

УДК 617.731-08-092:611.841.1-08:617.7-001.4-778.317-092.9

Значення нейрогуморальної дисфункції в патогенезі травматичної оптичної невропатії

Н. М. Мойсєнко, канд. мед. наук

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»;
Івано-Франківськ (Україна)

E-mail: natalymoyseenko@gmail.com

Ключові слова:

травматична оптична невропатія, нейрогуморальна дисфункція, супрахізмальне ядро гіпоталамусу, нейроендокринні гранули

Зміни нейрогуморальних властивостей гіпоталамусу внаслідок травматичної оптичної невропатії (ТОН) не відомі.

Мета: вивчити роль нейрогуморальної дисфункції в патогенезі травматичної оптичної невропатії.

Матеріал та методи. В експерименті відтворено травматичне пошкодження орбітальної частини правого зорового нерва у 30 статевозрілих кроликів. Для контролю здійснено аналіз аналогічних структур у 30 інтактних тварин. Електронну мікроскопію напівтонких і ультратонких зрізів та морфометрію краніальної частини правого зорового нерва та супрахізмального ядра гіпоталамусу здійснювали через місяць після травми.

Результати. Встановлено, що травматичне пошкодження орбітальної частини зорового нерва викликає реактивний набряк і деструктивні зміни його краніальної частини і супрахізмального ядра гіпоталамусу. Зменшення об'ємної щільності нейроендокринних гранул і збільшення кількості піноморфних клітин, які знаходяться на останній стадії розвитку, знижують продукцію кортикостероїдів, що в свою чергу, сприяє запальним реактивним пошкодженням зорового нерва.

Висновок. Нейрогуморальна дисфункція є важливим механізмом патогенезу травматичної оптичної невропатії, а її корекція повинна мати позитивні наслідки для лікування.

Актуальність. Як відомо, травматична оптична невропатія (ТОН) є поліетіологічним захворюванням. Прихильники метаболічної теорії патогенезу травматичної оптичної невропатії в якості вторинних механізмів пошкодження розглядають дисбаланс іонного гомеостазу, глютаматну цитотоксичність, апоптоз нервових клітин, деградацію ліпідів, запальні і імунні реакції [10]. За іншими даними, нейрохімічні фактори індукують токсичні і прозапальні речовини, такі як простагландини [9], окисні реакції, хемокіни та проти-запальні цитокіни, які руйнують гематоенцефалічний бар'єр, викликаючи набряк нервової тканини [15-17].

За даними О. М. Пасічніченко (2006) відомо, що гіпоталамус контролює й інтегрує всі вісцеральні функції організму й поєднує ендокринні механізми регуляції з нервовими. Крім того, відомо, що гіпоталамус є центром ще й вегетативної системи, що має регулюючий вплив на кору головного мозку і на нижчі структури [5].

Про зниження функціональної активності переднього гіпоталамусу (де розташоване супрахізмальне ядро), пов'язане з черепно-мозковою травмою (ЧМТ), повідомляв ще в 1985 році Klingbeil G.E. [13]. Відомо, що ЧМТ (як найбільш часта причина ТОН) нерідко супроводжується зміною нейропептидної активності [12, 14]. Також встановлено, що у 39% потерпілих зниження вмісту кортикотропного гормону в крові і розвиток нецукрового діабету може бути наслідком ЧМТ [20].

До 68% випадків черепно-мозкової травми можуть супроводжуватись гормональною дисфункцією [8].

Проте, яким чином нейрогуморальні властивості гіпоталамусу змінюються внаслідок травматичного пошкодження зорового нерва і чи має це вплив на розвиток ТОН, не відомо.

Мета дослідження: вивчити значення нейрогуморальної дисфункції в патогенезі травматичної оптичної невропатії.

Матеріал та методи

Експериментальне дослідження виконано в умовах віварію Івано-Франківського національного медичного університету. Відтворено в експерименті травматичне пошкодження орбітальної частини правого зорового нерва у 30 (експериментальна група) статевозрілих кроликів породи шиншила [4]. Було також досліджено 30 тварин контрольної (інтактної) групи.

Морфологічний аналіз (електронну мікроскопію напівтонких та ультратонких зрізів та морфометрію) краніальної частини правого зорового нерва та супрахізмального (синоніми супраоптичне або надзорове) ядра гіпоталамусу піддослідних тварин здійснено в електронно-мікроскопічній лабораторії кафедри анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету через місяць після травми і ви-

ведення з експерименту (за допомогою гілйотини). Визначено концентрацію в сироватці периферичної крові кортизолу і адрено-кортикотропного гормону (АКТГ) через місяць після травми.

Результати дослідження та їх обговорення

На 30 добу після травми очноямкової частини правого зорового нерва в його внутрішньочерепній частині на світлооптичному рівні спостерігаються виражені набряково-деструктивні зміни оболонок мієлінових нервових волокон (МНВ), що призводить до зменшення осевих циліндрів, які в окремих нервових волокнах не виявляються, а мієлінова оболонка (МО) таких волокон займає практично всю площу волокна (рис. 1). Визначаються поодинокі МНВ із ознаками анізохромії, часткового розволокнення та руйнування мієлінової оболонки. Поряд з цим виявляється незначна частина МНВ зі збереженою структурою. Спостерігається також набряк ендоневральної сполучної тканини, який є найбільш вираженим в субпериневральній ділянці та навколо мікросудин.

За даними морфометричного аналізу площа осевих циліндрів правого зорового нерва статистично значуще не відрізняється від контролю і становить $0,92 \pm 0,61$ мкм² (контроль – $0,96 \pm 0,72$ мкм², $p=0,93457$), натомість площа МНВ достовірно збільшується до $3,09 \pm 1,98$ мкм² (контроль – $2,25 \pm 1,53$ мкм², $p=0,026336$), при цьому індекс g зменшується до $0,29 \pm 0,08$ (контроль – $0,42 \pm 0,06$), що є свідченням набряку МО.

На 30 добу після травми очноямкової частини правого зорового нерва в правому надзоровому ядрі (НЯ) гіпоталамуса в експериментальній групі збільшується кількість нейросекреторних клітин (НК) з явищами периферійного хроматолізу і гіпохромними ядрами, з'являються «клітини-тіні» (рис. 2). В окремих НК на

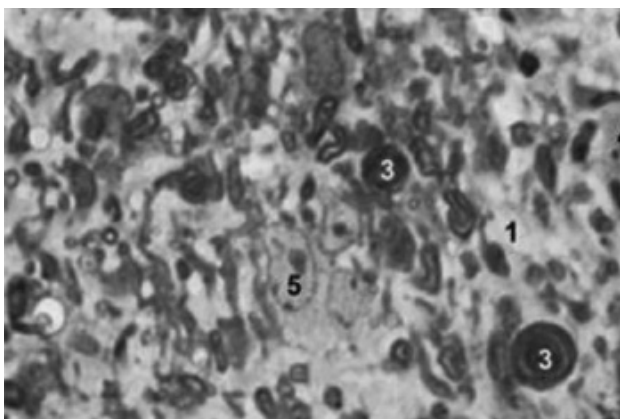


Рис. 1. Зміни внутрішньочерепної частини правого зорового нерва через 30 днів після травми, забарвлені поліхромним барвником. Зб.: $\times 1000$.

Примітки: 1 – набряк ендоневральної сполучної тканини, 3 – набряково-деструктивні зміни мієлінової оболонки та зменшення осевих циліндрів МНВ, 4 – новоутворені колагенові волокна, 5 – фібробласти.

периферії перикаріону виявлені дрібні вакуолі. В більшості НК спостерігається каріопікноз, а подекуди і каріолізис.

Площа перикаріонів НЯ зростає в порівнянні з інтактною групою з $244,12 \pm 35,50$ до $276,59 \pm 38,02$ мкм² ($p=0,0428$), а площа ядра при цьому не змінюється і становить в інтактній групі $78,58 \pm 14,30$ мкм², а в експериментальній – $71,93 \pm 15,67$ мкм² ($p=0,2515$). Таке зростання площі перикаріона при зменшенні ядерно-цитоплазматичного індексу з $0,47 \pm 0,07$ до $0,35 \pm 0,07$ ($p=0,0001$) свідчить не про підвищення функціональної активності НК, а про набряк ядра і клітини та їхні деструктивні зміни. Вказане є ознакою реактивних змін супрахізмального ядра гіпоталамуса, які виникають через місяць після травматичного пошкодження зорового нерва.

При дослідженні на ультраструктурному рівні у внутрішньочерепній частині правого зорового нерва спостерігаються деструктивні зміни мієлінових нервових волокон. В одних випадках вони проявляються набряком мієлінової оболонки (МО) та її потовщенням (рис. 3 а), а в інших – внутрішні шари мієліну формують випинання різної форми і висоти (рис 3 а, б). Зустрічаються МНВ великого діаметра з тонкою МО (рис. 3 а).

Аксоплазма осевих циліндрів таких МНВ електронно-прозора, спостерігається лізис нейрофібрил та мітохондрій, що вказує на місцевий набряк аксону та сповільнення аксотоку. У більшості МНВ внутрішні пластинки мієліна формують численні глибокі випи-

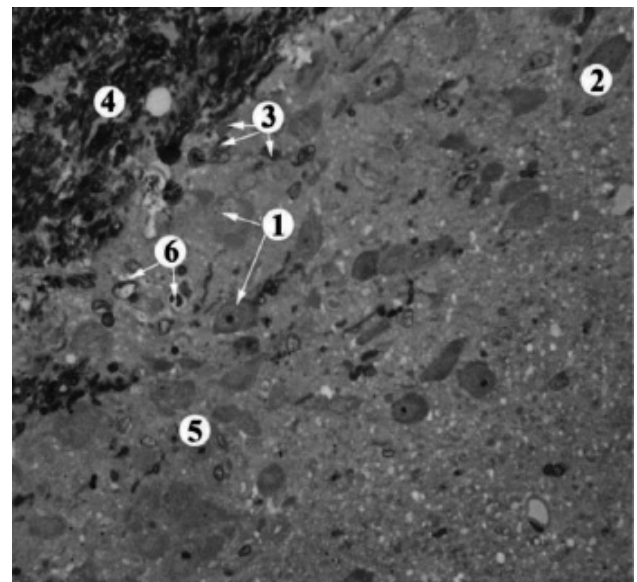


Рис. 2. Зміни правого надзорового ядра гіпоталамуса через 30 днів після травми. Напівтонкий зріз, забарвлений метиленовим синім. Зб.: ок. 7, об. 40.

Примітки: 1 – нормохромні нейрони з центральним хроматолізом, 2 – НК на периферії перикаріону з дрібними вакуолями, каріопікноз і каріолізис, 3 – гліоцити, 4 – зорове перехрестя, 5 – клітини-тіні, 6 – капіляр.

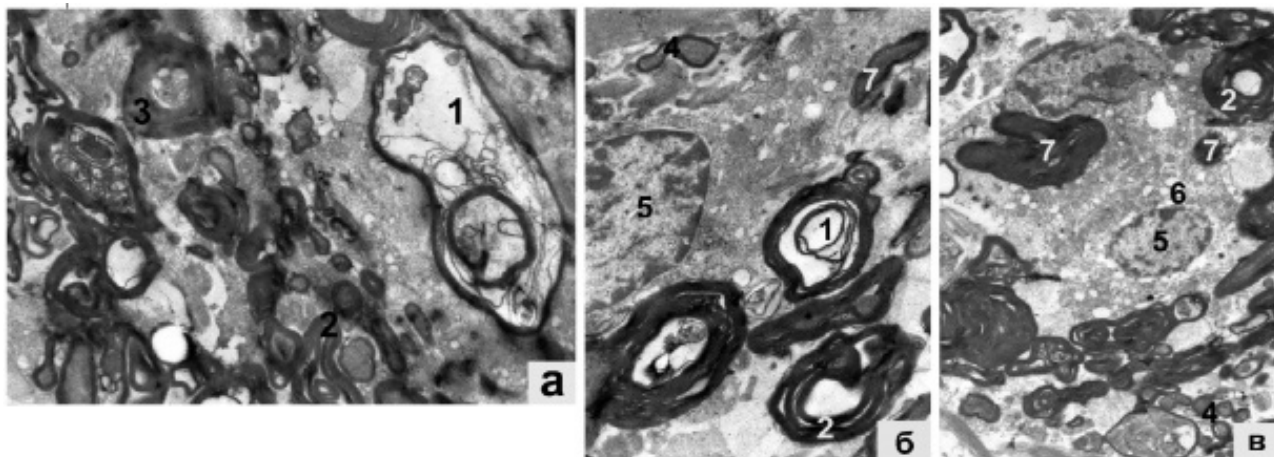


Рис. 3. Ультраструктурні зміни внутрішньочерепної частини правого зорового нерва на 30 добу після травми. 3б.: а, в) 4800, б) 6400.

Примітки: 1 – набряк аксолеми МНВ, 2 – розшарування ламел мієліну, 3 – набряк мієлінової оболонки, 4 – МНВ зі збереженою ультраструктурою, 5 – нейрореміоцит помірної електронно-оптичної щільності, заповнений клітинними органелами, 6 – гіпертрофія ГЕС нейрореміоцита, 7 – фагоцитовані фрагменти мієліну в цитоплазмі нейрореміоцита.

нання, які часто мають вигляд галузистих утворень, а також віялоподібних або ворсиноподібних структур. В аксоплазмі таких МНВ візуалізується значна кількість вакуолей різного діаметру, мітохондрії набрякли, з просвітленим матриксом і зруйнованими кристами. Такі зміни в осевих циліндрах інтерпретуються деякими авторами як порушення аксотоку [18, 19]. В місцях втрати МО в аксонах виявляються нерівномірність контурів, варикозні розширення і локальні звуження, чергування гіпер- і гіпохромних ділянок, окремі аксони фрагментуються. Набряк ендоневрію починає спадати, в ньому виявляються дрібнозернисті продукти розпаду мієліну.

В цей термін експерименту спостерігається збільшення чисельності та розмірів нейрореміоцитів. У цитоплазмі їх визначаються безструктурні гомогенні маси продуктів розпаду МО, простежується гіпертрофія гемато-енцефалічних структур (ГЕС) (рис. 3 а). При цьому фрагменти дегенеруючих осевих циліндрів вільно лежать серед інтенсивно забарвлених мас мієліну. Цитоплазма одних нейрореміоцитів має помірну електронно-оптичну щільність і заповнена клітинними органелами (рис. 3 б), в інших – перинуклеарний простір розширений, а цитоплазма містить окремі вакуолі (рис. 3 в). Така структурна реорганізація нейрореміоцитів вказує на їх високу функціональну активність, яка пов'язана з процесами фагії пошкоджених мієлінових нервових волокон (МНВ), з іншої сторони – з процесами їх регенерації. Так, поряд із деструктивно-зміненими МНВ зустрічаються і новоутворені. Останні мають округлу форму, дрібний калібр з МО звичайної будови, чітко вираженим мезаксоном (рис. 3 в). Аксоплазма їх осевих циліндрів помірної електронно-оптичної щільності містить молоді мітохондрії та мікротрубочки.

Прослідковується набряк ендоневрію, в якому візуалізується багато фібробластів та колагенових волокон. Зустрічаються МНВ з явищами демієлінізації, характерними проявами якої є глибока дезорганізація мієлінової оболонки і відокремлення фрагментів мієліну, що вільно лежать у цитоплазмі нейрореміоцита. Такі зміни деякі автори трактують як руйнування мезаксону в умовах порушеного енергетичного і білкового обміну [6, 11]. При цьому нейрореміоцити позбавляються метаболічної ноші шляхом перетворення пластинок мієліну на їхні цитоплазматичні включення, що в майбутньому можна розглядати як реакцію адаптації, спрямовану на забезпечення умов для регенерації нервових волокон.

Вищевказані зміни структури зорового нерва відбуваються на фоні перебудови надзорового ядра гіпоталамуса. Серед нейронів розрізняють нормохромні (світлі), які складають переважну більшість та поодинокі гіперхромні (темні). Перші в центрі містять ядро з дифузно розміщеними гранулами хроматину та темне ядерце. У темних НК ядра мають неправильну форму за рахунок інвагінацій каріолеми. Нейроплазма представлена дифузно розсіяними гранулами еухроматину та містить електроннощільне ядерце (рис. 4). Ядра нейросекреторних клітин (НК) мають низьку електронно-оптичну щільність з незначними інвагінаціями ядерної оболонки.

Зустрічаються поодинокі світлі нейросекреторні клітини з явищами гідропічної дистрофії. Об'ємна щільність нейросекреторних гранул в цих нейронах, порівняно з інтактною групою тварин, достовірно зменшується з $6,95 \pm 0,36$ до $2,24 \pm 0,19\%$ ($p=0,0002$).

У нейроплазмі темних нейросекреторних клітин виявляються дрібні вакуолі, лізосоми, збільшення чисельності і розширення цистерн гранулярної ендоплаз-

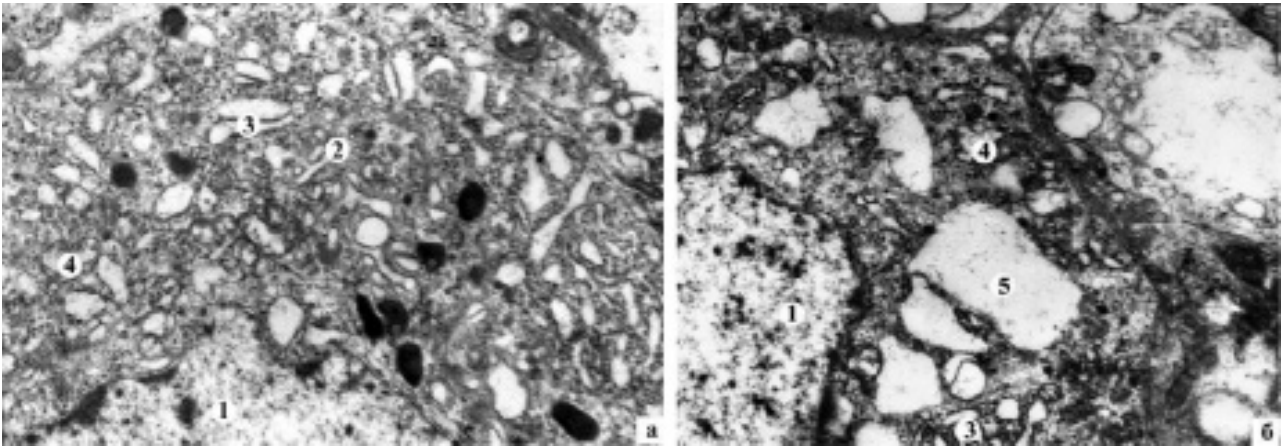


Рис. 4. Реактивні зміни (а) та гідропічна дистрофія (б) нейронів надзорового ядра гіпоталамуса на 30 добу після травми очноямкової частини правого зорового нерва. Електроннограми. 36.: а, б) 8000.

Примітки: 1 – ядро НК низької електронно-оптичної щільності з незначними інвагінаціями ядерної оболонки, 2 – руйнування структурних елементів комплексу Гольджі, 3 – розширення цистерн ГЕС, 4 – просвітлення мітохондріального матриксу та деструкція крист з подальшим утворенням вакуолей (5).

матичної сітки, мультивезикулярні тільця, поодинокі нейросекреторні гранули. Ядра їхні електронно щільні з одним-двома ядерцями. Об'ємна щільність нейросекреторних гранул, порівняно з інтактними тваринами, достовірно зменшується з $3,56 \pm 0,12$ % до $1,14 \pm 0,04$ % ($p=0,0002$).

Серед темних нейросекреторних клітин виявляються клітини з вираженими деструктивними змінами, які не містять нейросекреторних гранул, а тільки лізономи. Ряд авторів відносить такі нейрони гіпоталамуса до пікноморфних клітин, які знаходяться на кінцевих етапах свого життєвого циклу [1]. Характерною особливістю їх є висока осміофілія, тотальне зморщування клітин в цілому. Інші дослідники, як і ми, виділяють у популяції темних нейронів «хроматофільні» і «пікноморфні» [2, 3]. Перші характеризуються високим рівнем РНК в ядрі і ядерці і відсутністю незворотних деструктивних змін, з чого автори роблять висновок, що ці клітини є більш функціонально активними, а пікноморфні – це нейрони, які знаходяться на завершальних стадіях клітинної деструкції.

Вказані вище морфологічні зміни структури гіпоталамуса відбувалися на фоні зміни концентрації гормонів в крові. В експериментальній групі спостерігалось зниження вмісту кортизолу в порівнянні з інтактними тваринами з $92,31 \pm 3,26$ до $11,79 \pm 0,12$ мкг/дл ($p<0,05$) і АКТГ з $11,64 \pm 0,43$ до $6,91 \pm 0,09$ пг/мл ($p<0,05$).

Таким чином, за даними дослідження, встановлено, що травматичне пошкодження орбітальної частини зорового нерва викликає реактивний набряк і деструктивні зміни краніальної частини зорового нерва і супрахізмального ядра гіпоталамуса. Зменшення об'ємної щільності нейросекреторних гранул і збільшення кількості пікноморфних клітин, які знаходяться на останній стадії розвитку, знижує продукцію корти-

костероїдів, що в свою чергу, сприяє запальним реактивним пошкодженням зорового нерва, які, вочевидь, потребують корекції, що може мати нейропротекторний ефект для відновлення зорового нерва.

Висновок

Нейрогуморальна дисфункція є важливим механізмом патогенезу травматичної оптичної невропатії, а її корекція повинна мати позитивні наслідки для лікування.

Література

1. Булик Р. Є. Ультраструктура нейронів супрахізматичних ядер гіпоталамуса за умов світлової депривації / Р.Є. Булик // Вісник наукових досліджень. – 2008. – № 1. – С. 78-80.
2. Жураківська О.Я. Вікові особливості морфологічних змін дрібноклітинних ядер гіпоталамуса на 14 добу розвитку стрептозотозинного діабету / О.Я. Жураківська // Світ медицини та біології. – 2014. – №4. – С. 123-127.
3. Левицький В. А. Гісто-ультраструктура лицевого нерва в нормі і в умовах експериментальної невропатії / В. А. Левицький, Н. І. Шовкова // Вісник морфології. – 2009. – № 1. – С. 38-43.
4. Мойсєнко Н. М. Морфофункціональні аспекти відновних процесів зорового нерва при травматичному ушкодженні під впливом високих доз кортикостероїдів / Мойсєнко Н. М. // Офтальмол. журн. – 2015. – № 6. – С. 37-41.
5. Пасічненко О. М. Фізіологія вегетативної нервової системи / О. М. Пасічненко : посіб. для самостійної роботи – К., 2006. – 62 с.
6. Bove L. Picardo M. A pilot study on the relation between cisplatin neuropathy and vitamin E./ Bove L. Picardo M., Maresca V. // J. Exp. Clin. Cancer. Res. – 2001. – Vol. 20, №2. – P.277-280.

7. **Doghri T.** Post-traumatic anterior pituitary insufficiency. Ap-
ropos of 2 cases. / Doghri T., Bouguerra R., Ezzaouia G. // *Ann Endocrinol (Paris)*. – 1996. – Vol. 57(2). – P. 117-121.
8. **Einaudi S.** The effects of head trauma on hypothalamic-pitu-
itary function in children and adolescents. / Einaudi S., Bon-
done C. // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2007. – P. 9(4). – P. 465-470.
9. **Faden A. I.** Progressive inflammatory-mediated neurode-
generation after traumatic brain or spinal cord injury. / Faden
A. I., Wu J., Stoica B. A., Loane D. J. // *British Journal of*
Pharmacology. – 2016. – Vol. 173(4). – P. 681-691.
10. **Hall E. D.** Peroxynitrite-mediated protein nitration and lipid
peroxidation in a mouse model of traumatic brain injury. /
Hall E. D., Detloff M. R., Johnson K. // *J. Neurotrauma*. –
2004. – Vol. 21. – P. 9-20.
11. **Helwig B. G.** Aging alters regulation of visceral sympathetic
nerve responses to acute hypothermia / B. G. Helwig, S. Pari-
mi, C. K. Ganta // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*.
– 2006. – № 291 (3). – P.573-579.
12. **Kaulfers A. M.** Endocrine dysfunction following traumatic
brain injury in children. / Kaulfers A. M., Backeljauw P. F.,
Reifschneider K. // *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 157(6). – P. 894-
899.
13. **Klingbeil G. E.** Anterior hypopituitarism: a consequence of
head injury. / Klingbeil G. E., Cline P. // *Arch. Phys. Med.*
Rehabil. – 1985. – Vol. 66(1). – P. 44-46.
14. **Mesquita J.** Trauma and the endocrine system. / Mesquita
J., Varela A., Medina J. L. // *Endocrinol. Nutr.* – 2010. – Vol.
57(10). – P. 492-499.
15. **Morganti-Kossmann M. C.** Modulation of immune re-
sponse by head injury. / Morganti-Kossmann M. C., Satgu-
naseelan L., Bye N. // *Injury*. – 2007. – Vol. 38. – P. 1392-
1400.
16. **Morganti-Kossmann M. C.** Role of cerebral inflammation
after traumatic brain injury: a revisited concept. / Morganti-
Kossmann M. C., Rancan M., Otto V. I. // *Shock*. – 2001. –
Vol. 16. – P. 165-177.
17. **Morganti-Kossmann M. C.** TGF-beta is elevated in the
CSF of patients with severe traumatic brain injuries and par-
allels blood-brain barrier function. / Morganti-Kossmann M.
C., Hans V. H., Lenzlinger P. M. // *J. Neurotrauma*. – 1999.
– Vol. 16. – P. 617-628.
18. **Sarikcioglu L.** Walking track analysis: an assessment meth-
od for functional recovery after sciatic nerve injury in the rat
/ L. Sarikcioglu, B. M. Demirel, A. Utuk // *Folia Morphol*
(Warsz). – 2009. – V. 68, № 1. – P. 1-7.
19. **Schmidt A. P.** Guanosine prevents thermal hyperalgesia in a
rat model of peripheral mononeuropathy / A. P. Schmidt, L.
Paniz, C. Schallenger // *J. Pain*. – 2009. – № 4. – P. 1007-
1011;
20. **Su D. H.** Post-traumatic anterior and posterior pituitary dys-
function. / Su D. H., Chang Y. C., Chang C. C. // *J. Formos.*
Med. Assoc. – 2005. – Vol. 104(7). – P. 463-467.

*Автор засвідчує про відсутність конфлікту інтер-
есів, які б могли вплинути на його думку стосовно
предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в
даному рукопису*

Поступила 19.11.2018

Значение нейрогуморальной дисфункции в патогенезе травматической оптической невропатии

Мойсеенко Н. Н.

ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»; Ивано-Франковск (Украина)

*Изменения нейрогуморальных свойств гипоталамуса
вследствие травматической оптической невропатии
(ТОН) не известны.*

Цель исследования: изучить роль нейрогуморальной
дисфункции в патогенезе травматической оптиче-
ской невропатии.

Материал и методы. В эксперименте воспроизведе-
но травматическое повреждение орбитальной части
правого зрительного нерва у 60 половозрелых кроликов.
Было две группы животных по 30 особей – интактная
и экспериментальная. Электронную микроскопию по-
лутонких и ультратонких срезов и морфометрию кра-
ниальной части правого зрительного нерва и супрахиа-
змального ядра гипоталамуса проводили через месяц
после травмы.

Результаты. Установлено, что травматическое по-
вреждение орбитальной части зрительного нерва вы-
зывает реактивный отек и деструктивные изменения
краниальной части зрительного нерва и супрахиаз-
мального ядра гипоталамуса. Уменьшение объемной
плотности нейросекреторных гранул и увеличение ко-
личества пикноморфных клеток, которые находятся
на последней стадии развития, снижает продукцию
кортикостероидов, что, в свою очередь, способству-
ет воспалительным реактивным повреждениям зри-
тельного нерва.

Вывод. Нейрогуморальная дисфункция является важ-
ным механизмом патогенеза травматической опти-
ческой невропатии, а ее коррекция должна иметь по-
ложительные последствия для лечения.

Ключевые слова: травматическая оптическая невропатия, нейрогуморальная дисфункция, супрахиазмальное
ядро гипоталамуса, нейросекреторные гранулы