ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ԶԵԿՈՒՅՑՆԵՐ
ДОКЛАДЫ АКАДЕМИИ НАУК АРМЕНИИ

Том 92 1991 № 4

МЕДИЦИНА

УДК 616.831+611.432+616.981.21

Н. Д. Вартазарян, Н. Г. Хостикян, Л. А. Авакян

Морфологические изменения гипофиза при длительной экспериментальной инфекции, вызванной стрептококком группы В

(Представлено академиком АН Армении Ж. Г. Баклаваджяном 11/XII 1990)

Широкое распространение за последние годы заболеваний, связанных со стрептококком группы В, диктует необходимость дальнейшего изучения патологических процессов, вызванных этой инфекцией. Для полного представления морфогенеза стрептококковой инфекции в эксперименте необходимо также изучение факторов, влияющих на отдельные звенья и на весь организм, где развивается патологический процесс. В этом отношении чрезвычайный интерес представляют изменения гипофиза как центрального эндокринного органа, регулирующего гормональный и в некоторой степени иммунологический гомеостаз в организме. Применение при лечении хронической стрептококковой инфекции гормональных препаратов гипофиза сделало эти исследования особенно актуальными. Целью данной работы явилось световое и электронномикроскопическое исследование гипофиза при длительной экспериментальной инфекции, вызванной стрептококком группы В.

Проведено однократное и трехкратное внутрибрюшинное заражение 170 беспородных белых крыс массой тела 180—200 г бульонной культурой стрептококка группы В, содержащей 600 млн микробных тел в 1 мл. Контролем служили 30 крыс. Гипофиз фиксировали в жидкости Буэна, в нейтральном 10%-ном формалине. На криостатных срезах изучали активность фосфатазных ферментов, ставили непрямую реакцию иммунофлюоресценции с гипериммунной антистрептококковой сывороткой группы В с соответствующим контролем. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, толуидиновым синим, азур 2 эозином, по Граммуу в модификации Н. Д. Вартазаряна (1). Нейросекрет в заднем гипофизе определяли по Гомори, РНК по Браше, ДНК по Фёльгену. Ставили ШИК реакцию. Динамику персистенции стрептококка и его элиминацию в гипофизе изучали методом подсчета стрептококковых очагов и цепочек на единице площади 1 мм². Мор-

фометрическое исследование проводили в отношении различных железистых клеток, составляли гистиограммы аденогипофиза.

Из каждой серии опытов брали кусочки гипофиза в разные сроки эксперимента, фиксировали по Карновскому (2). Постфиксацию кусочков проводили 1%-ной осмиевой кислотой, приготовленной на 0,1 мол. фосфатном буфере pH 7,2—7,4. Заливали материал в смеси аралдита и эпона. Блоки резали на ультрамикротоме «Reichert-Yung». Ультратонкие срезы контрастировали на сетках и изучали с помощью электронного микроскопа BS 613 фирмы «Tesla».

В ранние сроки после однократного заражения со стороны капсулы и стромы гипофиза заметных изменений не наблюдалось. В некоторых случаях в капсуле и строме через 1 и 2 недели наблюдалась картина β метахромазии при окрашивании толуидиновым синим. В аденогипофизе соотношение базофилов, ацидофилов и хромофобов по сравнению с контролем не изменялось. Хромофобные клетки аденогипофиза занимали в основном центр трабекул, ацидофилы и базофилы располагались по краям, соприкасаясь непосредственно с кровеносными сосудами. В большинстве случаев базофилы были округлой формы с эксцентрически расположенным ядром и хорошо выраженным пиронинофильным ядрышком. Через неделю после однократного заражения в цитоплазме базофильных клеток выявлялись грамм-положительные включения. В реакции иммунофлюоресценции они проявляли ярко-зеленое специфическое свечение. В ранние сроки эксперимента вес гипофиза от 7,3 мг в норме доходил в среднем до 8,1 мг. Параллельно с весом увеличивались также размеры всех видов клеток аденогипофиза. Наиболее заметный рост наблюдался в базофилах, особенно после трехкратного заражения,—от 311,8±2,3 мк² в контроле до 318,1±2,1 мк² в двухнедельном сроке.

При изучении срезов хорошо выявлялись тельца Гольджи в виде светлого двуконтурного кольца, свободно лежащего в цитоплазме базофилов. Секрет гранулы гормонов представляли из себя более или менее уплотненные агрегаты. Подсчеты стрептококковых очагов и цепочек показали, что уже через 24 ч после заражения появляются мелкие очаги кокков, а через 2 недели их количество доходит до 15,6±0,43 на 1 мм² площади. В нейрогипофизе наблюдался отек нейросекреторных клеток и выявлялись множественные тельца Геринга с большим содержанием гранул нейросекреторного вещества. Секреторные клетки аденогипофиза подвергались также значительным ультраструктурным изменениям. В ранние сроки в базофильных клетках хроматин образовывал сгущения вдоль внутренней мембраны ядерной оболочки. Вокруг гипертрофированного комплекса Гольджи располагались митохондрии, которые имели электронно-оптически светлый или зернистый матрикс, короткие кристы. Наблюдалось также расширение и набухание эндоплазматического ретикулума. Секреторные гранулы увеличивались в количестве, становились крупными, осмиофиль-

ными, располагались по периферии клетки. В синусах аденогипофиза было видно много эритроцитов, образующих сладж-синдром (рис. 1).

Рис. 1 Синус аденогипофиза содержащий много эритроцитов, образующих сладж-синдром. Ув. ×29200

В средние сроки эксперимента (1 и 3 месяца после заражения) капсула и строма гипофиза утолщены, сам гипофиз увеличен в весе, особенно после трехкратного заражения. Через 3 месяца вес гипофиза был 8,7 мг при 7,2 мг в норме. В капсуле выявлялись картина мукоидного набухания, фибриноидных изменений и периваскулярная клеточная реакция. В задней доле гипофиза увеличивалось количество и интенсивность нейросекрета в тельцах Герринга. Питуициты образовывали густую сеть анастомозов. В строме и синусоидах выявлялись скопления и цепочки кокков. Незначительное увеличение размеров клеток, особенно базофилов, сопровождалось повышением фосфатазной активности цитоплазмы и увеличением количества гранул РНК. Через 1 и 3 месяца после заражения наблюдался подъем количества базофильных клеток по сравнению с контролем,—от $7,8 \pm 1,8$ на 1 мм^2 площади в норме их количество доходило до $12,1 \pm 1,8$.

Распределение стрептококковых мелких и крупных очагов в гипофизе как при однократном, так и трехкратном заражении имело тенденцию увеличения. Это явление также говорит о персистенции микроба в организме, в частности в гипофизе, что связано с его экстрабарьерным расположением. Через 3 месяца после трехкратного заражения в переднем гипофизе образовались отдельные поля преимущественно из гипертрофированных базофильных клеток. Полнокровие

синусоидов и капилляров сопровождалось образованием тромбов. Встречались также некротизированные клетки. По данным Герланда и др. (2), базофилы осуществляют синтез АКТГ, количество которых увеличивается в крови при стрессовых ситуациях, что очевидно и наблюдалось в наших опытах. Как показывают результаты гормональных исследований, количество АКТГ в сыворотке экспериментальных крыс при однократном и трехкратном заражении через 3 месяца увеличилось в 1,5 раза по сравнению с нормой. Ультраструктурные исследования гипофиза в средние сроки показывают увеличение размеров аденоцитов (всех видов клеток), с выраженной гетерогенностью секреторных гранул. Измененные эритроциты оказывались в цитоплазме клеток в соседстве с органеллами. И наоборот, в просвете сосудов появлялись органеллы клеток и секреторные гранулы. Электронномикроскопически в некротизированной ткани аденогипофиза выявлялись микробы в большом количестве (рис. 2). Последние образовали цепочки, состоящие из двух и более микробов, встречались также делящиеся стрептококки.

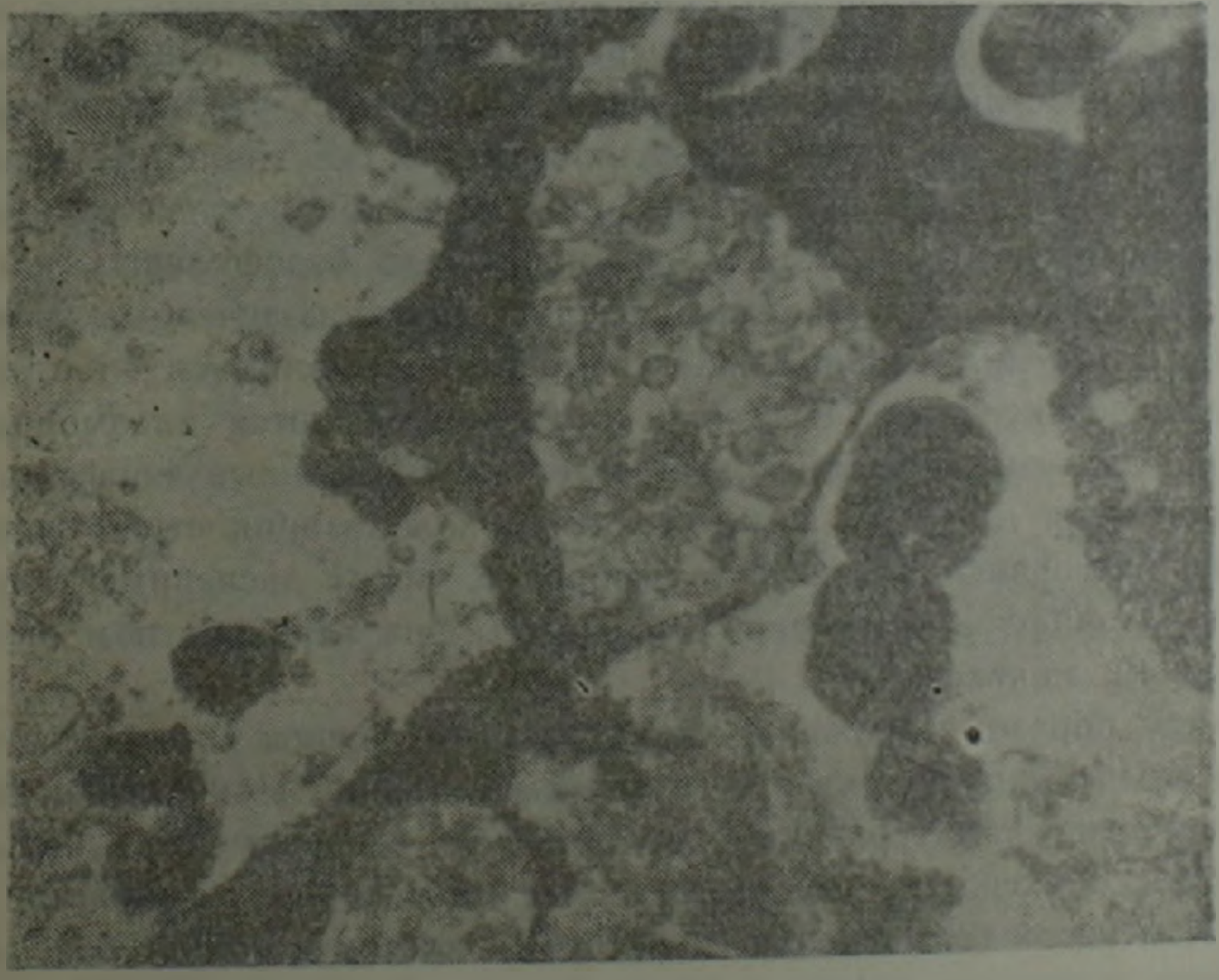

Рис. 2 Некротизированная ткань аденогипофиза цепочки стрептококков состоящие из двух и более микробов. Ув. ×29200

В поздние сроки эксперимента (через 6 месяцев и 1 год) в нейрогипофизе отмечалось увеличение содержания нейросекреторного вещества в пучках гипоталамо-гипофизарного тракта. Это подтверждалось также усиленной аккумуляцией нейросекрета в задней доле гипофиза. В ткани нейрогипофиза через 6 месяцев после трехкратного заражения обнаруживались единичные кокки и их короткие цепочки, которые при

реакции иммунофлюоресценции с антистрептококковой сывороткой давали яркое зеленое свечение. Через год после однократного заражения кокки встречались редко. В аденогипофизе в поздние сроки после заражения наблюдалось уменьшение хромофобных клеток, хотя размеры хромофобов в течение всего эксперимента были более или менее стабильными. Имело место также превращение хромофобных клеток в пребазофильные и преацидофильные; эти клетки не давали специфическую базофильную или эозинофильную окраску, но несколько приближались к ним по своим тинкториальным свойствам. Через 6 месяцев в аденогипофизе встречались крупные базофильные клетки со значительным количеством зерен РНК по периферии цитоплазмы. О повышении функциональной активности базофильных клеток аденогипофиза свидетельствует также факт повторного повышения уровня АКТГ в сыворотке крови животных в поздние сроки эксперимента.

Вес гипофиза и размеры хромофильных клеток (базофилов и ацидофилов) в поздние сроки эксперимента оставались на высоких цифрах. Увеличивалось также количество этих клеток. При трехкратном заражении в сроке одного года количество базофилов увеличивалось почти вдвое и составляло 14,3±2,8 (в норме 7.8±1,2).

Через год после заражения выраженные изменения наблюдались со стороны капсулы и стромы гипофиза. Отмечалось утолщение капсулы и стромы, стенок сосудов, выявлялись участки гиалиноза, фибриноидных изменений. В субкапсулярном слое обнаруживались поля гипертрофированных, функционально активных базофильных клеток. Ультраструктурные исследования подтверждают полученные гистологические изменения. Значительные изменения выявляются со стороны капилляров, синусоидов. В стенке сосудов отмечаются плазморрагия, сгущение плазмы, эритроцитарные агрегаты. Описанные морфологические изменения гипофиза, внутритканевая колонизация стрептококков, а также гормональные сдвиги в сыворотке крови экспериментальных животных наиболее интенсивно выражены при трехкратном внутрибрюшинном заражении.

Таким образом заражение стрептококком группы В в гипофизе в течение года вызывает ряд структурных изменений. Накопление стрептококков в гипофизе в ранние и средние сроки эксперимента в большом количестве объясняется несовершенством барьерных механизмов железы. Изменения соотношения секреторных клеток в пользу базофилов в средние и поздние сроки, а также параллельное повышение уровня АКТГ в крови говорит о функциональном перенапряжении гипофиза в условиях стрептококковой инфекции.

Ереванский медицинский институт

Ն. Գ. ՎԱՐԴԱԶԱՐՅԱՆ, Ն. Գ. ԽՈՍՏԻԿՅԱՆ, Լ. Հ. ԱՎԱԳՅԱՆ

Հիպոֆիզի մորֆոլոգիական փոփոխությունները B խմբի ստրեպտոկոկով առաջացած փորձառարական երկարատև վարակման ժամանակ

B խմբի ստրեպտոկոկով վարակված առնետների մոտ վաղ շրջանից սկսած մինչև մեկ տարի ժամանակաշրջանում հիպոֆիզում տեղի են ունենում զգալի կառուցվածքային փոփոխություններ։ Հիպոֆիզի պատյանը և հենքը հաստանում են, շարակցական հյուսվածքը ենթարկվում է սպիտակուցային դիստրոֆիայի։ Նկատվում է բազոֆիլ բջիջների քանակի զգալի շատացում և չափերի մեծացում մինչև անգամ կրկնակի չափով։ Վարակումից հետո վաղ և միջին ժամանակներում հայտնաբերվում է ստրեպտոկոկերի խիստ արտահայտված պերսիստենցիա, որը փորձի ուշ շրջանում ուղեկցվում է միկրոբների որոշակի էլիմինացիայով (հեռացումով)։ Էլեկտրոնային մանրադիտակային հետազոտության ժամանակ նկատվում է բազոֆիլ բջիջների էնդոպլազմատիկ ռետիկուլումի լայնացում, օսմիոֆիլ սեկրետոր հատիկների քանակի շատացում, իսկ հիպոֆիզի արյունային սինուսներում՝ պլազմորոմի առաջացում։

Նշված մորֆոլոգիական փոփոխությունները հիպոֆիզում ստրեպտոկոկերի ներհյուսվածքային գաղութավորումը, ինչպես նաև արյան շիճուկում հորմոնալ (ԱԿՏՀ) խախտումները ավելի ցայտուն են արտահայտված եռակի ներորովայնային վարակման ժամանակ։ Մեծ քանակի ստրեպտոկոկերի ներթափանցումը հիպոֆիզ բացատրվում է նաև այդ գեղձի արտաբարիերային դասավորումով (տեղակայումով)։ Նշված բոլոր փաստերը խոսում են փորձառական երկարատև ստրեպտոկոկային վարակման ժամանակ հիպոֆիզի ֆունկցիոնալ դերլարվածության մասին։

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1 *Н. Д. Варвазирян*, Журн. эксперимент. и клинич. медицины, т. 22, № 1, с. 12—15 1982). 2 *M. J. Karnovsky*, J. of Coll Biology, v. 27, № 2, p. 137—138 (1965) 3 *M. Herand e a.*, Int'ern. Rev. Cytol., v. 17, p. 193—201 (1964).