

© Мішалов В.Д., Кривко Ю.Я., Єрошенко Г.А.

УДК: 616 - 001.17: 616. 432: 616.45

Мішалов В.Д., 1Кривко Ю.Я., 2Єрошенко Г.А.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна,);

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна);

²ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія" (вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна)

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ ПОШКОДЖЕННЯ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНО-НАДНИРНИКОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ТЕРМІЧНИХ ТРАВМАХ ШКІРИ

Резюме. Уданій статі представлено огляд сучасних іноземних джерел, що висвітлюють патогістологічні зміни в органах системи гіпоталамус-гіпофіз-наднірники, що викликані дією термічного агенту. Відмічена підвищена цікавість сучасних дослідників до вивчення даної проблеми. Звернено увагу на особливості морфологічної та ультраструктурної картини змін у вищеперелічених органах разом та окремо, особливості перебігу патологічних змін у представників різних статей та віку, різних періодів опікової хвороби.

Ключові слова: гіпоталамус-гіпофізарно-наднірниковий комплекс, термічний агент, опікова хвороба, морфологічні зміни.

Опіки є одним з різновидів травми тіла, що можуть бути спричинені дією різноманітних чинників (тепло, хімічні речовини, електричний струм, тощо). Щороку, близько 11 мільйонів людей звертаються за медичною допомогою з приводу отримання опікової травми тіла, що робить даний вид травм одним з найбільш поширеніх у світі. Опіки мають як місцеву дію, так і системну, що проявляється у виникненні опікової хвороби, синдрому ендогенної інтоксикації та опікового сепсису. Під час опікової хвороби відмічається реакція з боку усіх систем організму, зокрема і системи гіпоталамус-гіпофіз-наднірники - складного комплексу взаємовідношень і сигналів між гіпоталамусом, гіпофізом і над-

нірниками. Бальові імпульси [2, 4, 20], що виникають при опіках, викликають зміни в органах, які входять до складу даної системи і, як наслідок, відбувається посилене утворення гормонів, що порушує іонну рівновагу, знижує судинний тонус, що тягне за собою в подальшому зміни в гемодинаміці усіх органів людини.

Дослідження змін, що виникають в системі гіпоталамус-гіпофіз-наднірники (ГГН), є актуальним питанням сучасної науки і потребує подальших досліджень.

Мета даного дослідження - проаналізувати сучасні літературні джерела, які висвітлюють патогістологічні зміни в органах системи гіпоталамус-гіпофіз-наднірники після термічного пошкодження шкіри.

Про зацікавленість вчених даною проблематикою свідчить велика кількість досліджень на дану тему [18].

Так, наприклад, П.Джюф та інші автори досліджували реакцію системи ГГН на бальовий подразник, що спричинювали теплом на 2 різних породах пацюків. Вивчали гістологічні зміни ЦНС на 1 і 7 добу після початку експерименту. В результаті виявлені такі зміни як активація ноцицептивних нейронів, астроглії та мікроглії. Як пояснюють автори - дана активація виникла у відповідь на запальну реакцію з боку нейтрофілів, що утворилися у вогнищах дефектів, спричинених термічним агентом [8].

Реакція ГГН на стрес вивчено М.Стефенсом зі співавторами [7]. До уваги були прийняті такі показники як статі та фаза менструального циклу, вивчені рівні гормонів, такі як тестостерон, прогестерон, естрадіол, кортизон тощо. У дослідженні приймали участь волонтери у кількості 282 осіб у віці від 18 до 30 років. Виявлено вищі рівні АКТГ та кортизуону серед чоловіків після стресової ситуації, що корелює з низькими рівнями тестостерону. Підтверджені гальмівний вплив прогестерону на дію ГГН системи у жінок.

Реакція ГГН системи на стрес досліджена в експерименті С.Півіної зі співавторами [12]. Відмічений поступове зниження кількості клітин з ядрами в гіпоталамо-перивентрикулярній зоні та поступове підвищення імунопозитивних CRH крупноядерних клітин та вазопресин-імунопозитивних клітин у магноцелюлярній частині ядра [1]. Н.Ордіян та іншими дослідниками вивчено реакцію на стрес ГГН системи дорослих пацюків жіночої статі. Імуногістохімічне фарбування зразків тканин гіпоталамуса та гіпофіза, відібраних в експерименті, виявив підвищення продукції кортикотропін-рілізінг гормону в гіпоталамо-перивентрикулярному ядрі, надлишкова експресія клітинами гіпоталамуса вазопресину. Дослідниками зроблено висновок, що у стресової реакції здебільшого приймає участь гіпоталамус [19]. Схоже дослідження [12] було проведено, але на пацюках чоловічої статі, де за допомогою імуногістохімічного методу підрахунку було вивчено як впливає стрес на вироблення в гіпоталамо-перивентрикулярному ядрі кортикотропін-рілізінг гормону та вазопресину. Дослідження показало, що стресовий фактор викликав зниження до імуnoreактивності до вищезгаданих гормонів. Дослідниками зроблено висновок про те, що наявність стресу зумовила гіперактивацію ГГН ланцюга, відповідно зміни в будові кори наднірників, що змінило гормональну вісь в даному ланцюзі.

К.Саволайнен та іншими вивчено зв'язок між довжиною теломер у лейкоцитах та реакцією осі ГГН у відповідь на стресову реакцію. Дослідження проводили на жінках і чоловіках, середній вік котрих склав 61,5 роки. Визначали також концентрацію кортизолу у плазмі та слині досліджуваних. Змішана модель регресійного аналізу показала ані лінійний, ані нелінійний зв'язок між довжиною теломерів чи ГГН ланцюзом у відповідь на

стресову реакцію організму. Тільки один нелінійний зв'язок виявлено між ланцюзом і плазмовою площею АКТГ [17].

Інша команда вчених звернула увагу на експресію мРНК у глюокортикоїдних та мінералокортикоїдних рецепторах гіпоталамуса та гіпофіза у відповідь на стресові реакції. Виявлено, що допороговий стрес збільшував співвідношення глюокортикоїдних рецепторів до мінералокортикоїдних в гіпоталамусі і гіпофізі [21].

Тобто, більшість сучасних авторів підтримує думку, про провідну роль ГГН ланцюга у розвитку стресової реакції і відзначає зміни на морфологічному рівні в органах, що утворюють даний ланцюг, у відповідь на стресові реакції [12, 16, 19].

Пошкодження головного мозку в результаті гіпертермії або теплового стресу перебуває у центрі уваги в багатьох областях науки в останні роки. Термічно індуковані зміни в структурних компонентах центральної нервової системи, очевидно, також впливають на відповідні передавальні системи, зокрема і на ГГН ланцюг. Дійсно, багато досліджень показали, що ураження даної системи під час гіпертермії. Як вважають вчені, провідна роль в розладах у даному ланцюзі належить різним нейропептидам, зокрема - опіоїдні пептиди, тахікіні, а також пептиди, що належать до системи ангіотензину. Більшість з цих нейропептидів не тільки страждають від гіпертермії і аномальних змін в температурі тіла, але і беруть участь в ендогенних механізмів регуляції температури тіла [6].

Х. Кіслоук, М. Крамер та С. Меір вивчено вплив теплового стресу на гіпоталамус. Ними звернено увагу властивість даного органу на ремоделювання, відповідно до різноманітних стресових реакцій, зокрема на тепловий стрес. В дослідженні проведенному на курчатах виявлено, що за умов теплового стресу на 3 добу спостерігається зменшена кількість новоутворених клітин в передніх структурах гіпоталамуса. На 7 добу - зниження кількості нейрональних клітин попередників, тобто клітин, що продукують даблкортин. На 10 добу відмічалася повна зупинка нейрогенезу в гіпоталамусі, значне зменшення клітин не нейрального походження [9]. Також дію теплового удару було зmodельовано на гіпоталамусі в експерименті Х.Клетта та інших. Метою даного дослідження, було виявлення змін у кількості та співвідношенні цитокінів, їхню динаміку [10].

Достатня увага приділяється також вивченю змін у надніркових залозах при дії термічного агенту [11, 13].

Виявлено, що окрім загальної реакції, у вигляді пригнічення регенераторних пластичних реакцій відбувається виснаження адренокортикоцитів (зникнення ліпідних капель) адренокортикальної зони, особливо - пучкової. Внутрішньоклітинно відмічається кільцева трансформація ядерець, сегрегації нуклеолеми, аутофагоцитоз і деструктивні зміни в мітохондріях та апараті Гольджі. Більш виражені зміни спостерігалися лише в адренокортикоцитах сітчастої зони. Інші дослідження вказу-

ють на помітне зниження кількості адренокортикоцитів в корі надниркових залоз на 3 добу після дії термічного агенту. Морфологічні зміни проявляються у розвитку стрес-реакції у вигляді підвищення структурної та функціональної гетерогенності адренокортикоцитів в усіх шарах кіркової речовини, виснаження ліпідних вклучень в пучковій зоні, вираженої усадки сітчастої зони; і все це відбувається на фоні виражених гемодинамічних порушень.

Групою дослідників з Македонії також було вивчено морфофункциональну характеристику змін в надниркових залозах в експериментальній моделі теплового стресу. Дослідження проводилося на дорослих щурах серії Вістар чоловічої статі, які отримували тепловий стрес. Морфологічне дослідження проводилося через 24 години після нанесення стресу. Істотних змін у формах клітин не виявлено. Відмічено зменшення об'ємної щільності адренокортикоцитів, зменшення концентрації АКТГ і кортикостерону у сироватці крові [14].

В інших роботах відмічено, що у випадках гострого впливу високої температури змінюється стереологічна структура надниркової залози. Так, при світловій мікроскопії спостерігається значне зниження об'ємної щільності капсули і клубочкової зони, збільшується обсяг проте зменшується кількість адренокортикоцитів в пучковій зоні; кількість же ліпідних включень зменшується. На ультраструктурному рівні, помічено зменшення густини мітохондрій в клітинах пучкової зони; зменшення кількості ліпідних крапель у клітинах пучкової зони і збільшення їх кількості в клітинах сітчастої зони. Таким чином реакція клубочкової зони може бути розцінена як негайна реакція на дегідратацію, в той час як зміни в пучковій зоні були менш вираженими і пов'язані з стресогенным ефектом високої температури.

Дослідження проведені з матеріалом, вилученим від трупів (131 аутопсія), що померли від дії термічного агента, виявило, що в 57,14% випадків відмічається такі гістопатологічні зміни в надниркових залозах як: двосторонні крововиливи з руйнацією нормальної структури наднирника, в 20% випадків - односторонні крововиливи. Відмічається збільшення розмірів та маси залози. Мікрос-

копічно, площа крововиливу займала до 80% площин зрізу у випадках двосторонніх крововиливів і до 20% у випадках з одностороннім крововиливом [3].

В іншому дослідженні, проведених китайськими судово-медичними експертами, досліджено матеріал 61 аутопсії померлих від згоряння. При дії термічного агента на організм людини виявлена така гістологічна картина ураження наднирників: вогнища крововиливів, що знаходяться між мозковою речовиною та кірковою, дегідратація клітин, деліпідизація кортикоцитів з утворенням "пустих" клітин. На фоні крововиливів відмічається тромбоз судин венозного русла, гідропічна та балонна дегенерація, з подальшим розривом клітин та утворенням колоноподібних структур, що вміщують у собі аутолізовані залишки клітин. На ультраструктурному рівні в залежності від часу з моменту дії термічного агента відмічається: через 0,5-12 годин - комплект Гольджі звичайного вигляду, збільшення кількості гребенів на поверхні клітинної стінки; через 24-72 години - відмічається пікноз, каріолізис, мітохондріальна вакуолізація, аутофагоцитоз вторинними лізосомами та фагоцитоз вакуолей. Тобто, такі зміни були розрізнені дослідниками, як морфологічний субстрат гіперреактивності і гіперсекреції кори наднирників [5, 15].

Як видно з наведених досліджень, питання морфологічних змін в системі ГГН є досі актуальним, проводиться нові дослідження, що мають за мету більш повноцінно розкрити дію термічного агента на гіпофіз, гіпоталамус та наднирники зважаючи на різні періоди опікової хвороби та особливості організму.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Аналіз сучасних наукових літературних джерел вказує на актуальність та невирішеність проблеми вивчення морфологічних змін в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковій системі після термічних опіків шкіри.

В подальших дослідженнях стосовно вивчення морфологічних змін гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи після опіків шкіри необхідно враховувати вікові та статеві особливості організму.

Список літератури

1. Activity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal System in Prenatally Stressed Male Rats on the Experimental Model of Post-Traumatic Stress Disorder / S.Pivina, V.Rakitskaya, V.Akulova [et al.] //Bull Exp. Biol. Med.- 2016.- Vol. 160, №5.- P.601-604.
2. Acute stress contributes to individual differences in pain and pain-related brain activity in healthy and chronic pain patients /E.Vachon-Presseau, M.Martel, M.Roy [et al.] //J. Neurosci.- 2013.- Vol.17, №16.- P.6826-6833.
3. Ahmed R. A Study of Histopathological Changes of Suprarenal Glands in Cases of Ante-mortem Burn Deaths / R.Ahmed, H. Mahanta //J. Indian Acad. Forensic. Med.- 2015.- Vol.37, №1.- P.971-973.
4. Butterworth-Heinemann H. Stress in Health and Disease /Hans Selye Butterworth-Heinemann.- 2013.- 1300 p.
5. Effect of acute heat stress on rat adrenal cortex - a morphological and ultrastructural study /D.Petrovic-Kosanovic, K. Velickovic, V.Koko [et al.] //Research Article Central European Journal of Biology.- 2012.- Vol.7, №4.- P.611-619.
6. Hallberg M. Neurobiology of Hyperthermia /M.Hallberg, F.Nyberg //Progress in Brain Research.- 2007.- Vol. 162, №162.- P.277-293.
7. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychosocial stress: Effects of biological sex and circulating sex hormones /M.Stephens, P.Mahon, M.Mc Caul[et al.] // Psychoneuroendocrinology.- 2016.- Vol.2, №66.- P.47-55.
8. Juif P. Pain behavior and spinal cell activation due to carrageenan-induced inflammation in two inbred rat strains with differential hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity /P.Juif, F.Anton, U.Hanesch //Physiol Behav.- 2011.- Vol.28, №4.- P.901-908.
9. Kisliouk T. Heat stress attenuates new

- cell generation in the hypothalamus: a role for miR-138 /T.Kisliouk, T.Cramer, N.Meiri //Neuroscience.- 2014.- Vol.26, №277.- P.624-636.
10. Klett H. Modeling the inflammatory response in the hypothalamus ensuing heat stroke: iterative cycle of model calibration, identifiability analysis, experimental design and data collection /H.Klett, M.Rodriguez-Fernandez, S.Dineen //Math Biosci.- 2015.- Vol.8, №260.- P.35-46.
11. Koldysheva E. Ultrastructural reorganization of rat adrenal cortex after whole body hyperthermia / E.Koldysheva, E.Lushnikova //Article Bulletin of Experim. Biology and Medicine.- 2008.- Vol.145, №5.- P.650-655.
12. Modification of expression of neurohormones in hypothalamus of prenatally stressed male rats in model of posttraumatic stress disorder / S.Pivina, V.Rakitskaya, I.Smolenskii [et al.] //Zh. Evol. Biokhim. Fiziol.- 2014.- Vol.50, №4.- P.305-311.
13. Morphogenesis of Adaptation and Compensatory Reactions in Mouse Adrenals during Restitution after Thermal Exposure /E.Koldysheva, E.Lushnikov, L.Nepomnyashchikh [et al.] //Article Bulletin of Experim. Biology and Medicine.- 2005.- Vol.140, №4.- P.464-467.
14. Percinic-Popovska F. Morphofunctional Characteristics of Pituitary Adrenocorticotropes in An Animal Model of Heat Stress /F.Percinic-Popovska, V.Ajdoanovi?, S.Dinevska-Kofkarovska [et al.] //J. of Med. Biochemistry.- 2011.- Vol.30, №4.- P.287-292.
15. Springer Y. Chinese Burn Surgery Zongcheng /Ya. Springer.- 2015.- 481 p.
16. Stress-induced patterns of the hypothalamic crh and vasopressin expression in female rats in a model of posttraumatic stress disorder / V.Mironova, V.Rakitskaya, S.Pivina [et al.] //Ross Fiziol. Zh. I.M.Sechenova.- 2015.- Vol.101, №12.- P.1355-1365.
17. Telomere length and hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress in elderly adults /K.Savolainen, J.Eriksson, E.Kajantie [et al.] //Psychoneuroendocrinology.- 2015.- Vol.6, №53.- P.179-184.
18. The endocrine response to severe burn trauma /F.D'Asta, L.Cianferotti, S.Bhandari [et al.] //Expert Review of Endocrin. & Metabolism.- 2014.- Vol.9, №1.- P.55-59.
19. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in prenatal stressed female rats in the model of posttraumatic stress disorder /N.Ordjan, S.Pivina, V.Mironova [et al.] //Ross. Fiziol. Zh. I.M.Sechenova.- 2014.- Vol.100, №12.- P.1409-1420.
20. Turgay S. Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism /S.Turgay, S.Hayal, N.Canturk //Ulus Cerrahi Derg.- 2014.- Vol.30, №3.- P.153-159.
21. Zimmer C. Modifications of Glucocorticoid Receptors mRNA Expression in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Response to Early-life Stress in Female Japanese Quail /C.Zimmer, K.Spencer //J. Neuroendocrinol.- 2014.- Vol.26, №12.- P.853-860.

Мішалов В.Д., Кривко Ю.Я., Ерошенко Г.А.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ПОВРЕДЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТЕРМИЧЕСКИХ ТРАВМАХ КОЖИ

Резюме. В данной статье представлен обзор современных иностранных источников, освещающих патогистологические изменения в органах системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, вызванных действием термического агента. Отмечен повышенный интерес современных исследователей к изучению данной проблемы. Обращено внимание на особенности морфологической и ultraструктурной картины изменений в вышеперечисленных органах вместе и по отдельности, особенности течения патологических изменений у представителей разных полов и возрастов, разных периодов ожоговой болезни.

Ключевые слова: гипоталамус-гипофизарно-надпочечниковой системы, термический агент, ожоговая болезнь, морфологические изменения.

Mishalov V.D., Kryvko Yu.Ya., Eroshenko G.A.

CURRENT VIEWS ON DAMAGE MECHANISMS FOR HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL SYSTEM IN THERMAL INJURY OF THE SKIN

Summary. This article provides an overview of modern foreign sources covering histopathological changes in organs of the hypothalamus-pituitary-adrenal caused by the action of thermal agent. Noted increased interest in contemporary researchers to study the problem. Attention is paid to the peculiarities of morphological and ultrastructural changes in the above picture of the bodies together and separately, peculiarities of pathological changes of different sexes and ages, from different periods of burn disease.

Key words: hypothalamus-pituitary-adrenal system, thermal agent, burn disease, morphological changes.

Рецензент - д.мед.н., професор Гунас І.В.

Стаття надійшла до реакції 14.10.2015 р.

Мішалов Володимир Дем'янович - д.мед.н., проф., завідувач кафедри судової медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика; +38 067 632-79-47

Кривко Юрій Ярославович - д.мед.н., проф., професор кафедри нормальної анатомії Львівського національного мед. університету імені Данила Галицького, +38 050 317-35-44

Ерошенко Галина Анатоліївна - д.мед.н., проф., професор кафедри гістології, цитології та ембріології ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія"; +38 099 727-54-24