

5. Icenogle L. M., Christopher N. C., Blackwelder W. P., et al. // Neurotoxicol. Teratol. — 2004. — Vol. 26 (1). — P. 95—101.

6. Ray D. E., Richards P. G. // Toxicol. Teratol. — 2001. — Vol. 120 (1—3). — P. 343—351.

7. Salvi R. M., Lara D. R., Ghisolfi E. S., et al. // Toxicol. Sciences. — 2003. — Vol. 72 (2). — P. 267—271.

Контактная информация

Почепцов Александр Яковлевич — заведующий лабораторией патоморфологии, ФГУП Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии ФМБА России, e-mail: pochepcov@rihtop.ru.

УДК 616.8-003.996

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КРУПНОКЛЕТОЧНЫХ ЯДЕР ГИПОТАЛАМУСА ПРИ ДЕФИЦИТЕ МАГНИЯ

**А. В. Смирнов, О. Ю. Евсюков, М. В. Шмидт, П. А. Хлопонин,
Г. Л. Снигур, А. А. Спасов, М. В. Харитоновна, А. А. Желтова**

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра патологической анатомии, кафедра фармакологии, кафедра биологии,
Ростовский государственный медицинский университет*

В работе представлены ультраструктурные изменения крупных нейронов гипоталамических ядер, их отростков, глиальных клеток при моделировании алиментарного дефицита магния в течение 8 недель. Выявлено преобладание обратимых повреждений митохондрий, белоксинтезирующего аппарата клеток, структурные проявления нарушений обмена миелина при дефиците магния.

Ключевые слова: гипоталамус, ядро, дефицит, магний, ультраструктура.

ULTRASTRUCTURAL FEATURES OF MAGNOCELLULAR HYPOTHALAMIC NUCLEI WITH MAGNESIUM DEFICIENCY

**A. V. Smirnov, O. Y. Evsiukov, M. V. Shmidt, P. A. Khloponin,
G. L. Snigur, A. A. Spasov, M. V. Kharitonova, A. A. Zheltova**

This paper presents major ultrastructural changes of hypothalamic nuclei in modeling of nutritional deficiency of magnesium for 8 weeks. We revealed a prevalence of reversible damage of mitochondria, protein-synthesizing unit of cells, structural manifestations of myelin damage.

Key words: hypothalamus, nucleus, deficit, magnesium, ultrastructure.

В настоящее время накоплено большое количество данных о ключевой регуляторной роли ионов магния в функционировании нейронов. Магний является ключевым модулятором синаптической пластичности [4, 5], клеточного роста и пролиферации, а эффекты гипомagneзмии связаны с развитием воспаления, продукцией цитокинов, активацией фагоцитов с развитием оксидативного стресса [3, 8]. Индукция повреждения клеток, опосредованная оксидативным стрессом, была отмечена в различных тканях в условиях гипомagneзмии. Так, у магний-дефицитных крыс выявлено ускорение процессов инволюции тимуса как классического примера апоптоза [7]. Пищевой дефицит магния также индуцирует повреждение кардиомиоцитов, эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов [1]. Механизмы оксидативного стресса тесно связаны с дисфункцией митохондрий, которые рассматривают как магниевого депо [6]. Одним из основных транспортных каналов для ионов магния являются белки TRPM7, локализующиеся в плазматических мембранах клеток и мембранах митохондрий [10]. Дефицит магния сопровождается изменением

экспрессии TRPM7 в нейронах крупноклеточных ядер гипоталамуса [2]. Поэтому изучение ультраструктурных изменений митохондрий при магниевой недостаточности представляет особый интерес. Многие аспекты ультраструктурных преобразований в центральной нервной системе, в частности, в гипоталамусе при алиментарном дефиците магния изучены мало, хотя имеются единичные сообщения об изменениях в гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системе [9] при моделировании альдостерон-зависимого дефицита магния.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить ультраструктурные преобразования паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса при моделировании алиментарного дефицита магния.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовали 20 половозрелых нелинейных белых крыс-самцов массой 220—260 г. Весь экспериментальный материал был разделен на 2 группы:

1-я группа — контрольные животные ($n = 10$); 2-я группа — животные, находящиеся на магниев-дефицитной диете в течение 8 недель ($n = 10$). Интактные животные (1-я группа) получали полноценную магниевсбалансированную диету, содержащую 0,84 г MgO (0,5 г элементарного магния) на 1 кг диеты и отстоянную воду (содержание магния 20 мг/л). В другой группе дефицит магния моделировался с помощью специальной диеты, аналогичной по составу полиминеральной смеси AIN-76 (MP Biomedical, США). Скорость и глубину развития гипомagneзиемии контролировали, определяя концентрацию магния в плазме и эритроцитах крови спектрофотометрическим методом по цветной реакции с титановым желтым (Sigma, США). При снижении концентрации магния ниже 1,4 ммоль/л в эритроцитах и ниже 0,7 ммоль/л в плазме считалось, что у животных развилась гипомagneзиемия средней тяжести. Для электронно-микроскопического исследования забор кусочков головного мозга производили из паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса; фиксацию производили в течение 12 часов в 4 % растворе параформальдегида на 0,1 М какодильном буфере с последующей постфиксацией в течение 2 часов в 1 % растворе тетраоксида осмия на 0,1 М какодильном буфере ($pH = 7,4$) при температуре +4 °C. После промывки в нескольких порциях раствора какодильного буфера материал подвергали дегидратации в спиртах возрастающей концентрации, ацетоне и заливали в смесь эпон-аралдита. Полутонкие эпон-аралдитовые срезы толщиной 1 мкм окрашивали метиленовой синью. Ультратонкие срезы монтировали на медные сетки. После контрастирования в 2,5%-м растворе уранилацетата на 50° этаноле в течение 40 минут и 0,3%-м растворе цитрата свинца в течение 20 минут срезы изучались в электронном микроскопе Tesla BS-500 при ускоряющем напряжении 60 кВ. Фотодокументирование проводили с использованием фотопластинок «Для ядерных исследований».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При электронно-микроскопическом исследовании паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса у контрольных животных в подавляющем большинстве ядер крупных нейросекреторных клеток отмечалось преобладание эухроматина. В ядрах некоторых нейронов наблюдались небольшие скопления свободного гетерохроматина в периферических отделах карิโอплазмы, а также гетерохроматина, локализованного в виде глыбок у внутренней мембраны ядерной оболочки. В цитоплазме нейронов цистерны гранулярной эндоплазматической сети (ГЭПС) выражены хорошо, располагались в непосредственной близости от перинуклеарной зоны. Отмечалось большое количество свободных полисом и рибосом. Встречались мелкие цитоплазматические вакуоли с содержимым низкой электронной плотности. Ультраструктурные элементы комплекса Гольджи хорошо развиты, расположены в перинуклеарной зоне. В цитоплазме перикарионов нейро-

нов и астроцитов наблюдалось обилие митохондрий округлой и несколько вытянутой овальной формы. Их количество увеличивалось в периферических отделах перикариона. В нейропиле преобладали безмиелиновые нервные волокна, представленные поперечно срезанными профилями дендритов и безмиелиновых аксонов, при этом определялось не менее 30 % миелинизированных нервных волокон с хорошо выраженной оболочкой. В нейропиле визуализировалось значительное количество аксодендритических синапсов в непосредственной близости от перикарионов нейронов, а также аксосоматических синапсов, представленных синапсами симметричного типа по Грегу, содержащих множество мембранных везикул с содержимым низкой и умеренной электронной плотности диаметром около 100 нм в пресинаптических частях.

При электронно-микроскопическом исследовании паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса (рис. 1, 2) у животных с моделируемым дефицитом магния в отдельных нейронах в ядрах обнаруживались очаговые расширения перинуклеарного пространства небольшие очаги разрушения наружной ядерной мембраны.

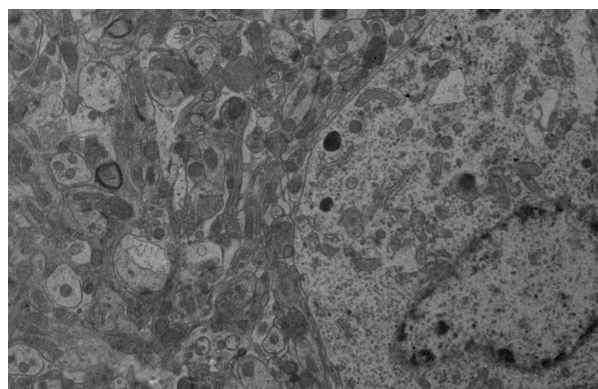


Рис. 1. Ультраструктура паравентрикулярного ядра при дефиците магния. Уменьшение количества и набухание митохондрий в цитоплазме нейрона, слабовыраженная миелинизация отростков в нейропиле. Ув. $\times 4200$

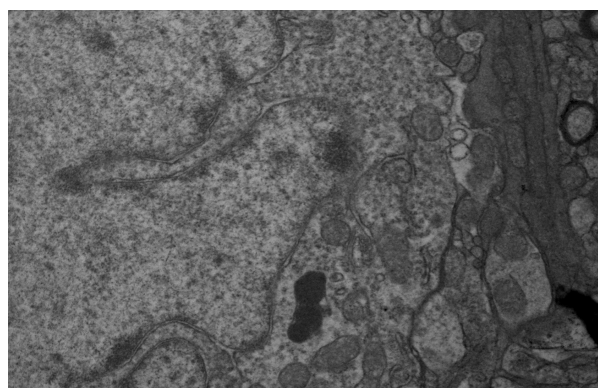


Рис. 2. Ультраструктура супраоптического ядра при дефиците магния. Деформация ядра, вакуолизация цитоплазмы нейрона. Ув. $\times 11500$

В цитоплазме перикарионов таких нейронов отмечено снижение электронной плотности гиалоплазмы за счет внутриклеточного отека, накоплением вакуолей неправильной округлой формы с электронно-прозрачным содержимым в перинуклеарной зоне, а также уменьшение количества митохондрий, элементов ГЭПС, при сохранности свободных рибосом и полисом. В непосредственной близости от мембран клеток в цитоплазме перикарионов увеличивалось количество электронно-плотных вакуолей, отшнурованных от комплекса Гольджи.

Митохондрии в цитоплазме перикарионов отличались полиморфизмом, встречались мегамитохондрии округлой формы диаметром до 300 нм, наблюдались очаговый лизис крист и очаговое накопление электронно-плотных депозитов в матриксе. В некоторых нейронах отмечалось разрушение мембран митохондрий с выходом содержимого матрикса в цитоплазму, перифокальными скоплениями вакуолей с электронно-плотным содержимым (фаголизосом).

Наблюдалось относительное уменьшение количества аксо-дендритических синапсов в непосредственной близости от перикарионов нейронов. Эти синапсы имели асимметричный тип по Грею, с нечетко выраженной синаптической щелью, участками слияния пре- и постсинаптической мембран, неравномерным накоплением синаптических пузырьков с умеренным и слабо выраженным электронно-плотным содержимым.

В нейропиле также отмечалось относительное увеличение числа аксо-соматических синапсов, представленных синапсами асимметричного типа по Грею, содержащих множество мембранных везикул с содержимым умеренной и высокой электронной плотности диаметром около 80—100 нм в пресинаптических и постсинаптической частях.

Обнаруженные ультраструктурные преобразования аксо-соматических и аксо-дендритических синапсов при дефиците магния согласуются с данными о важной роли катионов магния в регуляции нейропластичности, установленными при иммуногистохимическом исследовании экспрессии синаптофизина и синаптобревина в зубчатой извилине гиппокампа [4].

Многие аксоны имели небольшой диаметр, были покрыты истонченной миелиновой оболочкой с участками разрыхления, очаговым расслоением ламелл. Обнаруживались очаговые просветления аксоплазмы, внутриаксоплазматический отек, скопления везикул с содержимым умеренной электронной плотности, а также признаки повреждения митохондрий, аналогичные тем, что наблюдались в цитоплазме перикарионов нейронов.

В некоторых отделах нейропиля отмечался выраженный периаксональный отек, разрушение мембран отростков нейронов с накоплением лизосом и фаголизосом. Миелиновая оболочка в большей ча-

сти волокон была разрыхлена, отмечалось увеличение расстояния между ламеллами. В безмиелиновых волокнах также отмечались явления вакуолизации аксоплазмы.

Обнаруженные ультраструктурные преобразования в гипоталамусе согласуются с данными о развитии дистрофических изменений в нейросекреторных клетках гипоталамо-нейрогипофизарной системы при моделировании дефицита магния, вызванного избыточным введением альдостерона [9].

Выявленные стереотипные изменения митохондрий в нейронах и их отростках, астроцитах свидетельствуют о повреждении энергетического аппарата как нейроцитов, так и глиальных клеток при дефиците магния. Подобные изменения могут быть связаны с мозаичным усилением цитоплазматической экспрессии TRPM7 митохондриальных мембран в части нейросекреторных клеток гипоталамических ядер на фоне возрастания количества иммунонегативных нейронов [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях алиментарного дефицита магния, моделируемого у крыс в течение 8 недель, электронномикроскопическое исследование крупноклеточных ядер гипоталамуса выявило ряд ультраструктурных изменений нейронов, их отростков, глиоцитов, заключающихся в преобладании обратимых повреждений энергетического и белково-синтетического аппаратов, нарушении процессов синтеза и усилении распада миелиновых оболочек аксонов

Выявленные изменения отражают участие магния в модуляции синаптической пластичности, процессов клеточного роста, белкового синтеза, а также других внутриклеточных метаболических реакций в нейросекреторных клетках крупноклеточных ядер гипоталамуса, принимающих участие в регуляции водно-электролитного баланса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Панышин Н. Г., Смирнов А. В., Спасов А. А., Иезица И. Н., Харитонова М. В. // Бюллетень Волгоградского научного центра РАН и Администрации Волгоградской области. — 2010. — № 3. — С. 14—16.
2. Смирнов А. В., Снегур Г. Л. и др. // Вестник новых медицинских технологий. — 2012. — Т. XIX, № 2. — С. 230—234.
3. Тюренков И. Н., Воронков А. В. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2011. — Вып 4 (40). — С. 3—9.
4. Barnes C. A., Burke S. N. // Nat. Rev. Neurosci. — 2006. — Vol. 7 (1). — P. 30—40.
5. Barnes C. A., Rosenzweig E. S. // Prog. Neurobiol. — 2003. — Vol. 69. — P. 143—179.
6. Kubota T., Shindo Y., et al. // Biochim. Biophys. Acta. — 2005. — Vol. 1744. — P. 19—28.
7. Malpuech-Brugure C., Nowacki W., Gueux E., et al. // Br. J. Nutr. — 1999. — Vol. 81. — P. 405—411.

8. Mazur A., Maier J. A., et al. // Arch. Biochem. Biophys. — 2007. — Vol. 458. — P. 48—56.

9. Murakami M., Shimada T., Inokuchi T., Hirano K. // Endokrinologie. — 1975. — Vol. 66 (3). — P. 268—278.

10. Paravicini T. M., Yogi A., Mazur A., Touyz R. M. // Hypertension. — 2009. — Vol. 53. — P. 423—429.

Контактная информация

Евсюков Олег Юрьевич — аспирант кафедры патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: evs-ol@mail.ru

УДК 616.98.-097-022:616-002.5-091

ПРИЧИНЫ СМЕРТИ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНОВ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ, АССОЦИИРОВАННОМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Л. С. Быхалов, Н. Н. Седова, В. В. Деларю, Н. В. Богомолова, Б. В. Голуб, Е. И. Губанова, Д. Ю. Гуров, В. И. Даниленко, В. С. Замараев, Н. П. Кашина, Д. А. Маланин, О. В. Матвеев, Е. А. Маслова, Р. П. Самусев, П. А. Хлопонин

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра патологической анатомии,
кафедра философии, биоэтики и права с курсом социологии медицины,
Волгоградский медицинский научный центр,
Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко,
Ростовский государственный медицинский университет*

Выявлены причины и механизмы смерти больных с ВИЧ-инфекцией, ассоциированной с туберкулезом, и охарактеризованы патоморфологические изменения в органах. Определены наиболее частые локализации туберкулезного процесса и его клинико-морфологические формы. Охарактеризованы некоторые медико-социальные параметры умерших больных от генерализованных форм туберкулеза при ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, патоморфология, медико-социальные параметры, причины смерти.

DEATH CAUSES AND PATOMORPHOLOGIC CHARACTERISTICS OF ORGANS IN TUBERCULOSIS WITH ASSOCIATED HIV INFECTION

L. S. Byhalov, N. N. Sedova, V.V. Delarue, N. V. Bogomolova, B. V. Golub, E. I. Gubanova, D.Yu. Gurov, V. I. Danilenko, V. S. Zamaraev, N. P. Kashina, D. A. Malanin, O. V. Matveev, E. A. Maslova, R. P. Samusev, P. A. Hloponin

The causes and death mechanisms of patients with HIV infection associated with tuberculosis and pathomorphological changes in the organs are discussed. The most frequent localization of tuberculosis and its clinical and morphological forms were identified. Some medical and social parameters of patients who died of generalized tuberculosis with HIV infection were characterized.

Key words: tuberculosis, HIV infection, pathomorphology, medicosocial parameters, death cause.

Более 30 лет одной из актуальных медицинских и социальных проблем является ВИЧ-инфекция, что обусловлено ростом заболеваемости среди различных слоев населения. Всемирная организация здравоохранения располагает сведениями о том, что в мире более 34 млн человек страдают этой инфекцией и уже более 2,5 млн человек умерло от ВИЧ-ассоциированных заболеваний. По данным центра по профилактике и борьбе со СПИД, на 1 ноября 2012 г. в РФ общее число ВИЧ-инфицированных составило 703 781 человек, в том числе 6 193 детей. Умерло уже более 90 тыс. россиян.

На территории Волгоградской области эпидемиологическая ситуация оценивается как неблагоприятная, так, по данным ГУЗ Центра по борьбе со СПИД и ИЗ, на 22.11. 2012 г. на учете состоит 8512 человек, из них детей 142, умерло — 1590 человек, из них детей 36.

В настоящее время ассоциированные заболевания при ВИЧ-инфекции являются главной причиной смерти этой категории больных [4, 5].

ВИЧ-инфекция на стадии вторичных заболеваний 4 (А, Б, В) (по классификации, утвержденной приказом Минздравсоцразвития России № 166 от 17.03.06) резко увеличивает риск развития активного туберкулеза. По данным отечественных и зарубежных авторов, доля больных туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных составляет до 75 % [2, 9, 13].

Активный туберкулез может развиваться на любой из стадий ВИЧ инфекции и имеет множество клинико-рентгенологических, морфологических особенностей, которые зависят от выраженности иммунодефицита [8, 12].

Значительная распространенность ВИЧ-инфекции в сочетании с туберкулезом, частота развития и тяжесть