной атрофии сперматогенных клеток яичка [12].

Морфофункциональные изменения яичников, ассоциированные с длительностью приема АПП, имеют достаточно четко выраженный и однонаправленный характер **(табл. 2)**.

Общее число структур в яичниках существенно снижается уже после 1 года приема АПП, причем затем в каждой последующей группе наблюдений статистически значимо отличается от аналогичных показателей в предыдущих.

При длительности лечения до 5 лет сохраняется относительно большое количество как примордиальных, так и растущих фолликулов, а также фолликулов на разных стадиях атрезии и желтых тел. При этом отчетливо прослеживается достоверное усиление феномена образования и развития кистозно-перерожденных фолликулов.

После 5-летнего срока антипсихотической терапии четко выявляется прогрессирующее сокращение овариального резерва, выражающееся в статистически значимом снижении процентного содержания примордиальных фолликулов. Однако число развивающихся и атретичных фолликулов остается пока на величинах, близких к УН. В то же время начинается существенное понижение количества желтых тел и продолжается повышение процента фолликулярных кист.

Прием АПП от 10 до 15 лет сопровождается дальнейшим нарастанием описанных процессов. Особенно резко падает количество третичных фолликулов. Менее выражено, но также имеет место понижение числа атретичных фолликулов.

Нейролептическая терапия длительностью свыше 15 лет приводит к резкому сокращению овариального резерва, что документируется крайне низким процентным содержанием примордиальных, вторичных, третичных и атретичных фолликулов, а также желтых тел. Количество фолликулярных кист заметно выше, чем в предыдущих группах.

Показатели $К_в$ после 5 лет лечения антипсихотиками достоверно понижаются и остаются в последующем на стабильно низком уровне, существенно не различаясь в IV—VI группах. Это связано с параллельным понижением процентного содержания как тех, так и других указанных структур.

Параллельно описанным паренхиматозным изменениям яичников нарастает степень склероза их стромы, что приобретает статистическую значимость после 5 лет терапии и сохраняется в последующем.

Патогенетический механизм негативного влияния АПП на гонады остается пока недостаточно ясным. Наиболее вероятно опосредованное действие АПП вследствие развивающейся дисфункции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, обусловленной нейролептической гиперпролактинемией, являющейся частым побочным эффектом АПП [8, 15—17].

Кроме того, нельзя исключить прямого гонадотоксического эффекта АПП. Возможно также, что их повреждающее воздействие на герминативный аппарат половых желез у лиц обоего пола связано с нарушениями местного кровообращения, в том числе, возникающими на уровне микроциркуляторного русла. В ряде исследований [5, 18, 19] показано влияние этого фактора на структуру мужских и женских гонад. В то же время известно, что АПП вызывают значительные расстройства тканевой микроциркуляции [20].

Полученные результаты отражают серьезное патогенное воздействие АПП на половые железы, приводящее в итоге к глубокому угнетению их герминативной и эндокринной функций со всеми вытекающими из этого негативными последствиями для всего организма. У женщин указанные сдвиги схожи с возрастными, но развивающимися на значительно более раннем этапе жизни, вне всякой связи с их биологическим возрастом.

Заключение

Побочное гонадотоксическое действие АПП приводит к глубоким нарушениям как герминативной, так и эндокринной функций мужских и женских гонад. Морфологические повреждения эндокринной части семенников, ассоциированные с приемом АПП, имеют волнообразный характер в зависимости от уровня адаптационного потенциала организма на разных этапах терапии. Вместе с тем активность герминативной функции семенников неуклонно снижается с самого начала приема АПП. Наиболее резко оба вида изменений нарастают после 10 лет нейролептического лечения.

Морфофункциональные сдвиги в яичниках отмечаются с момента начала психотропной терапии и свидетельствуют о нарастающей репродуктивной и эндокринной гипофункции женских гонад. Указан-

doi: 10.14341/probl201460430-34

doi: 10.14341/probl201460430-34

Таблица 1. **Показатели структурных элементов семенников при антипсихотической терапии**

Группа	ИС	Плотность КЛ, %	Относительное число КЛ	Диаметр КЛ, мкм	Диаметр ядер КЛ, мкм	ЯЦИ	Типы КЛ, %			КА
							М.	Ср.	Б.	
I	7,13±0,19	42,35±1,18	14,82±0,88	12,41±1,24	6,42±0,08	0,53±0,07	40	55	5	1,50±0,09
II	4,94±0,62*	34,13±1,72*	11,34±1,63*	11,92±1,44	6,23±0,11*	0,52±0,09	46	51	3	1,17±0,12*
III	4,61±0,45*	39,24±1,58* **	13,76±1,21* **	12,10±1,31	6,81±0,09* **	0,56±0,09	43	54	3	1,33±0,11*
IV	3,42±0,28*	41,18±1,48**	14,46±1,07**	12,71±1,22	7,04±0,08* ** ***	0,55±0,08	38	54	8	1,63±0,10* ***
V	1,17±0,42* ** *** #	36,72±1,43* ** *** #	12,70±0,94* *** #	12,46±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* *** # ###	11,67±0,99	6,11±0,08* *** # ##	0,52±0,07	48	51	1	1,08±0,08* *** # ###

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — статистически значимые различия с группой I; ** — статистически значимые различия с группой II; *** — статистически значимые различия с группой III; # — статистически значимые различия с группой IV; ## — статистически значимые различия с группой V.

Таблица 2. **Показатели структурных элементов яичников при антипсихотической терапии**

Группа	ПмФ, %	ПФ, %	ВФ, %	ТФ, %	АФ, %	ЖТ, %	ФК, %	ОЧС	$К_в$	СС, %
I	66,59±3,31	3,01±1,16	2,40±0,65	5,13±1,85	20,07±3,88	2,17±0,75	0,50±0,14	1685,56±80,32	0,53±0,07	17,95±3,40
II	65,18±4,18	3,28±1,66	2,48±0,98	5,10±2,33	21,13±4,16	2,27±0,77	0,58±0,26	1664,28±82,23	0,51±0,11	18,98±4,08
III	63,15±3,21	3,61±1,38	2,66±0,72	4,22±1,90	23,38±4,04	2,14±0,84	1,83±0,18* **	1513,91±78,11**	0,45±0,07	22,35±3,71
IV	51,44±3,40* ** ***	3,11±1,33	2,29±0,71	3,43±1,94	24,86±3,47	1,96±0,84**	4,64±0,17* ** ***	1485,25±75,75* ** ***	0,35±0,07* ** ***	31,13±3,60* ** ***
V	26,36±2,96* ** *** #	2,98±1,21	2,17±0,61	0,77±1,75* ** *** #	18,18±3,41#	1,11±0,63*	7,77±0,17* ** *** #	816,33±75,13* ** *** #	0,33±0,06* ** ***	42,46±3,22* ** *** #
VI	5,27±2,74* ** *** # ###	2,26±1,07	0,67±0,51* ** *** # ##	0,14±0,91* ** *** #	11,32±3,13* ** *** # ###	0,12±0,52* ** *** # ###	9,48±0,15* ** *** # ##	334,13±71,41* ** *** # ##	0,27±0,06* ** ***	60,16±3,07* ** *** # ###

Примечание. ПмФ — примордиальные фолликулы; ПФ — первичные (преантральные) фолликулы; ВФ — вторичные (антральные) фолликулы; ТФ — третичные (преовуляторные) фолликулы; АФ — атретичные фолликулы; ЖТ — желтые тела; ФК — фолликулярные кисты; ОЧС — общее число структур; $К_в$ — коэффициент вызревания; СС — степень склероза.

ные сдвиги схожи с возрастными, но развивающимися на значительно более раннем этапе жизни, вне всякой связи с биологическим возрастом женщин.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности, связанных с рукописью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мужские половые железы. Эмбриология, анатомия и физиология. [Электронный ресурс]. [Muzhskie polovye zhelezy. Embriologiya, anatomiya i fiziologiya]. Available at URL: http://www.f-med.ru/endocrinology/muz_polovie_jelezy_fiziologia.php (access date: 05.02.2014).
2. Хэм А, Кормак Д. Гистология: пер. с англ. М.: Мир; 1983. - Т.5. - Гл.26. - С.130-147. - Гл.27. - С.186-209. [Ham AW, Cormack DH. Histology. Philadelphia, Toronto; 1982.]
3. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чкуасели А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины (обзор литературы). // Журнал акушерства и женских болезней. 2009;LVIII(2):65-71. [Boyarsky CY, Gaidukov SN, Chinchaladze AS. Factors which can predict ovarian reserve. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezneĭ. 2009;LVIII(2):65-71.]
4. Дуденкова Н.А., Шубина О.С. Изменения морфофункционального состояния и продуктивности семенных желёз белых крыс при воздействии ацетата свинца // Фундаментальные исследования. 2013;(10-6):1253-1259. [Dudenkova NA, Shubina OS. Morphofunctional changes of the state and productivity of the seminal glands white rats under the influence of lead. Fundamental research. 2013;(10-6):1253-1259.]
5. Сапаргалиева А.Д. Морфо-функциональное состояние яичка при бесплодии [Электронный ресурс]. [Sapargalieva AD. Morfo-funktsional'noe sostoyanie yaichka pri besplodii.] Available at URL: http://vikiedu.ru/docs/index-533047.html (Access date: 05.02.2014).
6. McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. Endocrine Reviews. 2000;21(2):200-214. doi: 10.1210/edrv.21.2.0394
7. Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicants and female reproduction. Fertility and Sterility. 1998 Oct;70(4):613-622.
8. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. – М.: 2007. [Gorobets LN. Neyroendokrinnye disfunktsii i neyrolepticheskaya terapiya. Moscow; 2007.]
9. Штарк Л.Н., Ягубов М.И. Сексуальные дисфункции, возникающие в процессе антипсихотической терапии, у больных шизофренией. // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2010;(2):8-13. [Shtark LN, Yagubov MI. The Sexual Dysfunctions Which Schizoids Get during the Antipsychotic Therapy Treatment. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2010;(2):8-13.]
10. Bains S, A. Shah A. Sexual Side Effects of Antipsychotic Drugs. Advances in Pharmacoepidemiology & Drug Safety. 2012;1(2):1000109. doi: 10.4172/2167-1052.1000109
11. Макаров И.Ю. Морфофункциональное состояние сегментарных бронхов и эндокринного аппарата семенников при бронхиальной астме: автореф. дис. ... канд.мед.наук. – Благовещенск, 1995. [Makarov IY. Morfofunktsional'noe sostoyanie segmentarnykh bronkhov i endokrinnogo apparata semennikov pri bronkhial'noy astme [Dissertation]. Blagoveshchensk; 1995.]
12. Астраханцев А.Ф., Соловьев А.А. Способ диагностики гипосперматогенеза и атрофии сперматогенных клеток яичка (Патент RU 2199117). [Электронный ресурс]. [Astrakhantsev AF, Solov'ev AA. Sposob diagnostiki gipospermatogeneza i atrofii spermatogennykh kletok yaichka (Patent RU 2199117).] Publication date: 20.02.2003. Available at URL: http://www.findpatent.ru/patent/219/2199117.html (Access date: 06.03.2014).
13. Зенкина В.Г., Каредина В.С., Солодкова О.А., Слуцкая Т.Н., Юферева А.Л. Морфология яичников андрогенезированных крыс на фоне приёма экстракта из кукумарии. // Тихоокеанский медицинский журнал. 2007;(4):70-72. [Zenkina VG, Karedina VS, Solodkova OA, Slutskaya TN, Yufereva AL. Ovary Morphology in androgenized Rats when Taking Cucumaria Containing Extract. Pacific medical journal. 2007;(4):70-72.]
14. Волков В.П., Росман С.В. К оценке адаптационных возможностей организма при шизофрении. // Психическое здоровье. 2013;11(7):50-54. [Volkov VP, Rosman SV. The assessment of adaptation opportunities organism at schizophrenia. Psikhicheskoe zdorov'e. 2013;11(7):50-54.]
15. Conaglen HM, Conaglen JV. Drug-induced sexual dysfunction in men and women. Australian Prescriber. 2013;36(2):42-45.
16. Hummer M, Huber J. Hyperprolactinaemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. Current Medical Research and Opinion. 2004;20(2):189-197. doi: 10.1185/030079903125002865
17. Park YW, Kim Y, Lee JH. Antipsychotic-induced sexual dysfunction and its management. World J Mens Health. 2012;30(3):153-159. doi: 10.5534/wjmh.2012.30.3.153
18. Зотов И.В. Влияние паховой грыжи на морфофункциональное состояние яичка: автореф. дис. ... канд.мед. наук. – Рязань, 2004. [Zotov IV. Vliyanie pakhovoy gryzhi na morfofunktsional'noe sostoyanie yaichka [Dissertation]. Ryazan; 2004]
19. Смирнова С.Н. Функциональная морфология яичников в условиях изменённого гомеостаза на разных стадиях онтогенеза у белых крыс при СПКЯ. // Таврический медико-биологический вестник. 2013;16(1):228-231. [Smirnova SN. Funktsional'naya morfologiya yaichnikov v usloviyakh izmenennogo gomeostaza na raznykh stadiyakh ontogeneza u belykh krys pri SPKYa. Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik. 2013;16(1):228-231.]
20. Волков В.П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы). // Психиатрия и психофармакотерапия. 2010;(2):41-45. [Volkov VP. Kardiotoksichnost' fenotiazinovykh neyroleptikov (obzor literatury). Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya. 2010;(2):41-45.]

doi: 10.14341/probl201460430-34