

Б/К 4

1/1
41



ОБЩАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Проф. Я. Д. КИРШЕНБЛАТ

012.7
К 437

ОБЩАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

*Допущено
Министерством высшего и среднего
специального образования СССР
в качестве учебного пособия
для студентов университетов*



ИЗДАТЕЛЬСТВО „ВЫСШАЯ ШКОЛА“
Москва — 1965

и.к.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Эндокринология (наука о железах внутренней секреции и вырабатываемых ими гормонах) — одна из тех биологических наук, которые особенно интенсивно развиваются в настоящее время. Вопросы эндокринологии благодаря их большому практическому значению для медицины, животноводства, рыбководства и прикладной энтомологии сейчас привлекают к себе внимание широкого круга биологов и врачей. Ежегодно публикуется огромное количество научных работ, описывающих новые факты, расширяющих и уточняющих наши сведения в области эндокринологии. Многие гормоны уже получены в счищенном виде или синтезированы в химических лабораториях. Часть из них производится в промышленных масштабах и широко применяется для лечебных целей, а также для повышения продуктивности сельскохозяйственных животных.

Однако изданные за последние годы отечественные руководства и учебные пособия по эндокринологии посвящены либо медицинским (клиническим) вопросам, либо химии гормонов и мало затрагивают вопросы общей и сравнительной эндокринологии, представляющие особенно большой интерес для биологов. В зарубежных руководствах по эндокринологии обычно неправильно рассматриваются взаимоотношения нервной системы и гуморальных факторов в регуляции и интеграции функций организма и явно недооценивается роль центральной нервной системы в регуляции деятельности эндокринных желез. В учебниках по физиологии раздел о железах внутренней секреции излагается довольно сжато. В них не приводятся многие новые данные, которые в последние годы заставили пересмотреть и существенно изменить некоторые прежние представления эндокринологов. Так,

например, в них еще отсутствуют сведения о явлениях нейросекреции, хотя интенсивное изучение этих явлений уже привело к возникновению нового раздела науки — нейроэндокринологии.

В настоящей книге в систематизированном виде излагаются вопросы общей и сравнительной эндокринологии. В ней приведены основные данные о железах внутренней секреции, гормонах и нейросекретах у беспозвоночных и позвоночных животных. Несмотря на ограниченный объем книги, автор старался по возможности привести в ней все наиболее важные новые данные, избегая, однако, включения недостаточно проверенных сведений, по поводу которых в современной эндокринологической литературе высказываются сомнения.

В книге нет специальных разделов, посвященных «клеточным гормонам», «организаторам», телергонам и другим биологически активным веществам, рассмотрение которых не входит в задачи эндокринологии.

Сведения об эндокринных заболеваниях человека даны очень кратко, лишь в том объеме, в каком их знание необходимо студентам биологических факультетов университетов. Библиографические ссылки делаются преимущественно на более новые работы, а также на книги и статьи обзорного характера, содержащие подробную библиографию более ранней литературы.

Автор будет весьма признателен за критические замечания по данной книге.

РОЛЬ ЖЕЛЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА

Железы внутренней секреции

Железами внутренней секреции, или эндокринными железами, называются такие органы или группы клеток, главная функция которых заключается в выработке специфических физиологически активных веществ, участвующих в регуляции функций организма. Железы внешней секреции, или экзокринные железы, имеют выводные протоки и выделяют образуемые ими вещества на поверхность тела, в пищеварительный канал, в выделительные и половые протоки или в различные полости, сообщаемые с внешней средой. Железы внутренней секреции не имеют выводных протоков и выводят свои секреты непосредственно в кровь, лимфу или другие циркулирующие тканевые жидкости.

Все органы, кроме нервной системы и эндокринных желез, непосредственно выполняют определенные общие и частные функции (движение, пищеварение, кровообращение, дыхание, выделение, размножение). Нервная система и железы внутренней секреции осуществляют регуляцию этих функций. В этом отношении функции нервной системы и эндокринных желез сходны. Однако необходимо учитывать, что нервная система осуществляет объединение всей деятельности организма как единого целого и его ответные реакции на раздражения экстеро- и интероцепторов. Нервная система регулирует также

функции эндокринных желез и может осуществлять через них свои влияния на другие органы.

Железы внутренней секреции имеются у представителей только немногих классов многоклеточных животных. Они появились сравнительно поздно в эволюции животного мира и достигли высокой степени развития только у членистоногих и позвоночных.

У позвоночных железами внутренней секреции служат гипофиз, щитовидная железа, околощитовидные железы, островковый аппарат поджелудочной железы, кора и мозговое вещество надпочечников, половые железы и плацента.

У беспозвоночных особенно важную роль в регуляции функций играет нейросекреция. Настоящими эндокринными железами служат у ракообразных Y-органы и андрогенные железы, у насекомых — прилежащие тела, вентральные, проторакальные и перикардальные железы.

Нейросекреция

У всех позвоночных и представителей многих классов беспозвоночных часть нервных клеток наряду со способностью возбуждаться и проводить возбуждение обладает также способностью к выработке секрета со специфической физиологической активностью, называемого нейросекретом. Зерна или капли нейросекрета образуются в цитоплазме нейронов и продвигаются с определенной скоростью внутри аксонов по направлению к нервным окончаниям, где накапливаются и выводятся в кровь. Гранулы нейросекрета окрашиваются определенными красителями и могут иметь разные размеры — чаще всего от 0,05 до 0,3 мк.

При исследовании с помощью электронного микроскопа они оказываются более плотными, чем другие частицы. При окраске хромовоквасцовым гематоксилином с флоксином зерна и капли нейросекрета окрашиваются либо в темно-синий или черный цвет (гомориположительный нейросекрет), либо в розовый цвет (ацидофильный, или гомориотрицательный нейросекрет). При окраске паральдегидфуксином они становятся красно-фиолетовыми. Гомориположительные нейросекреты представляют

собой сложные белки, в которых полипептиды соединены с липоидами и полисахаридами. Гоморнотрицательные нейросекреты являются простыми протейнами.

Во многих случаях окончания аксонов нейросекреторных клеток не осуществляют иннервации каких-либо эффекторов, а непосредственно прилегают к кровеносным сосудам или синусам. Иногда они расширены, вздуты и как бы специально приспособлены для накопления нейросекрета. У некоторых животных аксоны нейросекреторных клеток заканчиваются в особых образованиях типа тканевых депо, где происходит накопление (и, возможно, осуществляются изменения) нейросекрета перед выведением его в кровь или гемолимфу. У позвоночных таким депо для нейросекретов супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса служит задняя доля гипофиза. У насекомых нейросекреты интерцеребральной части мозга накапливаются в кардинальных телах. У ракообразных нейросекреты мозга и X-органа терминального ганглия депонируются в синусной железе. У многоножек нейросекрет мозга собирается в мозговой железе. Если перерезать аксоны нейросекреторных клеток, то через некоторое время их периферические отрезки, а также указанные места накопления (депо) оказываются лишенными гранул нейросекрета. Такие гранулы постепенно накапливаются в центральном отрезке нерва вблизи от места произведенной перерезки, где происходит перестройка нервных волокон и возникает образование, сходное по строению с прежним депо.

Вопрос о том, как осуществляется регуляция процесса выведения нейросекрета из нервных окончаний в кровь, еще не выяснен. Возможно, что этот процесс регулируется импульсами, идущими по аксонам самих же нейросекреторных клеток. Нервные импульсы вызывают изменение проницаемости клеточных оболочек и мембран, окружающих гранулы нейросекрета, в результате чего последний поступает в кровь. Однако возможно, что такие импульсы поступают к нейросекреторным окончаниям по обычным эфферентным нервным волокнам.

Нейросекреты состоят из инертного белка, с которым соединены физиологически активные вещества. Нейросекреты либо непосредственно действуют на различные процессы, протекающие в организме, либо стимулируют

(или тормозят) деятельность эндокринных желез. Например, вазопрессин (антидиуретический гормон), образующийся в супраоптических ядрах гипоталамуса и выводимый в кровь задней долей гипофиза, действует непосредственно на гладкие мышечные клетки стенки кровеносных сосудов и на почечные канальцы. Нейросекрет мозга кольчатых червей тормозит развитие гонад. Нейросекреты X-органа и мозга ракообразных непосредственно действуют на хроматофоры, вызывая перемещения зерен различно окрашенных пигментов. С другой стороны, нейросекреты некоторых ядер гипоталамуса стимулируют эндокринные функции аденогипофиза. Проторакотропный гормон мозга насекомых стимулирует секрецию гормона проторакальных желез. Некоторые гормоны X-органа ракообразных стимулируют или, наоборот, тормозят эндокринную функцию Y-органов.

Гормоны

Специфические физиологически активные вещества, вырабатываемые железами внутренней секреции, называются гормонами.

С тех пор как термин «гормон» был введен в науку Э. Старлингом (Starling, 1905), разные ученые пользовались им для обозначения различных биологически активных веществ. Одни из них применяли этот термин для сравнительно узкого круга веществ, другие пытались распространить его на очень многие вещества, образующиеся в организме. Иногда под названием гормонов соединяли все биологически активные вещества, кроме ферментов и витаминов, оказывающие свое специфическое действие в очень малых дозах и не являющиеся источником химической энергии для организма. Еще дальше пошел известный физиолог А. Бете (Bethe, 1932), предложивший включить в понятие о гормонах все продукты обмена веществ организма, служащие раздражителями в нем самом или оказывающие воздействия на другие живые существа. Исходя из такого определения гормонов, Бете подразделил их на эндогормоны, оказывающие свое действие в образовавшем их организме, и на эктогормоны, выделяемые наружу и действующие на другие организмы. В число эктогормонов Бете

включил также вещества оплодотворения, вырабатываемые половыми клетками, пахучие вещества листьев растений, отпугивающие животных, и пахучие вещества цветов, привлекающие насекомых. Совершенно очевидно, что такое расширение понятия о гормонах необосновано.

Физиологические механизмы, осуществляющие взаимоотношения между разными клетками, тканями и органами, весьма сложны. В них участвуют многочисленные вещества, сильно отличающиеся друг от друга по химическому строению и биологическому действию. На современном этапе развития науки чрезвычайно важно иметь четкую классификацию этих веществ по их происхождению и физиологическому значению в организме. Поэтому необходимо четко определить и ограничить понятие «гормон», а для обозначения других веществ пользоваться иными терминами. Гормонами называются специфические физиологически активные вещества, вырабатываемые специальными эндокринными органами или тканями, секретиромые в кровь или лимфу и оказывающие действие на строение и функции вырабатывающего их организма вне места своего образования. Гормоны участвуют в регуляции функций организма как единого целого. Они разносятся кровью или другими циркулирующими жидкостями по всему организму и оказывают действие на чувствительные к ним органы и ткани.

Конечные продукты обмена веществ организма, образующиеся в результате жизнедеятельности различных клеток или даже всех клеток тела и обладающие определенной физиологической активностью, называются парагормонами (Глей — Gley, 1920). К парагормонам относятся углекислота, мочевина и некоторые другие простые соединения.

Остальные вещества, оказывающие физиологическое действие в образовавшем их организме, но не относящиеся согласно приведенному выше определению к гормонам, иногда объединяются под названием гормониды (Берзин — Bersin, 1960). К гормонидам относятся так называемые «клеточные гормоны», «тканевые гормоны», «организаторы», медиаторы передачи нервного возбуждения и некоторые другие вещества.

«Клеточные гормоны» оказывают свое физио-

логическое действие внутри тех клеток, в которых образуются. К ним можно отнести также регуляторы функций Protozoa, которые иногда неправильно причислялись к гормонам. Эти вещества не следует называть гормонами и их рассмотрение не входит в задачи эндокринологии.

«Тканевые гормоны» образуются в клетках, главная функция которых не секреторная. Они распространяются главным образом путем диффузии и оказывают физиологическое действие вблизи места своего образования.

Медиаторы передачи нервного возбуждения вырабатываются при каждом нервном импульсе и служат для передачи возбуждения с одного нейрона на другой и с нервных окончаний на эффекторы. Они вырабатываются в небольших количествах, действуют вблизи места своего образования и быстро разрушаются специфическими ферментами.

Вещества, выделяемые животными в окружающую среду и служащие для воздействия на другие организмы, представляют собой продукты желез внешней секреции. Поэтому названия эктогормоны (Бете, 1932), или экзогормоны (Коллер — Koller, 1938), являются неправильными, так как термин «гормоны» был предложен для обозначения продуктов внутренней секреции. Сейчас эти вещества называют телергонами (Киршенблат, 1957). Телергоны образуются специальными одно-клеточными или многоклеточными железами, выводные протоки которых открываются поодиночке или группами на разных участках поверхности тела или в полости, сообщаящиеся с внешней средой. Телергоны могут действовать на других особей того же вида животных (гомотелергоны) или на животных других видов (гетеротелергоны). Гомотелергоны иногда называют феромонами (Карльсон и Люшер — Karlson and Lüscher, 1959).

Типы воздействия гормонов на организм

Физиологическое действие гормонов весьма разнообразно. Они оказывают влияние на самые различные стороны жизнедеятельности организма. В общем можно установить четыре типа воздействия гормонов:

1) метаболическое, вызывающее изменения обмена веществ;

2) морфогенетическое, или формативное, заключающееся в стимуляции формообразовательного процесса, дифференциации тканей и органов, роста и метаморфоза;

3) кинетическое, или пусковое, вызывающее определенную деятельность эффикторов;

4) корригирующее, изменяющее интенсивность функций всего организма или его органов, которые могут совершаться на определенном уровне и без наличия гормонов.

Все гормоны оказывают влияние на те или иные процессы обмена веществ. Однако главное физиологическое значение некоторых гормонов заключается в определенных воздействиях на разные виды обмена. Например инсулин, глюкагон и адреналин регулируют углеводный обмен, глюкокортикоиды стимулируют образование углеводов из продуктов распада белков, минералокортикоиды влияют на содержание натрия и калия в организме, гормон околощитовидных желез регулирует обмен кальция и фосфора. Соматотропный гормон гипофиза стимулирует синтез белка в организме и одновременно изменяет углеводный и жировой обмен. Гормон щитовидной железы повышает уровень энергетических процессов за счет усиления расщепления белков, углеводов и жиров. Половые гормоны активируют синтез белка и распад жира, а также влияют на минеральный обмен.

Морфогенетическое действие гормонов проявляется особенно наглядно у животных, развитие которых совершается с метаморфозом или проходит ряд определенных фаз, четко отграниченных друг от друга периодами линьки. Например, у ракообразных гормон Y-органов обуславливает наступление линьки. У личинок насекомых гормон проторакальных желез — экдизон — стимулирует метаморфоз, т. е. превращение сначала в куколку и затем во взрослую стадию, а при одновременном наличии ювенильного гормона прилежащих тел вызывает очередную или добавочную личиночную линьку. Гормон щитовидной железы стимулирует метаморфоз головастика. Гонадотропные гормоны стимулируют рост и созревание

половых желез, а половые гормоны — развитие других частей полового аппарата и вторичных половых признаков. Гормон андрогенной железы ракообразных вызывает превращение гонады в семенник.

Кинетическое действие гормонов легко наблюдать на перемещении зерен пигмента в пигментных клетках — хроматофорах. Под влиянием разных гормонов зерна пигмента, перемещаясь током протоплазмы, то концентрируются в центральной части клетки, то распределяются по ее отросткам вплоть до самых конечных их разветвлений. Благодаря таким перемещениям зерен пигмента изменяется окраска тела животных.

Особым видом действия гормонов (эндокринокинетическим) Д. Карлайль и П. Дженкин (Carlisle and Jenkin, 1959) считают действие их на эндокринные железы, стимулирующее или тормозящее секрецию других гормонов. Действительно, «тропные» гормоны гипофиза необходимы для выработки и секреции гормонов щитовидной железы, половых желез и некоторых гормонов коры надпочечников. Проторакотропный гормон мозга насекомых стимулирует секрецию экдизона проторакальными железами, которая без него не осуществляется. У десятиногих раков в глазных стебельках имеются гормоны, один из которых стимулирует, а другой тормозит секрецию гормона линьки Y-органами. Однако некоторые гормоны действуют на различные эндокринные железы, тормозя или стимулируя их секреторную деятельность, которая продолжает осуществляться и без их наличия.

Корригирующее действие гормонов состоит в изменении (усилении или ослаблении) тех физиологических процессов, которые могут осуществляться в организме и при отсутствии этих гормонов. Например, адреналин учащает ритм и увеличивает силу сокращений сердца, тормозит моторику желудочно-кишечного тракта, повышает тонус мускулатуры многих кровеносных сосудов. Секретин усиливает желчеобразование, которое совершается непрерывно.

Один и тот же гормон может одновременно действовать по-разному на несколько различных процессов: изменять обмен веществ, стимулировать рост или развитие животного, оказывать пусковое действие на одни и корригирующее — на другие функции.

Механизм действия гормонов

По химическому строению гормоны делят на стероидные, белковые (протеогормоны) и пептидные. Некоторые гормоны представляют собой модифицированные аминокислоты — производные тирозина и триптофана.

Гормоны могут оказывать свое физиологическое действие в очень малых дозах. Если даже представить себе, что для непосредственного действия на клетку достаточно только одна молекула гормона, то и тогда число его молекул может оказаться меньше числа клеток, в которых наступили вызванные им изменения. Однако механизм действия гормонов еще мало изучен. Имеющиеся данные говорят о том, что гормоны могут действовать непосредственно на клетки и межклеточное вещество эффекторных органов или осуществлять свое действие через нервную систему.

Прямое действие гормонов на органы и ткани может быть установлено в опытах на изолированных органах, срезах и переживающих культурах тканей вне организма. Если поместить срезы мышц или изолированный участок диафрагмы крысы в физиологический раствор, содержащий глюкозу, то прибавление инсулина к этому раствору вызывает повышение потребления глюкозы мышечной тканью. Гормон околощитовидных желез оказывает специфическое действие на костную ткань в условиях тканевой культуры. Адренокортикотропный гормон стимулирует образование кортикостерона срезами коры надпочечников вне организма. Изолированная ткань передней доли гипофиза начинает выделять адренокортикотропный гормон, если к ней добавить кусочек ткани гипоталамуса, вырабатывающий нейросекрет, который стимулирует образование и секрецию этого гормона.

Непосредственное действие гормонов на обмен веществ и другие процессы осуществляется через ферментные системы. Гормоны могут стимулировать синтез ферментов и ко-ферментов, активировать одни ферментные системы и блокировать другие. Один гормон может действовать одновременно на многие ферменты и наряду с этим изменять окислительно-восстановительный потенциал, проницаемость клеточных мембран и т. д.

Например, кортизон тормозит α -кетоглутарат-оксидазу в митохондриях, способствует синтезу глюкозо-1-фосфатазы в печени, активирует ферменты, вызывающие дезаминирование аланина, окисление тирозина, образование мочевины и многие другие процессы. Тестостерон активирует гиалуронидазу в семенниках, стимулирует синтез кислой фосфатазы в предстательной железе и повышает уровень дыхания в тканях, действуя на дыхательные ферменты благодаря образованию комплексного соединения с пуриновой частью пиридин-кофермента.

Г. Цондек (Zondek, 1926) считал, что связующим звеном между гормонами и клеткой служат электролиты, находящиеся в омывающей ее тканевой жидкости. По его мнению, ионная среда клетки может коренным образом изменять характер и направление действия гормонов. Каждый гормон может как возбуждать, так и тормозить деятельность клеток. Он возбуждает или тормозит протекающие в них процессы «в зависимости от имеющейся потребности». Противоположные фазы действия гормона (возбуждающая или тормозящая) всегда следуют друг за другом. Например, адреналин вслед за подъемом кровяного давления вызывает его кратковременное падение, а за характерной для него гипергликемией — кратковременную гипогликемию. Такая «двухфазность» действия обнаруживается только при применении очень малых доз гормонов, действующих в организме при физиологических условиях. Большие дозы гормонов действуют как яды и подавляют нормальную жизнедеятельность клеток.

По мнению Цондека, при определенных соотношениях физиологической дозы гормона и электролитов преобладает то первая, то вторая фаза действия гормона. Нормально превалирующая первая фаза может быть ослаблена и даже уничтожена, а вторая фаза оказаться усиленной и стать преобладающей.

Н. Пенде (Pende, 1937) утверждал, что физиологические дозы гормона действуют всегда только в одном направлении. Он объяснял наблюдающуюся в опытах двухфазность их действия «законом гормонального равновесия и противодействия». Согласно этому «закону» увеличение концентрации в крови одного гормона вызывает усиленную секрецию в кровь другого гормона —

антагониста первого. Это вызывает определенные функциональные колебания, продолжающиеся до тех пор, пока не восстановится прежнее равновесие концентраций обоих гормонов в крови.

Несомненно, что изменение концентраций определенных ионов в тканевой жидкости изменяет чувствительность клеток и межклеточного вещества к гормонам. Однако и сами гормоны, действуя на минеральный и водный обмен, изменяют концентрацию электролитов в тканевой жидкости. Прямое действие гормонов на клетки осуществляется в основном через ферментные системы и через изменение проницаемости клеточных мембран. Описанная Г. Дондеком двухфазность действия некоторых гормонов в большинстве случаев осуществляется благодаря наличию в организме высших животных сложных механизмов «саморегуляции», обеспечивающих гомеостаз, т. е. сохранение относительного постоянства внутренней среды. В этих механизмах участвуют не один или два гормона-антагониста, как предполагал Пенде, а одновременно многие гормоны. Саморегуляция осуществляется при участии центральной нервной системы и в ней широко используется «принцип обратной связи», т. е. осуществление корректирующих реакций в ответ на поступление афферентных сигналов с рецепторов эффекторных органов.

Наряду с непосредственным действием на ткани, действие гормонов на строение и функции организма может осуществляться также значительно более сложными путями при участии нервной системы.

Гормоны могут действовать на интероцепторы, обладающие специфической чувствительностью к ним. Такие хеморецепторы расположены в стенках различных кровеносных сосудов, но, вероятно, имеются и в других тканях. Действие гормонов на рецепторы изучается путем прибавления их растворов к перфузату, протекающему через участок кровеносного сосуда, изолированный от общего кровотока, но сохранивший свои нервные связи. Например, если ввести в такой участок артерии раствор инсулина, то в организме наступает понижение уровня сахара в крови. Предварительное введение новокаина, выключающего временно рецепцию, ослабляет гипогликемическую реакцию, вызываемую введением инсулина в этот кровеносный сосуд.

По мнению Ш. Шампи и его сотрудников (Champrou, Cujard et Demay, 1950), женские половые гормоны действуют на некоторые симпатические нервные окончания, которые в ответ на это воздействие выделяют свой медиатор, передающий возбуждение на эффекторный орган. Введение извне этого медиатора оказывает на орган такое же действие, как введение гормона. Участки органа, обладающие наибольшим развитием симпатической иннервации, характеризуются наибольшей чувствительностью к половым гормонам. Указанные авторы считают, что одни и те же нервные элементы могут неодинаково реагировать на разные гормоны. Они вырабатывают при этом либо разные медиаторы, либо большее количество одного медиатора по сравнению с другими. Действие гормонов на эффекторы через окончания эфферентных нервных волокон еще не может считаться доказанным. Данные соответствующих опытов могут быть объяснены как результат повышения чувствительности эффектора к гормонам под влиянием симпатического отдела нервной системы.

V Участие центральной нервной системы в механизме действия гормонов было установлено работами лаборатории В. С. Галкина с помощью метода общего наркоза и метода условных рефлексов. У животных, находящихся в эфирном наркозе, инсулин не вызывает гипогликемии, а адреналин действует так же, как и без наркоза. Это показывает, что наряду с периферическим механизмом действия инсулина существует также центральный механизм его действия. У собак легко удается выработать условно-рефлекторную инсулиновую гипогликемию, характеризующуюся большим постоянством. Очень легко условно-рефлекторная гипогликемия вырабатывается при лечении инсулином у людей (Галкин, 1940, 1952).

Таким образом, гормоны, разносясь кровью по организму, могут действовать на эффекторы двумя путями. Их действие может осуществляться прямо, без промежуточного участия нервного аппарата. Кроме того, гормоны могут действовать через нервную систему, вызывая раздражение хеморецепторов, которое служит началом рефлекторной реакции, изменяя функциональное состояние нервных центров и, вероятно, действуя непосредственно на нервные окончания. Рефлекторные дуги вызванных гормонами рефлексов замыкаются в разных

отделах центральной нервной системы. Они могут замыкаться в высших отделах нервной системы, приводя к образованию условных рефлексов.

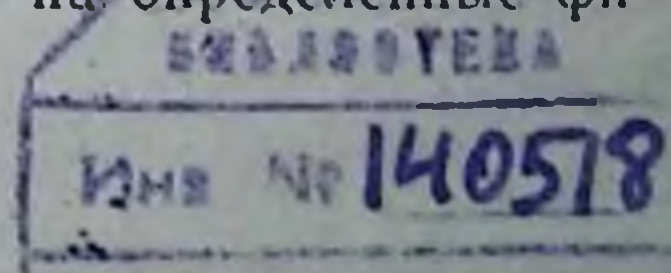
Взаимодействие между эндокринными железами

Многие эндокринные железы вырабатывают по несколько гормонов, участвующих в регуляции одной или нескольких функций организма. Обычно на деятельность каждого органа, на каждую функцию оказывают влияние несколько гормонов, вырабатываемых одной или разными железами внутренней секреции. Действие этих гормонов на разные функции либо синергическое, т. е. изменяет их в одинаковом направлении, либо антагонистическое, т. е. изменяет их в противоположных направлениях.

Можно привести много примеров синергического действия гормонов. Фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны гипофиза вызывают созревание яйцевых фолликулов, овуляцию и секрецию яичниками женских половых гормонов (эстрогенов) только при одновременном действии в определенных количественных соотношениях. Гормон желтого тела (прогестерон) стимулирует секреторные изменения слизистой оболочки матки млекопитающих только после предварительного воздействия на нее эстрогенами. Гормоны коры надпочечников повышают чувствительность тканей к адреналину, а последний, в свою очередь, усиливает эффект действия этих гормонов.

С другой стороны, действие эстрогенов и прогестерона на сократительную деятельность матки противоположно. Эстрогены усиливают сокращения мышцы матки, а прогестерон подавляет их. Адреналин вызывает в пигментных клетках кожи лягушки концентрацию зерен пигмента в центральной части клетки, что ведет к посветлению окраски тела, а меланофорный гормон гипофиза, наоборот, вызывает перемещение зерен пигмента в отростки пигментных клеток, что влечет за собой потемнение окраски.

Иногда гормоны, действующие на определенные фи-



физиологические показатели противоположно, при рассмотрении их общего значения в организме оказываются не антагонистами, а синергистами. Так, инсулин понижает уровень сахара в крови, а глюкагон повышает его. Однако оба указанных гормона усиливают использование глюкозы тканями, хотя осуществляют это неодинаковыми способами.

Гормоны, вырабатываемые одними железами внутренней секреции, оказывают специфическое воздействие на другие эндокринные железы. Проторакотропный гормон мозга насекомых стимулирует секрецию экдизона (гормона линьки и метаморфоза) проторакальными железами. Передняя доля гипофиза вырабатывает несколько гормонов (тиреотропный, адренокортикотропный, фолликулостимулирующий, лютеинизирующий, лактогенный), стимулирующих образование и секрецию гормонов щитовидной железы, коры надпочечников и половых желез. В свою очередь, гормоны тех эндокринных желез, функции которых стимулируются передней долей гипофиза, влияют на образование и секрецию соответствующих «тропных» гормонов гипофиза. Гормон щитовидной железы тормозит секрецию тиреотропного гормона, гормоны коры надпочечников (гидрокортизон и кортикостерон) — секрецию адренокортикотропного гормона, мужские (андрогены) и женские половые гормоны (эстрогены) — секрецию фолликулостимулирующего гормона. Поэтому после оперативного удаления щитовидной железы, надпочечников или половых желез в передней доле гипофиза происходят характерные морфологические изменения и соответственно усиливается продукция тиреотропного, адренокортикотропного или фолликулостимулирующего гормонов. Это явление изучалось М. М. Завадовским (1941), назвавшим его «принципом плюс — минус взаимодействия». Согласно этому принципу, если между функциями двух эндокринных желез имеется непосредственная связь и гормон одной из них возбуждает деятельность второй, то гормон последней железы тормозит соответствующую деятельность первой. По сути дела, мы имеем здесь принцип отрицательной обратной связи, обеспечивающий саморегуляцию деятельности желез внутренней секреции.

Однако взаимодействие между железами внутренней секреции далеко не ограничивается указанным принци-

пом «плюс — минус», или «минус — плюс». Нередко наблюдаются отношения иного типа. Например, эстрогены, тормозя секрецию фолликулостимулирующего гормона, возбуждают секрецию лютеинизирующего и лактогенного гормонов гипофиза. Введение адреналина повышает функцию щитовидной железы, а тироксин усиливает действие адреналина.

Изучение функциональных отношений между разными железами внутренней секреции показало, что почти все они влияют друг на друга. Их взаимодействие нередко оказывается очень сложным, особенно при регуляции обмена веществ. Поэтому Т. Берзин (1960) считает, что взаимоотношения эндокринных желез и действия их гормонов вскоре можно будет изучать только с помощью электронных счетных машин.

Эти взаимоотношения оказываются еще более сложными, если мы учтем, что гормоны одной эндокринной железы могут действовать на другие эндокринные железы не только непосредственно, но и через нервные центры, участвующие в регуляции их функций. Влияние гормонов щитовидной железы, коры надпочечников и половых желез на гипофиз может осуществляться через ядра гипоталамуса, которые по нервным волокнам и с помощью специфических нейросекретов регулируют секрецию «тропных» гормонов клетками передней доли гипофиза. Кроме того, существуют и другие пути взаимодействия, например через изменения обмена веществ эндокринных желез, интенсивности их кровоснабжения, чувствительности к нервным импульсам, гормонам или другим биологически активным веществам.

Подобно тому как в процессе эволюции у высших животных возникли физиологические механизмы саморегуляции ряда важных функций организма (например, сохранения постоянства осмотического давления и активной реакции плазмы крови, поддержания определенного уровня кровяного давления и т. п.), так в результате естественного отбора у них выработались и сложные механизмы саморегуляции функций эндокринных желез. В основе этих механизмов во многих случаях лежат принципы отрицательных и положительных обратных связей между разными железами внутренней секреции, нервной системой и изменениями, происходящими в эффекторных органах и внутренней среде организма.

Иммунобиологические свойства гормонов

Если вводить препараты белковых гормонов в течение продолжительного времени подопытным животным или больным людям, то их чувствительность к этим гормонам постепенно снижается и, наконец, полностью пропадает. Переливание сыворотки крови от такого животного другим животным делает последних нечувствительными (рефрактерными) к соответствующему гормону. При одновременном введении в разные части тела определенных доз гормона и определенного количества сыворотки животного, ставшего в результате продолжительного введения нечувствительным к данному гормону, последний не оказывает никакого действия на организм. Если увеличить дозу гормона, то его биологическое действие начинает проявляться. Это позволяет точно установить титр антигормональной активности сыворотки крови каждого животного и выразить его в количестве биологических единиц действия гормона, которое нейтрализуется введением 1 мл этой сыворотки.

Вещества сыворотки крови, обладающие антигормональной активностью, были названы антигормонами. Такие вещества легко образуются при длительном введении белковых гормонов (гонадотропных, тиреотропного, соматотропного), полученных от других видов животных. Каждый антигормон обладает ясно выраженной видовой специфичностью. Он нейтрализует только действие гормона того вида животного, на который он выработался, не нейтрализуя действия соответствующих гормонов других видов животных. Лишь в некоторых случаях антигормоны делают организм нечувствительным к гормонам нескольких видов животных.

Антигормоны появляются в сыворотке крови обычно через 1—3 месяца с начала систематического введения гормонального препарата и исчезают через 3—9 месяцев после прекращения его введения. Если начать повторно вводить тот же препарат, то появление антигормонов в крови наступает значительно быстрее.

Образование антигормонов представляет собой иммунобиологическую реакцию, подобную тем, которые возникают в организме животных при парэнтеральном введении чужеродных белковых веществ. Гормон другого

вида животных представляет собой антиген, а антигормон следует рассматривать как антитело. Антигормоны находятся в глобулиновой фракции сыворотки крови и разрушаются пепсином и трипсином так же, как другие антитела.

При введении гормонов своего вида образования антигормонов в большинстве случаев не происходит. Если создать общее кровообращение у двух крыс, одна из которых кастрируется, а у второй удаляется гипофиз, то гормоны гипофиза первой особи стимулируют половые железы второй особи в течение длительного времени (свыше года) без образования антигормонов. Однако иногда в организме могут образовываться антитела не только по отношению к белковым гормонам других особей своего вида, но даже и к собственным гормонам. Если продолжительное время вводить крысе тиреотропный гормон, то после выработки антигормона на щитовидную железу перестает действовать не только гормон, вводимый извне, но и тиреотропный гормон, вырабатываемый собственным гипофизом. Поэтому щитовидная железа этой крысы приобретает такое же строение, как после удаления гипофиза.

Образование антител к белковым гормонам своего вида в условиях эксперимента обычно бывает вызвано изменениями специфических свойств белка в процессе приготовления гормональных препаратов. Однако и собственный белковый гормон может стать антигеном, если происходит дегенерация клеток вырабатывающей его эндокринной железы. В этом случае в организме образуются специфические антитела, которые не только нейтрализуют действие этого гормона, но и оказывают неблагоприятное влияние на клетки, вырабатывающие его.

При длительно повторяющихся инъекциях инсулина иногда могут образовываться антитела к этому гормону. Введение здоровому животному сыворотки крови, содержащей эти антитела, вызывает у него длительную гипергликемию (повышение уровня сахара в крови) вследствие нейтрализации действия инсулина, вырабатываемого поджелудочной железой.

Стероидные гормоны в некоторых случаях вызывают аллергические реакции. Это объясняется тем, что в крови они связываются с белком, а это комплексное соединение может действовать в качестве аллергена.

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ НЕРВНОЙ СИСТЕМОЙ И ЭНДОКРИННЫМИ ЖЕЛЕЗАМИ

Происхождение желез внутренней секреции

В процессе эволюции животного мира нервная система возникла значительно раньше, чем железы внутренней секреции. У кишечнорастворимых нервная система еще очень примитивна и не разделяется на центральный и периферический отделы. Она представляет собой сеть, образованную биполярными и мультиполярными нервными клетками и проводящую возбуждение по всем направлениям. Раздражение любого участка тела вызывает возникновение нервного возбуждения, быстро передающегося по этой сети и приводящего к ответной реакции всего организма. Однако регуляция, осуществляемая даже такой малодифференцированной нервной системой, обладает колоссальными преимуществами по сравнению с более древней гуморально-метаболической регуляцией, которая осуществляется путем медленной диффузии биологически активных веществ, вырабатываемых разными клетками.

Дальнейшая прогрессивная эволюция, как правило, сопровождалась дифференцированием, усложнением и централизацией нервного аппарата. Центральный отдел нервной системы, располагающийся обычно в передней части тела животного, постепенно сделался главным регулятором всей деятельности организма. Чем больше

усложнялся нервный аппарат, тем разнообразнее и разностороннее становились связи организма с окружающей средой, тем больше преимуществ приобретал организм в борьбе за существование. Нервная система стала регулировать обмен веществ во всех тканях и определять уровень образования и выведения продуктов жизнедеятельности клеток. Таким образом она подчинила себе механизм гуморально-метаболической регуляции функций, который превратился лишь в один из путей воздействия нервной системы на строение и функции организма.

Возникновение специальных органов внутренней секреции произошло позже и, очевидно, было связано с дальнейшим развитием и совершенствованием регуляции и интеграции функций организма, осуществляемых нервной системой.

Прежде всего способность вырабатывать гормоны приобрели некоторые нервные клетки. Наряду со способностью возбуждаться и проводить возбуждение они стали продуцировать физиологически активный нейросекрет. Зерна и капли этого секрета продвигались током нейроплазмы вдоль аксонов к нервным окончаниям, где происходило их выведение в окружающие ткани. Когда возникла кровеносная система, окончания аксонов нейросекреторных клеток оказались топографически связаны со стенками кровеносных сосудов и синусов. Нейросекрет стал накапливаться в нервных окончаниях и выводиться оттуда в кровь, разноситься кровью по телу и оказывать действие на чувствительные к нему органы и ткани.

Отдельные группы нервных клеток превратились в процессе эволюции в морфологически обособленные органы внутренней секреции. Они утратили способность к проведению нервных импульсов, но усилили выработку прежних медиаторов передачи нервного возбуждения (ацетилхолина, адреналина, 5-гидрокситриптамина) и стали выводить их непосредственно в кровь.

Адренальные железы рыб и мозговое вещество надпочечников остальных позвоночных представляют собой комплекс видоизмененных нервных клеток симпатических ганглиев. Несомненно, что первоначально эти клетки обладали аксонами, образующими постганглионарные симпатические волокна, окончания которых при поступлении импульсов возбуждения выделяли в окружающую

ткань симпатический медиатор. В дальнейшем они утратили аксоны и специализировались на выработке гормона-медиатора, выводимого в кровь при поступлении к ним импульсов из центральной нервной системы.

Некоторые железы внутренней секреции образовались из железистых органов, главной функцией которых первоначально была внешняя секреция. Железистые клетки экзокринной железы, как правило, одновременно с образованием и выведением внешнего секрета в выводные протоки выделяют в кровяное русло продукты своего обмена веществ. Некоторые из этих продуктов обладали физиологической активностью и могли оказывать влияние на другие органы. При определенных условиях внешняя секреция данных железистых клеток могла утратить свое прежнее значение для организма, уменьшиться или даже вообще прекратиться. В то же время физиологическое значение веществ, выделяемых этими клетками в кровь, могло возрасти. Прекращение внешней секреции железы привело в процессе эволюции к исчезновению ее выводного протока и такой орган превратился в типичную железу внутренней секреции. К эндокринным железам, возникшим из желез внешней секреции и связанным первоначально с определенными отделами пищеварительного тракта, относятся аденогипофиз, щитовидная железа и околощитовидные железы позвоночных.

Некоторые железы возникли из железистых образований в стенке целомических мешков или из связанных с ними выделительных органов — метанефридиев. Гомологами головных метанефридиев у ракообразных являются Y-органы, у насекомых — прилежащие тела и вентральные головные железы.

Половые железы позвоночных приобрели способность вырабатывать гормоны, участвующие в регуляции половых процессов и стимулирующие развитие вторичных половых признаков. У живородящих форм эти гормоны стали играть роль в обеспечении нормального протекания беременности и родов. У большинства беспозвоночных половые железы не вырабатывают таких гормонов. Однако у некоторых из них эндокринную функцию приобрели придаточные части полового аппарата. У ракообразных андрогенная железа, развивающаяся на поверхности семяпроводов, вырабатывает гормон, стиму-

лирующей дифференциацию половой железы и вторичных половых признаков в мужском направлении.

Деятельность всех желез внутренней секреции, с самого их возникновения, не была автономной, а регулировалась центральной нервной системой по нервным проводникам, продуктами нейросекреции или посредством гормонов других эндокринных желез, выведение которых в кровь происходило в результате нервных импульсов. Поэтому нельзя говорить о самостоятельной гормональной регуляции, независимой от нервной регуляции. У всех многоклеточных животных, начиная с низших червей, центральная нервная система осуществляет регуляцию и интеграцию всех функций организма. Нервная система обеспечивает ответные реакции целостного организма на все воздействия внешней или внутренней среды, вызывающие раздражение рецепторов. Однако воздействия центральной нервной системы на эффекторы могут осуществляться двумя путями: путем передачи импульсов возбуждения по эфферентным нервам (нервно-проводниковый путь) и путем выведения в кровь или лимфу гормонов и других физиологически активных веществ (гуморальный путь).

Различия в действии нервных импульсов и гормонов на эффекторы

Очень четко указал наиболее существенные различия между нервно-проводниковым и гуморальным путями регуляции А. А. Ухтомский (1945).

Нервный импульс идет из центральной нервной системы к эффектору по морфологически определенным путям, не переходя на соседние участки. Он направлен на определенную «станцию назначения», определенному «адресату». Гормон, выведенный в кровь, разносится ее током по всему организму, попадает во все органы и ткани, но действует только на те из них, которые чувствительны к нему.

Нервные импульсы распространяются вдоль нервов очень быстро. В двигательных нервах млекопитающих скорость их движения достигает 80—120 м/сек. Скорость распространения гормонов гораздо меньше, так как она зависит от скорости движения крови. У пойкилотермных

животных она может сильно изменяться в зависимости от температуры, в то время как на скорости распространения нервного импульса температура сказывается лишь постольку, поскольку от нее зависит скорость передачи возбуждения в нервных синапсах и с нервных окончаний на эффекторы.

Почему же при наличии столь быстрой и совершенной нервно-проводниковой связи у наиболее прогрессивных групп животных с высоко развитой нервной системой возникла и достигла значительной степени сложности система специальных желез внутренней секреции, функцией которых является регуляция деятельности организма гуморальным путем?

Действие нервных импульсов на эффекторы быстро, но кратковременно. Для изменения состояния эффектора на более длительное время необходимо непрерывное поступление к нему импульсов по эфферентным волокнам. Так действительно и происходит при поддержании постоянного тонуса скелетных мышц и кровеносных сосудов у позвоночных. Гормоны, как правило, оказывают на эффекторы гораздо более продолжительное действие, которое продолжает осуществляться еще в течение некоторого времени после разрушения или выведения гормона из организма. Например, небольшая доза гормона щитовидной железы, введенная однократно, вызывает повышение основного обмена на несколько дней. Пороговая доза женского полового гормона оказывает длительное действие на половой аппарат кастрированной самки.

Таким образом, центральная нервная система посылает импульсы к эффекторам по нервным проводникам, главным образом для возникновения быстрых реакций организма в ответ на быстрые, но кратковременные воздействия раздражителей на рецепторы. Для возникновения более длительных и стойких изменений строения и функций организма в ответ на определенные изменения внешней и внутренней среды импульсы из центральной нервной системы действуют на эндокринные железы, стимулируя или тормозя секрецию их гормонов. Следовательно, гормоны служат как бы для передачи результатов действия нервных импульсов сразу на многие эффекторы (для их генерализации), а также для распространения их действия на более длительный период времени.

Действие некоторых гормонов (например, адреналина и адренокортикотропного гормона) начинается очень быстро, но оно сравнительно кратковременно. Такие гормоны по сроку своего действия сходны с медиаторами передачи нервного возбуждения. Действие других гормонов, например гормона щитовидной железы или экдизона, начинается после длительного латентного периода, но продолжается в течение многих дней.

Участие гормонов в рефлекторных реакциях

Железы внутренней секреции снабжены секреторными, сосудодвигательными, трофическими и чувствительными нервами. Хотя во многих случаях образование и секреция гормонов могут осуществляться и без нервных влияний после денервации эндокринной железы и даже в ткани ее, культивируемой вне организма, в нормальных условиях эти процессы регулируются нервной системой. Обычно нервные импульсы стимулируют или, наоборот, тормозят образование и секрецию гормонов и таким образом определяют содержание гормонов в эндокринных железах и в крови. Некоторые гормоны секретируются в кровь только в результате возбуждения гормонообразующих клеток, наступающего рефлекторно в ответ на раздражение определенных рецепторов. Секреция других гормонов систематически тормозится нервными импульсами и происходит только после прекращения их поступления из центральной нервной системы, вызванного воздействием определенного комплекса факторов окружающей среды.

Таким образом, секреция гормонов оказывается как бы звеном в рефлекторных реакциях, возникающих при раздражении различных рецепторов и осуществляющихся при участии центральной нервной системы. Обычно это гуморальное звено включено в эфферентную часть рефлекторной дуги. Эндокринная железа становится эффектором первого порядка, а другие органы, на которые действуют ее гормоны, — эффекторами второго порядка.

Приведем примеры рефлексов, которые осуществляются по рефлекторным дугам, в составе которых имеются гуморальные звенья.

Помещение лягушки на темный фон вызывает потемнение окраски ее тела. Это происходит потому, что импульсы с сетчатки передаются по рефлекторной дуге через промежуточный мозг в промежуточную долю гипофиза и вызывают секрецию в кровь меланофорного гормона, стимулирующего перемещение зерен темного пигмента в отростки пигментных клеток.

Овуляция у кролика наступает рефлекторно через 10—12 часов после спаривания. Раздражение рецепторов вызывает развитие возбуждения в центральной нервной системе. Нервные импульсы попадают в гипоталамическую область и стимулируют оттуда (путем выделения в кровь нейросекрета) секрецию гипофизом лютеинизирующего гормона. В крови половозрелой крольчихи постоянно циркулируют определенные количества фолликулостимулирующего гормона. Комбинация обоих этих гормонов в определенных количественных соотношениях вызывает наступление овуляции, а лютеинизирующий гормон стимулирует образование желтых тел.

Раздражение рецепторов может не только стимулировать, но и тормозить секрецию гормона. При всасывании в кровь воды из пищеварительного тракта происходит некоторое снижение осмотического давления плазмы крови. При этом раздражаются осморорецепторы кровеносных сосудов, расположенные у млекопитающих главным образом в области разветвлений внутренней сонной артерии. Нервные импульсы, идущие от осморорецепторов, через центральную нервную систему тормозят выведение из задней доли гипофиза в кровь вазопрессина. Уменьшение содержания вазопрессина в крови ведет к уменьшению реабсорбции воды из первичной мочи в почечных канальцах, т. е. к увеличению диуреза. Таким образом количество выпитой воды рефлекторно влияет на величину диуреза через изменение количества вазопрессина, выводимого в кровь.

У самок тараканов прилежащие тела вырабатывают гонадотропный гормон, стимулирующий рост ооцитов в яичниках. Однако нервные импульсы, идущие из мозга, тормозят функцию прилежащих тел и секрецию этого гормона. Погружение сперматофора в совокупительную сумку самки во время спаривания рефлекторно прекращает тормозящее действие нервных импульсов на прилежащие тела, что ведет к выведению в гемолимфу их гор-

мона, вызывающего рост ооцитов и поступление в них желтка (Рот и Стей — Roth and Stay, 1961).

В рефлекторную дугу могут быть включены два или даже три гуморальных звена. Если эндокринная железа вырабатывает гормон, регулирующий функцию других желез внутренней секреции (эффекторов второго порядка), то рабочие органы, на которые действуют гормоны последних (второе гормональное звено), следует считать эффекторами третьего порядка.

Например, у млекопитающих охлаждение поверхности тела вызывает раздражение холодовых рецепторов кожи. Импульсы возбуждения с этих рецепторов передаются в зрительные бугры, откуда через нервные центры гипоталамической области стимулируется тиреотропная секреция гипофиза. Тиреотропный гормон действует на щитовидную железу, вызывая поступление в кровь ее гормона, который повышает обмен веществ в эффекторных органах и увеличивает теплообразование в организме.

Увеличение продолжительности действия света на сетчатку глаз стимулирует у некоторых млекопитающих (хорьки, куницы) через нервные центры гипоталамической области образование и секрецию гипофизом в кровь фолликулостимулирующего гормона. Этот гормон вызывает в яичниках рост фолликулов, а при наличии небольшого количества лютеинизирующего гормона также секрецию эстрогена, который, в свою очередь, стимулирует рост матки и влагалища, пролиферацию эндометрия и наступление течки.

У самок крыс спаривание или механическое раздражение шейки матки вызывает рефлекторно секрецию гипофизом пролактина, стимулирующего выработку желтыми телами прогестерона, который вызывает в эндометрии изменения, характерные для состояния истинной или ложной беременности.

Все рефлексы, у которых эфферентная часть рефлекторной дуги содержит гормональные звенья, могут протекать не только как безусловные, но и как условные рефлексы. Обычно после ряда сочетаний с натуральными условными раздражителями они протекают как сложно-рефлекторные реакции (Быков, 1947).

В отдельных случаях гормональное звено оказывается включенным в центростремительную часть рефлектор-

ной дуги. Например, у некоторых асцидий яйца и сперматозоиды выводятся в окружающую воду рефлекторно в ответ на попадание зрелых половых продуктов своего вида в ротовой сифон. Заглоченные гаметы или выделяемые ими вещества действуют на субневральную железу, которая является контактным рецептором. В ответ на это адекватное раздражение субневральная железа выделяет свой гормон, оказывающий непосредственное действие на мозговой ганглий. Из возбужденного ганглия к половой железе по нервам идут импульсы возбуждения, стимулирующие овуляцию и выведение сперматозоидов (Карлайль — Carlisle, 1951). Такие рефлексы Д. Паркер (Parker, 1932) назвал гуморо-невральными.

Влияние гормонов на нервную систему

Гормоны могут действовать на все отделы нервной системы от высших нервных центров до рецепторов и эффекторных нервных окончаний. Обычно их действие выражается в изменении возбудимости нервных образований. Некоторые безусловные рефлексы могут осуществляться только при достаточном содержании определенных гормонов в крови. Например, у взрослых самцов лягушек обнимательный рефлекс исчезает после кастрации и восстанавливается после инъекции экстрактов семенников или препаратов мужского полового гормона. У самок большинства млекопитающих половые рефлексы осуществляются только при наличии в крови сравнительно высокого уровня женских половых гормонов, какой бывает во время течки.

Чувствительность нервных клеток к гормонам неодинакова в различном возрасте, при разных функциональных состояниях организма и при разнообразных воздействиях факторов окружающей среды. У самок крыс с правильными половыми циклами нервные центры гипоталамуса, регулирующие гонадотропную секрецию гипофиза, обладают повышенной чувствительностью к половым гормонам около 2 часов пополудни, особенно на 3-й день фазы межтечки (Иверетт — Everett, 1961).

Влияние гормонов на высшую нервную деятельность у собак изучалось школой И. П. Павлова. Установлено, что после удаления щитовидной железы у щенков пище-

бые условные рефлексы вырабатываются с большим трудом. У взрослых собак после тиреоидэктомии тоже наступают серьезные нарушения высшей нервной деятельности. Введение гормона щитовидной железы значительно повышает возбудимость нервных клеток коры больших полушарий. После кастрации самцов собак деятельность коры головного мозга у них слабеет, причем особенно сильно нарушается процесс торможения. Однако у собак с сильными типами нервной системы через некоторое время нормальная работа коры восстанавливается. Но достаточно любого перенапряжения процесса торможения, чтобы вызвать у таких кастратов срыв высшей нервной деятельности и развитие невроза.

Влияние нервной системы на чувствительность тканей к гормонам

Чувствительность тканей к гормонам может значительно изменяться в зависимости от разных причин. Иногда даже отмечается неодинаковая чувствительность к гормонам симметричных органов, расположенных в правой и левой половинах тела. Наблюдаются случаи одностороннего увеличения молочной железы (гинекомастии) у мужчин, одностороннего выпячивания глазного яблока (экзофтальма) при базедовой болезни. Нередко можно установить определенные зоны, обладающие неодинаковой чувствительностью к гормонам, и связать это с особенностями их иннервации.

В ряде случаев нарушение нормальной иннервации может привести к утрате тканями чувствительности к гормонам, которые при обычных условиях оказывают на них характерное действие. Например, мужской половой гормон стимулирует развитие мозоли на большом пальце передней конечности самцов лягушек. Однако после оперативного удаления нервов предплечья эта мозоль не развивается, несмотря на наличие мужского полового гормона. В луковице растущего пера птиц имеется только одна нервная клетка. Установлено, что на введение женского полового гормона реагирует только та часть пера, которая во время своего роста была окружена разветвлениями волокна этой клетки; остальные части на гормон не реагируют (Шампи и Дрейфус — Champy et

Dreyfus, 1937). Иногда денервация ткани повышает ее чувствительность к определенным гормонам. Так, после перерезки симпатических нервов органы оказываются более чувствительными к адреналину, чем обычно (Кеннон и Розенблют, 1951).

Р. Кужар (Cujard, 1951) обнаружил, что участки тканей, обладающие наибольшей чувствительностью к половым гормонам, особенно обильно снабжены симпатической иннервацией. Кроме симпатических ганглиев, они содержат много особых концевых клеток, названных интерстициальными клетками Бёка. Число этих клеток уменьшается после кастрации и увеличивается после введения половых гормонов. При неодинаковой чувствительности к гормонам разных половин тела, на той стороне, на которой чувствительность понижена, симпатическая иннервация оказывается более скудной, а число клеток Бёка значительно меньше.

Опыты с перерезкой или экстирпацией нервов и с введением симпато- или парасимпатотропных ядов показали, что чувствительность разных органов к гормонам значительно изменяется в зависимости от поступления нервных импульсов из центральной нервной системы. В одних случаях нервные импульсы повышают их чувствительность, а в других — понижают ее. Если чувствительность понижена в результате нервных влияний, то денервация органа усиливает его реакцию на гормон.

✓ Роль нервной системы в возникновении эндокринных заболеваний

Благодаря тесной функциональной связи эндокринных желез с нервной системой многие эндокринные заболевания развиваются вследствие первичного поражения центральной нервной системы. Особенно сильно сказываются на эндокринных железах повреждения и опухоли промежуточного мозга. В многочисленных опытах на животных показано, что повреждения определенных ядер гипоталамической области, произведенные с помощью стереотаксического прибора, влекут за собой усиленный рост, ожирение, остановку в развитии половых желез или наступление непрерывной течки. Так называемое «гипофизарное ожирение» у людей развивается чаще

при поражениях промежуточного мозга, чем при поражениях гипофиза. Преждевременная половая зрелость часто является следствием опухоли промежуточного мозга. Травмы черепа, при которых нарушаются функции некоторых нервных центров, могут повлечь за собой разнообразные нарушения функций гипофиза, щитовидной железы, островкового аппарата поджелудочной железы, половых желез и других эндокринных органов.

Хорошо известно, что испуг, горе и другие сильные эмоциональные переживания могут повлечь за собой нарушения деятельности эндокринных желез. Первые проявления базедовой болезни чаще всего наблюдаются после психических травм (Боткин, 1885). Обострения сахарного диабета, сопровождающиеся резким повышением уровня сахара в крови и глюкозурией, обычно связаны с сильными волнениями. У женщин тяжелые психические переживания могут вызвать как прекращение месячных (аменоорею), так и маточные кровотечения.

Интересный в этом отношении случай описан канадским врачом Леконтом в конце прошлого века. 70-летняя старуха и 20-летняя здоровая женщина были застигнуты грозой в лесу. Молния ударила в дерево, под которым они спрятались от дождя. В результате вызванного этим нервного потрясения у 20-летней женщины навсегда прекратились менструации, а у 70-летней старухи, уже свыше двух десятков лет не имевшей менструаций, последние возобновились и стали повторяться ежемесячно в течение полутора лет. Таким образом, одинаковая психическая травма у двух разных женщин привела к диаметрально противоположным результатам.

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ

Эндокринология пользуется многими морфологическими, физиологическими и биохимическими методами, которые применяются и в других областях биологии. Здесь приведены наиболее важные из них.

Метод экстирпации

Заключается в оперативном удалении эндокринного органа с последующим изучением изменений строения и функций организма. Метод экстирпации вошел в науку из практики животноводства. С давних времен скотоводы производили кастрацию самцов некоторых сельскохозяйственных животных и хорошо знали последствия этой операции. Если кастрация произведена в молодом возрасте, то не развиваются вторичные половые признаки. После удаления половых желез у взрослых самцов и самок позвоночных наступает уменьшение размеров остальных половых органов, исчезают многие вторичные половые признаки, прекращаются половые циклы. После удаления щитовидной железы у личинок амфибий не происходит метаморфоза, а у млекопитающих задерживается рост и сильно понижается уровень энергетического обмена. Удаление всех околощитовидных желез вызывает судорожные припадки, приводящие к смерти животного.

Изменения, происходящие в организме после полного удаления эндокринной железы, зависят главным образом от прекращения действия ее гормона. Однако, как изве-

стно, в целостном организме деятельность всех органов тесно связана. Поэтому удаление любого органа может сильно сказаться на функциях многих других органов. Кроме того, в каждой эндокринной железе имеются рецепторы, раздражение которых адекватными раздражителями вызывает определенные рефлекторные реакции и влияет на функциональное состояние нервной системы. Экстирпация железы прекращает поступление импульсов в центральную нервную систему с ее рецептивного поля, что сказывается на ряде функций организма (Каплан, 1961).

Экстирпация глубоко расположенной железы внутренней секреции иногда наносит животному такую тяжелую травму, от которой оно уже не может оправиться. Чтобы уменьшить опасность хирургической травмы для жизни животного, удаление железы производят не в один, а в два приема. Сначала железу выводят под кожу, сохранив ее сосудистые и нервные связи. Затем, когда животное уже полностью оправилось после первой операции, делают небольшой разрез кожи и железу удаляют или временно выключают из общего кровообращения, наложив на кровеносные сосуды зажимы.

У насекомых и некоторых других членистоногих с хитиновым наружным скелетом и незамкнутой кровеносной системой для прекращения связи через кровь мест образования гормонов с другими органами нередко пользуются наложением лигатур между разными отделами тела. Перетяжка производится обыкновенной тонкой ниткой, затягиваемой простой петлей. Хорошо наложенная лигатура полностью прекращает попадание гемолимфы из одной части тела в другую, но не нарушает их нервной связи. Последующее расслабление лигатуры может восстановить нормальную циркуляцию гемолимфы. Однако часто лигатура затягивается более туго и вызывает полное прекращение связи между отделами тела, разделенными перетяжкой.

Некоторые ученые применяли при изучении ретроцеребрального эндокринного комплекса насекомых декапитацию, т. е. отделение головы от остальных отделов тела после предварительного наложения перетяжки. Делались попытки удаления головы у зародышей позвоночных с целью изучения влияния «удаления гипофиза» на различные функции. Как это ни странно, но при этом

исследователи иногда не учитывали, что в голове, кроме гипофиза, имеется орган, гораздо более важный для животного, а именно — головной мозг. Поэтому результаты их опытов нуждаются в совершенно иной трактовке.

Хорошие результаты у мелких животных дают выжигание или электрокоагуляция эндокринных желез и групп нейросекреторных клеток. В ряде случаев, чтобы избежать хирургической травмы, пытались выключить функцию желез внутренней секреции облучением их лучами Рентгена. Для этого необходимо подобрать дозу лучистой энергии, разрушающую только эндокринную железу и не повреждающую других тканей, лежащих на пути рентгеновых лучей. Путем введения в организм определенных доз радиоактивного йода, накапливающегося в щитовидной железе, удается бескровно разрушать ее без повреждения других органов.

Вместо хирургического удаления эндокринных желез иногда блокируют их функцию определенными веществами, называемыми «ингибиторами». Секреция в кровь гормона щитовидной железы блокируется тиомочевинной, тиоурацилом и его производными. Аллоксан избирательно поражает β -клетки островков Лангерганса, вырабатывающие инсулин. Экстракт растения *Lithospermum ruderale* прекращает секрецию лютеинизирующего гормона гипофиза.

Создание общего кровообращения

Две или большее число особей одного вида животных могут быть соединены хирургическим путем друг с другом таким образом, чтобы кровь каждого из этих парабионтов (соединенных особей) легко поступала в тело остальных. Если у одного парабионта удалить определенную эндокринную железу, то гормоны соответствующей железы другого парабионта предотвращают у него «явления выпадения», наступающие обычно вслед за экстирпацией этого органа, и оказывают свое характерное физиологическое действие.)

Особенно хорошо удается соединение двух или нескольких особей у насекомых. Здесь можно соединить друг с другом особей, находящихся на разных стадиях развития, предварительно удалив у одной из них (или у

сбенх) тот отдел тела, где образуется изучаемый гормон. Такие опыты производились на кровососущих клопах *Rhodnius prolixus*, которые питаются кровью на каждой личиночной стадии только один раз. Растяжение кишечника клопа кровью вызывает через несколько дней секрецию проторакотропного гормона нейросекреторны-

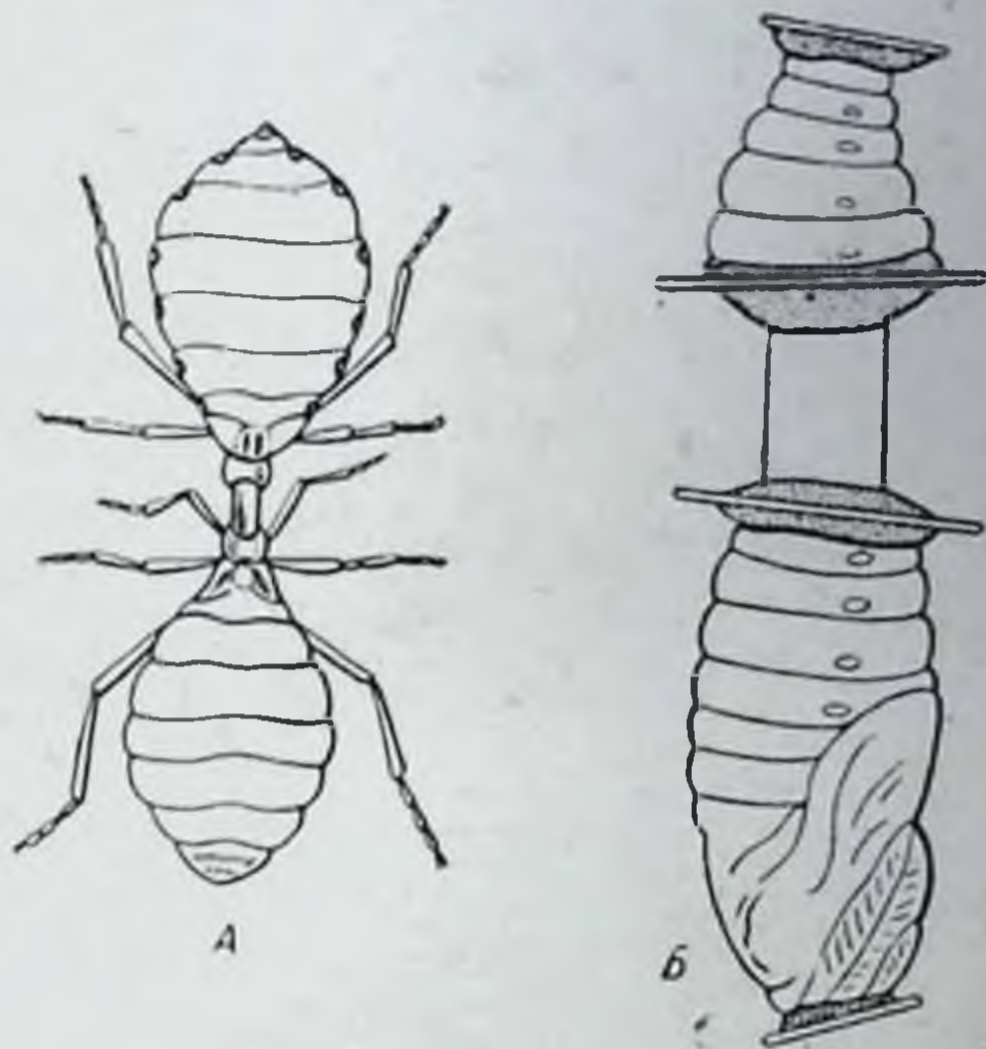


Рис. 1. Создание общего кровообращения у насекомых с помощью стеклянных трубочек (из Новака):

А — соединение двух обезглавленных личинок клопа; Б — соединение двух половинок куколок бабочки через отверстия в приклеенных к ним покровных стеклах

ми клетками мозга. Этот гормон действует на проторакальные железы, находящиеся в груди, и стимулирует секрецию ими гормона линьки. Прилежащее тело, расположенное в голове позади мозга, выделяет ювенильный гормон, тормозящий метаморфоз. Если отрезать у личинки клопа голову до наступления так называемого «критического периода», т. е. до того, как проторакотропный гормон выделился в кровь, то следующей линьки не наступит, даже если клоп проживет без головы еще более года. Если же произвести декапитацию после «критического периода», когда проторакотропный гормон уже попал в кровь и оказал свое действие на про-

торакальные железы, то наступает преждевременный метаморфоз и обезглавленная личинка превращается в безголового взрослого клопа. Можно отрезать головы у двух клопов и соединить их шеи стерильной стеклянной трубкой, плотно приклеенной парафином к хитиновым покровам (рис. 1). Тогда у обоих клопов установится общее кровообращение и свободный обмен гормонов. Результаты такого соединения оказываются неодинаковыми в зависимости от того, были ли личинки обезглавлены до или после «критического периода» и попал ли уже в кровь ювенильный гормон прилежащего тела, тормозящий метаморфоз.

У млекопитающих создают общее кровообращение путем наложения анастомозов между кровеносными сосудами двух особей. У крыс хирургическим путем удается добиться даже настоящего сращивания между двумя или тремя особями. Если удалить у одного из таких парабрионтов гипофиз, а у второго — половые железы, то гормоны гипофиза второго парабрионта будут действовать на половые железы первого.

Интересные данные были получены путем наблюдения сросшихся близнецов, имеющих разделенные нервные системы, но общее кровообращение. Описан случай беременности и родов у одной из таких сестер-близнецов, сросшихся в области нижней части спины. Тщательное наблюдение показало, что развитие беременности у одной сестры вызвало развитие ряда характерных для этого состояния признаков также в организме второй сестры. После родов лактация началась у обеих сестер и они вдвоем кормили ребенка молоком, отделяющимся из всех четырех молочных желез. Этот случай показал, что ряд изменений в организме беременной женщины, а также лактация, вызываются гормонами, доставляемыми кровью к эффекторным органам.

Метод трансплантации

Пересадка эндокринных желез — один из основных методов экспериментальной эндокринологии. Если после полного хирургического удаления железы внутренней секреции в организме развиваются характерные измене-

ния и расстройств, то обычно после обратной ее трансплантации, произведенной даже в другую часть тела, эти расстройства исчезают. Поэтому результаты трансплантации органа после его предварительной экстирпации могут служить убедительным доказательством наличия у него эндокринной функции.

Пересадка органа, взятого у той же самой особи животного, называется ауто трансплантацией, удаленного у другой особи того же вида — гомотрансплантацией, а взятого у любого другого вида животных — гетеротрансплантацией. Лучшие результаты получаются при ауто трансплантации эндокринных желез. Гомотрансплантация не всегда ведет к приживлению органов и часто они через некоторое время рассасываются. При гетеротрансплантации эндокринные органы, как правило, не приживаются. Однако в течение всего того времени, пока они функционируют и пока рассасываются, их гормон продолжает поступать в кровь или в окружающие ткани и оказывать воздействие на организм реципиента. Поэтому гетеротрансплантации, а нередко также ауто- и гомотрансплантации дают только временный эффект. Аналогичный эффект получается при имплантации кусочков ткани эндокринной железы, иногда даже размельченных, чтобы быть более доступными воздействию тканевых жидкостей реципиента. Такие имплантированные кусочки ткани во время своего кратковременного переживания и рассасывания отдают в кровь реципиента содержащийся в них гормон.

Результаты трансплантации эндокринных желез в значительной степени зависят как от состояния пересаживаемых органов, так и от физиологического состояния организма реципиента. Как правило, трансплантации гораздо легче удаются в тех случаях, когда соответствующие эндокринные органы реципиента не функционируют или были предварительно удалены. Приживление половых желез легче удается у кастратов, гипофиза — у гипофизэктомированных и т. д. Однако ауто трансплантаты коры надпочечника приживаются и при сохранении интактным второго надпочечника.

Большое значение имеет возраст донора и реципиента. Эндокринные железы молодых животных трансплантируются более успешно, чем соответствующие железы старых. Особенно хорошие результаты получаются при

пересадке желез внутренней секреции эмбрионов и новорожденных животных.

Иногда для успеха трансплантации важно место, куда пересаживается эндокринный орган. У позвоночных железы внутренней секреции чаще всего пересаживают в подкожную соединительную ткань, мышцы, брюшную полость, селезенку или переднюю камеру глаза. Однако пересадки гипофиза оказываются удачными только при трансплантации в область гипофизарной ямки турецкого седла. Это зависит от того, что только здесь гипофиз получает нормальное кровоснабжение через воротную систему сосудов, связывающих его с гипоталамусом.

Многое зависит и от совершенства техники операции. Разработка методики наложения циркулярного сосудистого шва и создание аппарата для сшивания кровеносных сосудов позволили производить пересадку эндокринных желез на сосудистой ножке. Применение этого метода сделало возможными гомотрансплантации гипофиза у людей. Очевидно, дальнейшее усовершенствование операционной техники значительно расширит возможности практического применения трансплантаций эндокринных желез.

В последние годы разработан ряд способов преодоления тканевой несовместимости трансплантата и реципиента. К одному из них относится предварительное охлаждение трансплантируемого органа. Удалось добиться приживления ткани щитовидной железы после ее предварительного охлаждения при -196°C в течение 35—70 минут. Успешному приживлению гомотрансплантатов яичника способствует наркоз. Облегчает трансплантацию также подавление воспалительной реакции реципиента кортизоном.

Иногда в тело реципиента трансплантируют не эндокринную железу, а эффекторный орган, на который должен воздействовать гормон. Этим путем удается получить весьма интересные результаты. Например, кусочки слизистой оболочки матки обезьяны, будучи пересажены в переднюю камеру глаза, претерпевают там во время полового цикла такие же изменения, вплоть до наступления кровотечения во время менструации, какие одновременно происходят в матке реципиента. Яичники совсем молодых особей, пересаженные в тело половозрелой

самки, быстро становятся зрелыми и претерпевают все изменения, характерные для яичников во время полового цикла.

У насекомых в жировое тело реципиента пересаживают кусочек кожи, взятый от другой особи того же вида. Края трансплантата начинают быстро расти и вскоре смыкаются в пузырек, обращенный кутикулой внутрь. Этот пузырек прodelывает все линьки и метаморфоз одновременно с кожей реципиента и каждый раз образует новую кутикулу в полном соответствии с характером происходящей линьки.

Нередко выработку гормонов удается установить при изучении изолированных желез внутренней секреции и кусочков эндокринной ткани, культивируемой вне организма. Этим путем можно показать выработку гормонов определенными тканями и их непосредственное действие на эффекторные органы. Однако изучение переживающих изолированных органов и эндокринных тканей не может дать вполне правильного представления об их нормальной деятельности в целостном организме. Такие данные могут быть получены в результате хронических опытов на специально подготовленных для этой цели животных.

Введение экстрактов эндокринных желез и препаратов гормонов

Как указывалось выше, в большинстве случаев трансплантированные эндокринные железы приживаются в организме реципиента лишь на короткое время. Их действие проявляется вследствие поступления в кровь гормона, главным образом в процессе рассасывания трансплантированной ткани. Поэтому можно получить аналогичный физиологический эффект при введении вытяжки (экстракта) из соответствующих эндокринных желез. Для этой цели ткань железы измельчают, растирают и экстрагируют водой, физиологическим раствором или различными другими растворителями. Нередко экстракцию производят значительно более сложным путем.

Такие экстракты, помимо гормонов, содержат также некоторые другие физиологически активные вещества, которые могут действовать на организм подопытных животных. Часть из этих веществ образуется не в резуль-

тате нормальной функции эндокринного органа, а вследствие разрушения его ткани и других воздействий в процессе экстракции. Некоторые экстракты содержат смесь нескольких гормонов, оказывающих в разных количественных соотношениях неодинаковые воздействия на организм, которые могут отличаться от результатов действия каждого из этих гормонов в отдельности. Поэтому для получения более четких данных необходимо предварительное разделение цельных экстрактов на отдельные фракции, содержащие разные гормоны.

Гораздо более четкие результаты получают при введении подопытным животным препаратов очищенных или синтезированных гормонов. В настоящее время большинство гормонов млекопитающих и человека уже получены в очищенном виде, а стероидные гормоны, адреналин и окситоцин синтезируются фармацевтической промышленностью. В некоторых гормонах — полипептидах точно установлен состав и порядок расположения остатков аминокислот. Поэтому сейчас можно изучать действие на организм как отдельных гормонов, так и различных их комбинаций, точно дозируя количество каждого введенного гормона в весовых или биологических единицах.

До тех пор пока не разработаны физико-химические методы определения количества гормона, оно может быть определено только с помощью специфических биологических тестов. В этом случае количество гормона выражают в биологических единицах действия, условно принимая за биологическую единицу такую дозу гормона, которая вызывает определенную физиологическую реакцию. В зависимости от того, на животных какого вида проводят определение, различают мышинные, крысиные, кроличьи, лягушечьи и другие единицы гормонов. Для ряда гормонов установлены международные единицы действия, соответствующие определенному весовому количеству стандартного препарата гормона, являющегося международным эталоном.

Даже пользуясь одним видом животных, разные исследователи нередко принимали в качестве биологической единицы действия различные показатели. Например, для количественного определения гонадотропных гормонов пользовались изменениями в яичниках, увеличением веса матки, открытием влагалища, наступлени-

ем точки. Теперь, если возможно, устанавливают чувствительность каждого из этих показателей к гормону с помощью стандартного препарата, выражая полученные данные в международных единицах (ме).

Некоторые гормоны полностью сохраняют свою активность при введении через рот. Другие (в частности, все белковые гормоны) разрушаются протеолитическими ферментами пищеварительных соков и поэтому оказывают заметное действие на организм только при парэнтеральном введении. Для продления действия гормонов на организм их вводят подкожно или внутримышечно в виде сплавленных кристаллов или микрокристаллических суспензий. Некоторые вещества замедляют всасывание гормонов из места их введения и удлиняют этим срок их пребывания в организме.

Исследование содержания гормонов в крови и моче

Убедительным доказательством образования гормона в эндокринном органе служит установление его содержания в крови, оттекающей от этого органа после его удаления из организма. Такой метод был предложен Н. П. Кравковым (1923). Эндокринный орган только что убитого животного тщательно отпрепаровывают от окружающих тканей и помещают в термостат при температуре 37° С. В артерию и вену вставляют стеклянные трубочки. В артерию вводят теплый физиологический раствор или дефибринированную кровь, насыщенную кислородом, которые проходят через сосуды органа и вытекают через вену. Из вытекающей жидкости извлекают гормоны и определяют их количество.

Деятельность изолированного эндокринного органа можно изучать также путем включения его в сердечно-легочный препарат Павлова-Старлинга и последующего изучения содержания гормонов в циркулирующей крови. Этим путем изучалась, например, выработка адреналина мозговым веществом надпочечников.

Е. С. Лондон (1923) разработал методику ангиостомии, позволяющую получать кровь у здорового животного непосредственно из глубоко расположенных кровеносных сосудов без нанесения дополнительной травмы в

процессе взятия крови. Предварительно производят хирургическую операцию, во время которой к стенке кровеносного сосуда, из которого хотят систематически получать кровь, прикрепляют при помощи крючочков один конец нержавеющей металлической трубочки, второй конец которой выводят в кожную рану и закрепляют на поверхности кожи. Таким образом создается постоянный искусственный канал, через который в любой момент можно добраться до стенки кровеносного сосуда. Введя в трубочку иглу шприца и проколов ею стенку кровеносного сосуда, набирают в шприц необходимое количество крови для исследования. Этим путем можно получать кровь, притекающую к эндокринному органу по артериям и оттекающую от него по венам.

Содержание гормонов и продуктов их метаболизма часто изучается в крови, взятой из поверхностно расположенных кровеносных сосудов (кубитальной вены человека, ушной вены кролика, хвостовой вены крысы и т. д.). Предложены многочисленные химические и биологические методы определения гормонов, позволяющие с большей или меньшей точностью определять их содержание в крови.

Значительная часть гормонов и их метаболитов выделяется из организма с мочой. Поэтому часто производят исследования мочи для установления содержания в ней гормонов и продуктов их химического превращения. Наличие гормона может быть установлено с помощью химических и биологических методов в разовой порции мочи. Для количественного определения собирают всю мочу за одни сутки, сохраняя ее до исследования в рефрижераторе или прибавляя к ней соответствующие консерванты. Одновременное определение содержания гормонов в крови и моче позволяет установить «коэффициент очищаемости», являющийся показателем скорости выведения гормона из организма.

Некоторые гормоны выделяются из организма преимущественно с желчью. Содержание гормонов в желчи определяют у подопытных животных с фистулой желчного пузыря, позволяющей собирать всю вырабатываемую организмом желчь в течение любого отрезка времени. Об экскреции этих гормонов судят, экстрагируя их из кала и определяя их количество с помощью биологических или химических методов.

Метод радиоактивных изотопов

Этот метод позволяет установить процесс биологического синтеза гормонов в эндокринных железах, их распределение в разных органах и тканях, дальнейшие химические превращения и пути выделения из организма. В тело животных вводят «меченые» гормоны, содержащие радиоактивный изотоп. Протеогормоны метят путем замещения радиоактивным йодом (J^{131}) нескольких водородных атомов в группе тирозина или путем образования комплексных соединений с диазотированной бензолсульфокислотой, содержащей радиоактивную серу (S^{35}). Стероидные гормоны обычно метят радиоактивным углеродом (C^{14}). Через определенные сроки после введения радиоактивных изотопов животных убивают, берут у них навески разных органов, тканей, крови, мочи, кала и определяют их радиоактивность с помощью счетчика Гейгера — Мюллера. По величине взятой навески и установленной радиоактивности вычисляют процент содержания радиоактивного изотопа в тканях. Методом хроматографии или другими способами выделяют из тканей, крови и мочи различные вещества и определяют их радиоактивность. Этим путем можно шаг за шагом проследить, в каких органах и на какое время задерживается введенный гормон, как он выделяется и в какие продукты превращается.

Особенно широкое применение метод радиоактивных изотопов получил при изучении щитовидной железы. Путем введения радиоактивного йода (J^{131}), большая часть которого захватывается из крови щитовидной железой, можно количественно изучить все этапы синтеза и секреции ее гормона и выяснить, в течение какого времени они осуществляются. Животному или человеку дают выпить воду или молоко с радиоактивным йодом в виде йодистого натрия. Активность введенного J^{131} выражают количеством импульсов в минуту, регистрируемых счетчиком Гейгера — Мюллера или другой измерительной установкой. Через разные отрезки времени устанавливают радиоактивность щитовидной железы и вычерчивают кривые поглощения ею J^{131} , определяют количество радиоактивного йода, связанного с белками плазмы крови и выделяемого с мочой. Эти данные служат показателями функционального состояния щитовидной железы.

НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ БЕСПОЗВОНОЧНЫХ

Общие сведения о нейросекреции и эндокринных железах у беспозвоночных

Явления нейросекреции очень широко распространены в животном мире (рис. 2). Они описаны у турбеллярий, сосальщиков, круглых червей, немертин, кольчатых червей, членистоногих, моллюсков, морских звезд, офиур и позвоночных. Весьма вероятно, что нейросекреция имеется у всех группы многоклеточных животных, за исключением губок и кишечнополостных. Иногда нейросекреторные клетки сконцентрированы в определенных отделах центральной нервной системы или в отдельных нервных узлах. В других случаях они встречаются во многих нервных образованиях. У кольчатых червей способностью к нейросекреции обладает значительная часть нервных клеток.

В организме различных беспозвоночных вырабатываются ацетилхолин, адреналиноподобные вещества и серотонин (5-гидрокситриптамин). Однако они здесь служат не только медиаторами передачи нервного возбуждения, но оказывают действие на различные структуры и функции вдали от места своего образования, т. е. действуют подобно гормонам.

Настоящие эндокринные железы, главной функцией которых является внутренняя секреция, достоверно установлены, кроме позвоночных, только у ракообразных и насекомых. У членистоногих этих классов гормоны, выра-

батываемые нейросекреторными клетками и железами внутренней секреции, играют чрезвычайно важную роль в регуляции многих функций организма. Поэтому строению и функциям гормонообразующих органов ракообразных и насекомых посвящены отдельные главы, а в данной главе кратко излагаются данные о физиологическом значении нейросекретов у остальных групп беспозвоночных, у которых гормонообразующие органы еще мало изучены. Строение некоторых органов различных беспозвоночных как будто говорит об осуществлении ими эндокринной функции, однако отсутствие точных экспериментальных данных пока не позволяет причислить их к железам внутренней секреции. Так, например, еще нет достаточных доказательств эндокринной функции интернефридиальных органов сипункулид.

Значительное отставание изучения эндокринной системы беспозвоночных от таковой позвоночных отчасти объясняется тем, что в течение долгого времени исследования в этой области велись по неправильному пути. Изучалось действие экстрактов желез внутренней секреции позвоночных и выделенных из них гормонов на разных беспозвоночных, а также действие экстрактов из органов беспозвоночных на позвоночных. Большинство подобных экспериментов вообще не дало положительных результатов. В ряде случаев результаты опытов оказались неоднородными и повели к ошибочным выводам.

Дело в том, что железы внутренней секреции возникли в эволюции животного мира сравнительно поздно. По-видимому, у представителей разных типов животных они возникли независимо и поэтому в их строении не удастся установить гомологии. Гормоны позвоночных и беспозвоночных, осуществляющие регуляцию одинаковых функций, могут иметь совершенно различное химическое строение. С другой стороны, одни и те же вещества в организме животных, принадлежащих к разным типам, могут осуществлять неодинаковые функции. Например, в теле различных беспозвоночных обнаружены вещества, оказывающие на самок млекопитающих действие, сходное с действием женских половых гормонов. Однако у тех же самых беспозвоночных эти вещества не оказывают никакого влияния на половую систему и вторичные половые признаки.

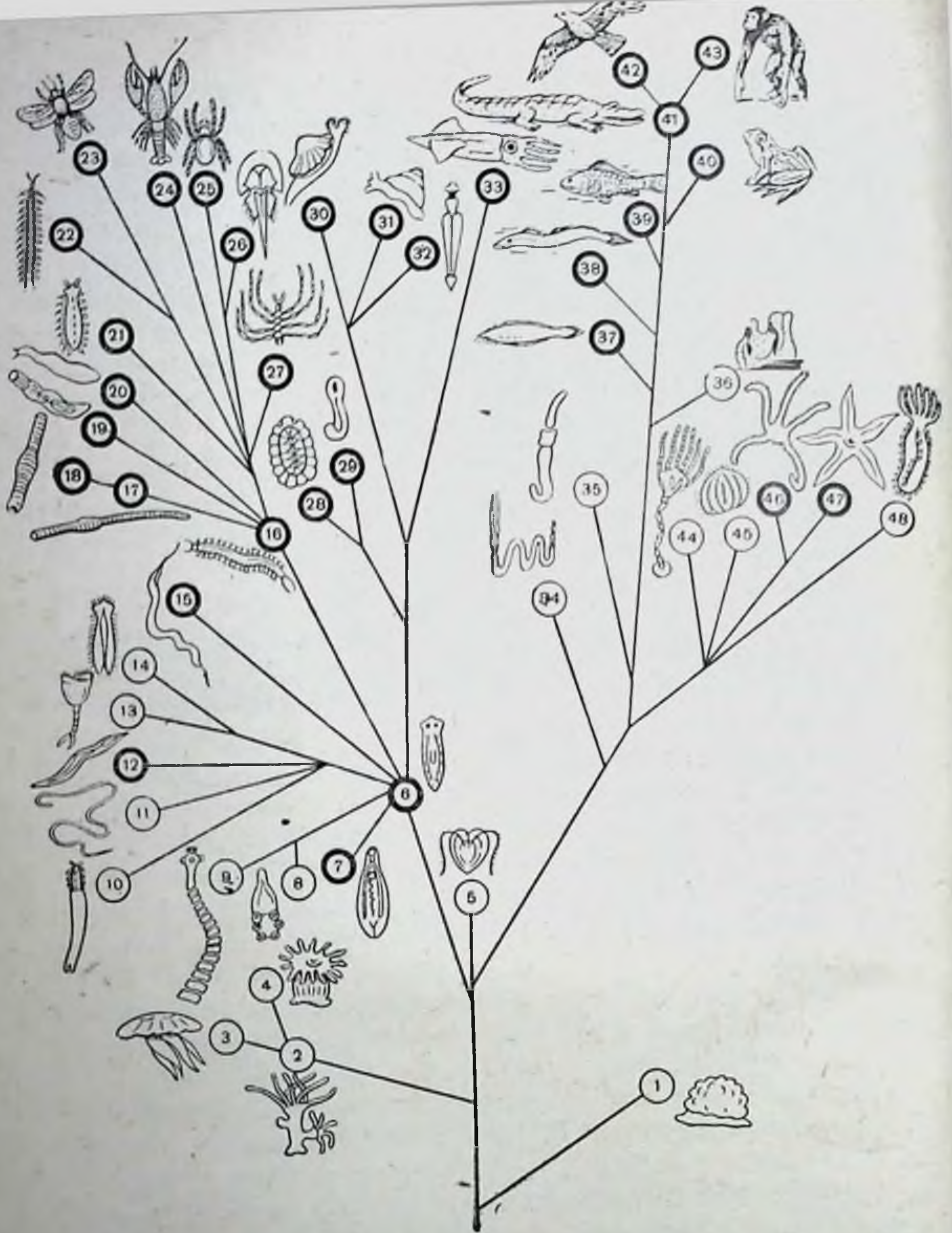


Рис. 2. Распространение эндокринных желез и нейросекреции в животном мире (ориг.). Жирным кружком обведены номера классов, у представителей которых установлено наличие нейросекреции. Точками покрыты фигуры представителей тех классов, у которых имеются настоящие эндокринные железы:

- 1 — Spongia; 2 — Hydrozoa; 3 — Scyphozoa; 4 — Anthozoa; 5 — Ctenophora; 6 — Turbellaria; 7 — Trematoda; 8 — Monogeneoidea; 9 — Cestodea; 10 — Acanthocephala; 11 — Gordiacea; 12 — Nematoda; 13 — Rotatoria; 14 — Gastrotricha; 15 — Nemertini; 16 — Polychaeta; 17 — Oligochaeta; 18 — Hirudinea; 19 — Echiurida; 20 — Sipunculida; 21 — Protracheata; 22 — Myriapoda; 23 — Insecta; 24 — Crustacea; 25 — Arachnolida; 26 — Xiphosura; 27 — Pantopoda; 28 — Loricata; 29 — Solenogastres; 30 — Lamellibranchia; 31 — Gastropoda; 32 — Scaphopoda; 33 — Cephalopoda; 34 — Pogonophora; 35 — Hemichordata; 36 — Tunicata; 37 — Cephalochordata; 38 — Cyclostomata; 39 — Pisces; 40 — Amphibia; 41 — Reptilia; 42 — Aves; 43 — Mammalia; 44 — Crinoidea; 45 — Echinozoidea; 46 — Ophiuroidea; 47 — Asterozoidea; 48 — Holothuroidea

Значительной чувствительностью к некоторым гормонам позвоночных обладают асцидии. Очевидно, это связано с тем, что позвоночные и асцидии относятся к одному типу — хордовых.

Гормоны, регулирующие перемещение зерен пигмента в пигментных клетках (хроматофорах), могут действовать на эти клетки не только у животных, относящихся к тому же типу, но и у представителей других типов, вызывая у них изменения окраски тела. Например, меланофорный гормон позвоночных вызывает изменения окраски у ракообразных, а хроматофоротропин глазных стебельков раков вызывает изменения окраски у некоторых насекомых, асцидий и позвоночных. Причины столь широкого диапазона действия этих гормонов еще не установлены.

Ресничные черви (Turbellaria)

В мозге ресничных червей имеются нейросекреторные клетки, которые вырабатывают вещества, влияющие на регенерацию глаз и развитие половых органов. Установлено, что у *Polycelis* регенерация глаз происходит только при сохранении мозга. У *Dugestia tigrina* существуют две физиологические формы — половая и бесполовая. Если срastить переднюю треть тела половой формы, содержащую мозг, с задними двумя третями тела бесполой формы, то в последних развиваются яичники, семенники и копулятивные органы.

Многощетинковые черви (Polychaeta)

Мозг многощетинковых червей содержит нейросекреторные клетки, гормон которых тормозит развитие половых желез и наступление полового созревания. У некоторых видов из семейств Nereidae и Syllidae наступление половой зрелости связано с образованием так называемой эпитокной формы. Задняя половина червя, содержащая половые железы, отрывается от передней, регенерирует голову, образует мощные веслообразные параподии и поднимается со дна к поверхности моря, где в поверхностных слоях воды осуществляет процесс размножения.

Оставшаяся на дне передняя (атокная) половина червя регенерирует задний конец тела.

Удаление мозга у неполовозрелых особей *Nereidae* вызывает их преждевременное превращение в эпитокную форму, называемую обычно *Heteronereis*. Однако если трансплантировать мозг таким червям, то приблизительно половина из них не становится половозрелой. Удалось установить коррелятивную связь между изменениями в нейросекреторных клетках мозга и превращением червей в эпитокную форму.

У полихет процесс нейросекреции протекает циклически. Усиление нейросекреции наблюдается через 12 часов после ампутации задней половины червя. Если перед ампутацией удалить мозг, то регенерирует только самый последний сегмент тела (пигидий). При удалении мозга через три дня после ампутации у части червей, кроме пигидия, регенерирует еще один сегмент. По-видимому, у *Nereidae* нейросекреция мозга необходима для стимуляции регенерации задних сегментов.

Малощетинковые черви (*Oligochaeta*)

У дождевых червей нейросекреторные клетки имеются в ганглиях надглоточном, подглоточном, брюшной нервной цепочки и вегетативной нервной системы. В них различают два типа нейросекреторных клеток. Клетки А связаны с регуляцией процессов размножения и вырабатывают гормон, тормозящий развитие половых желез. Клетки В связаны с процессами роста и вырабатывают гормон, необходимый для регенерации ампутированных задних сегментов.

Нейросекреторные клетки надглоточного и подглоточного ганглиев участвуют в регуляции осмотического давления. При помещении дождевых червей в растворы хлористого натрия разной концентрации в этих клетках наблюдаются изменения нейросекреторной активности. Экстракты надглоточного ганглия усиливают и учащают, а экстракты подглоточного ганглия и ганглиев брюшной цепочки уменьшают частоту движений кишки дождевых червей. Вероятно, вещество, учащающее движения кишки, представляет собою ацетилхолин.

Сипункулиды (Sipunculida)

В мозгу сипункулид имеются группы нейросекреторных клеток. Гормон этих клеток тормозит созревание гооцитов у *Phascolion* (Габ — Gabe, 1953) и замедляет движения изолированных нефридиев *Phascolosoma*. Нефридии *Phascolosoma vulgare* и *Physcosoma japonicum* имеют трубчатую форму и достигают в длину 1—2 см. Будучи вырезаны из организма и помещены в морскую воду, они продолжают в течение нескольких часов сокращаться и расслабляться с частотой 1—4 сокращения в минуту. Прибавление к воде сильно разведенных экстрактов из брюшного нервного ствола, мышц или самих нефридиев увеличивает число этих сокращений почти в десять раз. Предположение о том, что действие этих экстрактов зависит от наличия в них ацетилхолина, не подтвердилось, так как ацетилхолин не вызывает учащения сокращений нефридиев у сипункулид.

Мечехвосты (Xiphosura)

В центральной нервной системе мечехвоста содержится около 2500 нейросекреторных клеток. Такие клетки имеются в мозге, околопищеводных комиссурах и ганглиях брюшной нервной цепочки (рис. 3). Экстракты из разных участков нервной системы мечехвоста содержат вещества, вызывающие перемещения зерен пигмента в хроматофорах ракообразных. Хроматофоротропная активность эк-



Рис. 3. Схема строения центральной нервной системы мечехвоста (по Шарпер). Точками показана относительная концентрация нейросекреторных клеток в разных ганглиях

страктов находится в соответствии с количеством нейросекреторных клеток, имеющих в данном участке нервной системы.

Паукообразные (Arachnoidea)

В центральной нервной системе паукообразных группы нейросекреторных клеток лежат метамерно и обычно симметрично. У пауков в протоцеребруме они располагаются перед центральным телом и дорзальнее глоточного моста, а в тритоцеребруме (ганглии хелицер) и головогрудном ганглии имеются десять групп нейросекреторных клеток соответственно невромерам педипальп и четырех пар ног. Явления нейросекреции установлены также в двух парах образований ретроцеребральной стоматогастрической системы, называемых органами Шнейдера. I пара органов Шнейдера связана с мозгом главными нервами, а II пара — фарингеальными нервами. Иногда главные нервы проходят через орган Шнейдера I и связывают его с небольшим органом, называемым «капельным комплексом», который, по-видимому, служит для накопления нейросекрета. Физиологическое значение нейросекретов у пауков еще не установлено.

Многоножки (Myriapoda)

У многоножек нейросекреторные клетки имеются в фронтальных долях и интерцеребральной части мозга, подглоточном ганглии и ганглиях брюшной нервной цепи. Секрет, образуемый нейросекреторными клетками фронтальных долей, продвигается вдоль аксонов этих клеток, входящих в состав I-го нерва мозговой железы (рис. 4). После перерезки указанного нерва зерна нейросекрета накапливаются в нервных волокнах выше места перерезки. Мозговая железа представляет собой депо для накопления нейросекрета и выведения его в гемолимфу. Гормон, содержащийся в этом нейросекрете, тормозит наступление линьки. После удаления мозговых желез у многоножек происходит преждевременная линька. Так, например, у *Lithobius forficatus* и *Scolopendra cingulata* после экстирпации мозговых желез преждевременная

длиннка наступила у 69—73% особей, а среди неоперированных многоножек — только у 28% особей (Жоли — Joly, 1962).

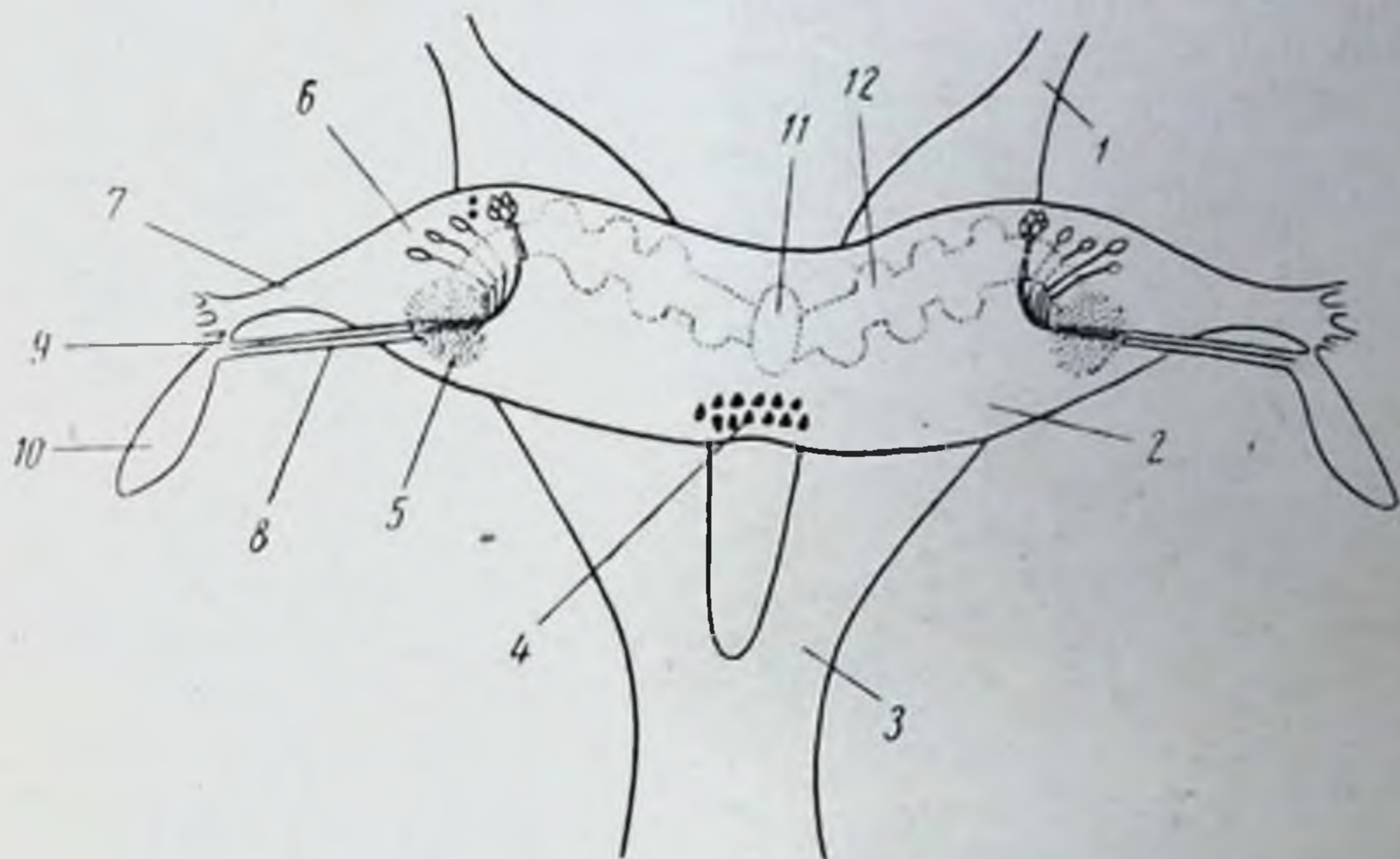


Рис. 4. Мозг многоножки *Lithobius* с дорзальной стороны (по Шеффелю):

1 — дейтоцеребрум; 2 — протоцеребрум; 3 — тритоцеребрум; 4 — интерцеребральная часть; 5 — стебельчатое тело; 6 — фронтальная доля; 7 — зрительный нерв; 8 — 1-й нерв церебральной железы; 9 — 2-й нерв церебральной железы; 10 — церебральная железа; 11 — медиальное тело; 12 — гломерулы протоцеребрума

Моллюски (Mollusca)

Нейросекреторные клетки описаны у представителей всех классов моллюсков. У брюхоногих (Gastropoda) их больше всего в церебральных, меньше — в париетальных, висцеральных и плевральных и, по-видимому, нет в pedalных ганглиях. В церебральных ганглиях эти клетки расположены под медио- и латеро-дорзальными телами и в латеральных лопастях. У *Limnaea stagnalis* в латеральных лопастях описаны две системы нейросекреторных клеток (Левер и Йоссе — Lever and Joosse, 1961). Первую из них образуют одна гигантская «куполообразная» клетка и две крупные капленосные клетки, одна из которых расположена в медио-дорзальной, а вторая в медио-вентральной части лопасти. Другую систему образуют так называемая фолликулярная железа и связан-

ные с ней веретеновидные В-клетки. Куполообразная клетка непрерывно выводит свой нейросекрет, а капленосные клетки накапливают его и выводят в кровь только при определенных условиях, например при помещении моллюсков в раствор хлористого натрия.

Гипобранхиальные тельца переднежаберных моллюсков семейства Murgicidae содержат железистые хромаффинные клетки, которые вырабатывают серотонин, повышающий уровень потребления кислорода и увеличивающий частоту сокращений сердца.

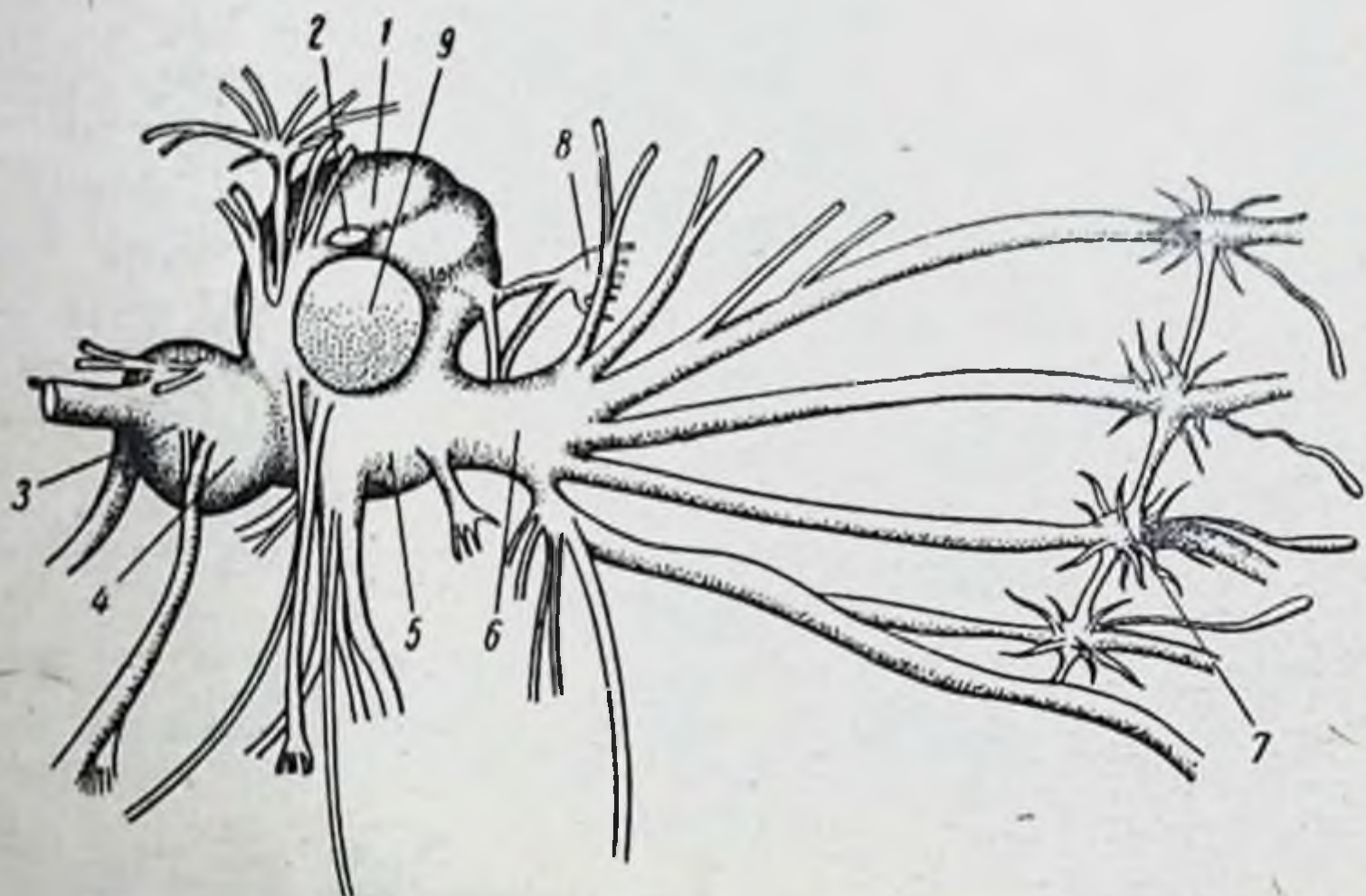


Рис. 5. Центральная нервная система *Sepia officinalis*. Вид с правой стороны (по Хиллигу):

1 — церебральный ганглий; 2 — педункулярный ганглий; 3 — париетовисцеральный ганглий; 4 — плевральный ганглий; 5 — инфундибулярный ганглий; 6 — брахиальный ганглий; 7 — ганглий руки; 8 — верхний буккальный ганглий; 9 — перерезанный зрительный нерв (правый оптический ганглий удален)

Наиболее высокого развития нейросекреторная система достигает среди моллюсков у головоногих (Cephalopoda). Здесь эндокринной функцией обладают нейросекреторные клетки церебральных ганглиев, звездчатых ганглиев, эпистеллярных и субпедункулярных телец, педункулярные железы, оптические железы, а также задние слюнные, перикардальные и бронхиальные железы (рис. 5).

У осьминогов оптические железы выделяют гонадотропный гормон, стимулирующий рост половых желез и

откладку яиц. Секреция этого гормона тормозится импульсами, идущими по оптическим трактам от субпедункулярных долей мозга. Перерезка этих трактов или повреждение субпедункулярных долей ведет к увеличению размеров оптических желез и интенсивному росту гонад. Если вес яичников раньше был в 500 раз меньше веса тела, то через 5 недель после такого оперативного вмешательства он достигает почти одной пятой веса тела, т. е. увеличивается приблизительно в 100 раз (Уэллс и Уэллс — Wells and Wells, 1959).

Задняя пара слюнных желез вырабатывает серотонин и 1-норадреналин. Эти катехоламины влияют на мышечные клетки, изменяющие форму хроматофоров головоногих. Серотонин вызывает расслабление мышечных клеток, что приводит к уменьшению размеров хроматофоров и посветлению окраски тела. Норадреналин вызывает сокращение мышечных клеток, что влечет за собой растяжение отростков хроматофоров и потемнение окраски тела.

Перикардальные железы, часто называемые придатками жаберных сердец, содержат сильно разветвленную систему каналов, омываемых кровью. После удаления этих желез каракатицы (*Sepia*) в течение первых трех дней не обнаруживают никаких нарушений, но на 4-й день перестают питаться, поднимаются к поверхности и погибают. Имплантация перикардальных желез в другую часть тела не предотвращает их гибели.

После выжигания бронхиальных желез электрокаутером у осьминогов нарушается дыхание, понижается тонус мышц, развивается анемия, а затем наступает смерть. Экстракты бронхиальных желез *Octopus*, *Eledone* и *Sepia* увеличивают силу и частоту сокращений сердца и жаберных сердец, что приводит к повышению кровяного давления.

Иглокожие (Echinodermata)

У морской звезды *Marthasterias glacialis* явления нейросекреции установлены в нервных клетках кольцевого нерва и нерва луча. Эти клетки энергично реагируют на изменения концентрации солей в морской воде. В экстрактах из нервов морской звезды обнаружены два фи-

физиологически активных вещества (Унгер — Unger, 1962). Одно из них вызывает развитие более яркой окраски и непродолжительную двигательную активность всего тела или изолированного луча. Второе вещество вызывает потемнение окраски и более длительную двигательную активность. Эти вещества отличаются от ацетилхолина, адреналина, серотонина и гистамина многими свойствами.

Оболочники (Tunicata)


У оболочников внимание эндокринологов привлекают два образования — эндостиль и субневральная железа. Эндостиль представляет собой продольный желобок, идущий вдоль брюшной стенки глотки. Мелкие пищевые частицы, попавшие вместе с водой в глотку, склеиваются здесь слизью в комочки, которые мерцательными движениями ресничек эндостиля гонятся по направлению к пищеводу. Как показали ауторадиографические исследования с применением радиоактивного йода, клетки определенных участков стенки эндостиля асцидий захватывают йод и связывают его с аминокислотами подобно клеткам щитовидной железы позвоночных. Предполагают, что секрет этих клеток, содержащий связанный йод, выводится в просвет глотки, попадает вместе с частицами пищи в желудок и кишку, где всасывается в кровь и оказывает свое физиологическое действие на организм.

Субневральная железа многими исследователями считается гомологом гипофиза позвоночных. Она вырабатывает вещество, близкое по своим физиологическим свойствам к меланофорному гормону. Установлено, что у асцидий *Ciona intestinalis* и *Phallusia mamillata* выведение гамет в окружающую воду связано с секреторной активностью субневральной железы. Оно происходит, если в ротовой сифон попадают сперматозоиды, неоплодотворенные или оплодотворенные яйца своего вида. Очевидно, субневральная железа является хеморецептором, служащим для обнаружения гамет своего вида в воде. Под действием этого адекватного раздражителя она секретирует свой гормон. Однако этот гормон действует непосредственно не на половую железу, а на мозговую ганглий, от которого к гонаде по нервам идут импульсы, вы-

зывающие овуляцию и выведение сперматозоидов (Карлайль, 1951).

Асцидии обладают очень высокой способностью к регенерации. Они остаются живыми после удаления большинства внутренних органов и вскоре их восстанавливают. У нормальных асцидий выведение гамет вызывается введением экстракта субневральной железы в любую часть тела. Если же предварительно разрушить сердце и отсосать шприцем почти всю кровь из тела асцидии, то экстракт железы вызывает выбрасывание гамет только в тех случаях, когда вводится непосредственно вблизи ганглия. Введение экстракта в другую часть тела, даже в область гонады, не дает этого эффекта. Если ганглий не поврежден, разрушение субневральной железы не препятствует выведению гамет в ответ на введение экстракта. Разрушение ганглия или перерезка нервов, идущих от него к гонаде, полностью предотвращают действие экстракта на гонаду. Перерезка других нервов не нарушает его.

Эти данные показывают, что у асцидий выведение половых продуктов из гонады происходит благодаря рефлексу, рефлекторная дуга которого содержит гормональное звено. Раздражение субневральной железы вызывает секрецию ею гормона. Этот гормон, распространяясь путем диффузии, достигает ганглия, который стимулирует гонаду прямым нервным путем. Интересно, что хориальный гонадотропин действует на асцидий подобно экстрактам субневральной железы (Карлайль, 1951). Будучи введен в область ганглия, этот гормон вызывает овуляцию и выведение сперматозоидов после удаления субневральной железы, разрушения сердца, отсасывания почти всей крови и перерезки всех нервов, за исключением тех, которые идут от ганглия к гонаде.



ГОРМОНЫ РАКООБРАЗНЫХ

Органы, образующие и накапливающие гормоны

У ракообразных гормоны участвуют в регуляции процессов обмена веществ, роста, линьки, развития первичных и вторичных половых признаков, созревания яичников, изменений окраски тела и адаптации глаз к свету и темноте. Местами образования гормонов служат группы нейросекреторных клеток оптических ганглиев, мозга и других частей центральной нервной системы, а также железы внутренней секреции — Y-органы и андрогенные железы. Гормоны, образуемые нейросекреторными клетками, транспортируются по их аксонам к особым образом дифференцированным местам накопления нейросекрета, откуда выводятся в гемолимфу. Такими депо нейросекретов служат синусные железы и посткомиссуральные органы.

Группы нейросекреторных клеток описаны у ракообразных в оптических ганглиях глазных стебельков, мозге, подглоточном, комиссуральных и грудных ганглиях. Особенно детально изучались нейросекреторные клетки в глазных стебельках десятиногих раков. Здесь имеется несколько групп нейросекреторных клеток, среди которых, по-видимому, наиболее важную роль играет большая группа клеток, расположенная в терминальном ганглии (*medulla terminalis*) и называемая X-органом (рис. 6 и 7).

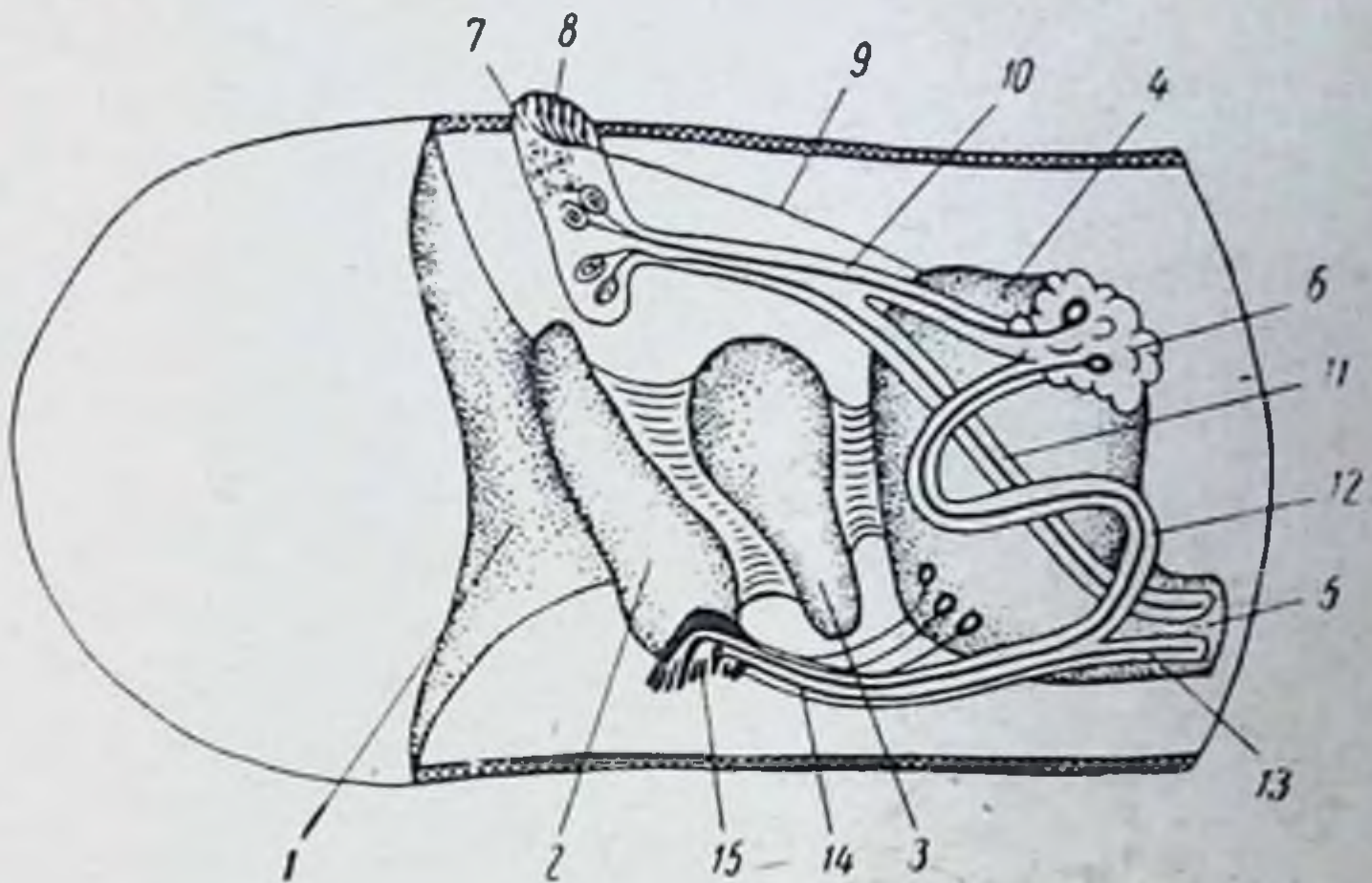


Рис. 6. Глазной стебелек креветки *Lysmata seticaudata* (по Карлайлю):

1 — ганглионарная пластинка; 2 — наружный оптический ганглий; 3 — внутренний оптический ганглий; 4 — терминальный ганглий; 5 — ножка оптической доли мозга; 6 — X-орган терминального ганглия; 7 — X-орган Ханстрёма; 8 — чувствительная пора; 9 — чувствительный нерв; 10 — коннектива X-органа; 11 — тракт от мозга к X-органу Ханстрёма; 12 — тракт от X-органа к синусной железе; 13 — тракт от мозга к синусной железе; 14 — общий тракт к синусной железе; 15 — синусная железа

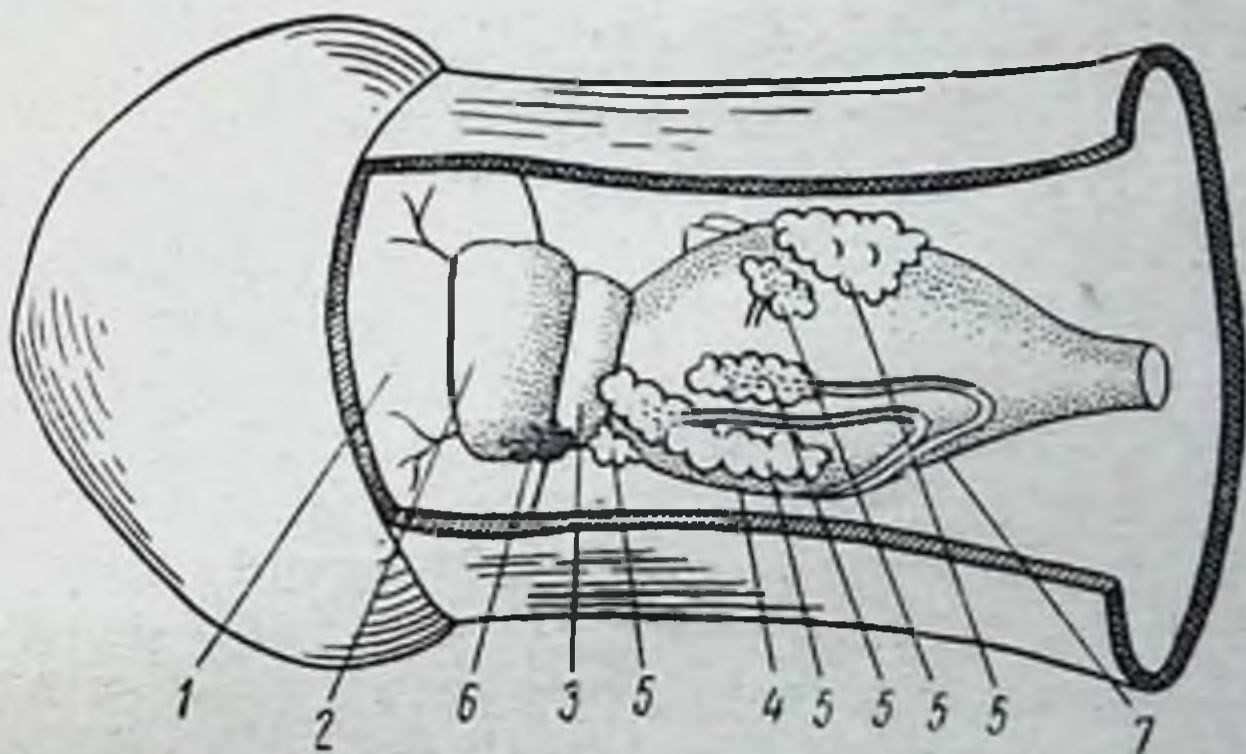


Рис. 7. Глазной стебелек рака *Cambarus vilis* снизу (по Блисс, Дюран и Уэлшу):

1 — ганглионарная пластинка; 2 — наружный оптический ганглий; 3 — внутренний оптический ганглий; 4 — терминальный ганглий; 5 — группы нейросекреторных клеток, образующих X-органы терминального ганглия; 6 — синусная железа; 7 — ножка оптической доли мозга

Название X-орган сначала было предложено Б. Ханстрёмом (Hanström, 1934) для обозначения совершенно другого образования, расположенного также в глазном стебельке. X-орган Ханстрёма состоит из группы видоизмененных чувствительных клеток рудиментарного глазного сосочка или чувствительной поры, групп эпителиоидных клеток, а также из окончаний нервных волокон, идущих от клеток мозга и терминального ганглия, которые образуют в этом органе характерные луковицы. У большинства высших раков эти волокна афферентные, но у креветок (см. рис. 6) некоторые из них представляют собой аксоны нейросекреторных клеток, расположенных в терминальном ганглии (Карлайль и Ноульс — Carlisle and Knowles, 1959). Вероятно, X-орган Ханстрёма осуществляет рецепторную функцию, а у креветок, кроме того, служит местом накопления и выделения нейросекрета.

В противоположность этому, X-орган терминального ганглия — типичное нейросекреторное образование, вырабатывающее гормоны, которые вдоль аксонов нейросекреторных клеток транспортируются главным образом в синусную железу, а у креветок — также в X-орган Ханстрёма.

Синусной железой называется дисковидное или чашевидное образование, прилегающее к оптическим ганглиям и кровяному синусу. У большинства ракообразных, имеющих стебельчатые глаза, она расположена внутри глазного стебелька. У форм, не имеющих глазных стебельков, синусные железы расположены в голове вблизи мозга. У живых раков они легко заметны на вскрытии благодаря голубовато-белой опалесценции при отраженном свете. Ткань синусной железы состоит из многочисленных вздутых окончаний нервных волокон, содержащих нейросекреты, которые обладают ацидофильными и базофильными свойствами.

В синусной железе оканчиваются аксоны нейросекреторных клеток из нескольких источников: из X-органа терминального ганглия и других сходных образований, расположенных в глазном стебельке, а также из мозга и грудных ганглиев. Волокна, идущие от каждой группы нейросекреторных клеток, оканчиваются в определенном участке синусной железы и отличаются от остальных волокон окрашиваемостью определенными красителями.

По-видимому, по разным волокнам в синусную железу поступают разные гормоны. Выведение их в гемолимфу происходит дифференцированно и регулируется импульсами, поступающими из центральной нервной системы. Вероятно, эти импульсы проводятся самими же нейросекреторными аксонами, хотя не исключена возможность наличия особых эфферентных волокон, иннервирующих окончания нейросекреторных клеток и изменяющих проницаемость их оболочек для нейросекретов. Число гормонов, поступающих в кровь из синусной железы, еще не установлено. Эти гормоны участвуют в регуляции обмена веществ, линьки, изменений окраски тела и перемещений глазного пигмента.

Посткомиссуральными органами называются утолщения двух небольших нервов, идущих от тритоцеребральной комиссуры к мышцам. Они содержат разветвляющиеся окончания тонких волокон, представляющих собой аксоны нейросекреторных клеток тритоцеребрума и проходящих через окологлоточные коннективы и тритоцеребральную комиссуру. Форма и расположение посткомиссуральных органов у разных ракообразных неодинаковы. Посткомиссуральными органами накапливаются и выводятся в гемолимфу несколько гормонов, участвующих в регуляции окраски тела.

Y-органы представляют собой настоящие эндокринные железы, расположенные в антеннальном или втором максиллярном сегменте и, очевидно, являющиеся гомологами головных нефридиев. Как известно, у низших раков во взрослом состоянии из выделительных органов сохраняются только максиллярные, а у высших раков — антеннальные железы (у тонкопанцирных раков остаются обе пары желез). У всех раков имеется только одна пара Y-органов, развивающаяся в том сегменте головы, в котором у взрослых особей нет выделительных органов. В соответствии с этим у низших раков Y-органы образуются в антеннальном, а у высших раков — во втором максиллярном сегменте.

Y-орган имеет листовидную (*Isopoda*, *Amphipoda*), коническую (*Brachyura*) или чечевицеобразную форму (*Macruga patantia*) и состоит из клеток, цитоплазма которых богата рибонуклеиновой кислотой и щелочными фосфатазами, но бедна гликогеном и осмофильными липидами. Y-органы иннервируются от подглоточного

ганглия. Гормоны Y-органов регулируют обмен веществ и линьку, а также стимулируют созревание гонад. Влияние гормонов синусной железы на линьку осуществляется не непосредственно, а через деятельность Y-органов. Гормон Y-органа, вызывающий линьку у ракообразных, по данным П. Карльсона (1956), сходен с гормоном линьки и метаморфоза насекомых.

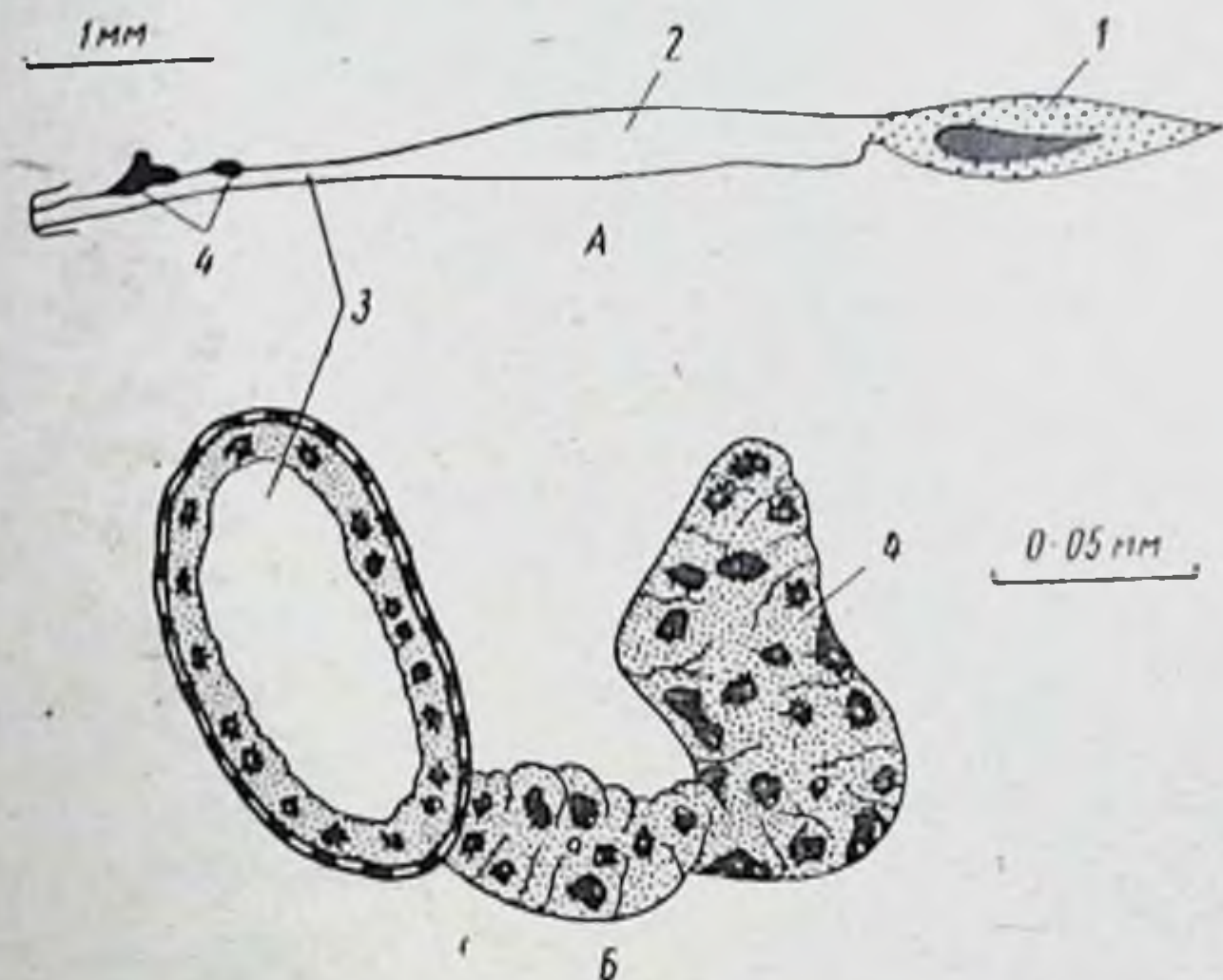


Рис. 8. Андрогенная железа бокоплава *Orchestia gammarella* (по Шарньо-Коттон):

А — семенник с семяпроводом, открывающимся на половом сосочке, у дистальной части семяпровода находится андрогенная железа, проксимальнее ее лежит добавочный участок железистой ткани; Б — поперечный разрез через семяпровод и железу:

1 — семенник; 2 — семенной пузырек; 3 — семяпровод; 4 — андрогенная железа

Андрогенные железы (рис. 8) топографически связаны с наружной поверхностью стенки дистальной части семяпроводов. Они описаны у всех высших раков, за исключением равноногих (*Isopoda*). У разных раков андрогенные железы имеют неодинаковые форму и размеры. У бокоплава *Orchestia gammarella* они имеют вид пирамиды, сторона основания которой равняется 0,25 мм, а у краба *Carcinus* — сильно вытянуты, достигают в длину 7 мм и состоят из двух частей, обвивающих семяпровод.

Регуляция линьки

Размеры тела ракообразных увеличиваются в основном во время линьки, когда сбрасывается старый твердый хитиновый панцирь и тело оказывается покрытым новой тонкой и мягкой хитинизированной кутикулой. В это время объем тела быстро увеличивается, главным образом за счет увеличения количества содержащейся в тканях воды, поступающей в организм через покровы, жабры и кишечник. Когда новый панцирь пропитывается углекислой известью и твердеет, дальнейшее увеличение объема тела прекращается до следующей линьки. Однако в это время в тканях постепенно уменьшается содержание воды и происходит увеличение количества белков и других органических веществ, рост и размножение клеток, т. е. осуществляется истинный рост организма.

Перед наступлением линьки и во время нее в теле ракообразных происходят сложные физиологические процессы. Изменяются белковый, углеводный, жировой и минеральный обмен, потребление кислорода и дыхательный коэффициент. За некоторое время до начала линьки наступает мобилизация солей кальция из панциря и отложение их в печени. У раков *Astacus* и *Cambarus* эти соли откладываются в желудке в виде гастролитов. Гастролитами называются два образования из углекислой извести, которые образуются в особых сумках в передней стенке желудка между утолщенным эпителием и кутикулой. В дальнейшем вся углекислая известь, содержащаяся в гастролитах, а также соли кальция, всосавшиеся через покровы и жабры из окружающей воды, откладываются в новом панцире рака, когда он твердеет.

Д. Карлайль и П. Дорн (Carlisle and Dohrn, 1952) различают у ракообразных следующие четыре фазы процесса линьки: 1) предлинька (proecdysis), во время которой панцирь беднеет кальцием, становится хрупким и у некоторых видов даже может рассыпаться, а уровень кальция в гемолимфе повышается, 2) линька (ecdysis) — сравнительно кратковременная фаза, во время которой сбрасывается старый панцирь, 3) послелинька (metecdysis), когда новый панцирь твердеет за счет отложения в нем солей кальция, 4) межлинька (diecdysis, а в случае длительного периода между линьками anecdysis), когда

панцирь тверд, а содержание кальция в гемолимфе низко.

Удаление глазных стебельков у десятиногих раков вызывает преждевременное наступление линьки. У раков *Cambarus imtinis* линька происходит обычно два раза в году — весной и в конце лета или осенью. Если зимой удалить у них глазные стебельки, то вскоре наступает преждевременная линька, а в дальнейшем линьки происходят через каждые 15—20 дней (Скюдамор — Scudamore, 1947). Уже через 24 часа после удаления глазных стебельков углекислая известь из панциря поступает в гемолимфу и начинает откладываться в желудке в виде гастролитов. Через 27 дней после операции у всех раков в желудке имелись сравнительно крупные гастролиты, в то время как среди контрольных раков гастролиты встречались в виде исключения только у единичных особей и при этом были очень мелкими. Обычно рост гастролитов продолжается в течение первых 15 дней после операции, а затем происходит линька. Удаление глазных стебельков в фазу межлиньки как бы пускает в ход физиологический механизм, вызывающий предлиньку (Гизельман — Guyselman, 1953). Если удалить их, когда предлинька уже началась, то никакого ускорения процесса линьки не наблюдается.

Можно задержать наступление линьки у раков, лишенных глазных стебельков, если имплантировать им глазные стебельки, взятые у нормальных особей. Однако если предварительно удалить из глазных стебельков синусную железу, они оказываются неэффективными в этом отношении. Имплантация синусной железы тормозит наступление линьки и предотвращает рост гастролитов, но в гораздо меньшей степени, чем имплантация всего глазного стебелька.

Удаление синусных желез без других участков глазных стебельков не вызывает у раков наступления линьки. Преждевременная линька происходит после одновременного удаления синусных желез и X-органов терминальных ганглиев. Наступление линьки задерживается, если имплантировать X-органы вместе с синусными железами, сохранив неповрежденными их анатомические связи. Если нарушить эти связи или имплантировать X-органы и синусные железы отдельно друг от друга, то задержка линьки оказывается неполной (Пассано —

Passano, 1953). Это показывает, что нейросекреторными клетками X-органа терминальных ганглиев образуется, а в синусной железе накапливается, гормон, тормозящий линьку. Наличие такого гормона установлено у всех раков, у которых этот вопрос изучался. Гормон, тормозящий линьку, обнаружен также в мозге и некоторых других ганглиях. Он тормозит все процессы, связанные с фазой предлиньки, и в частности отложение солей кальция в гастролитах и других депо.

У ракообразных имеется также гормон, ускоряющий линьку. Он образуется нейросекреторными клетками мозга и грудных ганглиев. У креветок *Lysmata* и *Leander* этот гормон вырабатывается нейросекреторными клетками X-органа терминального ганглия и вдоль их аксонов поступает в X-орган Ханстрёма, где выводится в гемолимфу (Карлайль и Дорн, 1953). В глазных стебельках *Astacusa* и *Brachyura* этого гормона нет. Гормон, ускоряющий линьку, оказывает свое действие в фазу предлиньки, когда действие гормона, тормозящего линьку, прекращается.

Оба указанных гормона, образуемых нейросекреторными клетками глазных стебельков, мозга и других ганглиев, действуют на процессы линьки не непосредственно, а тормозя или стимулируя эндокринную функцию Y-органов, вырабатывающих гормон линьки (Габ — Gabe, 1953). После экстирпации Y-органов удаление глазных стебельков и инъекции экстрактов из них перестают оказывать какое-либо влияние на линьку. Удаление Y-органов полностью предотвращает начало линьки. Если оно было произведено в конце фазы предлиньки, то эта линька протекает нормально, но оказывается последней. Больше линек у таких раков не бывает. Линьки могут быть у них вызваны инъекциями экстрактов Y-органов или имплантацией этих эндокринных желез.

Сейчас механизм регуляции линьки у ракообразных представляется следующим образом. Гормон линьки, вырабатываемый Y-органами, вызывает наступление предлиньки и линьки, а также регулирует мобилизацию кальция из старого панциря и отложение его в гастролитах и других депо. Гормон, тормозящий линьку, который вырабатывается X-органами терминальных ганглиев и накапливается в синусных железах, оказывает свое действие через Y-органы, тормозя секрецию их

гормона линьки. Под влиянием нервных импульсов поступление в гемолимфу гормона, тормозящего линьку, в определенный момент прекращается. Y-органы начинают секретировать свой гормон линьки. Секреция этого гормона Y-органов возбуждается гормоном, ускоряющим линьку, который вырабатывается в мозге, терминальных и грудных ганглиях, а у креветок накапливается в X-органах Ханстрёма.

У крабов *Maia*, достигших половой зрелости, Y-органы дегенерируют. В связи с этим половозрелые особи *Maia* больше не линяют. У крабов *Carcinus* после достижения половозрелости происходит еще 10—11 линек. Потом линьки прекращаются вследствие выработки избытка гормона, тормозящего линьку. Удаление X-органов и синусных желез возобновляет линьки у *Carcinus*, причем эти крабы могут достигать необычайно крупных размеров.

Как указывалось выше, увеличение объема тела ракообразных во время линьки происходит вследствие поступления в организм большого количества воды. Если удалить глазные стебельки у голодающих крабов *Carcinus* за 1—3 дня до начала линьки, то количество воды в их теле быстро увеличивается и оказывается почти в два раза больше обычного. При каждой линьке содержание воды в тканях продолжает увеличиваться, так как в течение укороченной фазы межлиньки каждый раз значительная часть воды не успевает замениваться соответствующим объемом органических веществ. Это приводит к гибели крабов вследствие чрезмерного изменения осмотического давления внутренней среды. Инъекции экстрактов из цельных глазных стебельков или из синусных желез тормозят поступление воды в организм таких крабов (Карлайль, 1956).

Из глазных стебельков получены экстракты, снижающие содержание воды в тканях, но не задерживающие линьки. Это показывает, что гормон, регулирующий водный обмен, не идентичен гормону, тормозящему линьку.

Введение экстрактов глазных стебельков или синусной железы вызывает значительное повышение содержания сахара в гемолимфе ракообразных. Очевидно, содержащиеся в них гормоны участвуют в регуляции углеводного обмена.

Действие гормонов на половые железы и вторичные половые признаки

Развитие половых желез и вторичных половых признаков у ракообразных может зависеть в значительной степени от действия гормонов. На развитие гонад обоего пола влияет гонадотропный гормон, вырабатываемый Y-органами. Если у неполовозрелого краба удалить Y-органы, то в гонадах замедляется гаметогенез и обнаруживаются дегенеративные изменения (Эшалье — Eschalière, 1954). После наступления половой зрелости удаление Y-органов перестает вызывать нарушения деятельности гонад. Гонадотропный гормон одинаков у самцов и самок. Возможно, что он действует на половые железы путем изменения обмена веществ.

Развитие семенников и мужских вторичных половых признаков стимулируется гормоном андрогенных желез. Если у самца бокоплава *Orchestia gammarella* удалить андрогенные железы, то при последующих линьках все мужские вторичные половые признаки исчезают и заменяются женскими независимо от того, была ли при этом произведена кастрация или нет. Трансплантированный яичник приживается у такого самца даже при сохранении семенников. Между тем при пересадке нормальному или кастрированному самцу, у которого сохранены андрогенные железы, яичник превращается в семенник и в нем даже осуществляется сперматогенез. При пересадке андрогенной железы самке у нее яичник превращается в семенник, развиваются мужские вторичные половые признаки и проявляются половые инстинкты, характерные для самцов (Шарньо-Коттон — Chagniaux-Cotton, 1956).

Подавляющее большинство высших раков раздельнополы, однако некоторые виды креветок являются протерандрическими гермафродитами. У этих видов яичник развивается во время фазы самца, а семенники сохраняются и после наступления фазы самки.

У креветок *Lysemata* удаление глазных стебельков в фазе самца приводит к увеличению размеров женской части гонады, не влияя на размеры ее мужской части (Карлайль, 1954). У большинства десятиногих раков после удаления глазных стебельков происходит быстрое

увеличение размеров яичников за счет отложения желтка в ооцитах и наступает досрочная откладка яиц. Импантация синусной железы или X-органа терминального ганглия может затормозить или полностью предотвратить эти явления у раков, лишенных глазных стебельков. Очевидно, нейросекреторные клетки X-органа вырабатывают гормон, тормозящий отложение желтка в ооцитах. В период размножения секреция этого гормона постепенно уменьшается, вследствие чего в ооцитах начинает образовываться желток и размеры яичников увеличиваются. Этот гормон действует на яичники непосредственно, а не через Y-органы. В свою очередь, в период образования желтка в ооцитах яичники секретируют гормон, обуславливающий развитие у самки специальных приспособлений (выводковых камер, оостегитов), служащих для вынашивания яиц. Кастрация предотвращает развитие этих приспособлений во время последующей линьки, а трансплантация ткани яичника вызывает их развитие у кастрированных особей (Шарньо-Коттон — Charniaux-Cotton, 1956). У неполовозрелых самцов краба *Carcinus maenas* удаление глазных стебельков приводит к сильному увеличению размеров семенников и семяпроводов.

Регуляция окраски тела

Окраска тела ракообразных зависит от хроматофоров, находящихся в гиподерме и непосредственно расположенной под ней соединительной ткани. Хроматофоры ракообразных представляют собой сравнительно крупные, большей частью многоядерные образования типа синцития с многочисленными разветвленными отростками. Они содержат зерна черного, бурого, красного, желтого, голубого или белого пигментов. Черные и бурые пигменты раньше считались меланинами, но согласно новым данным представляют собой омматин или сходные с ним вещества. Красный и желтый пигменты относятся к каротиноидам (среди них особенно часто встречаются β -каротин, ксантофилл и астаксантин). Голубой пигмент является каротиноидом, связанным с белком. Отражающий свет белый пигмент долгое время считался гуанином, однако на самом деле представляет собой птерин.

Хроматофоры могут быть монохроматическими (содержащими зерна пигмента одного цвета), дихроматическими (с зернами двух цветов) или полихроматическими (с зернами нескольких цветов).

Временные изменения окраски тела происходят не вследствие изменения формы хроматофоров, а благодаря тому, что зерна пигментов могут перемещаться током цитоплазмы, то концентрируясь в центральной части хроматофора, то распределяясь по отросткам вплоть

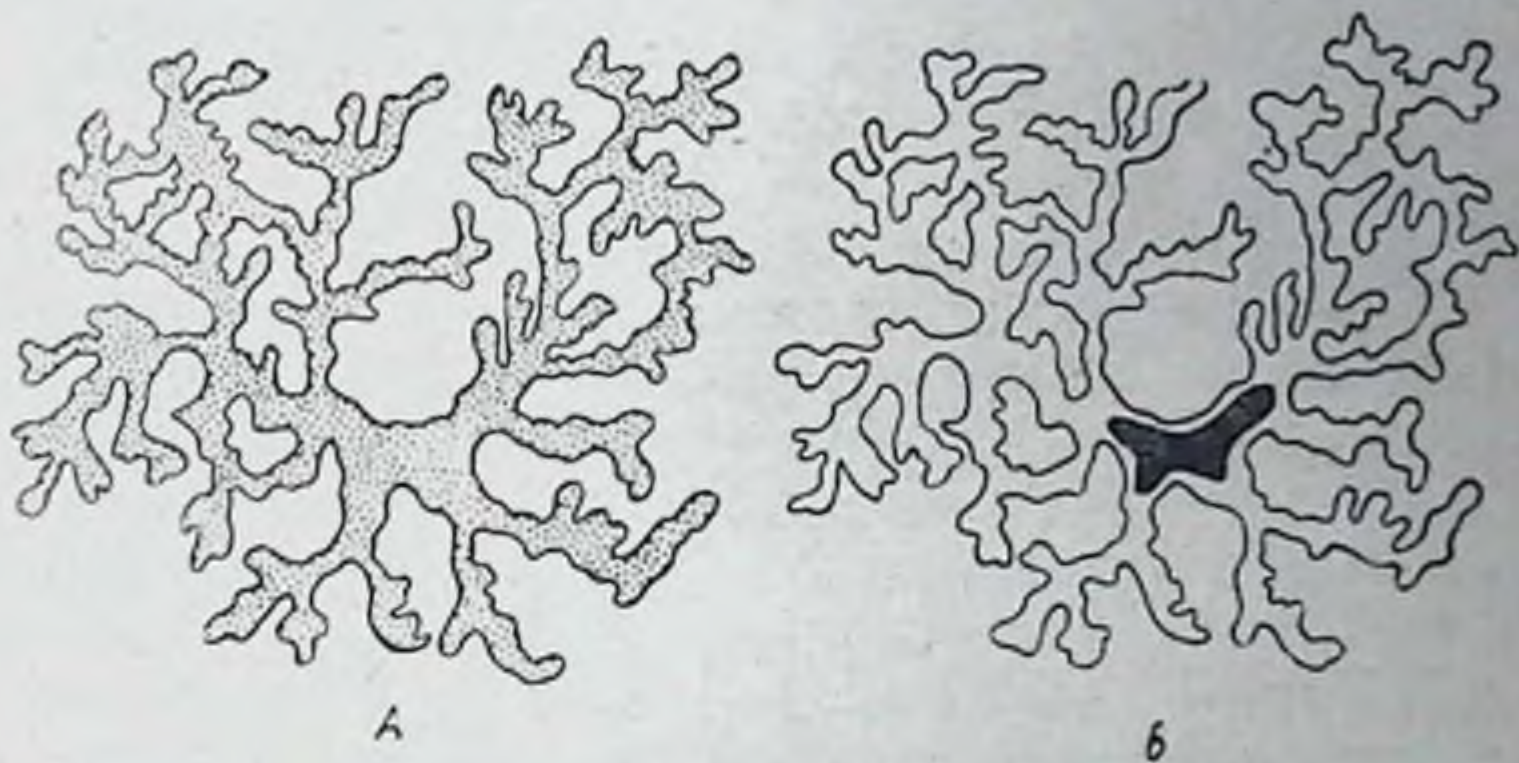


Рис. 9. Рассеивание и концентрация зерен пигмента в хроматофорах раков (по Тернеру):
А — зерна пигмента распределяются по отросткам хроматофора; Б — зерна пигмента сконцентрированы в центральной части хроматофора

до их конечных разветвлений (рис. 9). При концентрации зерен пигмента вызываемая ими окраска бледнеет, при распределении зерен по отросткам становится более интенсивной. В полихроматических хроматофорах перемещения зерен пигментов разного цвета могут совершаться независимо друг от друга.

У десятиногих раков (*Decapoda*) окраска тела может изменяться в зависимости от действия света и от цвета фона, на котором они находятся. Освещение тела приводит к перемещению зерен темного или красного пигментов в отростки, а пребывание в темноте — к концентрации зерен этих пигментов в центральной части хроматофоров. На черном фоне происходит рассеивание зерен темного пигмента, поглощающего световые лучи, и концентрация зерен белого пигмента, отражающего

свет. На белом фоне происходят противоположные перемещения зерен пигмента. Благодаря дифференцированным перемещениям зерен пигментов разного цвета окраска тела раков приближается к цвету грунта и окружающих предметов.

После удаления глазных стебельков десятиногие раки темнеют и перестают изменять окраску тела в зависимости от фона. Очевидно, изменения окраски связаны с действием световых раздражителей на глаза. Однако хроматофоры ракообразных лишены иннервации. Перемещения зерен пигмента в них стимулируются гормонами, секретлируемыми в гемолимфу в зависимости от определенных нервных влияний.

Многочисленные опыты с удалением глазных стебельков и введением приготовленных из них экстрактов показали, что в глазных стебельках содержатся гормоны, вызывающие концентрацию зерен красного и рассеивание зерен черного пигмента в хроматофорах. Приблизительно 80% всей хроматофоротропной активности глазного стебелька сконцентрировано в области синусной железы (Броун — Brown, 1940). Кроме синусной железы, хроматофоротропные гормоны содержатся в оптических ганглиях, мозге, посткомиссуральных органах, подглоточном ганглии и, в значительно меньшей концентрации, в грудном отделе нервной цепочки.

Вопрос о числе хроматофоротропных гормонов у ракообразных еще не выяснен. У Decapoda имеется не менее 4 разных гормонов, отличающихся друг от друга особенностями действия на хроматофоры, растворимостью и другими свойствами. Они представляют собой полипептиды сравнительно небольшого молекулярного веса, разрушаются протеолитическими ферментами, но довольно стойки к нагреванию и высушиванию.

Различают следующие хроматофоротропные гормоны:

1. Гормон, вызывающий концентрацию зерен красного пигмента (вещество А). Содержится в синусных железах и посткомиссуральных органах. Растворим в 100%-ном этиловом спирте. Тестируется по посветлению красной окраски креветки *Palaemonetes*.

2. Гормон, вызывающий рассеивание зерен красного пигмента (вещество В). Содержится в посткомиссуральных органах.

3. Гормон, вызывающий рассеивание зерен черного пигмента. Содержится в синусных железах. Растворим в воде и не растворим в этиловом спирте. Близок по химическим свойствам к меланофорному гормону позвоночных. Тестируется по потемнению окраски у краба *Uca*.

4. Гормон, вызывающий концентрацию зерен белого отражающего пигмента и зерен некоторых красных и черных пигментов (вещество A_1). Содержится в посткомиссуральных органах.

Кроме этих четырех гормонов, различия между которыми установлены с помощью электрофореза и хроматографии на бумаге, а также некоторых других методов, имеются данные о наличии у ракообразных еще следующих двух хроматофоротропных гормонов.

5. Гормон, вызывающий концентрацию зерен черного пигмента. Содержится в мозге и ганглиях брюшной нервной цепочки.

6. Гормон, вызывающий рассеивание зерен белого отражающего пигмента.

Хроматофоротропные гормоны не обладают видовой специфичностью, но разные виды ракообразных неодинаково чувствительны к ним. Кроме того, различные хроматофоротропные гормоны содержатся в глазных стебельках у разных раков в неодинаковых количественных соотношениях. При испытании действия экстрактов из глазных стебельков разных десятиногих раков на черный пигмент краба *Uca* и красный пигмент креветки *Palaemonetes* установлено, что экстракты *Crangon*, *Carcinus*, *Libinia* и *Uca* сильнее рассеивают зерна черного пигмента, а экстракты *Palaemonetes* сильнее концентрируют зерна красного пигмента.

Регуляция перемещений глазного пигмента

Сложные глаза ракообразных состоят из множества мелких глазков, или омматидиев, отделенных друг от друга тонкими прослойками пигмента. Каждый омматидий состоит из светопреломляющей части (корнеального хрусталика и хрустального конуса) и световоспринимающей части (ретиальных клеток и рабдома). Корнеальным хрусталиком называется утолщенная прозрач-

ная кутикула, выделяемая двумя корнеагенными клетками гиподермы и образующая фасетку глаза. Кнутри от гиподермы расположены четыре вытянутые в длину клетки, образующие прозрачный хрустальный конус. Ретинула состоит из восьми светочувствительных клеток. Внутренние гребешки этих клеток, состоящие из палочковидно утолщенных окончаний нейрофибрилл, сходясь вместе, образуют светочувствительную палочку — рабдом, расположенную над базальной мембраной, которая отделяет дистальную часть ретинулы от проксимальной. Отростки ретинальных клеток образуют зрительный нерв, идущий к оптическому ганглию.

В омматидии различают три группы клеток, содержащих пигмент:

1. Две дистальные, или главные, пигментные клетки, обладающие дистальным, проксимальным и двумя крыловидными отростками. Дистальный отросток прикрепляется к хрусталику, проксимальный — к ретинальным клеткам, а крыловидные отростки образуют как бы воротничок вокруг хрустального конуса. Эти пигментные клетки содержат зерна темного пигмента омматина, которые могут перемещаться дистально или проксимально вдоль конуса. Кроме того, в них имеются сократительные фибриллы, сокращающиеся при адаптации глаза к свету и расслабляющиеся при адаптации к темноте.

2. Ретинальные клетки, содержащие так называемый проксимальный пигмент, — также омматин.

3. Пигментные клетки, расположенные у основания ретинальных клеток и содержащие зерна отражающего свет белого вещества, которое относится к птеринам. Эти клетки образуют отражательную поверхность — зеркальце (тапетум). Они имеют отростки, проходящие через базальную мембрану, благодаря чему зерна отражающего пигмента могут перемещаться, располагаясь дистальнее или проксимальнее мембраны.

При адаптации глаза к свету (рис. 10, А) зерна дистального пигмента перемещаются в проксимальном направлении к ретинальным клеткам. Зерна проксимального пигмента перемещаются в дистальном направлении и оказываются расположенными преимущественно дистальнее базальной мембраны. Зерна отражающего пигмента переходят в проксимальные отростки и располагаются проксимальнее мембраны. При этом весь рабдом,

за исключением его дистального конца, оказывается окруженным темным пигментом, поглощающим лучи света.

При адаптации глаза к темноте (рис. 10, Б) зерна дистального пигмента перемещаются в дистальном направлении и окружают хрустальный конус темной муфтой. Зерна проксимального пигмента перемещаются в ту часть ретиальных клеток, которая расположена прок-

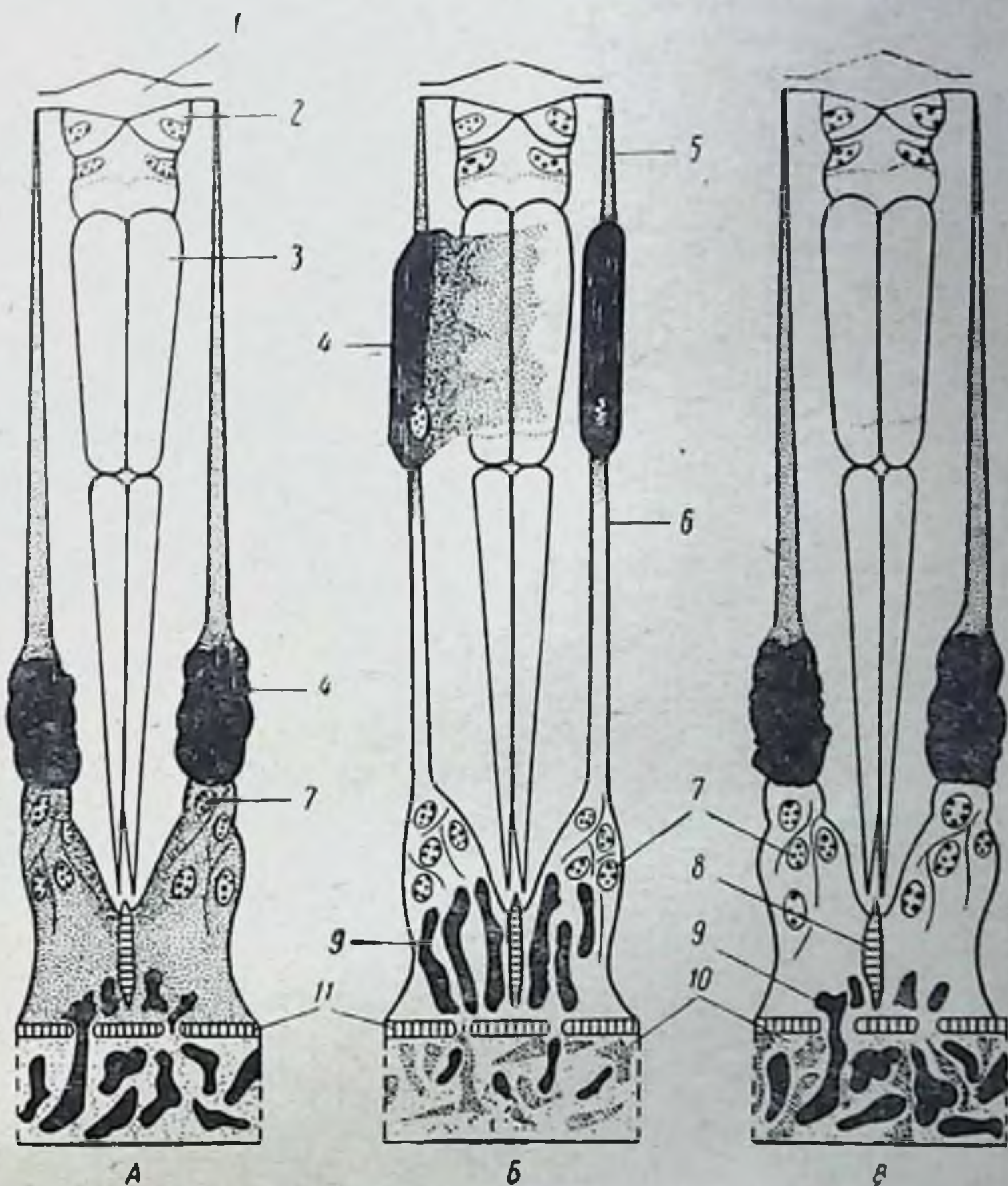


Рис. 10. Перемещения пигмента в омматидии глаза креветки *Palaemonetes vulgaris* (по Клейнгольцу):

А — при адаптации к свету; Б — при адаптации к темноте; В — после инъекции экстракта из глазных стебельков креветке, адаптированной к темноте:

1 — корнеальный хрусталик; 2 — корнеогенные клетки гиподермы; 3 — хрустальный конус; 4 — дистальные пигментные клетки; 5 — дистальный отросток; 6 — проксимальный отросток; 7 — ретиальные клетки; 8 — рабдом; 9 — отражающий пигмент; 10 — проксимальный пигмент; 11 — базальная мембрана

симальнее базальной мембраны. Отражающий пигмент перемещается в дистальном направлении и окружает ретинальные клетки на уровне рабдома. При этих условиях на рабдом попадает наибольшее количество света, так как отражающий пигмент отбрасывает на него лучи света, проходящие через соседние омматидии.

Дистальные пигментные клетки лишены иннервации. Перемещение зерен пигмента в них вызывается гормоном, содержащимся в синусной железе. Если ввести креветке *Palaemonetes vulgaris*, адаптированной к темноте, экстракт из цельных глазных стебельков или экстракт синусной железы, то зерна дистального пигмента переместятся в проксимальном направлении к ретинальным клеткам, а отражающий пигмент расположится проксимальнее мембраны. Распределение зерен пигмента в ретинальных клетках останется без изменений (рис. 10, В). Экстракты глазных стебельков раков, адаптированных к свету, сильнее влияют на перемещение зерен глазного пигмента, чем экстракты от раков, адаптированных к темноте (Клейнгольц — Kleinholz, 1936). Гормон, вызывающий перемещение зерен дистального пигмента при адаптации глаза к свету, отличается от всех остальных хроматофоротропных гормонов.

Другой гормон вызывает обратное перемещение зерен дистального и отражающего пигментов, характерное для адаптации глаза к темноте. Предполагается, что он выводится в гемолимфу посткомиссуральными органами. Перемещения зерен проксимального пигмента, по видимому, происходят в результате непосредственного действия света на ретинальные клетки.

ГОРМОНЫ НАСЕКОМЫХ

Общие сведения о гормонах насекомых

У насекомых гормоны образуются в нейросекреторных клетках мозга, подглоточного ганглия и узлов брюшной нервной цепочки, а также в эндокринных железах, к которым относятся прилежащие тела (*согрога allata*), проторакальные, вентральные и перикардальные железы (рис. 11). Зерна нейросекрета перемещаются вдоль аксонов нейросекреторных клеток к их окончаниям и могут накапливаться в специальных депо (например, в кардинальных телах), откуда выводятся в гемолимфу. Эндокринные железы секретируют свои гормоны непосредственно в гемолимфу. Наложение перетяжки, или лигатуры, разделяющей тело насекомого на две половины, препятствует попаданию гемолимфы с содержащимися в ней гормонами из одной половины тела в другую.

Гормоны насекомых участвуют в регуляции обмена веществ, линьки и метаморфоза, развития яичников и придаточных желез полового аппарата, влияют на движения кишки, мальпигиевых сосудов и яйцеводов, а также на перемещение зерен пигмента в клетках гиподермы.

Многие физиологические процессы осуществляются у насекомых иначе, чем у позвоночных. Рост тела насекомых происходит периодически в течение ограниченных отрезков времени и связан с процессами линьки. Постэмбриональное развитие четко подразделено на ряд ста-

дий. Некоторые из них продолжают сравнительно не-
долго, а другие более длительно (состояние диапаузы).
Онтогенез большинства насекомых связан с метаморфо-

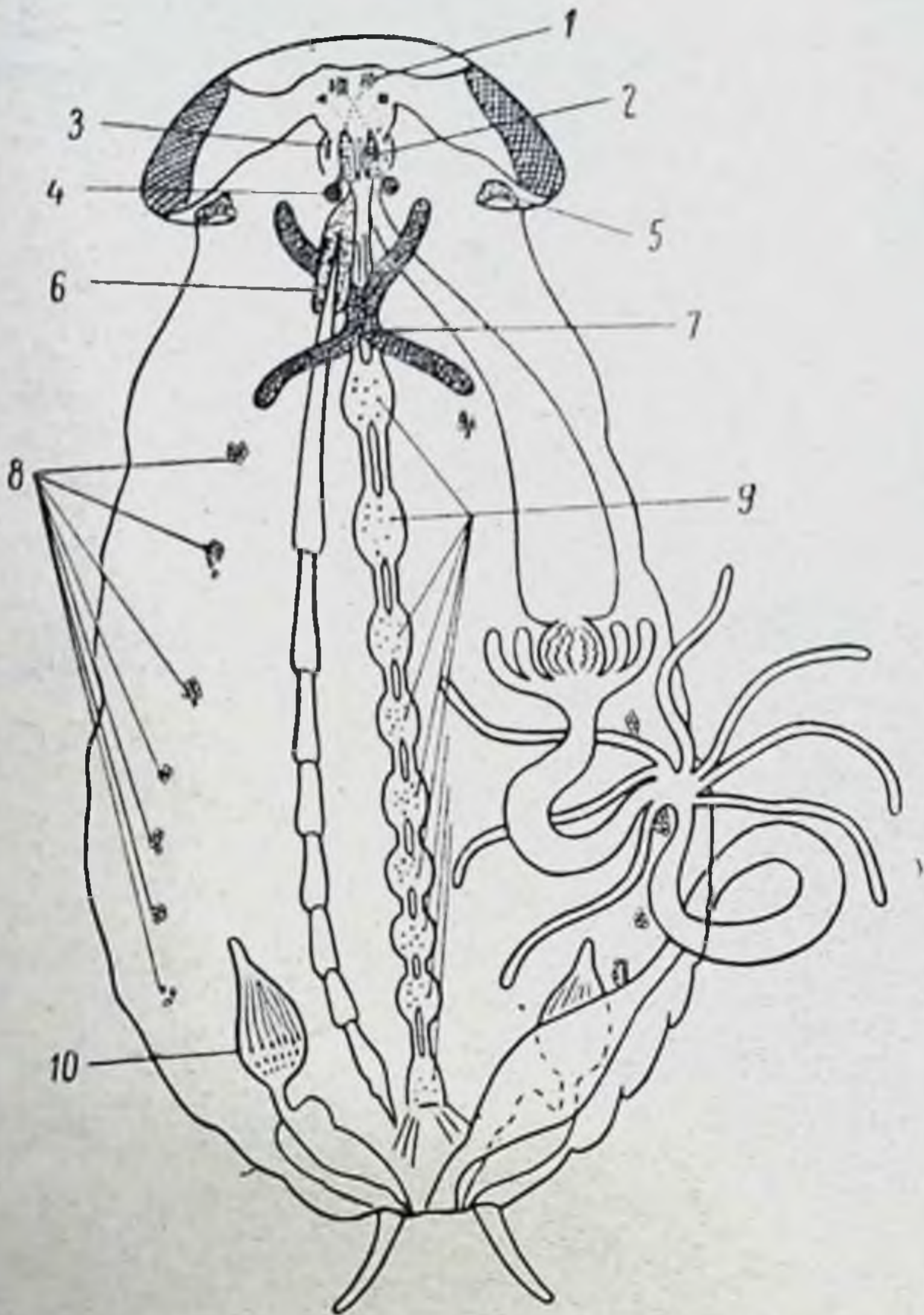


Рис. 11. Схема тела насекомого с указанием
места образования важнейших гормонов (по
Новаку):

1 — нейросекреторные клетки мозга; 2 — кардиальные
тела; 3 — нейросекреторные клетки подглоточного
ганглия; 4 — прилежащие тела; 5 — вентральные же-
лезы; 6 — перикардальные железы; 7 — протора-
кальные железы; 8 — энциты; 9 — нейросекреторные
клетки брюшной нервной цепочки; 10 — желтые тела
яичников

зом. У Holometabola (насекомых с полным превращени-
ем) во время метаморфоза резко изменяется внешний
облик и происходит коренная перестройка большинства
органов и тканей.

Кастрация и трансплантация половых желез не оказывают никакого влияния на половой аппарат, вторичные половые признаки и половые инстинкты насекомых. В этом отношении между насекомыми и позвоночными имеются коренные различия (вообще между эндокринными органами насекомых и позвоночных нельзя провести никакой гомологии). Химическое строение гормонов насекомых и гормонов позвоночных тоже различно. Как правило, гормоны позвоночных не оказывают специфического действия на насекомых, хотя иногда могут неспецифически влиять на обмен веществ и некоторые физиологические процессы. Иногда в организме насекомых и позвоночных вырабатываются одинаковые или сходные вещества, которые у одной из этих групп являются гормонами. Однако у другой группы их физиологическое значение совершенно иное. Например, яичники насекомых содержат вещества, действующие на самок позвоночных подобно половым гормонам. Но у насекомых эти вещества не вызывают никаких изменений в половой системе. Только медиаторы передачи нервного возбуждения (ацетилхолин и адреналиноподобные вещества) одинаковы у представителей этих двух групп животных, столь далеких друг от друга в филогенетическом отношении.

Нейросекреторные клетки мозга

С. Копеч (Корес, 1922) впервые на основании опытов с перевязкой гусениц непарного шелкопряда (*Lymantria dispar*) высказал предположение о том, что мозг насекомых служит местом образования гормона, влияющего на метаморфоз.

Если перевязать ниткой пополам тело гусеницы не позже чем через 7 дней после последней линьки, то окукливается только передняя половина тела, а задняя остается на стадии гусеницы. Если наложить перетяжку через 10 дней после линьки или позже, то окукливаются обе половины тела. Удаление мозга в начале последней гусеничной стадии полностью предотвращает окукливание. Реимплантация мозга молодым гусеницам, у которых предварительно мозг был удален, в ряде случаев стиму-

лирует окукливание. Сходные результаты были получены и в опытах на гусеницах других бабочек.

В. Уиггльсуорс (Wigglesworth, 1934) провел многочисленные опыты на кровососущих клопах *Rhodnius prolixus*. Этот клоп проходит 5 личиночных стадий, а затем превращается во взрослое насекомое. На каждой личиночной стадии клоп обязательно должен насосать значительное количество крови, без чего не может наступить следующая линька. Исследования показали, что сильное растяжение кишки клопа кровью вызывает раздражение рецепторов, афферентные импульсы от которых идут через брюшную нервную цепочку в мозг, где стимулируют образование гормона, вызывающего линьку. Если обезглавить личинку клопа через 1 день после кровососания, когда гормон еще не попал в гемолимфу, то линьки не происходит, хотя обезглавленная личинка остается живой около года. Если личинка обезглавлена через 4 дня после кровососания, или позже, когда гормон уже находится в гемолимфе, то линька наступает в обычное время.

В. Уиггльсуорс отрезал у клопов головы, соединял их тела друг с другом передними концами и заливал место соединения парафином. Благодаря этому у клопов устанавливалось общее кровообращение. Такие соединенные попарно безголовые клопы жили долго и служили для разных опытов. Если одна из личинок была обезглавлена после «критического периода», когда гормон, вызывающий линьку, уже находился в гемолимфе, то линька происходила одновременно у обеих соединенных особей. При этом был установлен ряд важных фактов. Если соединить личинку клопа пятой стадии после «критического периода» с личинкой более ранней стадии, обезглавленной до «критического периода», то у обеих личинок наступает метаморфоз и развиваются признаки взрослого насекомого (зачатки крыльев, наружные половые придатки и т. д.). Даже личинки первой стадии, соединенные с такой личинкой пятой стадии, превращаются в миниатюрных взрослых клопов (рис. 12). С другой стороны, если соединить личинку пятой стадии, обезглавленную до «критического периода», с личинками более ранних стадий, обезглавленными после «критического периода», то они линяют одновременно. Однако личинка пятой стадии не превращается при этом во взрослого

клопа, а становится необычно крупной личинкой шестой стадии, которой при нормальном онтогенезе у *Rhodnius* не бывает. Во время следующей линьки такая личинка

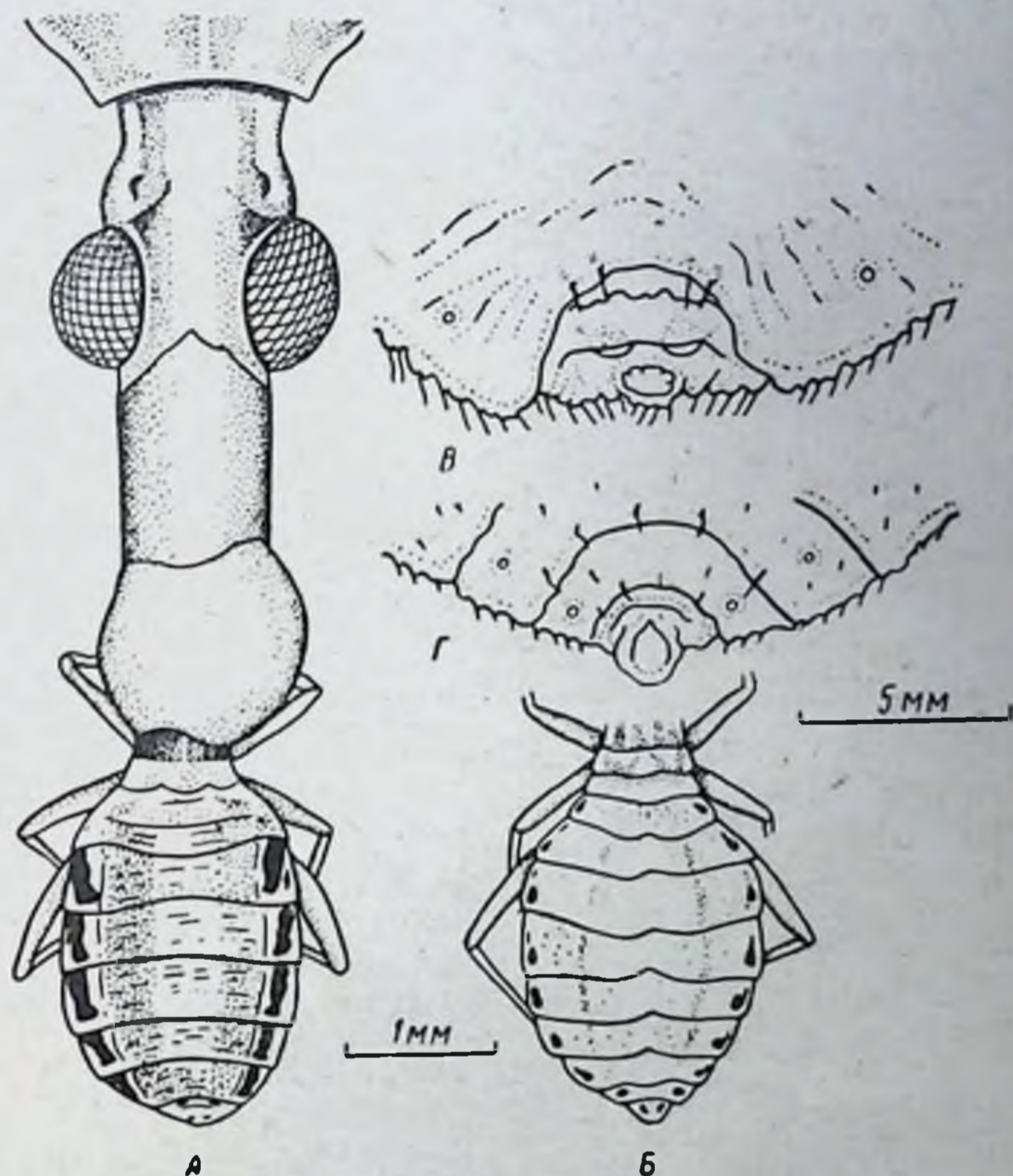


Рис. 12. Результат парабитического соединения двух личинок клопа *Rhodnius prolixus* (по Уингльсуорсу): А — преждевременное возникновение взрослой стадии после соединения личинки первой стадии с личинкой пятой стадии; Б — грудь и брюшко нормальной личинки второй стадии; В — задний конец брюшка клопа, преждевременно проделавшего метаморфоз вместо личиночной линьки; В' — задний конец брюшка нормальной личинки второй стадии

превращается в необыкновенно крупного взрослого клопа.

У бабочки-сатурнии *Platysamia cecropia* после окукливания наступает период диапаузы, обычно продолжающийся не менее 5 месяцев. Продолжительность этой диапаузы можно уменьшить до 4—6 недель, если кукол-

ки вскоре после окукливания подвергнуть воздействию температур в 3—5°С, а затем вновь перенести в оптимальную температуру 25°С. Следовательно, пребывание куколок при низкой температуре ускоряет наступление метаморфоза. Гормон, влияющий на метаморфоз, вырабатывается в мозгу. Если удалить мозг у куколок в

первые две недели после их перенесения из низкой в оптимальную температуру, то диапауза затягивается. Такие куколки не превращаются в бабочек в течение двух лет. Однако если им имплантировать мозг бабочек, предварительно подвергнутых охлаждению, а затем пробывших при температуре 25°С не менее 17 дней, то вскоре происходит их превращение в бабочек.



Рис. 13. Куколки *Platysamia cecropia*, соединенные парабиотически (по Вильямсу)

Куколок *Platysamia* можно разрезать поперек и парабиотически соединять друг с другом, заливая место соединения парафином (рис. 13). Вскоре между такими куколками образуется соединение из гиподермы,

выделяющей наружу кутикулу. Гемолимфа свободно циркулирует между соединенными куколками. Если соединить таким способом куколку, подвергнутую многонедельному охлаждению, с обычной куколкой, то обе одновременно превратятся в бабочек.

Ч. Вильямс (Williams, 1947) разработал удобную методику для выяснения роли разных органов в стимуляции метаморфоза у *Platysamia*. Куколку разрезают поперек на две части и каждую из них приклеивают парафином к стеклянной пластинке. В середине пластинки имеется отверстие, заклеенное парафином, через которое можно вводить в тело куколки разные ткани и вещества.

Куколок разрезали поперек таким образом, чтобы их

передняя половина состояла из головы и груди, а задняя — из брюшка. В каждую половину имплантировали мозг от куколки, подвергнутой предварительному охлаждению. После имплантации мозга передняя половина куколки проделывала метаморфоз и превращалась в нормальную переднюю половину тела взрослой бабочки.

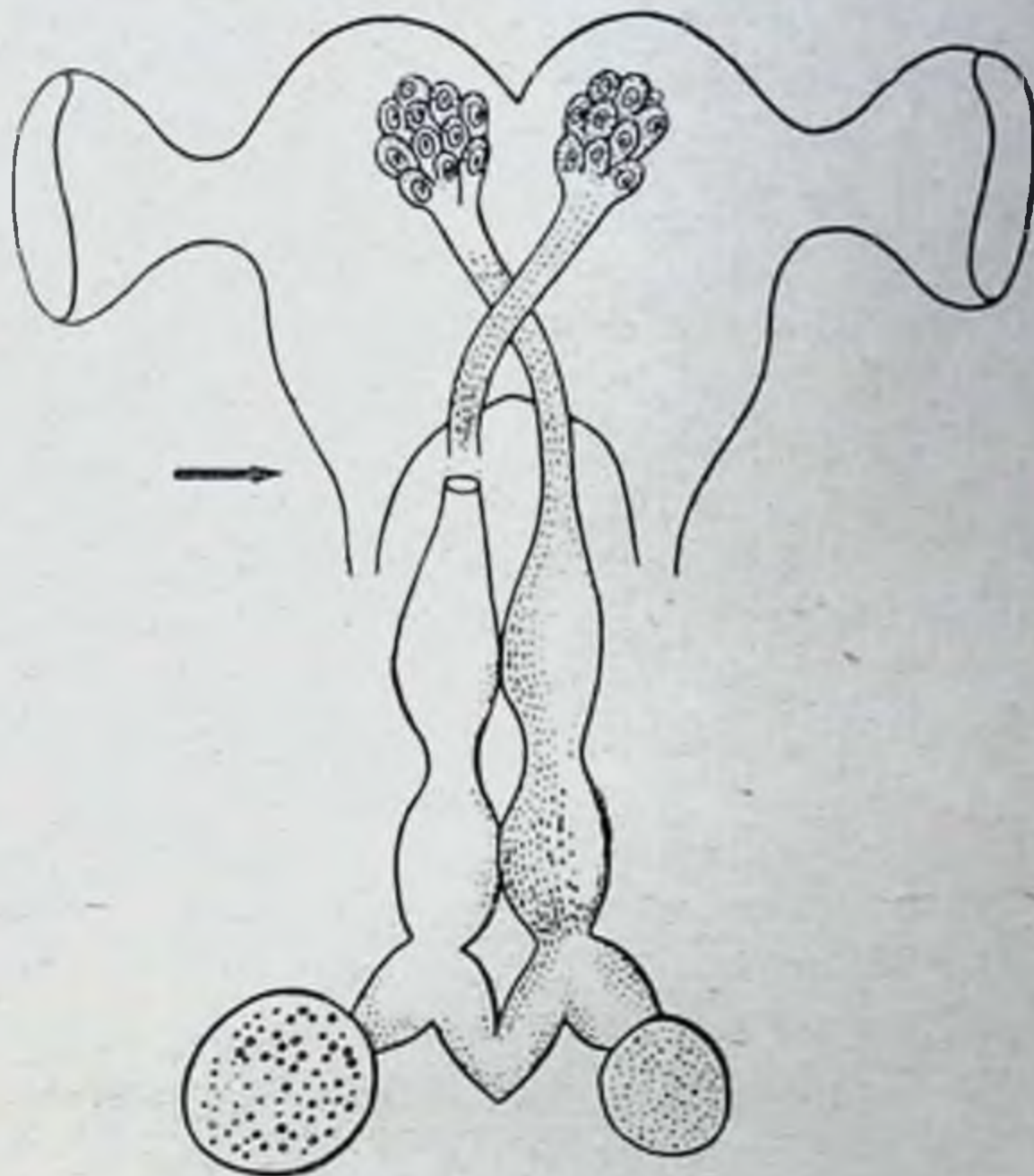


Рис. 14. Результат перерезки одного нерва кардиального тела (из Новака). Зерна нейросекрета скапливаются у дистального конца центральной части перерезанного нерва, а в отделенном кардиальном теле через некоторое время они почти полностью исчезают

ки, а задняя половина в течение 8 мес. оставалась на стадии куколки, не претерпевая метаморфоза. Дальнейшие опыты показали, что после имплантации мозга брюшко куколки может превратиться в брюшко взрослой бабочки только при условии сохранения его связи с грудью, где расположены проторакальные железы. В этом случае даже удаление всего пищеварительного тракта, мальпигиевых сосудов, половых органов и брюшной нервной цепочки не препятствует наступлению метаморфоза.

В интерцеребральной части (*pars intercerebralis*) мозга насекомых с каждой стороны расположены две группы нейросекреторных клеток — медиальная и латеральная. Каждая медиальная группа состоит из нескольких клеток, аксоны которых образуют внутренний нерв кардиального тела. Еще в пределах мозга аксоны левой и правой групп клеток перекрещиваются, а затем вступают в кардиальное тело противоположной стороны. Каждая латеральная группа состоит из небольшого числа нейросекреторных клеток, аксоны которых образуют наружный нерв кардиального тела.

В нейросекреторных клетках мозга и вдоль их аксонов вплоть до кардиальных тел видны гранулы нейросекрета. Очевидно, кардиальные тела служат местом накопления и выведения в гемолимфу нейросекрета, образующегося в интерцеребральной части мозга. После перерезки нервов кардиальных тел гранулы нейросекрета скапливаются в участке нерва выше места перерезки и вскоре полностью исчезают из кардиальных тел (рис. 14).

Как показали опыты с куколками *Platysamia* и другими тест-объектами, активным в отношении стимуляции метаморфоза является только тот участок интерцеребральной части мозга, в котором расположены медиальная и латеральная группы нейросекреторных клеток. В нейросекрете этих клеток содержится гормон, влияющий на линьку и метаморфоз. Однако он оказывает свое действие на эти процессы не непосредственно, а путем стимуляции эндокринной функции проторакальных желез. Поэтому его называют проторакотропным гормоном.

Кардиальные тела

Кардиальные тела (*corpora cardiaca*) представляют собой небольшие парные образования разнообразной формы, расположенные непосредственно позади мозга и впереди от прилежащих тел, между пищеводом и спинным кровеносным сосудом. У клопов и комаров они срастаются друг с другом по средней линии, а у мух образуют вентральную часть кольцевой железы. Во время эмбрионального развития кардиальные тела образуются из

непарного дорзального выпячивания пищевода вместе с гипоцеребральными и вентрикулярными ганглиями.

Кардиальные тела содержат многочисленные ганглиозные клетки и сильно разветвленные нервные волокна, идущие из интерцеребральной части мозга в составе наружных и внутренних кардиальных нервов. Часть волокон внутреннего нерва проходит насквозь через кардиальное тело и идет дальше к прилежащему телу той же стороны, образуя его нерв (*nervus allatus*). У *Apterygota*, у которых нет прилежащих тел, от мозга к каждому кардиальному телу тянется только один нерв. Нейросекрет интерцеребральной части мозга поступает вдоль волокон кардиальных нервов в кардиальное тело. Здесь он накапливается, а затем выводится в гемолимфу. Таким образом, кардиальные тела прежде всего являются депо проторакотропного гормона. Однако они содержат, кроме ганглиозных, также железистые клетки двух типов (хромфильные и хромофобные). Физиологическое значение этих клеток еще не установлено.

Проторакальные железы

Проторакальные железы — парные образования, обычно расположенные в вентральной части переднегруди (реже среднегруди) и топографически связанные с латеральными трахейными стволами на уровне дыхалец переднегруди. У живых насекомых они прозрачны, благодаря чему в течение долгого времени ускользали от внимания исследователей. Форма и строение проторакальных желез неодинаковы у разных насекомых. У клопов эти железы состоят из рыхлых тяжёлых железистых клеток, расположенных в жировом теле. У бабочек и некоторых других насекомых каждая железа состоит из главной части и более или менее многочисленных ветвей, расходящихся в разные стороны. Нередко обе проторакальные железы срастаются по средней линии друг с другом на некотором протяжении. У сверчков они сливаются вместе в непарный орган.

Во время эмбрионального развития, по данным К. Тояма (Тоуама, 1902), проторакальные железы возникают из эпителиальных выпячиваний латеральных частей 2-го максиллярного сегмента, но в дальнейшем пе-

ремещаются из головы в переднегрудь. Их иннервация обычно осуществляется от 1-го грудного ганглия, реже от подглоточного или 2-го грудного ганглия. Наибольшего развития проторакальные железы достигают на последней личиночной стадии или на стадии куколки. После имагинальной линьки они дегенерируют в течение ближайших нескольких дней.

У *Platysamia cecropia* проторакальные железы состоят из отростчатых или звездчатых клеток, соединенных друг с другом межклеточными мостиками. Каждая клетка содержит крупное лопатное ядро. У таракана *Leucophaea maderae* клетки проторакальных желез содержат гранулы, которые окрашиваются осмиевой кислотой в черный цвет.

Секреторная активность проторакальных желез на определенных стадиях онтогенеза подвержена циклическим изменениям, определенные фазы которых совпадают с так называемыми «критическими периодами», во время которых в гемолимфу поступает гормон экдизон, стимулирующий линьку и метаморфоз.

А. Бутенандт и П. Карльсон (Butenandt und Karlson, 1954) выделили экдизон в кристаллическом виде. Из 500 кг куколок тутового шелкопряда они получили 167 мг масляного препарата, из которого выделили 25 мг кристаллического гормона. Экдизон имеет эмпирическую формулу $C_{27}H_{44}O_6$ и, по-видимому, представляет собой стероид с одной кетонной и пятью гидроксильными группами. Он не обладает видовой специфичностью и действует на личинок и куколок насекомых, относящихся к разным отрядам. Однако между экдизонами разных насекомых существуют различия. α -экдизон, полученный из куколок мухи *Calliphora erythrocephala*, в два раза активнее, чем β -экдизон из куколок тутового шелкопряда.

Хорошим биологическим тестом для качественного и количественного определения экдизона служит окукливание брюшка личинок мух *Calliphora erythrocephala*, у которых предварительно была наложена лигатура между передней частью тела и брюшком. 1 калифорнская единица, вызывающая окукливание брюшка личинки *Calliphora*, равняется 0,0075 γ кристаллического α -экдизона.

Полная экстирпация сильно разветвленных проторакальных желез практически невозможна. Однако опы-

тами с наложением поперечных перетяжек на разных уровнях тела насекомых было доказано, что гормон нейросекреторных клеток мозга вызывает наступление линьки или метаморфоза не непосредственно, а только путем стимуляции эндокринной деятельности проторакальных желез. Если имплантировать только мозг в брюшко куколки *Platysamia cecropia*, отделенное от груди, это не приводит к дальнейшему метаморфозу. При одновременной имплантации мозга и проторакальных желез брюшко куколки превращается в брюшко взрослой бабочки. Имплантация проторакальных желез, уже стимулированных проторакотропным гормоном мозга, также вызывает полный метаморфоз изолированного брюшка куколки *Platysamia*.

Механизм действия экдизона на процесс линьки изучался Г. Ханзером (Hanser, 1957) у гусениц огневки *Ephestia kühniella*. Было установлено, что введение экдизона может вызывать этот процесс в любое время между двумя очередными линьками. Процесс линьки начинается с выделения экзувиальной жидкости и отсоединения старой кутикулы и заканчивается образованием новой кутикулы. Однократное введение даже довольно высокой дозы экдизона не приводит к полному завершению этого процесса. Он может остановиться на одной из фаз, а затем продолжаться дальше после повторных введений гормона. В. Новак (Novak, 1960) считает, что во время линьки экдизон стимулирует секреторную деятельность клеток гиподермы. Первая фаза их деятельности заключается в отделении экзувиальной жидкости. Благодаря наличию в ней фермента хитиназы эта жидкость расщепляет хитин в нижних слоях старой кутикулы. Во время второй фазы происходит образование новой кутикулы, вероятно, при участии того же фермента.

Прилежащие тела

Прилежащие тела (*сoрroга allata*) имеются у всех отрядов насекомых, развитие которых происходит с метаморфозом. В типичном случае они представляют собой два небольших округлых или яйцевидных образования, расположенных позади мозга и связанных с ним нервными стволиками (*нерви allati*), проходящими че-

рез кардиальные тела. У клопов оба прилежащих тела сливаются вместе в непарное образование, у комаров срастаются с перикардиальными железами, а у личинок мух входят в состав кольцевой железы. Во время эмбрионального развития, по данным О. Пфлугфельдера (Pflugfelder, 1959), прилежащие тела образуются путем впячивания эктодермы 1-го максиллярного сегмента и являются гомологами нефридиев этого сегмента. В большинстве случаев прилежащие тела представляют компактные образования, покрытые снаружи соединительнотканной оболочкой. У палочников и некоторых стрекоз (*Aeschna*) они имеют вид пузырьков, в полости которых содержится секрет, иногда в форме пластинок, расположенных концентрическими слоями. Чаще всего прилежащие тела состоят из небольших клеток с яйцевидными или вытянутыми ядрами. У перепончатокрылых, ручейников, бабочек и некоторых двукрылых они состоят из немногих крупных клеток с большими, нередко лопастными ядрами.

В онтогенезе размеры и строение прилежащих тел подвержены правильным циклическим изменениям. На каждой личиночной стадии размеры их меньше всего после линьки. Затем они постепенно растут, усиливая свою секреторную активность, и достигают наибольших размеров несколько раньше середины данной личиночной стадии. После этого они понемногу уменьшаются к наступлению линьки. На последней личиночной стадии размеры прилежащих тел увеличиваются значительно меньше, чем на предыдущих стадиях. Соотношение размеров прилежащих тел и проторакальных желез резко изменяется (у *Pieris brassicae* становится 1:29 вместо 1:2). У взрослых самок прилежащие тела начинают расти через несколько дней после имагинальной линьки и достигают максимальных размеров в период откладывания яиц.

Прилежащие тела вырабатывают ювенильный, или личиночный, гормон, называемый также неотенином. Этот гормон предотвращает превращение личинки в куколку и во взрослое насекомое, т. е. тормозит метаморфоз. Его химическое строение еще не установлено, но предполагается, что он является птериноподобным веществом. Ювенильный гормон не обладает видовой и половой специфичностью.

Физиологическое значение ювенильного гормона было установлено В. Уиггльсуорсом в опытах на кровососущем клопе *Rhodnius prolixus*. При имплантации прилежащего тела личинке последней (пятой) стадии метаморфоз тормозился и происходили добавочные личиночные линьки, в результате которых получались личинки шестой и седьмой стадий, достигающие необычайно крупных размеров. Если имплантированные прилежащие тела мало активны или их пересадка была произведена сравнительно поздно, метаморфоз подавлялся не полностью и возникали как бы переходные формы между личинкой и взрослой особью. Иногда кутикула взрослого насекомого сохраняла личиночный характер только вблизи от места произведенной имплантации прилежащего тела.

Экстирпация прилежащих тел у личинок более ранних стадий приводит к наступлению преждевременного метаморфоза. Такие личинки во время очередной линьки превращаются в миниатюрных взрослых особей. У тараканов и палочников после удаления прилежащих тел происходят две линьки, из которых первая приводит к образованию преадультондной, а вторая — имгинальной (взрослой) стадии.

У гусениц бабочек удаление прилежащих тел ведет к окукливанию на более молодых личиночных стадиях. Если имплантировать гусеницам последней стадии прилежащие тела более молодых гусениц, то у них вместо окукливания наступает добавочная гусеничная линька. Имплантация прилежащих тел в куколку вызывает у нее образование личиночной кутикулы поблизости от места нахождения трансплантата.

Г. Пифо (Pierho, 1938) разработал метод трансплантации кусочков кожи гусениц бабочек в жировое тело других гусениц. Края трансплантированного кусочка продолжают расти и через 1—3 дня смыкаются в пузырек, обращенный кутикулой внутрь его полости. Хотя такой пузырек никак не связан с кожей реципиента, он растет и прорывает одновременно с ней все последующие линьки и метаморфоз. При этом все экзувии трансплантата отделяются внутрь пузырька, где располагаются концентрически один внутри другого (рис. 15). Трансплантат в точности повторяет все изменения, происходящие в гиподерме реципиента, и каж-

дый раз образует кутикулу, полностью соответствующую характеру происходящей линьки. При окукливании реципиента трансплантат образует куколичную кутикулу. При превращении реципиента в бабочку гиподерма

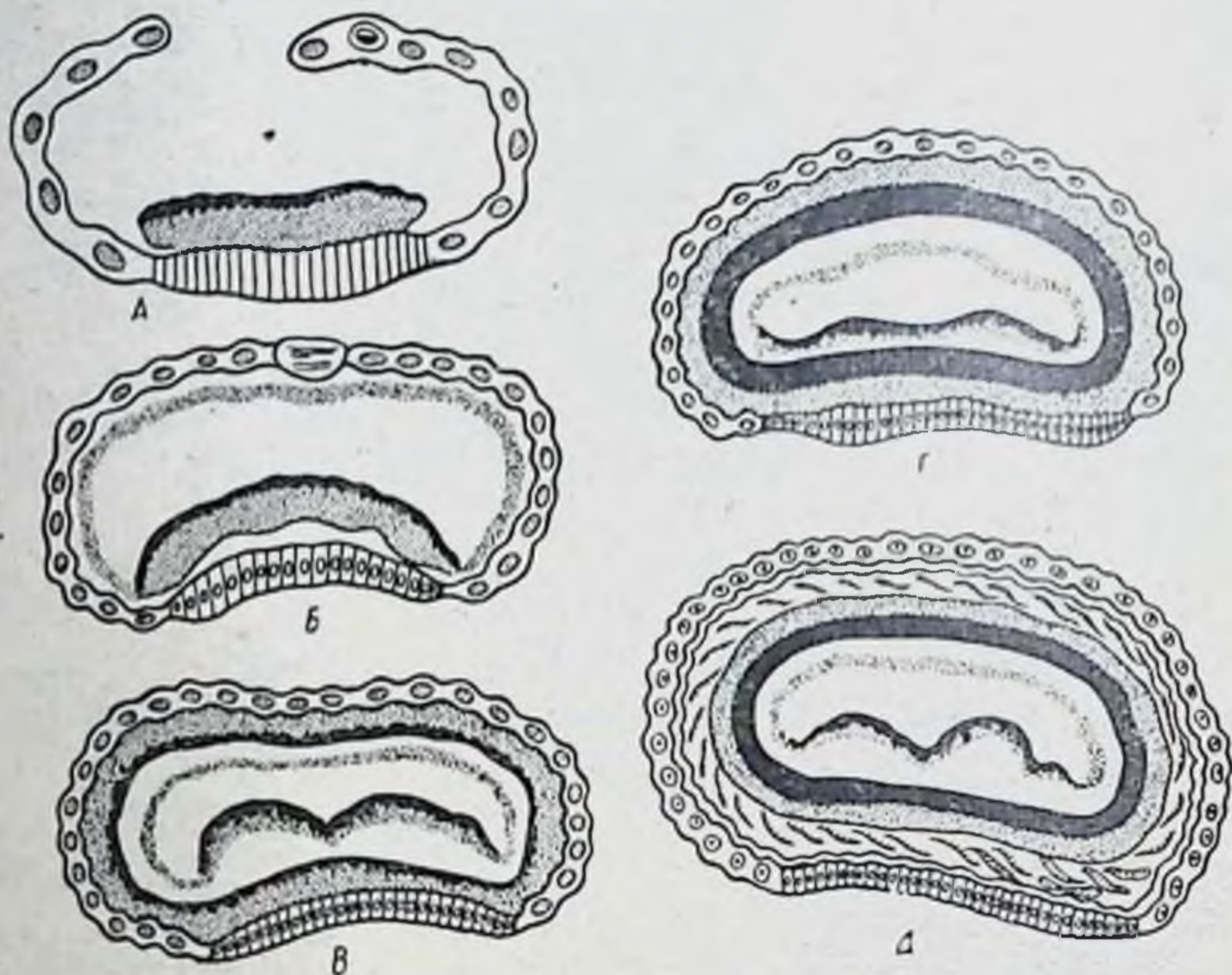


Рис. 15. Имплантация кусочка кожи гусеницы в другую гусеницу (по Пифо):

А — имплантированная кожа окружается разрастающейся гиподермой; *Б* — гиподерма замкнулась в пузырек и выделила кутикулу на всем протяжении; *В* — при очередной линьке реципиента имплантат слинял внутрь и образовал новую гусеничную кутикулу; *Г* — при окукливании реципиента имплантат образовал куколичную кутикулу; *Д* — при превращении реципиента в бабочку имплантат вновь слинял внутрь и образовал имагинальную кутикулу с чешуйками

трансплантата образует чешуйки такой же формы как нормальные, но отличающиеся необычайно крупными размерами. Д. М. Штейнберг (1949) наблюдал в трансплантате даже развитие куколичного крыла.

Если трансплантировать кожу гусеницы последней стадии в тело гусеницы более ранней стадии, то трансплантат проделывает добавочные личиночные линьки. При трансплантации кожи молодой куколки в тело гусеницы последней стадии, трансплантат повторно обра-

зует куколочную кутикулу, а при пересадке в тело гусениц ранних стадий — личиночную кутикулу. С другой стороны, если трансплантировать кожу гусеницы первой стадии в жировое тело гусеницы последней стадии, то трансплантат, как бы пропуская все личиночные линьки, образует кутикулу куколки. Можно переносить трансплантаты из тела первого в тело второго реципиента. Таким путем удастся получать повторное образование куколочной и имагинальной кутикулы.

Д. М. Штейнберг (1949) получил аналогичные данные с трансплантатами кожи личинок листоеда. *Melasma saliceti*. У взрослых самок гормон прилежащих тел действует на яичники, стимулируя образование желтка в ооцитах и наступление их созревания.

Яичник насекомых состоит из нескольких яйцевых трубочек, или овариол, каждая из которых открывается в яйцевод независимо от остальных. Тонкий передний конец яйцевой трубочки содержит размножающиеся оогонии, дающие начало ооцитам и питательным клеткам. Ооциты, достигшие определенных размеров, располагаются друг за другом в виде продольного ряда и окружаются одним слоем клеток фолликулярного эпителия. Каждая яйцевая трубочка оказывается подразделенной на ряд яйцевых камер, содержащих по одному ооциту. Дальнейший рост ооцита связан с образованием желтка. Растущий ооцит вместе с окружающими его фолликулярными клетками постепенно продвигается в яйцевой трубочке по направлению к яйцеводу. На переднем конце трубочки в это время продолжается формирование новых ооцитов и питательных клеток. Когда ооцит выходит в яйцевод, стенки опустевшего фолликула подвергаются атрофии. Таким образом, продвижение ооцитов вдоль яйцевой трубочки связано с тем, что ее ближайший к яйцеводу конец постепенно укорачивается, а противоположный конец соответственно нарастает.

Впервые влияние прилежащих тел на яичники было установлено у клопа *Rhodnius prolixus* (Уингльсуорс, 1936). Обезглавленные самки клопа не откладывали яиц, в ооцитах прекращалось образование желтка. Подобный же результат наблюдался после удаления прилежащего тела, несмотря на сохранение целостности мозга. Удаление мозга без повреждения прилежащего тела не

вызывало нарушений в яичниках. Если обезглавленную самку клопа соединяли с другой особью, у которой был удален мозг, но сохранено прилежащее тело, в ее ооцитах происходило образование желтка. Аналогичные результаты были получены у обезглавленных самок после имплантации активных прилежащих тел. Активными оказались прилежащие тела не только взрослых особей, но и личинок всех стадий, кроме пятой (последней), у которой они вырабатывают мало гормона.

Стимулирующее влияние на яичники, по-видимому, оказывает тот же самый ювенильный гормон, или неотенин, который тормозит метаморфоз. Прилежащие тела взрослых насекомых вызывают у личинок последней стадии добавочную линьку, а прилежащие тела личинок вызывают рост ооцитов и образование в них желтка.

У кобылки *Melanoplus differentialis* после удаления прилежащих тел развитие яиц останавливается до начала образования желтка, когда яйца имеют в длину всего 0,9 мм (у представителей этого вида нормальные яйца, содержащие желток, достигают длины 4—5 мм). У самок жука-плавунца (*Dytiscus marginalis*) экстирпация прилежащих тел приводит к атрофии яичников, а имплантация нескольких прилежащих тел вызывает внесезонное созревание яиц и их откладку на несколько месяцев раньше обычного срока (Жоли, 1945). У жукилиц *Carabus* трансплантация самкам 5—6 прилежащих тел вызывает увеличение размеров ооцитов (в 5—6 раз) и их внесезонное созревание. У таракана *Leucophaea maderae* рост яиц и образование в них желтка происходит только при наличии прилежащих тел (Шарпер — Schagger, 1943). Однако у некоторых насекомых (например, у палочника *Dixippus torosus* и тутового шелкопряда *Bombyx mori*) развитие яиц не зависит от прилежащих тел.

Ювенильный гормон действует также на придаточные железы полового аппарата самцов и самок. Это было особенно наглядно показано у мухи *Calliphora erythrocephala* (рис. 16). После удаления прилежащих тел средняя длина придаточных желез у самцов равняется 0,91 мм вместо 1,18 мм, а у самок — 1,7 мм вместо 2,58 мм (Томсен — Thomsen, 1942). У кобылки *Melanoplus* удаление прилежащих тел влечет за собой

уменьшение размеров яйцеводов и прекращение их секреции.

Прилежащие тела влияют на белковый, углеводный и жировой обмен. После их удаления в тканях уменьшается количество белка, увеличивается содержание аминокислот и неорганического фосфора, накапливает-

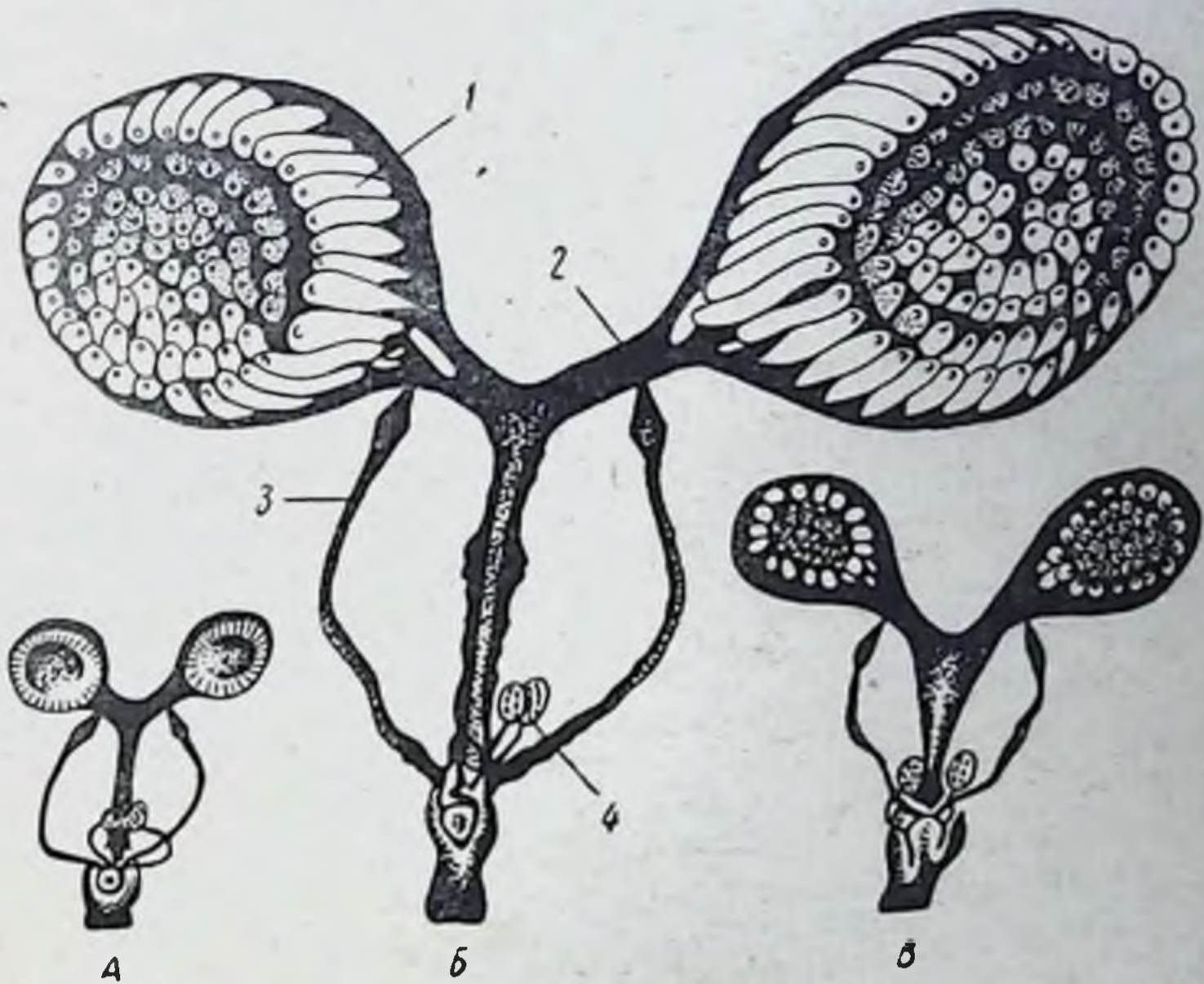


Рис. 16. Половые органы самки мухи *Calliphora erythrocephala* (по Томсен):

А — у свежесвылупившейся самки; Б — у зрелой самки;
В — после удаления прилежащих тел:

1 — яичник; 2 — яйцевод; 3 — придаточная железа; 4 — семяприемник

ся мочевая кислота. В жировом теле увеличивается количество жира. В организме уменьшается содержание воды. Значительно снижается потребление кислорода. Эти изменения обмена не зависят от влияния на яичники, так как они наблюдаются и у кастрированных насекомых.

У половозрелых самцов пустынной саранчи прилежащие тела стимулируют выработку вещества, ускоряющего половое созревание других самцов и самок (Лохер — Loher, 1961). У некоторых насекомых они влияют на выработку пахучих веществ, привлекающих половозрелых особей противоположного пола.

Эндокринная функция прилежащих тел регулируется мозгом через идущие к ним нервы. Перерезка этих нервов или разрушение определенных участков мозга влечет за собой увеличение размеров прилежащих тел. Если перерезать нервы у личинок последней стадии (нимф) или самцов таракана *Leucophaea maderae*, то наступают одна или несколько добавочных личиночных линек. Это показывает, что на последней личиночной (нимфальной) стадии мозг подавляет эндокринную функцию прилежащих тел, а отсутствие ювенильного гормона во время действия экдизона приводит к наступлению метаморфоза.

По данным Л. Рота и Б. Стэй (Roth and Stay, 1961), эндокринная функция прилежащих тел у взрослых самок таракана *Diploptera punctata* стимулируется рефлекторно во время спаривания погружением сперматофора в совокупительную сумку. П. П. Иванов и К. А. Мещерская (1935) отметили, что пока самка рыжего таракана (*Blattella germanica*) носит под брюшком кокон с яйцами, созревание и откладка следующей порции яиц тормозится. Они предположили, что клетки опустевших фолликулов обладают эндокринной функцией, аналогичной функции желтого тела млекопитающих. Однако более вероятно, что кокон раздражает определенные механорецепторы, а импульсы от них через мозг тормозят функцию прилежащих тел. Перерезка нервов прилежащих тел прекращает поступление тормозящих импульсов, благодаря чему ювенильный гормон снова поступает в гемолимфу, что приводит к преждевременному росту следующей порции яиц в яйцевых трубочках таракана (Рот и Стэй, 1961).

В брюшке самца бабочки *Platysamia cecropia* обнаружено вещество, по физиологическому действию сходное с ювенильным гормоном (Вильямс, 1956). Это вещество легко экстрагируется из брюшка органическими растворителями.

Вентральные железы

Вентральные железы представляют собой два небольших образования, расположенных вентрально в задней части головы. Они имеются у большинства отрядов

насекомых с неполным превращением (Hemimetabola) и отсутствуют у насекомых с полным превращением (Holometabola). По мнению О. Пфлугфельдера (1947), вентральные железы — гомологи нефридиев 2-го максиллярного сегмента низших насекомых (Arterygota). Их эмбриональные зачатки очень сходны с зачатками прилежащих тел, образующихся из эмбриональных закладок нефридиев 1-го максиллярного сегмента. Иннервируются вентральные железы от подглоточного ганглия.

Вентральные железы состоят из синцития, окруженного очень тонкой эпителиальной оболочкой. У палочников их строение подвержено правильным циклическим изменениям, связанным с линьками. Во время линьки и на первый день после нее в синцитии вентральных желез образуются капли секрета. Обильная секреция сменяется фазой истощения секрета. Начиная с 3-го дня после линьки происходит сильное увеличение объема ядер и плазмы синцития. Ядра делятся и растут, образуя на 10—11-й день большие скопления. На 12-й день начинается образование секрета и происходит очередная линька. Наиболее крупных размеров вентральные железы достигают на последней личиночной (нимфальной) стадии. После имагинальной линьки они дегенерируют уже в течение нескольких ближайших дней.

Удаление вентральных желез производилось у личинок коромысла *Aeschna cyanea*. Если вентральные железы удалялись в предпоследней личиночной стадии, то очередная линька наступала приблизительно в два раза позже обычного срока (через 30—39 дней вместо 16—20) и протекала ненормально. Экзувий имел необычную толщину. Нередко линька происходила только на ограниченных участках тела. Если вентральные железы удалялись в последней личиночной стадии, то метаморфоза не наступало. Возможно, что эти железы необходимы для нормального осуществления метаморфоза (Дэру-Стралла — Deroux-Stralla, 1948).

Удаление прилежащих тел вызывает преждевременную дегенерацию вентральных желез. Если трансплантировать палочникам личиночные прилежащие тела, то у получаемых в результате последующих линек гигантских личинок вентральные железы достигают не-

обычайно крупных размеров. Их последующая дегенерация совпадает у самок с созреванием первых ооцитов.

Возможно, что гормон вентральных желез тормозит у насекомых наступление половой зрелости. В пользу этого предположения говорит сохранение вентральных желез в течение всей жизни у рабочих и солдат термитов и дегенерация их у половых особей.

Перикардиальные железы

Перикардиальные железы представляют собой две полоски железистой ткани, расположенные вдоль спинного кровеносного сосуда, обычно в задней части головы. Во время эмбрионального развития они образуются из латеральных стенок головного целома. У личинок комаров перикардиальная железа расположена между кардиальным телом и трахейным стволом (ее нередко называют перитрахеальной железой). У личинок мух перикардиальные железы вместе с прилежащими и кардиальными телами и гипоцеребральным ганглием образуют так называемую кольцевую железу.

Перикардиальные железы состоят из железистых клеток, соединенных друг с другом тонкими межклеточными мостиками. Ядра клеток на ранних личиночных стадиях имеют овальную форму, а во время последней линьки образуют лопасти. В это время цитоплазма содержит многочисленные гранулы секрета, что указывает на активную функцию клеток. После окончания метаморфоза перикардиальные железы дегенерируют и к началу яйцекладки от них остается только соединительнотканый остов.

После удаления перикардиальных желез у личинок палочников не бывает линек и не наступает метаморфоза. Если личинкам, проделывающим дополнительные личиночные линьки благодаря пересадке новых прилежащих тел, имплантировать 10—12 перикардиальных желез, они могут превратиться во взрослых палочников. Очевидно, перикардиальные железы как-то участвуют в регуляции метаморфоза. У взрослых насекомых они не играют никакой роли.

Взаимодействие между эндокринными железами насекомых в регуляции процессов линьки и метаморфоза

Определенный комплекс факторов внешней и внутренней среды, действующих на различные рецепторы, стимулирует деятельность нейросекреторных клеток интерцеребральной части мозга. Образующийся в этих клетках нейросекрет транспортируется вдоль аксонов в кардинальные тела, где накапливается, а затем выводится в гемолимфу. Содержащийся в нейросекрете проторакотропный гормон действует непосредственно на проторакальные железы, стимулируя секрецию экдизона. Экдизон оказывает непосредственное действие на ткани и ферментные системы, участвующие в процессах линьки и метаморфоза. В частности, он действует на клетки гиподермы.

В определенной связи с образованием и секрецией этих гормонов находится эндокринная функция прилежащих тел, вырабатывающих ювенильный гормон. Если экдизон действует на организм насекомого при наличии достаточно высокого уровня секреции ювенильного гормона, то происходит личиночная линька, в результате которой образуется более крупная личинка следующей стадии. На последней личиночной стадии мозг оказывает тормозящее влияние на функцию прилежащих тел, вследствие чего резко уменьшается или даже вообще прекращается секреция ювенильного гормона. При отсутствии ювенильного гормона или низком содержании его в гемолимфе экдизон вызывает наступление процессов метаморфоза. У насекомых с неполным превращением (*Hemimetabola*) в результате одной или двух линек личинка превращается во взрослую особь, у насекомых с полным превращением (*Holometabola*) во время первой линьки личинка превращается в куколку, а после второй, имагинальной, линьки из куколки появляется взрослая особь (*imago*).

Вероятно, вентральные и перикардинальные железы тоже участвуют каким-то образом в регуляции процесса метаморфоза. В пользу такого предположения говорит их максимальное развитие на последней личиноч-

ной стадии. У взрослых насекомых, по-видимому, они уже не играют физиологической роли. Однако этот вопрос нуждается в дальнейших исследованиях.

Нейросекреторные клетки подглоточного ганглия

Подглоточный ганглий насекомых содержит несколько типов нейросекреторных клеток. Б. Шаррер (1955) установила у таракана *Leucophaea maderae* следующие три типа клеток, в которых нейросекреторные гранулы окрашиваются альдегид-фуксином в красный цвет: тип А — четыре клетки с многочисленными нейросекреторными гранулами; тип В — две клетки, в которых гранулы имеются только в периферическом слое цитоплазмы; тип С — две маленькие нейросекреторные клетки. Если кастрировать самок таракана на 3—8-й личиночных стадиях, то происходит резкое изменение количества и свойств нейросекреторных гранул в клетках типа В. Число и размеры гранул увеличиваются и они начинают окрашиваться альдегид-фуксином не в красный, а в зеленый цвет. Такие измененные клетки типа В Шаррер назвала кастрационными, считая, что существует какая-то связь между клетками этого типа и развитием яичников. Кастрация самцов таракана не вызывает изменений в нейросекреторных клетках подглоточного ганглия.

Подглоточный ганглий тутового шелкопряда вырабатывает гормон, обуславливающий наступление эмбриональной диапаузы у потомства, развивающегося в яйцах, отложенных бабочками (Фукуда — Fukuda, 1952). У некоторых рас тутового шелкопряда ежегодно имеются два поколения. Эмбриональное развитие одного поколения совершается без диапаузы, а второго — с диапаузой. Если удалить подглоточный ганглий у куколок самок, потомство которых должно было развиваться с диапаузой, то после превращения в бабочек эти самки откладывают яйца, развивающиеся без диапаузы. С другой стороны, если самкам поколения, яйца которого должны были развиваться без диапаузы, имплантировать подглоточные ганглии, взятые у куколок самок того поколения, которое откладывает диапаузирующие яйца, то

эмбриональное развитие отложенных ими яиц будет происходить с диапаузой. Из куколок тутового шелкопряда получен экстракт, введение которого в тело куколок самок вызывает откладку вышедшими из них бабочками яиц, развивающихся с диапаузой (Хасегава — Hasegawa, 1957).

Гормон, вызывающий эмбриональную диапаузу в развитии потомства, содержится в подглоточном ганглии самок и самцов различных видов бабочек, у которых имеется эмбриональная (*Lymantria dispar*, *Dictyoploca japonica*, *Antheraea yamatani*) или куколочная диапауза (*Antheraea pernyi*). Этот гормон не обладает видовой и половой специфичностью.

Эмбриональная диапауза у потомства наступает не только после имплантации подглоточного ганглия, но также после удаления у куколки самки мозга или перерезки окологлоточных коннектив. Очевидно, эндокринная функция подглоточного ганглия тормозится нервными импульсами, идущими к нему от мозга по окологлоточным коннективам.

Регуляция перемещений зерен пигмента

Палочники *Dixirpis togosus* могут изменять окраску тела в зависимости от изменения условий освещения и влажности. Когда палочник подвергается действию света, его окраска становится более светлой, а при помещении в темноту — более темной. Днем на белом фоне окраска светлеет, а на черном фоне темнеет. Однако если замазать палочнику лаком нижнюю поверхность глаз, то окраска его тела остается темной даже после помещения насекомого на светлый фон. Это показывает зависимость изменений окраски от раздражения зрительных рецепторов. При содержании палочников в условиях полной темноты у них все же происходят небольшие изменения окраски, связанные с чередованием дня и ночи. Этот суточный ритм исчезает только через несколько недель. Если днем держать палочников в темноте, а ночью подвергать их искусственному освещению, то проходит также несколько недель, пока нормальный суточный ритм изменений окраски сменится на противоположный.

Изменения окраски тела палочников зависят от перемещений зерен пигмента внутри клеток гиподермы. В этих клетках имеются 4 разных пигмента: темно-бурый, оранжевый, желтый и зеленый. Зерна зеленого и желтого пигментов распределяются в цитоплазме клеток рав-

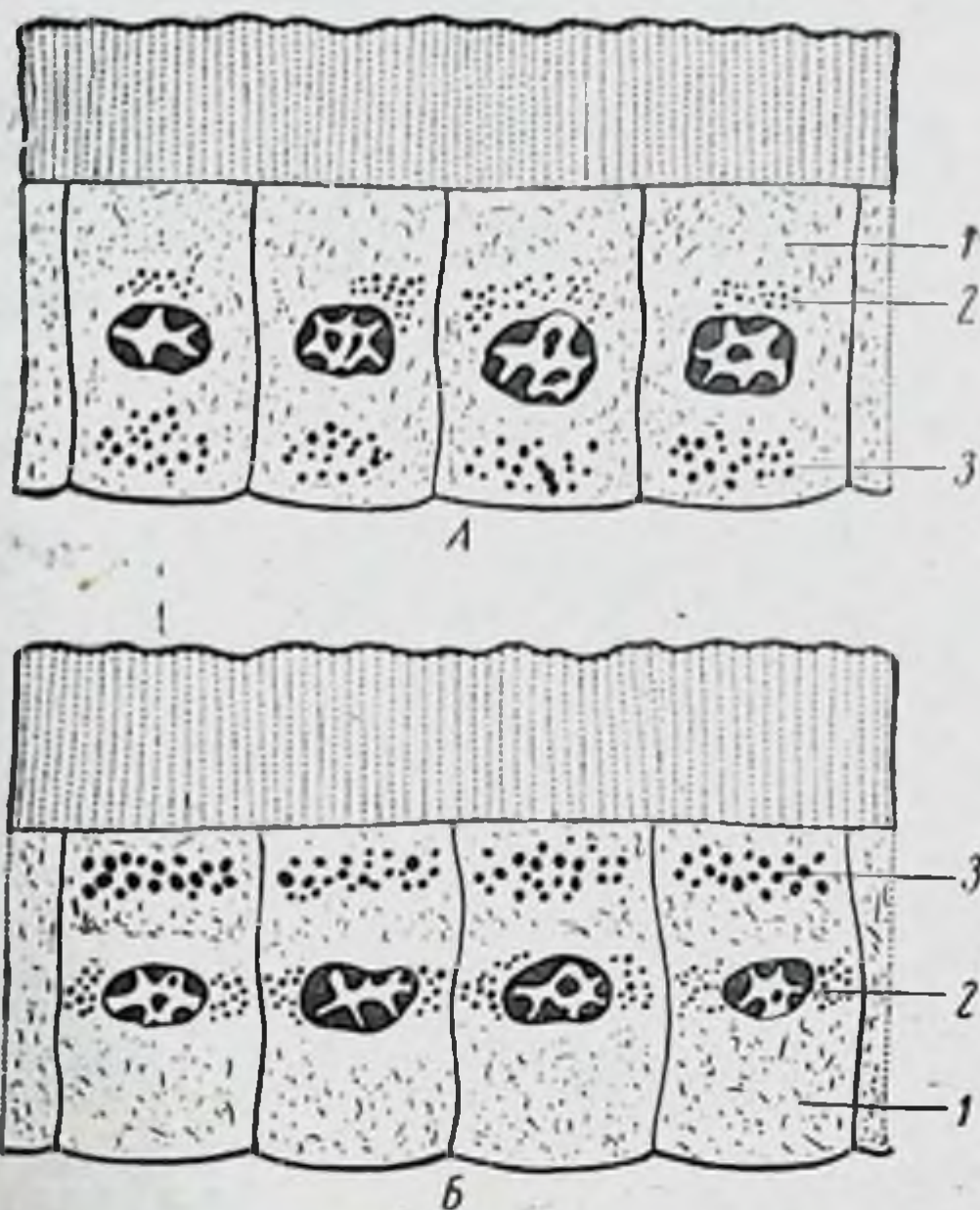


Рис. 17. Схема движения зерен пигмента в клетках гиподермы *Dixirpis morosus* (по Гирсбергу):
 А — адаптация к свету; Б — адаптация к темноте:

1 — зерна зеленого и желтого пигментов (остаются неподвижными); 2 — зерна оранжево-красного пигмента (перемещаются в горизонтальной плоскости); 3 — зерна бурого пигмента (перемещаются вертикально)

номерно. Зерна оранжевого пигмента располагаются на уровне клеточных ядер и перемещаются в плоскости, параллельной поверхности тела. Зерна темно-бурого пигмента могут перемещаться из базальной части клеток в апикальную и обратно. При действии света зерна темно-бурого пигмента концентрируются в базальной части клетки, а оранжевого собираются около ядра. В темноте зерна темно-бурого пигмента перемещаются в

апикальную часть клетки, а оранжевого рассеиваются по всей ее ширине (рис. 17).

Нервные волокна не подходят к клеткам гиподермы, содержащим указанные зерна пигмента. Если наложить на тело палочника поперечную лигатуру так, чтобы предотвратить поступление гемолимфы из одной половины тела в другую, то окраска передней половины будет изменяться как прежде, а задняя половина все время будет сохранять светлую окраску. После снятия лигатуры изменения окраски задней половины тела возобновятся. Удаление мозга влечет за собой посветление окраски всего тела и полное прекращение каких-либо ее изменений. Имплантация мозга или инъекция его экстрактов приводит к сильному потемнению окраски палочников, у которых мозг предварительно был удален. Следовательно, перемещения зерен пигмента в клетках гиподермы, обуславливающие потемнение окраски тела, вызываются гормоном, который вырабатывается в мозге. Экстракты из кардинальных тел и ганглиев брюшной нервной цепочки оказывают гораздо более слабое действие на окраску, чем экстракты из мозга.

В мозге, кардинальных телах и ганглиях брюшной цепочки содержатся по крайней мере два нейрогормона (*C* и *D*), которые можно разделить с помощью хроматографии на бумаге (Герш — Gersch, 1957). Нейрогормон *C* вызывает потемнение окраски палочников, а нейрогормон *D* — ее посветление. Оба нейрогормона могут оказывать свое действие на зерна пигмента в кусочках гиподермы, помещенных в раствор Рингера. Нейрогормон *C* увеличивает частоту сердечных сокращений, но одновременно уменьшает их силу. В больших дозах он вызывает остановку сердца в фазе систолы. Нейрогормон *D* увеличивает как частоту, так и силу сердечных сокращений. Следует отметить, что экстракты мозга и кардинальных тел, содержащие эти нейрогормоны, ускоряют спонтанные движения мальпигиевых сосудов и яйцеводов, но тормозят движения кишки.

Степень насыщения воздуха водяными парами тоже оказывает влияние на окраску палочников. Во влажном воздухе окраска тела темнеет, а в сухом — светлеет. Механизм влияния влажности воздуха на окраску изучался путем помещения тела палочника во влажную камеру. Если поместить во влажную камеру только брюшко,

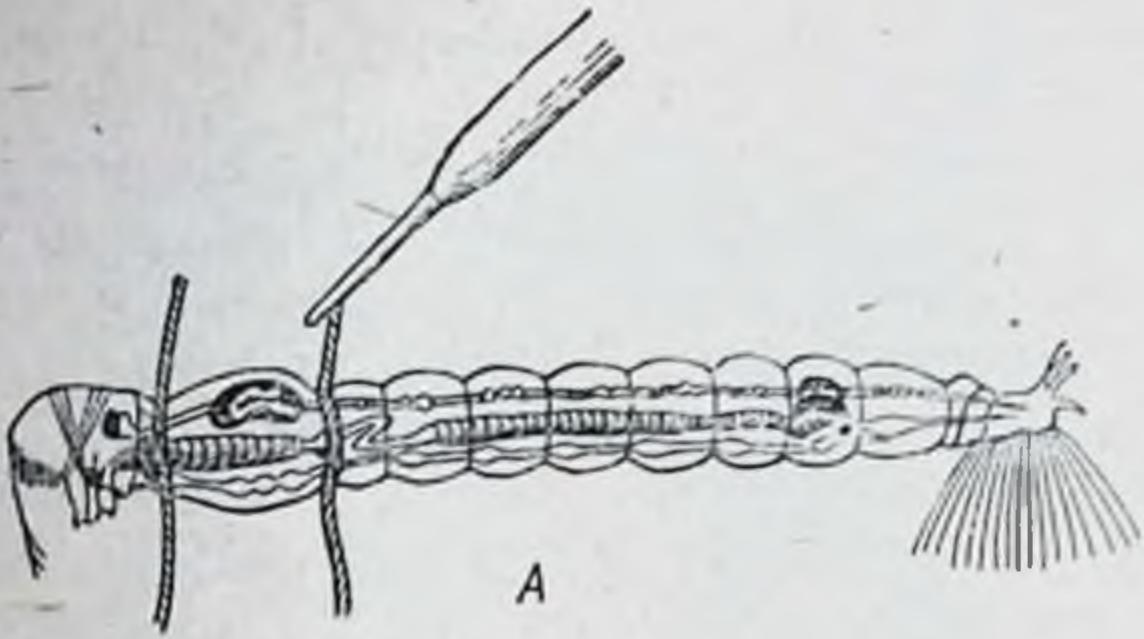


Рис. 18. Влияние нейрогормона на меланофоры трахейных пузырей личинки *Corethra* (по Гершу):


А — схема личинки *Corethra*; в грудь, отделенную с обеих сторон перетяжками, инъецируется гормон; Б — три стадии распространения пигмента в передних трахейных пузырях после введения гормона; В — задние трахейные пузыри остаются неизменными

а грудь и голову оставить в условиях сравнительной сухости, то приблизительно через час все тело насекомого оказывается темным. Потемнение окраски начинается с головы и постепенно распространяется кзади вплоть до вершины брюшка. Если у палочника, адаптированного к свету, наложить между головой и переднегрудью лигатуру так, чтобы она нарушила движение гемолимфы, но не повредила бы нервных связей головы с брюшком, помещенным в влажную камеру, то потемнеет только голова до места наложения лигатуры. Ослабление лигатуры, восстанавливающее движение гемолимфы, влечет за собой постепенное потемнение всего остального тела.

Результаты этих опытов привели к мысли, что влажный воздух раздражает окончания чувствительных нервов в трахеях. Импульсы возбуждения идут по брюшной нервной цепочке и окологлоточным коннективам в мозг, где вырабатывается нейрогормон, вызывающий потемнение окраски. Последующие опыты показали правильность этого предположения. Брюшная нервная цепочка отделялась от мозга перерезкой на уровне переднего края груди. Если после такой перерезки поместить во влажную камеру брюшко и грудь палочника, то окраска всего тела остается светлой. Если же поместить в камеру только голову, все тело темнеет. Следовательно, после нарушения нервной связи действие влажного воздуха на грудь и брюшко не может стимулировать секреции нейрогормона, вызывающего потемнение окраски. В противоположность этому, местное действие влажного воздуха на голову вызывает потемнение груди и брюшка даже после нарушения их нервных связей с мозгом. Таким образом, изменение окраски тела палочников при действии влажного воздуха происходит рефлекторно. Эфферентная часть рефлекторной дуги этого рефлекса содержит гуморальное звено — действие нейрогормона, вырабатываемого мозгом, на перемещение зерен пигмента в клетках гиподермы.

Нейрогормоны *C* и *D* действуют также на пигментные клетки трахейных пузырей личинок комаров рода *Corethra*. Эти личинки обладают двумя парами трахейных пузырей, в стенках которых имеются пигментные клетки (меланофоры), содержащие черный пигмент (рис. 18). Меланофоры *Corethra* могут амебовидно пере-

двигаться и изменять свою форму (Герш, 1956). При наибольшем распространении отростков меланофоры покрывают почти всю поверхность трахейных пузырей, а при втягивании отростков занимают ограниченную часть их поверхности. Нейрогормон *C* вызывает распространение отростков меланофоров, а нейрогормон *D* — их укорочение, приводящее к тому, что трахейные пузыри становятся более прозрачными.



Г И П О Ф И З

Строение гипофиза

Гипофиз, или нижний мозговой придаток, имеется у всех позвоночных. В процессе эволюции его строение подвергалось существенным изменениям. Однако несмотря на существующие отличия у представителей отдельных классов и отрядов, гипофиз в общем состоит из следующих четырех частей, или долей: 1) туберальной, 2) дистальной, или передней, 3) промежуточной, или средней, и 4) нервной, или задней. Туберальная, дистальная и промежуточная доли объединяются под названием аденогипофиз. Нервная доля, воронка и срединное возвышение серого бугра объединяются под названием нейрогипофиз.

Во время эмбрионального развития гипофиз образуется из двух зачатков. Аденогипофиз — производное дорзального выпячивания ротовой полости, называемого карманом Ратке. Нейрогипофиз возникает путем вентрального выпячивания третьего мозгового желудочка, образующего воронку. Соединившись с тканью воронки, карман Ратке утрачивает связь с ротовой полостью. Его стенка, соприкасающаяся с нервной долей, превращается в промежуточную долю гипофиза, а противоположная стенка сильно утолщается и становится дистальной (передней) долей. Остатки кармана Ратке сохраняются у некоторых животных и во взрослом состоянии — в виде кистовидных полостей между дистальной и промежуточной долями. От дистальной доли обособляются два латеральных выроста, которые обрастают воронку и, сли-

ваясь в тонкую эпителиальную пластинку, образуют туберальную долю.

Наиболее примитивно строение гипофиза у круглоротых. Плоское дно третьего желудочка образует нейрогипофиз, отделенный от аденогипофиза твердой и мягкой мозговыми оболочками. Аденогипофиз состоит из трех частей, расположенных последовательно друг за другом и разделенных прослойками соединительной ткани (рис. 19, А). Ввиду трудности установления гомологии некоторых частей аденогипофиза круглоротых и рыб с соответствующими частями гипофиза наземных позвоночных, Г. Пикфорд и Д. Этц (Pickford and Atz, 1957) предложили пользоваться для низших позвоночных терминами про-, мезо- и метааденогипофиз. По-видимому, проаденогипофиз — гомолог туберальной, мезоаденогипофиз — дистальной, а метааденогипофиз — промежуточной доли гипофиза. Проаденогипофиз круглоротых состоит из базофильных и ацидофильных клеток, расположенных вертикальными тяжами. Эти клетки имеют светлую протоплазму и немногочисленные гранулы. Иногда между клетками находится коллоид. Мезоаденогипофиз содержит два вида базофилов. Метааденогипофиз мало дифференцирован, его клетки находятся в контакте с окончаниями нейросекреторных аксонов.

У селяхий (рис. 19, Б) гипофиз обычно содержит полость, представляющую остаток кармана Ратке. Кпереди от нее расположена выдающаяся вперед «ростральная» доля, состоящая из про- и мезоаденогипофиза. Проаденогипофиз имеет трубчатое или фолликулярное строение, а внутри мезоаденогипофиза вдаются многочисленные косые складки. Своеобразная особенность гипофиза селяхий заключается в наличии вентральной доли, сильно отличающейся у разных видов. Метааденогипофиз тесно связан с корнями нейрогипофиза.

У костистых рыб гипофиз компактный (рис. 19, В). Проаденогипофиз называется «главной долей», мезоаденогипофиз — «переходной частью». Нейрогипофиз образует многочисленные корневидные отростки, глубоко внедряющиеся внутрь переходной части и промежуточной доли.

У двоякодышащих рыб в гипофизе имеется полость, проаденогипофиз отсутствует, мезоаденогипофиз содержит несколько типов хромофильных клеток, а метааде-

ногипофиз имеет вид тонкого слоя, расположенного между полостью и нейрогипофизом. У *Lepidosiren*, как и у наземных позвоночных, нейрогипофиз представляет собой компактное образование (рис. 19, Г).

У представителей остальных классов позвоночных лучше всего развита передняя (дистальная) доля гипофиза. Промежуточная доля достигает особенно сильного

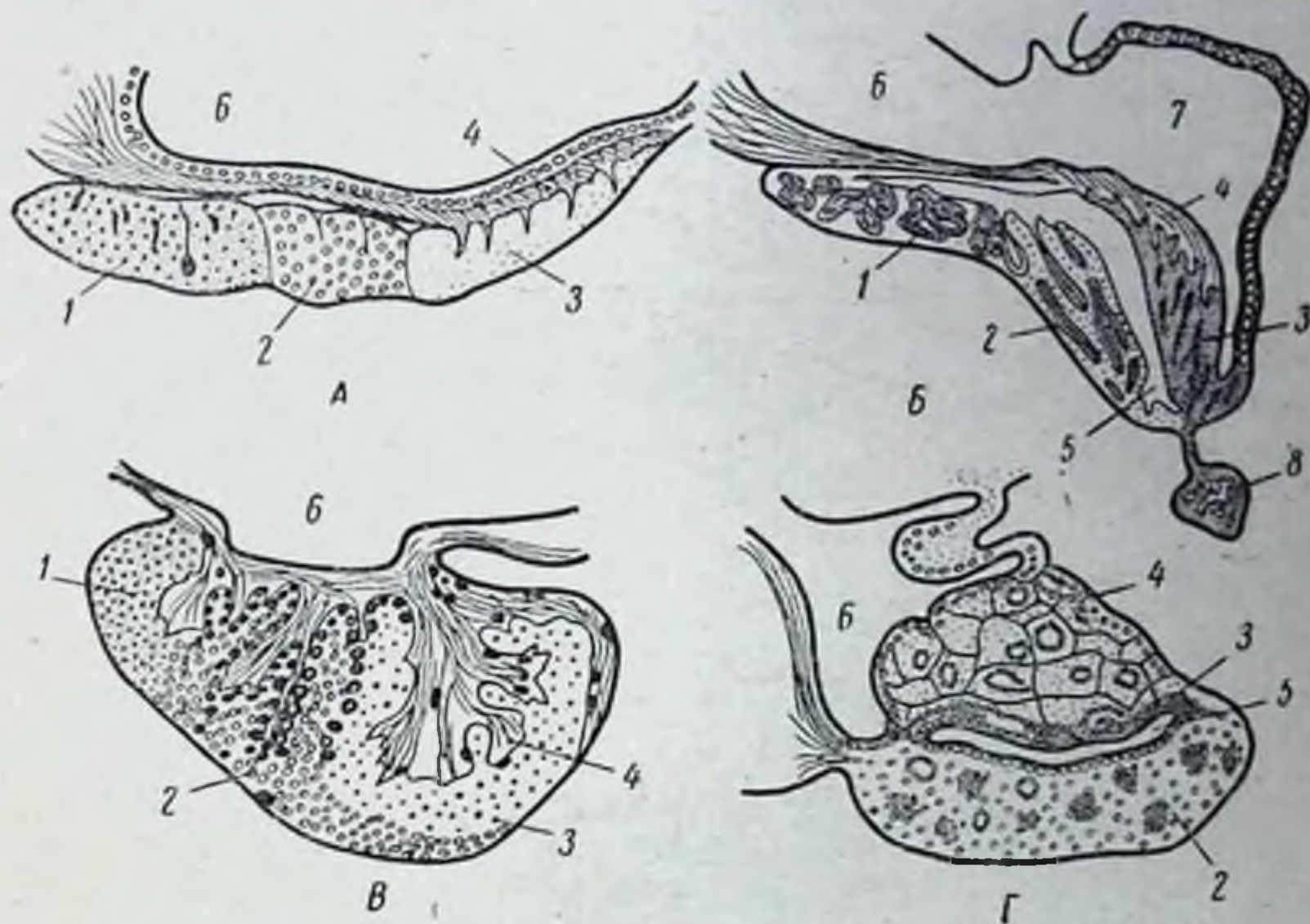


Рис. 19. Гипофиз круглоротых и рыб (по Пикфорд и Этцу):
 А — личинка миноги *Petromyzon*; Б — акула *Squalus*; В — окунь;
 Г — двоякодышащая рыба *Lepidosiren*;

1 — проаденогипофиз; 2 — мезоаденогипофиз; 3 — метааденогипофиз; 4 — нейрогипофиз; 5 — полость гипофиза; 6 — воронка; 7 — сосудистый мешок; 8 — вентральная доля (у селяхий)

развития у амфибий и рептилий, но полностью отсутствует у птиц, китов, тюленей, слонов и некоторых других млекопитающих, у которых передняя доля отделена от нервной доли сравнительно широкой соединительнотканной перегородкой. У человека (рис. 20) в молодом возрасте промежуточная доля имеет вид узкой полоски железистой ткани, а позже с трудом различима. Туберальная доля млекопитающих представляет собой тонкую пластинку эпителиальных клеток, окружающую ножку воронки и простирающуюся несколько ниже серого бугра.

Передняя доля гипофиза состоит из тяжёлой и неправильных скоплений эпителиальных железистых клеток, между которыми располагаются прослойки соединительной ткани и кровеносные сосуды. Среди железистых клеток различают следующие три группы: 1) базофи-

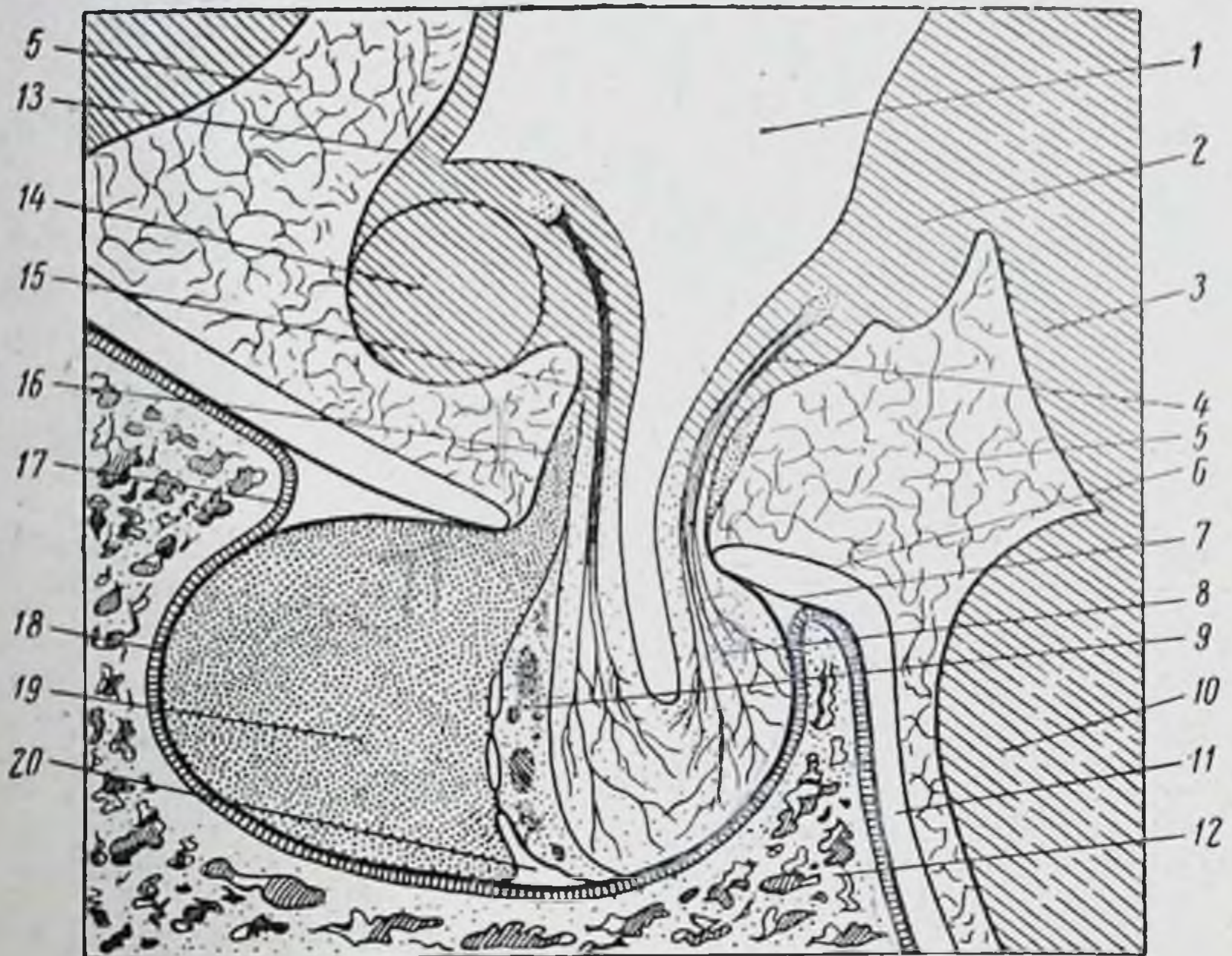


Рис. 20. Схема сагиттального разреза через гипофиз человека (по Тернеру):

1 — третий желудочек мозга; 2 — сосцевидное тело; 3 — ножка мозга; 4 — туберо-гипофизарный тракт; 5 — субарахноидальное пространство; 6 — паутинная оболочка; 7 — диафрагма турецкого седла; 8 — задняя доля; 9 — промежуточная доля; 10 — варолиев мост; 11 — субдуральное пространство; 12 — клиновидная кость; 13 — мягкая оболочка; 14 — перекрест зрительных нервов; 15 — супраоптико-гипофизарный тракт; 16 — туберальная доля; 17 — надкостница; 18 — твердая оболочка; 19 — передняя доля; 20 — остаток полости гипофиза

лы — содержат зерна, окрашивающиеся основными красками, 2) ацидофилы — содержат зерна, окрашивающиеся кислыми красками, 3) хромофобы не имеют характерной зернистости. Клетки каждой из этих групп, в свою очередь, можно подразделить на несколько типов. Многие гистофизиологи считают, что каждый тип клеток передней доли вырабатывает особый гормон. В частности, они различают следующие четыре типа базофилов:

а) крупные базофилы неправильно многоугольной формы, содержащие в периферической части цитоплазмы небольшое количество глюкопротеидов. Эти клетки, расположенные в центральной части передней доли, вырабатывают тиреотропный гормон. После удаления щитовидной железы в них появляются крупные вакуоли;

б) небольшие базофилы округлой формы, содержащие в цитоплазме много крупных зерен глюкопротеидов. Они расположены по периферии аденогипофиза и тесно связаны с кровеносными капиллярами. После кастрации в них образуются крупные вакуоли и тогда их называют «перстневидными», или «клетками кастрации». Очевидно, эти клетки вырабатывают фолликулостимулирующий гормон;

в) овальные базофилы, расположенные в центральных участках передней доли и не имеющие тесной связи с кровеносными капиллярами. Они считаются клетками, образующими лютеинизирующий гормон;

г) базофилы, содержащие дисульфидные группы, по-видимому, вырабатывают адренокортикотропный гормон.

В ацидофильных клетках образуются гормон роста и лактогенный гормон.

В промежуточной доле гипофиза содержатся зернистые и незернистые базофилы, размеры которых меньше, чем размеры базофилов передней доли. У рептилий здесь имеются также ацидофилы.

Задняя доля гипофиза состоит из большого числа окончаний нейросекреторных и других нервных волокон и особых нейроглиальных клеток, называемых питуицитами. Она богата кровеносными сосудами, но не содержит секреторных клеток, характерных для настоящей эндокринной железы.

Кровоснабжение передней доли гипофиза осуществляется из верхних гипофизарных артерий, отходящих от Виллизиева круга и внутренних сонных артерий. Часть артериальных ветвей прямо открывается в синусонды передней доли. Другие артериальные ветви сначала снабжают кровью область воронки и срединное возвышение, где образуют обширную первичную сеть синусоидно расширенных капилляров, а затем собираются в венулы, которые через туберальную долю проходят в переднюю долю гипофиза и образуют там вторичную сеть

синусоидно расширенных капилляров вокруг железистых клеток (рис. 21). В этой гипоталамическо-гипофизарной воротной системе кровь всегда течет по направлению от гипоталамуса к гипофизу. Из синусоидов передней доли кровь вытекает через боковые гипофизарные вены в кавернозные синусы. Промежуточная доля гипофиза срав-

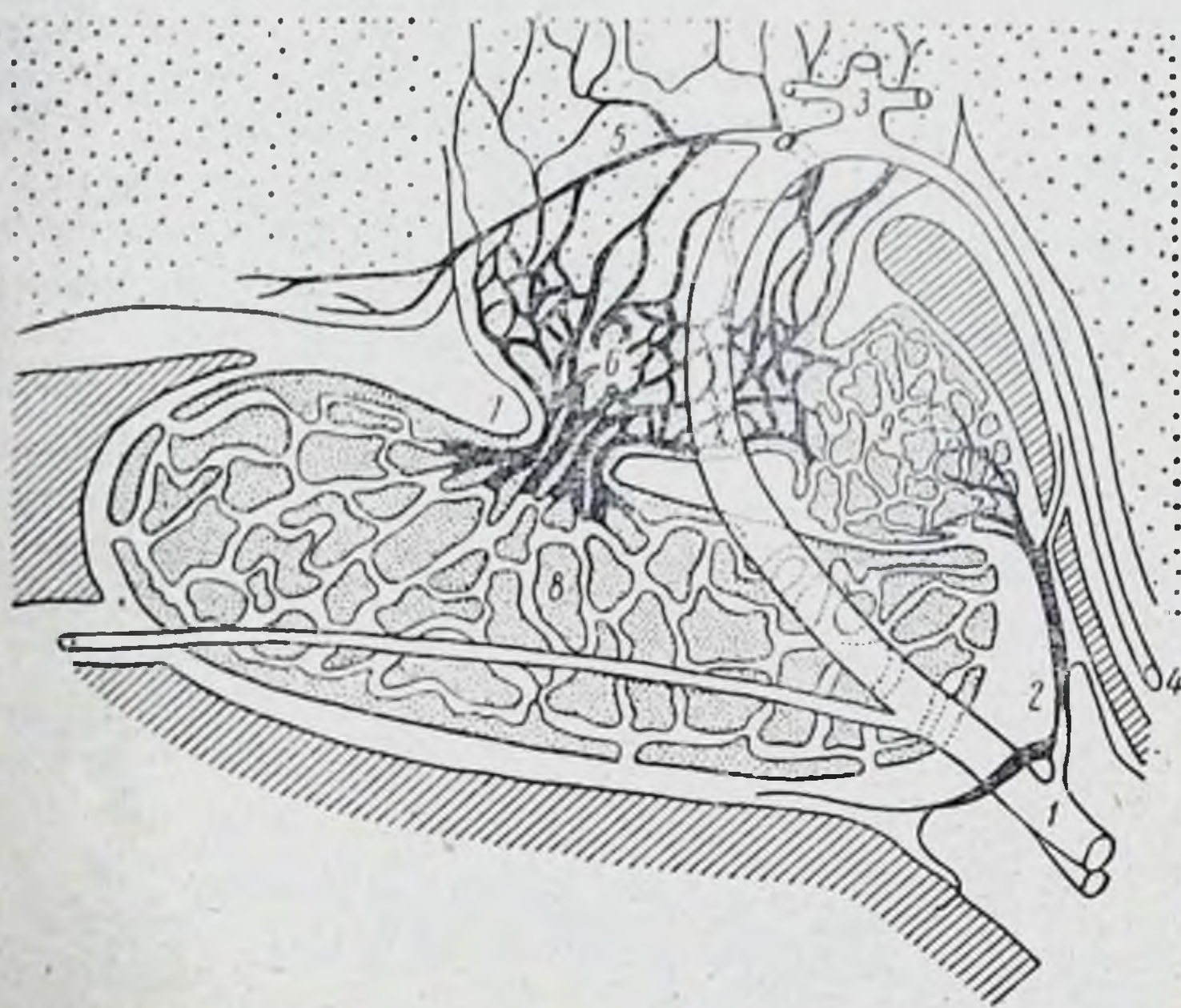


Рис. 21. Схема кровоснабжения гипофиза у голубя (по Вингстранду):

1 — внутренняя сонная артерия; 2 — нижняя гипофизарная артерия; 3 и 4 — передние ветви и задняя ветвь внутренней сонной артерии; 5 — инфундибулярная артерия; 6 — первичная сеть капилляров в области срединного возвышения; 7 — порталые венулы; 8 — вторичная сеть капилляров в передней доле гипофиза; 9 — сеть капилляров в задней доле гипофиза

нительно бедна кровеносными сосудами. Кровоснабжение задней доли гипофиза, по-видимому, не связано непосредственно с кровоснабжением передней доли. Задняя доля получает кровь из нижних гипофизарных артерий и отдает ее через многочисленные вены в кавернозные синусы.

Симпатические нервы к гипофизу отходят от верхнего шейного узла и идут большей частью вдоль кровеносных сосудов. Остальные нервные волокна гипофиз полу-

часть из гипоталамуса в составе супраоптико-гипофизарного, паравентрикуло-гипофизарного и туберо-гипофизарного трактов. Большинство волокон супраоптико-гипофизарного тракта оканчивается в задней доле, но часть проникает в промежуточную и переднюю доли.

Результаты удаления и трансплантации гипофиза

В настоящее время разработаны тонкие приемы хирургического удаления гипофиза у животных и человека. Правда, после этих операций вокруг воронки сохраняются небольшие участки гипофизарной ткани, относящиеся к туберальной доле, удаление которых неизбежно влечет ранение промежуточного мозга. Однако эти участки не играют существенной роли в гормонообразовании. Поэтому исследователи в большинстве случаев удовлетворяются удалением всей ткани гипофиза ниже диафрагмы турецкого седла.

Гипофизэктомия производилась у представителей всех классов позвоночных. После удаления гипофиза животные могут жить довольно долго. Это показывает, что гипофиз не относится к органам, безусловно необходимым для сохранения жизни. Результаты полного удаления гипофиза оказываются неодинаковыми в зависимости от возраста, в котором произведена эта операция. Особенно резкие изменения вызывает удаление гипофиза у молодых животных.

Если удалить гипофиз у 2-месячных щенков, то уже через несколько недель они начинают настолько сильно отличаться от нормальных щенков такого же возраста, как будто относятся к разным породам собак (рис. 22). Гипофизэктомированные щенки очень сильно отстают в росте, крайне вялы, мало подвижны. Основной обмен у них понижен на 20—50%. Температура тела ниже нормальной на 1—1,5° С. Наблюдается ожирение. Половые железы остаются маленькими, вторичные половые признаки выражены очень слабо, половые инстинкты не проявляются. Молочные зубы сохраняются на всю жизнь, только позади них появляется несколько постоянных зубов. Размеры щитовидной железы и коры надпочечников остаются значительно меньше обычных, а вилочковая

железа не подвергается обратному развитию. У личинок амфибий после гипофизэктомии не наступает метаморфоз.

Удаление гипофиза у взрослых животных влечет за собой понижение уровня энергетического обмена. Изменяется обмен белков, жиров и углеводов. Размеры щитовидной железы, коры надпочечников и половых желез уменьшаются. В яичниках прекращаются созревание фолликулов, овуляция и образование желтых тел. У реп-

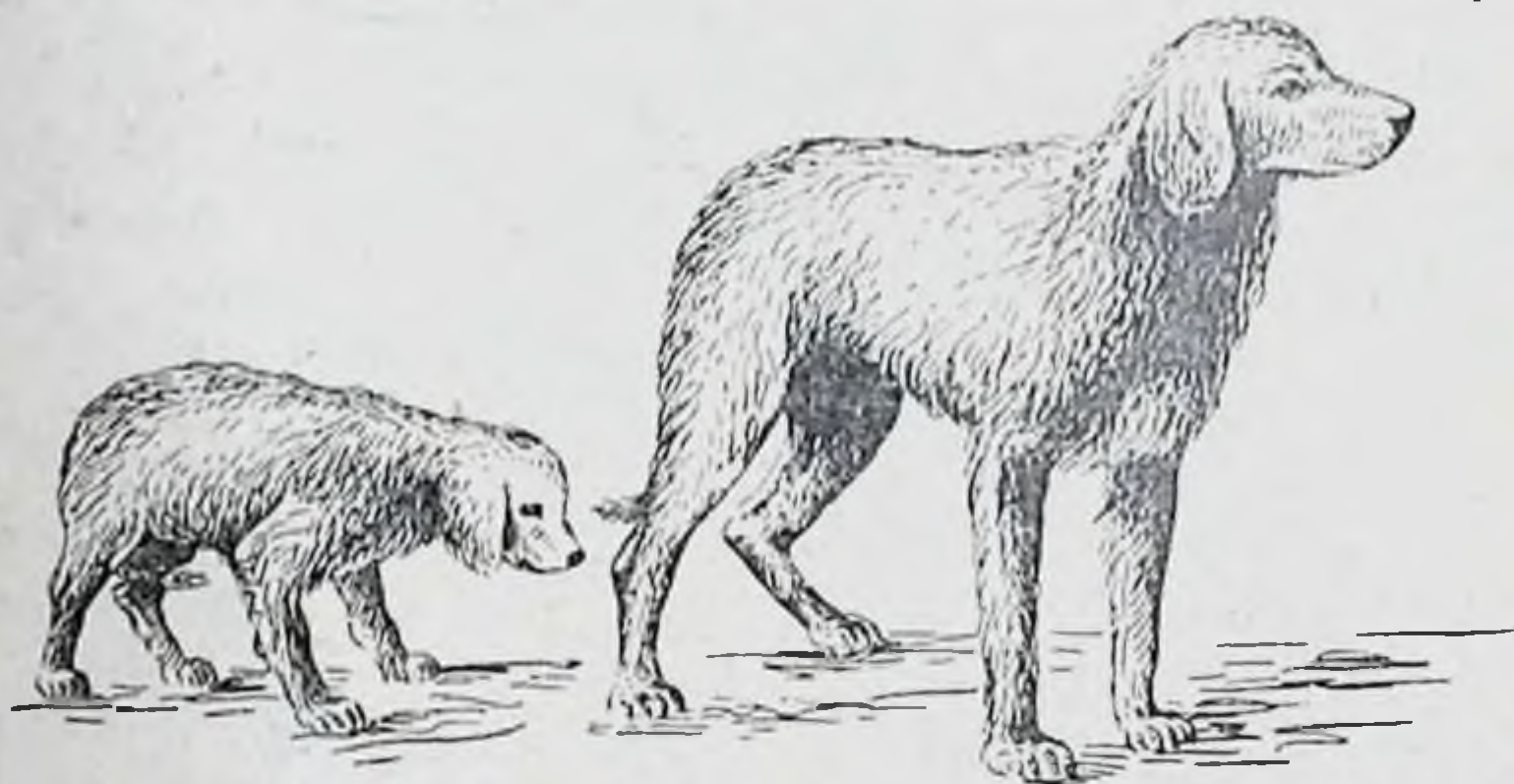


Рис. 22. Результаты удаления гипофиза у собаки (по Ашнеру). Годовалые собаки одного помета. У левой в возрасте 2,5 мес. был удален гипофиз

тилий, амфибий и рыб происходит концентрация зерен пигмента в центральной части хроматофоров, вследствие чего окраска тела сильно светлеет.

Если удалить у животного только заднюю долю гипофиза, то количество мочи у него увеличивается в 10—20 раз. Моча имеет низкий удельный вес и не содержит сахара. Потеря организмом огромного количества воды с мочой компенсируется обильным питьем. Неутолимая жажда заставляет животных все время пить воду. Лишение возможности пить ведет к резкому обезвоживанию тканей, но не прекращает выделения больших количеств мочи.

Это зависит от прекращения поступления в кровь вазопрессина, обладающего антидиуретическим действием, при продолжающейся секреции тиреотропного и адренокортикотропного гормонов, которые через щитовидную железу и кору надпочечников увеличивают коли-

чество образующейся мочи. После удаления всех долей гипофиза диурез увеличивается незначительно.

Трансплантация ткани гипофиза или введение ее экстрактов предотвращает развитие изменений, обычно наступающих у животных после удаления гипофиза. Необходимо, однако, многократно повторять имплантацию или введение экстрактов гипофиза, чтобы предотвратить эти изменения в течение длительного срока.

У неполовозрелых самцов и самок трансплантация кусочков гипофиза или инъекция экстрактов ткани гипофиза могут вызвать преждевременное половое созревание. У животных, размножение которых строго ограничено определенным сезоном, введение вещества гипофиза может привести к наступлению процессов размножения на много месяцев раньше, чем они наступают в природных условиях.

Длительное введение больших доз экстрактов вещества гипофиза молодым животным вызывает у них чрезмерный рост, а у животных более старшего возраста — явления, напоминающие акромегалию, и рост определенных опухолей.

Гормоны гипофиза

В течение довольно долгого времени вопрос о числе гормонов, вырабатываемых гипофизом, был предметом дискуссии. Сейчас благодаря успехам органической химии все гормоны гипофиза уже получены в очищенном состоянии и установлено физиологическое действие каждого из них в отдельности и в различных комбинациях.

В передней доле гипофиза вырабатываются следующие шесть гормонов: соматотропный (гормон роста), фолликулостимулирующий, лютеинизирующий, лактогенный (лютеотропный), тиреотропный и адренокортикотропный. Нередко фолликулостимулирующий, лютеинизирующий и лактогенный гормоны называются гонадотропными гормонами. В промежуточной доле вырабатывается меланофорный гормон. Задняя доля гипофиза служит местом накопления и выведения в кровь двух гормонов гипоталамуса — вазопрессина (антидиуретического гормона) и окситоцина.

Соматотропный гормон

После удаления гипофиза у молодых животных наступает резко выраженная задержка роста. Они остаются карликами, сохраняя при этом пропорции тела, свойственные детскому возрасту (рис. 23). Введение экстрактов передней доли гипофиза стимулирует процессы роста и позволяет гипофизэктомированным животным дорасти до нормальных размеров. Более того, у некоторых видов многократными инъекциями вытяжек из гипофиза удастся воспроизвести явления гигантизма. Если удалить гипофиз у крыс в возрасте 36 дней, то в течение последующих 100 дней вес их тела увеличится только на 10 г. У нормальных крыс за это же время вес увеличивается приблизительно на 200 г. Введение им экстрактов передней доли гипофиза в течение длительного срока приводит к значительному увеличению размеров тела. Рост не прекращается после достижения естественных максимальных размеров, характерных для данной линии крыс, а продолжается дальше, причем вес тела достигает свыше 700 г. Это показывает, что передняя доля гипофиза вырабатывает гормон, стимулирующий процессы роста.

Этот гормон роста, называемый соматотропным гормоном, или соматотропином, получен в очищенном виде из гипофизов млекопитающих и рыб многих видов. Он относится к протейнам и состоит из двух открытых полипептидных цепей. У разных видов животных гормон роста отличается по количеству аминокислотных остатков, входящих в состав молекулы, молекулярному весу и некоторым физико-химическим свойствам. Эти различия определяют видовую специфичность гормона. Иммунобиологические реакции показали близость гормонов роста человека и обезьян, а с другой стороны близость соответствующих гормонов крупного рогатого скота и овцы. Человек и обезьяны мало чувствительны к гормону роста других животных. Крыса реагирует на гормон роста различных млекопитающих, но не чувствительна к гормону роста рыб.

Соматотропный гормон стимулирует рост за счет усиления деления клеток и увеличения синтеза белка, идущего на построение клеточных ядер и цитоплазмы, что ведет к повышению количества живой ткани в организме.

После введения гормона азотистый баланс становится положительным. Наряду с этим происходит уменьшение запасов жира, который интенсивно расходуется для энергетических целей.

Действие соматотропного гормона сказывается особенно сильно на костной и хрящевой тканях. Как известно, увеличение размеров тела обуславливается главным образом ростом трубчатых костей в длину. В эпифизах трубчатых костей сначала происходит разрастание хрящевой ткани, а затем ее обызвествление. Потом обызвествленный хрящ растворяется и заменяется костью. После удаления гипофиза разрастание эпифизарных хрящей прекращается. Гормон роста стимулирует рост эпифизарных хрящей и их последующую замену костной тканью. Он повышает в крови уровень фосфатазы, участвующей в процессах остеогенеза.)

Особенно чувствительным тестом на гормон роста служит увеличение толщины эпифизарного хряща боль-

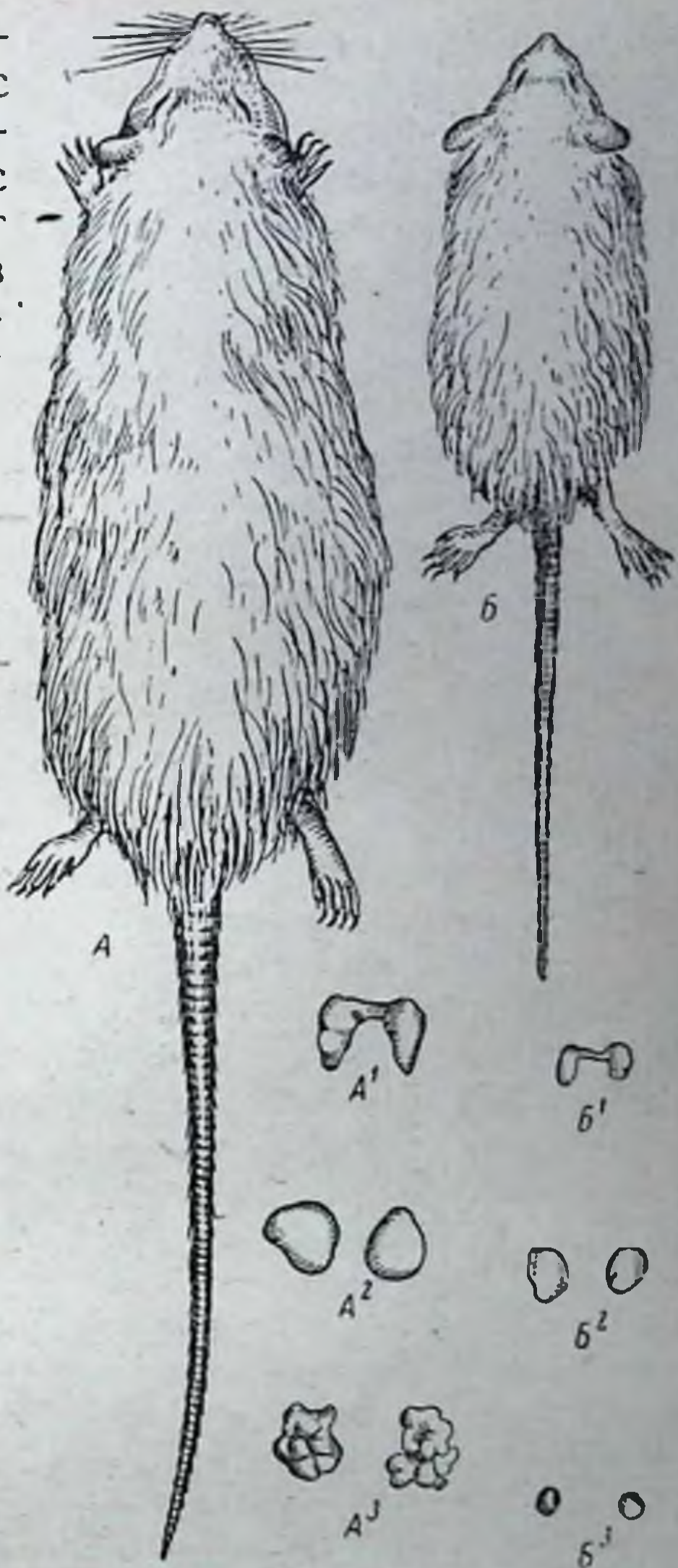


Рис. 23. Влияние гипофизэктомии на крысу (по Тернеру):

А — нормальная крыса в возрасте 144 дней (вес тела 264 г); Б — гипофизэктомированная крыса того же помета (вес тела 70 г), у которой гипофиз был удален в возрасте 36 дней. А¹, А² и А³ щитовидная железа, надпочечники и яичники нормальной крысы; Б¹, Б² и Б³ — те же органы гипофизэктомированной крысы

шеберцовой кости у гипофизэктомированных молодых крыс. Если удалить гипофиз у крысы в возрасте 26 дней, то наступает быстрое уменьшение толщины эпифизарного хряща и в нем происходит уменьшение числа и размеров хрящевых клеток. Через 14 дней хрящ имеет вид тонкого диска. Введение очищенного гормона роста или его препаратов быстро приводит к утолщению эпифизарного хряща большеберцовой кости до нормальных размеров.

У некоторых пород собак (таксы) соматотропин вызывает неравномерный рост костей и кожи, несколько напоминающий клинические проявления акромегалии. Под влиянием гормона короткие лапы такс не делаются длиннее, но очень сильно утолщаются. Позвоночник растет в длину. Благодаря удлинению туловища лапы кажутся еще более непропорционально короткими. Кожа на голове утолщается и образует складки, частично прикрывающие глаза и придающие морде собаки своеобразный уродливый вид.

Соматотропный гормон оказывает сильное влияние на углеводный обмен. После удаления гипофиза у голодающих животных происходит резкое падение уровня сахара в крови, приводящее к гипогликемическим судорогам. Такие животные обладают повышенной чувствительностью к инсулину. У гипофизэктомированных животных доза инсулина, снижающая уровень сахара крови до 45 мг%, в 30 раз меньше, чем у нормальных. [Экстракты передней доли гипофиза понижают чувствительность животных к инсулину, а при многократном введении больших доз вызывают состояние, сходное с сахарным диабетом.] Это влияние на углеводный обмен вначале приписывалось особым гормонам — диабетогенному (Уссе — Houssay, 1933), контраинсулярному (Люкке — Lücke, 1933), гормону углеводного обмена (Ансельмино и Гофман — Anselmino und Hoffmann, 1931). Однако изучение действия очищенного гормона роста позволило установить, что он вызывает у подопытных животных все те изменения, которые раньше считались характерными для вышеуказанных гипотетических гормонов. [Соматотропный гормон влияет на углеводный обмен, стимулируя деятельность α -клеток поджелудочной железы, вырабатывающих глюкагон, и подавляя некоторые процессы, стимулируемые инсулином. У здоровых животных он вы-

зывает гипергликемию и глюкозурию] Его длительное введение влечет за собою состояние, сходное с сахарным диабетом.

) Соматотропный гормон стимулирует рост внутренних органов. Его введение восстанавливает нормальные размеры слюнных желез, желудка и кишечника, уменьшившихся после удаления гипофиза. Многократное введение больших доз иногда вызывает общую спланхномегалию (увеличение размеров внутренних органов), причем селезенка увеличивается сильнее, чем остальные внутренние органы.

Японские эндокринологи считают, что действие соматотропного гормона на рост, белковый обмен и некоторые другие стороны жизнедеятельности организма осуществляется не непосредственно, а через эндокринную функцию околоушных и подчелюстных желез. По их мнению, слюнные железы вырабатывают и секретируют в кровь особый гормон паротин, который действует непосредственно на белковый обмен, хрящевую и костную ткани и т. д. На это указывают результаты некоторых опытов на крысах, лишенных гипофиза и слюнных желез.

) Систематическое введение гормона роста стимулирует у крыс развитие опухолей, преимущественно в легких и мозговом веществе надпочечников.] Опухоли в надпочечниках возникают почти у двух третей нормальных крыс, которым в течение длительного срока вводились большие дозы этого гормона. У гипофизэктомированных крыс при этом опухолей не возникает.

) Гормон роста образуется в эозинофильных клетках.] Его длительное введение не вызывает развития невосприимчивости. (Он содержится в гипофизе в течение всей жизни, не обнаруживая в старости никаких качественных отличий.] Поэтому прекращение роста тела человека и животных в определенном возрасте связано не с недостатком гормона роста или изменением его свойств, а зависит от других, пока еще не выясненных причин.

Фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны

Связь между деятельностью гипофиза и половых желез установлена у позвоночных всех классов. После удаления гипофиза половые железы сильно уменьшаются в

размерах. В семенниках наступают атрофические изменения семенных канальцев и интерстициальной ткани, что влечет за собой инволюцию семенных пузырьков и других придаточных частей мужского полового аппарата (рис. 24). В яичниках прекращается созревание фолликулов, а все имеющиеся пузырчатые фолликулы подвер-

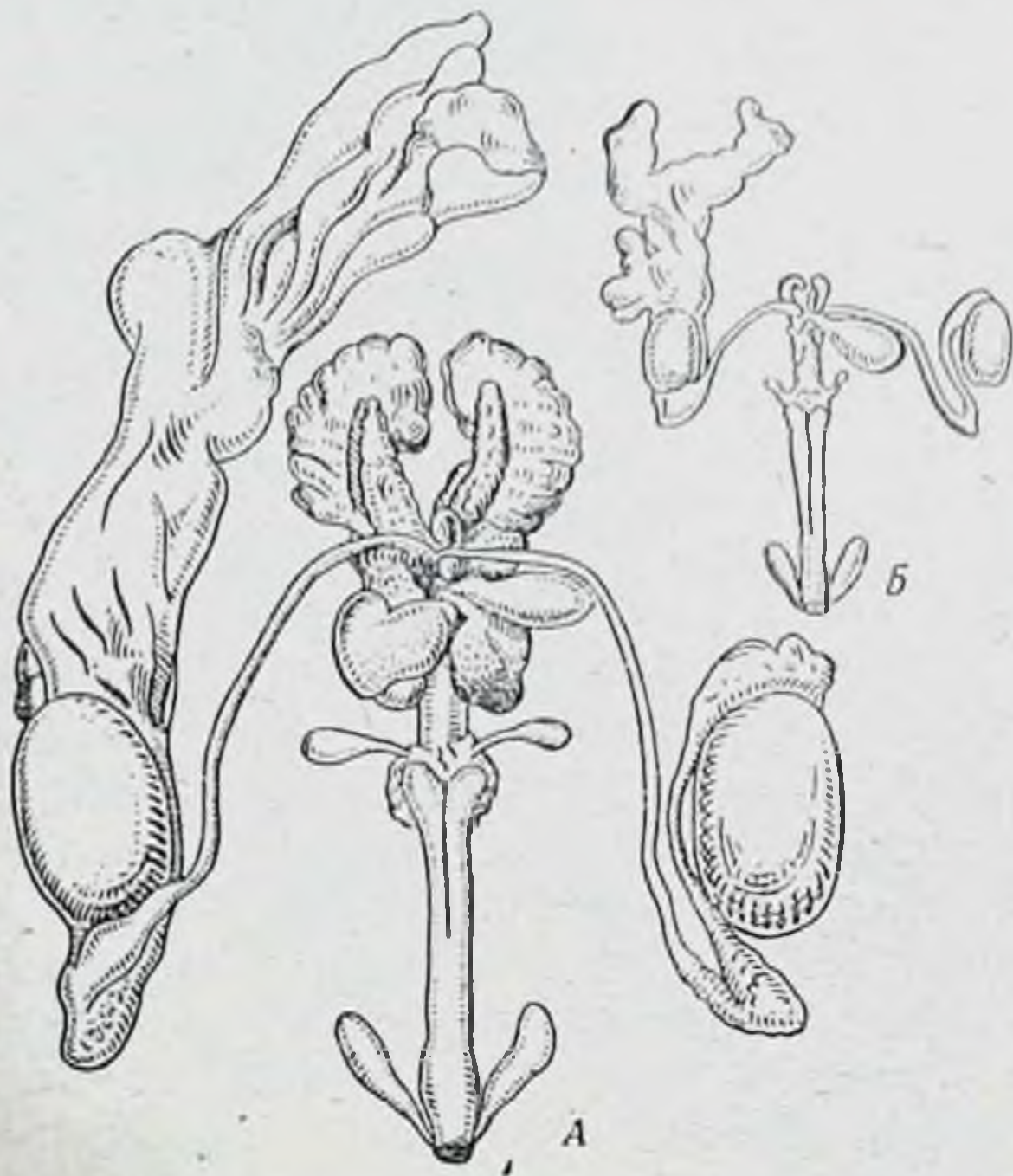


Рис. 24. Влияние гипофизэктомии на половую систему самца крысы (по Тернеру):
 А — половая система нормального самца крысы в возрасте 7 месяцев; Б — половая система самца крысы такого же возраста, у которого на 30-й день жизни был удален гипофиз

гаются атрезии. Желтые тела не образуются, но уже имеющиеся сохраняются в течение длительного времени, не подвергаясь инволюции. Матка и влагалище становятся такими же, как после кастрации. Половые циклы прекращаются. Удаление гипофиза в начале беременности влечет за собой гибель и резорбцию эмбрионов. Если гипофиз удален во второй половине беременности и при этом не произошло внутриутробной гибели плодов, то роды наступают позже обычного срока.

Имплантация ткани передней доли гипофиза или инъекции гипофизарных экстрактов, произведенные вскоре после гипофизэктомии, предотвращают развитие атрофических изменений в половых железах. Когда такие изменения уже произошли, введение ткани или экстракта гипофиза может восстановить нормальное строение и функцию половых желез, созревание половых клеток и секрецию половых гормонов.

У неполовозрелых животных введение вещества или экстрактов гипофиза вызывает преждевременное наступление половой зрелости. Половые железы сильно увеличиваются в размерах и происходит созревание половых клеток. У самцов осуществляется нормальный сперматогенез, у самок наступает течка, происходит овуляция и спаривание может привести к наступлению беременности.

Особенно резко сказывается действие имплантации ткани гипофиза на половой системе неполовозрелых (инфантильных) самок крыс и мышей в возрасте 3—4 недель. У нормальных самок этого возраста яичники маленькие и еще не содержат пузырчатых фолликулов и желтых тел, рога матки очень тонкие, влагалище лишено просвета, половое отверстие не открылось. Через 96—100 часов после введения вещества гипофиза яичники оказываются сильно увеличенными и содержат крупные зрелые фолликулы и желтые тела. Полость некоторых фолликулов заполнена излившейся туда кровью. Рога матки утолщены, их полость растянута прозрачным секретом. Несколько раньше влагалище формируется в виде полой трубки и открывается наружу половым отверстием; наступает течка.

Гормоны гипофиза действуют при этом непосредственно на половые железы. У кастрированных животных они не оказывают никакого влияния на матку и влагалище, а у самцов — на придаточные части мужского полового аппарата. Поэтому эти гормоны были названы гонадотропными.

Б. Цондек и З. Ашгейм (Zondek und Aschheim, 1927) сначала называли гонадотропный фактор гипофиза проланом. Этот термин был составлен из начальных букв трех латинских слов: productus lobis anterioris. Потом они применили термин «пролан» для обозначения гонадотропного гормона, образующегося в хорионе и содер-

жащегося в крови и моче беременных женщин (сейчас этот гормон называется хориальный гонадотропин). Для гормона гипофиза Б.Цондек (1938) предложил новое название «прозилан». В дальнейшем было установлено, что в передней доле гипофиза вырабатываются два разных гонадотропных гормона (пролан А и пролан В), значительно отличающихся своими биологическими и физико-химическими свойствами от хориального гонадотропина. Неправильное применение термина «пролан» для обозначения разных гормонов нередко приводило к недоразумениям. Поэтому эндокринологи отказались от применения этого термина для гонадотропных гормонов гипофиза и приняли для них названия — фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ).

Сейчас оба эти гормона получены в очищенном состоянии. Они относятся к глюкопротеидам и содержат в составе молекулы, кроме полипептидных цепей, также полисахарид и гексозамин. У разных видов животных гонадотропные гормоны значительно различаются по молекулярному весу и числу остатков аминокислот и полисахарида, входящих в состав молекулы. От этих различий зависит видовая специфичность гонадотропных гормонов.

Позвоночные в неодинаковой степени чувствительны к гонадотропным гормонам гипофиза других видов. Обычно половые железы животных-реципиентов реагируют на ничтожно малые количества гормонов своего вида или близких видов и лишь на большие дозы гормонов других, далеких в филогенетическом отношении видов, а иногда оказываются вообще нечувствительными к чужим гонадотропным гормонам. Однако в пределах разных классов позвоночных есть виды, в высокой степени чувствительные к гонадотропным гормонам самых различных животных, принадлежащих к другим семействам, отрядам и классам. Такие «универсальные реципиенты» могут быть использованы в качестве тест-объектов для обнаружения, изучения и количественного определения гонадотропных гормонов самых различных животных и человека.

Физиологическое действие гонадотропных гормонов лучше всего изучать на гипофизэктомированных животных, так как у интактных животных изменения в поло-

вых железах могут быть результатом взаимодействия гормонов, введенных извне и вырабатываемых собственным гипофизом реципиента.

Очищенный фолликулостимулирующий гормон вызывает у неполовозрелых гипофизэктомированных самцов крыс ограниченный рост семенных канальцев, причем сперматогенез не доходит до фазы созревания сперматозондов. У неполовозрелых гипофизэктомированных самок этот гормон стимулирует ограниченный рост пузырчатых фолликулов, а в дальнейшем их атрезию без лютеинизации.

Очищенный лютеинизирующий гормон возбуждает в семенниках инфантильных крыс развитие интерстициальной ткани (клеток Лейдига) и выработку мужского полового гормона (тестостерона). В яичниках гипофизэктомированных неполовозрелых самок он вызывает разрастание внутренней соединительнотканной оболочки (теки) и образование желтых тел.

При одновременном введении неполовозрелым гипофизэктомированным самцам крыс препаратов очищенных фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в семенниках происходит нормальный сперматогенез, достигающий до образования зрелых сперматозондов. При этом действие фолликулостимулирующего гормона резко усиливается тестостероном, вырабатываемым интерстициальными клетками семенников под влиянием лютеинизирующего гормона. В яичниках неполовозрелых гипофизэктомированных самок одновременное введение фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (в разных количественных соотношениях) вызывает нормальный рост и созревание пузырчатых фолликулов, овуляцию и образование женского полового гормона (эстрадиола). При этом происходит значительное увеличение размеров и веса яичников и наступает их резкая гиперемия, приводящая к кровоизлияниям внутрь фолликулярной полости.

Хотя в гипофизе самцов и самок вырабатываются одни и те же гонадотропные гормоны, содержание их неодинаково у особей разного пола. Гипофиз самцов крыс содержит такое небольшое количество лютеинизирующего гормона, которое не может вызвать образования желтых тел в трансплантированных яичниках. Гипофиз самок секретировать гораздо больше этого гормона.

Поэтому при пересадке яичников кастрированным самкам крыс в них, как правило, происходит образование желтых тел.

Содержание гонадотропных гормонов в гипофизе подвержено циклическим изменениям, связанным с фазами полового цикла. У животных с резко выраженной сезонностью размножения много фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов секретруется только в период половой активности.

Как известно, суслики размножаются весной. В остальное время года их половые железы имеют очень маленькие размеры и не содержат созревающих половых клеток, так как гипофиз вырабатывает мало фолликулостимулирующего гормона. Введение этого гормона или экстрактов ткани гипофиза вызывает у сусликов быстрый рост половых желез и остальных частей полового аппарата и внесезонное наступление процессов размножения.

У летучих мышей, живущих в северных широтах, спаривание происходит осенью, когда в яичниках еще не созрели фолликулы. Сперма попадает в семяприемник, где сохраняет способность к оплодотворению до середины зимы, когда благодаря секреции лютеинизирующего гормона наступают созревание фолликулов и овуляция. Если имплантировать летучим мышам вещество гипофиза, то можно вызвать созревание фолликулов и овуляцию на несколько месяцев раньше обычного срока.

Лютеинизирующий гормон может накапливаться в гипофизе в течение длительного времени, а затем в ответ на раздражения определенных рецепторов быстро поступать оттуда в кровь и оказывать действие на половые железы. Так, бывает, например, у самок тех животных, у которых овуляция наступает рефлекторно в ответ на спаривание. У лягушек и многих рыб лютеинизирующий гормон накапливается в гипофизе в течение большей части года, а выводится оттуда в кровь в течение немногих часов в период нереста.

Введение взвеси вещества гипофиза или препарата лютеинизирующего гормона самцу лягушки или жабы вызывает уже через 0,5—2 часа созревание сперматозоидов, их отделение от поверхности сертолиевых клеток и выход через мочеполовые пути в клоаку.



Рис. 25. Результаты введения вещества гипофиза самке травяной лягушки (по Немилову):
 А — начало действия: увеличение яичников и яйцеводов, выход из яичников небольшого числа икринок; Б — переход икринок в яйцеводы; В — переполнение икринок нижнего (маточного) отдела яйцеводов:
 1 — яичник перед овуляцией; 2 — икринка в полости тела; 3 — разбухший яйцевод; 4 — яичник после овуляции; 5 и 6 — яйце-
 воды, наполненные икринками; 7 — спазмирующаяся верхняя часть яйцеводов; 8 — яичник после овуляции; 9 — нижний (маточный) отдел яйцевода, наполненный икринками

У самок травяной лягушки (*Rana temporaria*) ооциты в яичниках достигают своих окончательных размеров уже в сентябре, но их созревание и овуляция происходят только в начале весны. Введение в спинной лимфатический мешок этих лягушек взвеси вещества гипофиза или смеси фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов приводит в течение 1—2 суток (в зависимости от температуры) к созреванию и овуляции всех крупных фолликулов. Освободившиеся икринки сначала попадают в полость тела, затем проходят через яйцеводы, покрываясь студенистой оболочкой, и скопляются в дистальной части яйцеводов, сильно растягивая ее (рис. 25). Эти икринки могут быть оплодотворены, развиваются нормально и дают жизнеспособных личинок.

У рыб введением вещества рыбных гипофизов или препарата лютеинизирующего гормона можно вызвать завершение сперматогенеза, созревание ооцитов, овуляцию и икрометание за много месяцев до наступления нереста в природных условиях. Введением рыбных гипофизов сейчас пользуются в рыбоводстве для получения спермы и зрелой икры рыб, ценных в промысловом отношении.

Лактогенный гормон

Лактогенный гормон, или пролактин, называемый также лютеотропным гормоном, служит гуморальным стимулятором разнообразных процессов, связанных с заботой о потомстве. Как показывает само название этого гормона, он возбуждает образование молока в молочных железах млекопитающих.

Удаление гипофиза у лактирующих самок быстро приводит к прекращению молокообразования, а введение пролактина восстанавливает нормальный уровень лактации. Введение небольшой дозы лактогенного гормона в один молочный проток вызывает образование молока только в одной дольке при отсутствии этого процесса в остальных частях молочной железы. При этом гормон действует непосредственно на ферментные системы железистых клеток.

Пролактин стимулирует рост и функцию особых желез на внутренней стенке зоба голубей. Эти железы развиваются у самцов и самок в период вскармливания

птенцов и достигают размеров пятикопеечной монеты. Они вырабатывают беловатую кашицу, имеющую специфический запах и напоминающую своей консистенцией творог. Голуби вскармливают своих птенцов этой кашицей, отрывая ее им в рот. Рост желез зоба голубей служит наиболее широко распространенным биологическим тестом для обнаружения и количественного определения лактогенного гормона.

Действуя через центральную нервную систему, пролактин стимулирует у разных позвоночных родительские инстинкты заботы о потомстве. У рыб он вызывает рефлексы, направленные на защиту икры и мальков. После введения пролактина куры-несушки переходят к насиживанию яиц. У самок млекопитающих проявляются материнские инстинкты, которые при отсутствии собственных детенышей переносятся на различные другие объекты. Так, например, самка обезьяны после введения экстракта гипофиза проявляла резко выраженную материнскую заботу о морской свинке, помещенной в ее клетку. У тритонов пролактин стимулирует переход с суши в воду.

Лактогенный гормон оказывает также непосредственное действие на яичники и яйцеводы. У млекопитающих он стимулирует секрецию прогестерона желтыми телами. Лютеинизирующий гормон вызывает образование желтых тел у гипофизэктомированных крыс, но они не секретируют гормона. Введение лактогенного гормона возбуждает секреторную активность таких желтых тел и поступление прогестерона в кровь.

У бесхвостых амфибий под влиянием пролактина железы яйцеводов выделяют стекловидно прозрачное вещество, образующее студенистую оболочку вокруг каждой икринки лягушек или соединяющее икринки жаб друг с другом в длинные ленты.

Лактогенный гормон является полипептидом, состоящим у разных видов позвоночных из неодинакового числа остатков аминокислот.

Тиреотропный гормон

После удаления гипофиза щитовидная железа сильно уменьшается в размерах. Ее микроскопическое строение указывает на прекращение образования и секреции гормона. Клетки фолликулярного эпителия уплощаются, а

просвет фолликулов растягивается коллоидом. Если у такого животного удалить часть щитовидной железы, то не происходит компенсаторной гипертрофии оставшихся ее частей, как это обычно наблюдается у здоровых животных. Имплантация ткани передней доли гипофиза или введение ее экстрактов восстанавливает нормальное строение щитовидной железы у гипофизэктомированных

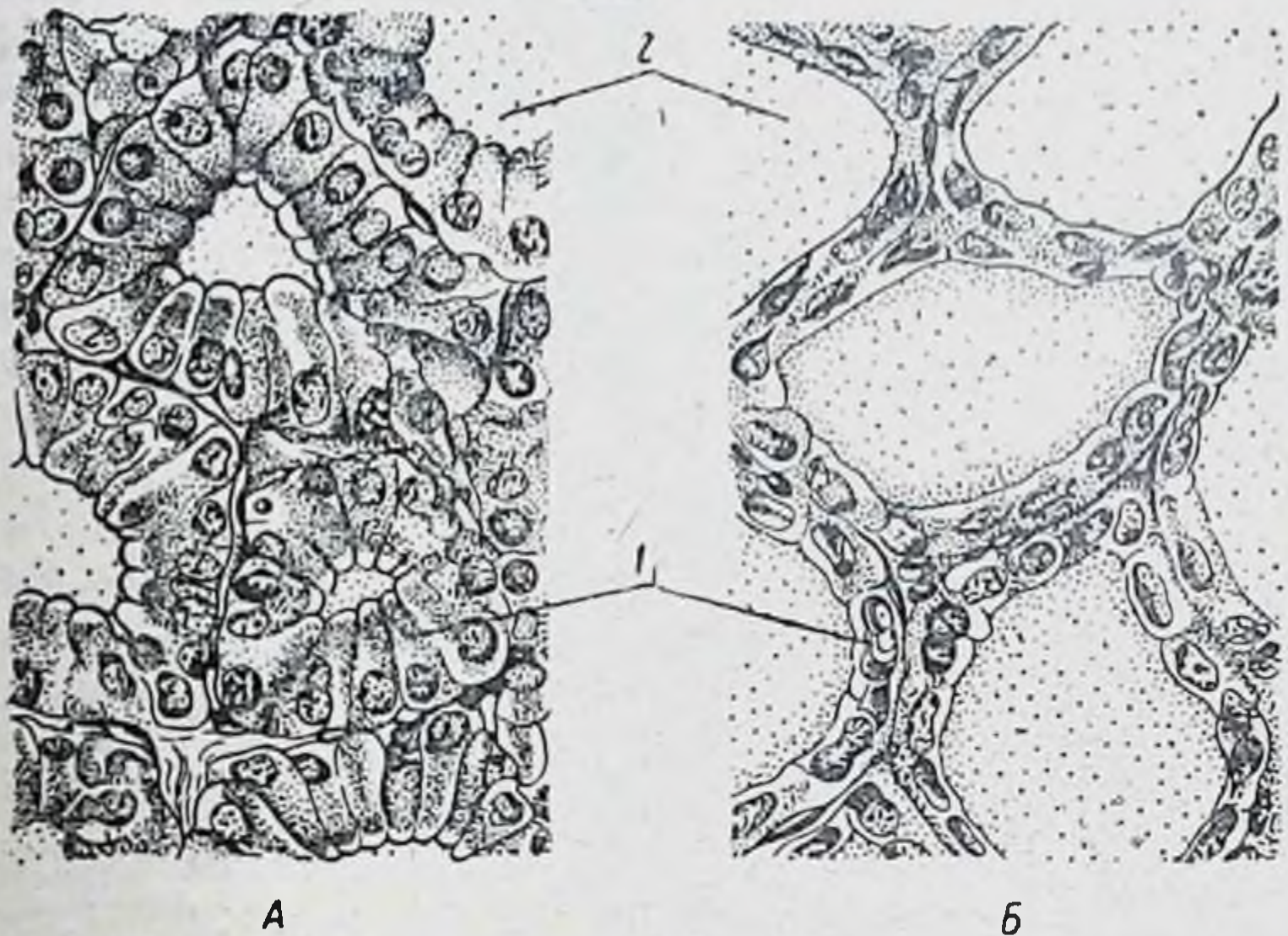


Рис. 26. Регуляция функции щитовидной железы крысы тиреотропным гормоном (по Тернеру):
А — срез щитовидной железы после ежедневного введения тиреотропного гормона в течение 10 дней; Б — срез щитовидной железы через 6 месяцев после удаления гипофиза:

1 — фолликулярный эпителий; 2 — коллоид

животных. Клетки фолликулярного эпителия становятся цилиндрическими, количество коллоида в просвете фолликулов сильно уменьшается, коллоид окрашивается менее интенсивно и содержит вакуоли (рис. 26). Содержание йода в щитовидной железе обычно падает, а в крови увеличивается. Эти изменения стимулируются тиреотропным гормоном гипофиза.

Тиреотропный гормон является гликопротеидом с молекулярным весом около 10 000. Он получен в кристаллическом состоянии, хотя и не вполне очищенном от примесей. Легко растворяется в воде, но быстро теряет актив-

ность в водных растворах и разрушается при нагревании. Будучи введен внутривенно, полностью исчезает из кровяного русла уже в течение первого часа.

Действие тиреотропного гормона на щитовидную железу связано со стимуляцией процессов йодирования тирозина, захвата йода щитовидной железой и ферментативного расщепления тиреоглобулина на йодированные аминокислоты. Эти процессы тиреотропный гормон стимулирует даже в кусочках щитовидной железы вне организма.

Секреция тиреотропного гормона изменяется рефлекторно в ответ на раздражение разных рецепторов. У гомойотермных животных она увеличивается при раздражении холодовых рецепторов кожи. Установлено, что один из нейросекретов гипоталамуса регулирует образование и секрецию тиреотропного гормона. Он приносится в переднюю долю гипофиза кровью по сосудам гипоталамическо-гипофизарной воротной системы.

Некоторые эндокринологи считают, что в гипофизе образуется несколько фракций тиреотропного гормона, каждая из которых отличается от остальных по своему физиологическому действию. Одна из фракций тиреотропного гормона вызывает пучеглазие (экзофтальм) без какого-либо участия щитовидной железы. Она стимулирует отложение кислых сульфомукополисахаридов в соединительной ткани глазницы позади глазного яблока.

Адренокортикотропный гормон

После удаления гипофиза происходит заметное уменьшение размеров пучковой и сетчатой зон коры надпочечников (рис. 27). В пучковой зоне исчезают зерна липидов и прекращается образование глюкокортикоидов. Введение экстрактов передней доли гипофиза вызывает гипертрофию и повышение функции коры надпочечников у нормальных и гипофизэктомированных животных. Эти изменения вызываются адренокортикотропным гормоном, вырабатываемым базофилами передней доли.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) относится к полипептидам и состоит из 39 аминокислотных остатков. Его гормональная активность связана с той частью молекулы, которая содержит первые 24 остатка аминокис-

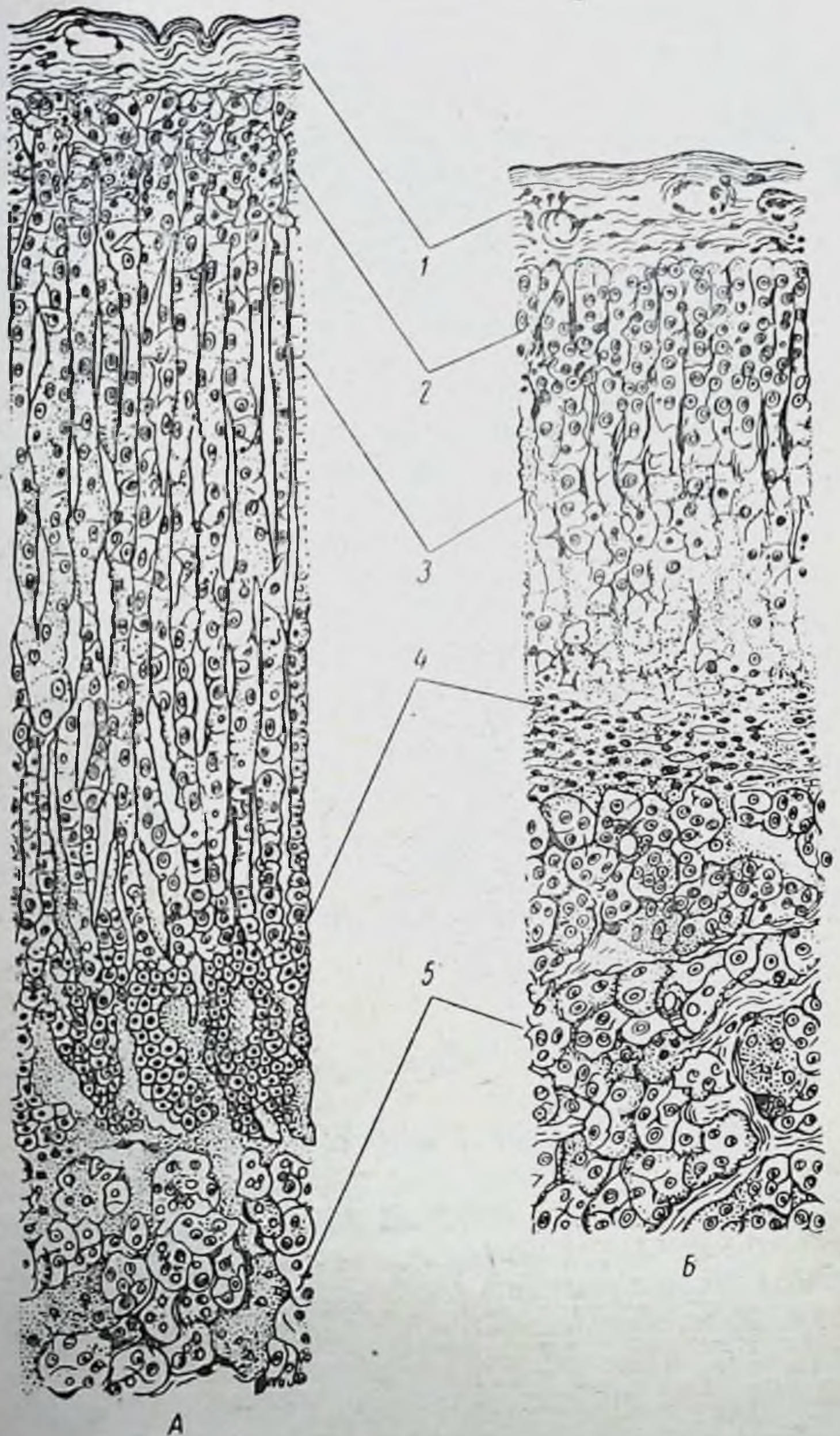


Рис. 27. Влияние удаления гипофиза на надпочечник крысы (по Тернеру). Срезы надпочечника:
 А — нормальной крысы; Б — гипофизэктомированной крысы:
 1 — капсула; 2 — клубочковая зона; 3 — пучковая зона; 4 — сетчатая зона; 5 — мозговое вещество

лот. Состав аминокислот в остальной части полипептидной цепи может сильно различаться у разных животных.

Адренокортикотропный гормон вызывает рост пучковой и сетчатой зон коры надпочечников. Он стимулирует синтез и секрецию глюкокортикоидов. При этом он влияет преимущественно на ранние этапы синтеза кортикоидов, связанные с укорочением боковой цепи холестерина. В результате действия АКТГ на надпочечники в их коре уменьшается содержание холестерина и аскорбиновой кислоты, а содержание нейтральных 17-кетостероидов и глюкокортикоидов в крови и моче увеличивается. Введение АКТГ вызывает у животных большинство тех изменений, которые характерны для действия глюкокортикоидов: гипергликемию, отрицательный азотистый баланс, лимфопению, эозинопению и т. д.

Однако некоторое влияние на обмен веществ АКТГ оказывает и помимо надпочечников. Даже после адреналэктомии препараты очищенного АКТГ повышают уровень потребления кислорода, усиливают распад жира и образование кетоновых тел, понижают чувствительность организма к инсулину.

Благодаря наличию в составе молекулы АКТГ цепи из остатков семи аминокислот Мет-Глю-Гис-Фе-Арг-Три-Гли, представляющей собой активную часть молекулы меланофорного гормона, АКТГ действует на пигментные клетки подобно меланофорному гормону. Он вызывает перемещение зерен темного, красного и желтого пигментов в отростки меланофоров, эритрофоров и ксантофоров кожи рыб и амфибий. В соответствии с распределением этих пигментных клеток в коже, введение АКТГ приводит к потемнению, покраснению или пожелтению соответствующих участков кожных покровов.

Меланофорный гормон

В промежуточной доле гипофиза позвоночных вырабатывается меланофорный гормон, или интермедин. Он представляет собой полипептид, состоящий из 18—22 остатков аминокислот. Активная часть молекулы этого гормона всегда состоит из остатков следующих аминокислот: Мет-Глю-Гис-Фе-Арг-Три-Гли. Состав и расположение остальных аминокислотных остатков у животных разных видов неодинаковы.

Меланофорный гормон действует непосредственно на пигментные клетки (хроматофоры) кожи рыб, амфибий и рептилий, вызывая изменения окраски их тела. Хроматофоры низших позвоночных представляют собой крупные клетки, состоящие из центральной части и многочисленных, отходящих от нее отростков. У костистых рыб эти отростки отходят лучеобразно и все расположены в одной плоскости. У амфибий и рептилий они сильно раз-

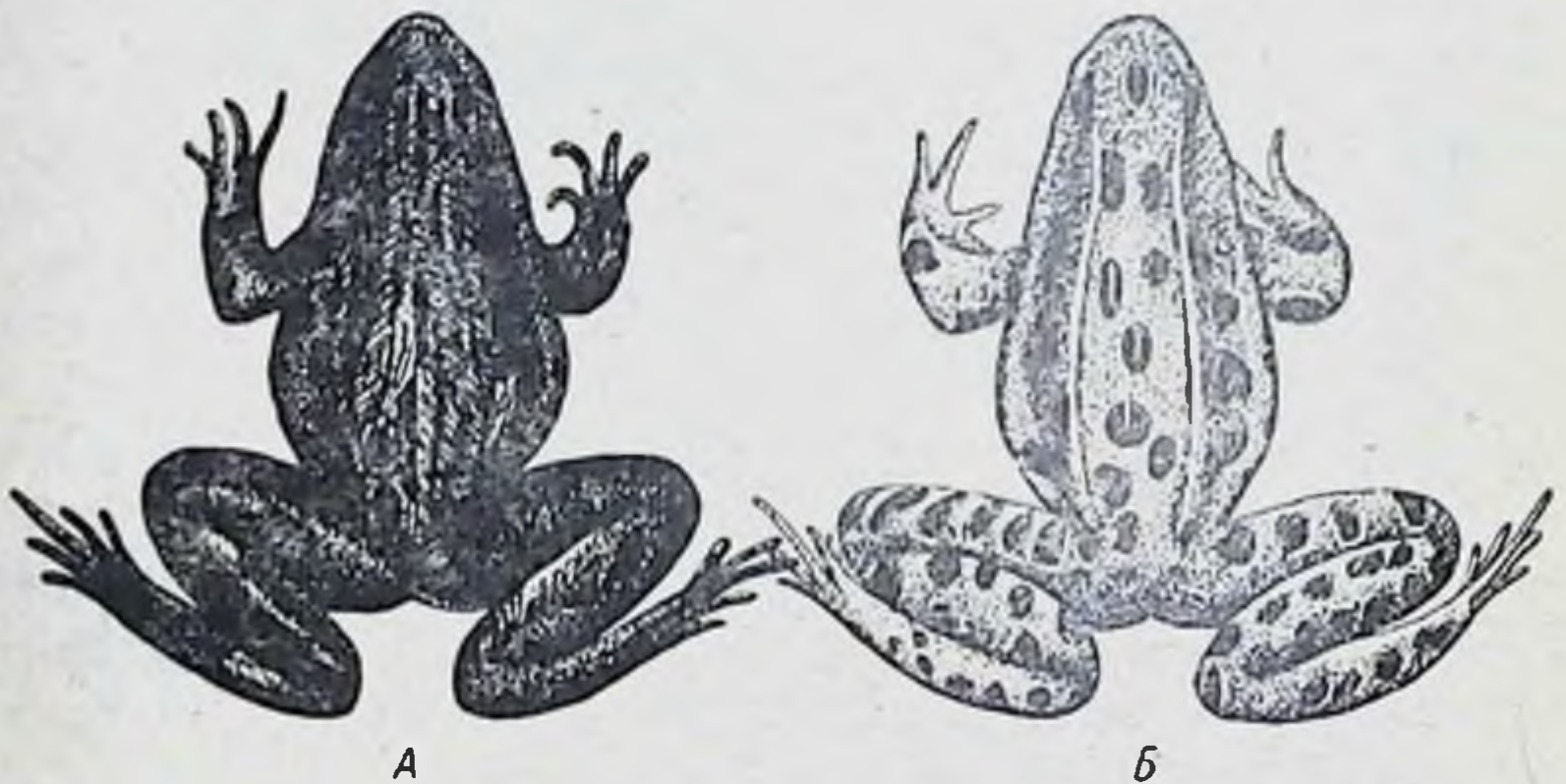


Рис. 28. Влияние гипофизэктомии и меланофорного гормона на окраску лягушек (по Тернеру):
 А — гипофизэктомированная лягушка после введения экстракта гипофиза, содержащего меланофорный гормон; Б — контрольная гипофизэктомированная лягушка

ветвляются и идут в различных направлениях. Хроматофоры содержат зерна пигмента, которые могут либо концентрироваться в центральной части клетки около ядра, либо распределяться вдоль отростков. В первом случае окраска данного участка становится более светлой, в последнем — более насыщенной или более темной (рис. 28). В зависимости от цвета содержащихся в них зерен пигмента хроматофоры делятся на меланофоры (с черным или темно-бурым пигментом), эритрофоры (с красным пигментом), ксантофоры (с желтым пигментом) и гуанофоры (с кристалликами гуанина, отражающими свет подобно перламутру).

После удаления гипофиза зерна пигмента всех меланофоров, эритрофоров и ксантофоров собираются в центральной части этих клеток и окраска тела становится бледной. Введение меланофорного гормона вызывает у

гипофизэктомированных, особой распределение зерен пигмента по отросткам хроматофоров, благодаря чему окраска в зависимости от преобладания в данном участке кожи тех или иных видов пигментных клеток становится более темной или более яркой и насыщенной. Кроме перераспределения зерен пигмента внутри хроматофоров, меланофорный гормон способствует также новообразованию пигмента в этих клетках.

Выведение в кровь меланофорного гормона происходит непрерывно, но усиливается рефлекторно в ответ на раздражение светом сетчатки глаз. При содержании рыб и амфибий на темном фоне секреция гормона повышается, что ведет к потемнению окраски. При содержании на светлом фоне и при ярком освещении секреция гормона тормозится, благодаря чему окраска тела светлеет или бледнеет. Болевые раздражения усиливают секрецию меланофорного гормона. Кроме поступления в кровь, этот гормон путем диффузии попадает из промежуточной доли гипофиза в заднюю долю, откуда может проникать в ткань и полости промежуточного мозга и в черепномозговую жидкость.

Меланофорный гормон вырабатывается в гипофизе всех позвоночных. Он имеется у млекопитающих и птиц, хотя и не вызывает у них изменений окраски кожи. У тех животных, у которых промежуточная доля отсутствует или недоразвита, этот гормон образуется в передней доле. Он начинает вырабатываться уже во время эмбрионального развития. В крови женщин в конце беременности и во время родов содержатся значительные количества меланофорного гормона. Очевидно, этот гормон участвует в регуляции еще каких-то других процессов и функций, кроме стимуляции перемещений зерен пигмента в пигментных клетках.

Регуляция деятельности гипофиза

Разнообразные изменения условий окружающей среды и физиологического состояния организма могут сильно изменять уровень образования и секреции гормонов гипофиза. Воздействия на экстеро- и интероцепторы, рефлекторно изменяющие функции гипофиза, передаются к его секреторным клеткам главным образом через

гипоталамическую область промежуточного мозга. Между всеми долями гипофиза и гипоталамусом существует тесная функциональная связь (рис. 29). Волокна гипоталамическо-гипофизарного тракта идут от супраопти-

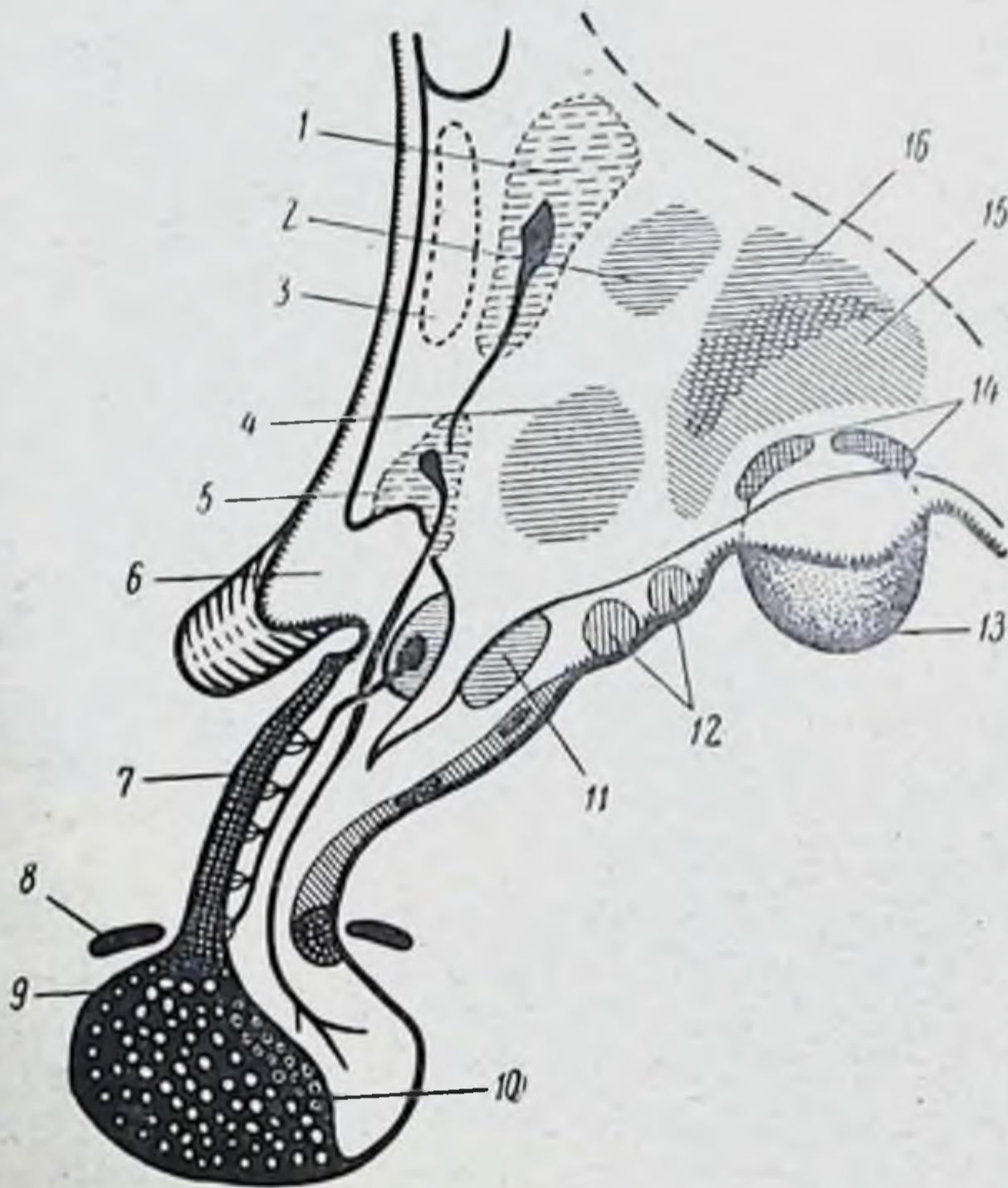


Рис. 29. Схема ядер гипоталамической области и их связей с гипофизом (по Клара):

1 — паравентрикулярное ядро; 2 — дорзо-медиальное ядро; 3 — преоптическая область; 4 — вентро-медиальное ядро; 5 — супраоптическое ядро; 6 — перекрест зрительных нервов; 7 — туберальная доля; 8 — диафрагма турецкого седла; 9 — передняя (дистальная) доля; 10 — промежуточная доля; 11 — инфундибулярное ядро; 12 — латеральные ядра серого бугра; 13 — сосцевидное тело; 14 — премамиллярные ядра; 15 — туберо-мамиллярное ядро; 16 — каудальная область гипоталамуса

ческих и паравентрикулярных ядер в заднюю долю гипофиза. Образующиеся в этих ядрах вазопрессин и окситоцин вдоль волокон нейросекреторных клеток попадают в заднюю долю гипофиза. Здесь они накапливаются в тельцах Херринга, а затем, при поступлении нервных импульсов, выводятся в кровь. Передняя и промежуточная доли гипофиза получают нервные волокна от ядер серого

бугра, идущие через ножку гипофиза в составе туберо-гипофизарного пучка. Кроме того, определенные участки гипоталамуса связаны с передней долей гипофиза наличием общего кровообращения, так называемой гипоталамическо-гипофизарной воротной системой кровеносных сосудов. В области стебля воронки и срединного возвышения окончания аксонов нейросекреторных клеток подходят непосредственно к стенкам первичного сплетения капилляров и выводят в кровь физиологически активные вещества (нейросекреты), которые приносятся кровью в переднюю долю гипофиза и оказывают там действие на клетки, вырабатывающие гормоны.

(Перерезка ножки гипофиза, нарушающая целостность сосудов гипоталамическо-гипофизарной воротной системы, временно выключает действие гипоталамуса на гипофиз. При этом прекращается секреция соматотропного, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, тиреотропного и адренокортикотропного гормонов, но резко усиливается секреция лактогенного и меланофорного гормонов. Однако как только наступает регенерация перерезанных сосудов и нейросекреты гипоталамуса вновь начинают поступать в гипофиз — гипоталамическая регуляция его функций восстанавливается. (Если вслед за перерезкой ножки гипофиза поместить в область разреза кусочек вощеной бумаги, чтобы воспрепятствовать регенерации перерезанных кровеносных сосудов, то восстановления нормальной регуляции функций гипофиза не происходит.) Особенно наглядно значение гипофизарно-гипоталамической воротной системы можно наблюдать в опытах на цыплятах, у которых сосуды этой системы расположены кпереди от ножки гипофиза, где проходят нервные волокна, и могут быть перерезаны без повреждения последних.

(Аутотрансплантированный гипофиз функционирует нормально только при пересадке в область турецкого седла, где в него врастают сосуды из гипоталамуса. При пересадке гипофиза в любую другую часть тела его функции оказываются нарушенными таким же образом, как после перерезки сосудов. Обратная трансплантация в область турецкого седла ведет к возобновлению нормальной деятельности гипофиза сразу же после регенерации кровеносных сосудов, связывающих его с гипоталамусом.

Для выяснения локализации ядер гипоталамуса, вырабатывающих нейросекреты, которые стимулируют определенные функции гипофиза, сейчас широко применяют метод электролитического разрушения небольших участков промежуточного мозга у животных с последующим изучением строения и функций гипофиза и других эндокринных желез, а также всех остальных морфологических и функциональных изменений в организме. Точность при разрушении определенных участков мозговой ткани достигается благодаря применению стереотаксических приборов и специальных топографических карт гипоталамуса, составленных для каждого вида лабораторных животных.

После повреждения серого бугра у животных наступает резкое уменьшение размеров половых желез и других частей полового аппарата, а также прекращаются половые циклы. Повреждение передней части гипоталамуса позади перекреста зрительных нервов вызывает, наоборот, более раннее половое созревание, а у взрослых самок — течку. Раздражение серого бугра слабым электрическим током вызывает у кроликов овуляцию, а у крыс — ложную беременность. Овуляция может быть вызвана также раздражением электрическим током области гипоталамуса между передней комиссурой и перекрестом зрительных нервов.

Чувствительность этого участка к раздражениям подвержена правильным ритмическим колебаниям; у самок крыс с правильными половыми циклами порог возбудимости его ниже всего с 2 до 4 часов пополудни в день, предшествующий наступлению течки (Иверетт — Everett, 1961). Между тем, прямое раздражение гипофиза электрическим током не вызывает овуляции и ложной беременности. Следовательно, в гипоталамусе имеются нервные центры, как стимулирующие секрецию гонадотропных гормонов в ответ на определенные воздействия внешней среды, так и тормозящие ее (Гаррис — Haggis, 1961).

Электролитические разрушения ограниченных участков гипоталамуса в области паравентрикулярных ядер, между вентро-медиальными и супраоптическими ядрами или разрушение передней части срединного возвышения вызывают угнетение функции щитовидной железы и понижают ее способность к захвату йода. Очевидно, эти

нервные образования участвуют в регуляции секреции гипофизом тиреотропного гормона.

[Секреция адренокортикотропного гормона регулируется нервными клетками ядер задней части серого бугра и сосцевидных тел. Электрическое раздражение этих образований вызывает явления стимуляции коры надпочечников, характерные для действия АКТГ.] С другой стороны, повреждения задней части гипоталамуса и в области срединного возвышения предотвращают секрецию АКТГ при воздействии на организм определенных факторов.

[Экспериментальные исследования показали, что влияния нервных ядер гипоталамуса на эндокринные функции гипофиза являются строго дифференцированными. Хотя в условиях нормальной жизнедеятельности организма обычно происходит одновременное изменение секреции нескольких гормонов гипофиза, тем не менее изменения в образовании и выведении в кровь любого гормона гипофиза могут осуществляться и без одновременных изменений в уровне образования или секреции остальных его гормонов. Очевидно, [секреция разных гормонов аденогипофиза стимулируется разными нейросекретами гипоталамуса.]

[В настоящее время из ткани гипоталамуса млекопитающих выделен гормон, стимулирующий поступление в кровь адренокортикотропного гормона из передней доли гипофиза. Этот гормон еще не имеет специального названия и пока называется «фактором, освобождающим кортикотропин» (CRF). Он представляет собой низкомолекулярный пептид, отличающийся от вазопрессина наличием еще остатков двух аминокислот — серина и гистидина. Миллионные доли миллиграмма этого вещества вызывают секрецию АКТГ тканью передней доли гипофиза вне организма. Его введение вызывает у крыс быстрое уменьшение содержания АКТГ в передней доле гипофиза.] Действие синтетического вазопрессина на секрецию АКТГ оказывается по сравнению с ним очень слабым. При участии CRF осуществляются реакции гипофиза и коры надпочечников при действии на организм разнообразных чрезвычайных раздражителей, вызывающих «общий адаптационный синдром». Разрушение передней части срединного возвышения или перерезка

ножки гипофиза препятствуют возникновению этой реакции.

Из экстрактов ткани переднего отдела гипоталамуса выделено другое вещество, названное «фактором, освобождающим тиреотропин». Этот фактор стимулирует функцию щитовидной железы у нормальных животных, но после удаления гипофиза не оказывает на нее никакого влияния. У головастика, помещенного в раствор этого вещества, метаморфоз значительно ускоряется. А. А. Войткевич (1962) установил у головастика несколько видов бесхвостых амфибий прямую зависимость между интенсивностью нейросекреции преоптических ядер, дифференцировкой клеток передней доли гипофиза, темпом личиночного развития и скоростью метаморфоза. Удаление той части промежуточного мозга, где расположены преоптические ядра, задерживало развитие головастика и тормозило их метаморфоз. У млекопитающих местом образования фактора, освобождающего тиреотропин, по-видимому, служат паравентрикулярные ядра.

Место образования нейросекрета, стимулирующего гонадотропные функции гипофиза, установлено путем гистофизиологических исследований у амфибий и рыб. У амфибий гонадотропную секрецию гипофиза стимулирует нейросекрет, вырабатываемый нейронами преоптических ядер, а у костистых рыб — нейронами латеральных ядер серого бугра (Поленов, 1950). Максимум секреторной активности этих нейронов совпадает с периодом размножения.

Существует также весьма тесная функциональная связь между ядрами гипоталамуса и клетками промежуточной доли гипофиза, вырабатывающими меланофорный гормон. Тонкие концевые веточки аксонов нейросекреторных клеток проникают в промежуточную долю и образуют там варикозные расширения, контактирующие непосредственно с отдельными железистыми клетками. У скатов они пронизывают почти всю паренхиму промежуточной доли и вступают в контакт почти с каждой железистой клеткой. Нейросекрет гипоталамуса тормозит секрецию меланофорного гормона.

Симпатические нервные волокна, отходящие от верхних шейных узлов, также влияют на образование и секрецию гормонов гипофиза. По данным И. А. Эскина (1951), раздражение симпатических нервов тормозит

гонадотропную секрецию.] Б. В. Алешин (1956) считает, что влияние этих нервов на гипофиз у самцов и самок неодинаково. У самцов кролика они тормозят секрецию фолликулостимулирующего и тиреотропного гормонов и возбуждают секрецию лютеинизирующего гормона. У самок они усиливают секрецию не только лютеинизирующего, но и фолликулостимулирующего гормона.

Гормоны других эндокринных желез оказывают сильное влияние на функции гипофиза. Кастрация особей обоего пола вызывает появление в гипофизе большого числа характерных базофилов, содержащих крупные вакуоли и называемых «клетками кастрации». При этом сильно увеличивается продукция фолликулостимулирующего гормона. Введение кастрированным животным половых гормонов снижает продукцию фолликулостимулирующего гормона и предотвращает появление указанных кастрационных изменений. Женские половые гормоны, подавляя секрецию фолликулостимулирующего, возбуждают секрецию лютеинизирующего и лактогенного гормонов. После удаления щитовидной железы в центральной части передней доли гипофиза появляются крупные базофилы, имеющие неправильную многоугольную форму и называемые «клетками тиреоидэктомии». Их появление связано с повышенной секрецией тиреотропного гормона. [Введение гормона щитовидной железы угнетает эти клетки и приводит к снижению секреции тиреотропного гормона. Удаление надпочечников повышает, а введение глюкокортикоидов тормозит секрецию адренокортикотропного гормона.]

Влияние гормонов на гипофиз осуществляется не только непосредственно, но и через гипоталамус. Эстрогены и прогестерон действуют на нервные центры гипоталамуса, расположенные позади перекреста зрительных нервов. Чувствительность этих центров к половым гормонам подвержена правильным циклическим колебаниям. У самок крыс она резко повышается с 2 до 4 часов пополудни в день, предшествующий наступлению течки. Если в течение этого «критического периода» выключить наркотиками функцию указанных нервных центров, то срок наступления течки задерживается на 24 часа. Повторным действием наркотиков, применяемых только в «критические часы», можно воспрепятствовать наступлению течки у крыс в течение нескольких суток подряд.

Заболевания гипофиза

Тщательные клинические и патологоанатомические исследования больных, у которых имели место нарушения строения и функций гипофиза, немало способствовали выяснению значения этой эндокринной железы в регуляции функций организма. Поэтому представляется необходимым кратко рассмотреть клинические проявления главнейших заболеваний гипофиза у человека.

Гигантизм

Гигантизмом называется заболевание, основным признаком которого служит высокий рост, превышающий нормальный предел для людей данного пола. Таким пределом роста принято считать для мужчин — 200 см, для женщин — 190 см. Людей более высокого роста называют великанами. Рост самого высокого человека равнялся 283 см (это был финн по фамилии Каянус).

В передней доле гипофиза при гигантизме наблюдается избыточное образование (гиперплазия) железистой ткани или развитие опухоли — эозинофильной аденомы. Причина усиленного роста тела заключается в избыточной продукции соматотропного гормона.]

У больных, страдающих гигантизмом, патологически усиленный рост начинается иногда с самого рождения, однако гораздо чаще — перед наступлением половой зрелости. Этот рост идет главным образом за счет удлинения конечностей. Голова растет медленнее и поэтому остается непропорционально маленькой по сравнению с телом. Физическая сила гигантов не соответствует их росту и обычно оказывается даже меньше, чем у людей среднего роста. Отмечается недоразвитие половых органов. Половая способность рано угасает. Великанши характеризуются бесплодием, менструации у них отсутствуют.

Для лечения гигантизма применяют облучение области гипофиза лучами Рентгена, которые подавляют рост аденомы и тормозят выработку ею гормона роста.]

Акромегалия

Акромегалия — заболевание, характеризующееся увеличением размеров дистальных частей конечностей (кистей и стоп), выступающих частей лица и некоторых внутренних органов. Она начинается обычно в возрасте от 20 до 40 лет и развивается медленно и постепенно. Раньше всего больной сталкивается с тем обстоятельством, что обувь становится ему все теснее и теснее. Перчатки тоже становятся тесными. Кольца перестают сниматься с пальцев. Больному приходится приобретать себе обувь и шляпы все большего и большего размера. Окружающие его люди тоже начинают замечать, что черты лица больного делаются более крупными. Скуловые и надбровные дуги увеличиваются в размерах, нос растет и становится мясистым, подбородок выдвигается вперед (рис. 30), губы утолщаются, зубы отделяются друг от друга широкими промежутками, увеличившийся язык едва помещается в полости рта. Лицо становится таким, как будто бы его рассматривают в кривом зеркале. Кожа утолщается и местами образует грубые складки. Вследствие утолщения голосовых связок голос становится низким и грубым. Больной жалуется на сильные головные боли, резкую мышечную слабость, ухудшение зрения. Поле зрения ограничено по типу билатеральной гемианопсии (наблюдается выпадение наружных полей зрения обоих глаз). В моче содержится сахар. Половая потенция понижена, у женщины прекращаются менструации.

Причиной акромегалии является эозинофильная аденома передней доли гипофиза, продуцирующая соматотропный гормон. На рентгенограмме основания черепа у больных акромегалией обычно можно обнаружить деструктивные изменения турецкого седла, вызванные



Рис. 30. Акромегалия у 62-летней женщины (по Юресу)

растущей опухолью. Лечение акромегалии проводят облучением гипофиза большими дозами рентгеновых лучей. В случаях быстрого роста аденомы, приводящего к ухудшению зрения вследствие сдавления перекреста зрительных нервов, необходимо оперативное удаление опухоли.

Таким образом, гигантизм и акромегалия имеют одну и ту же этиологию. Принято считать, что если эозинофильная аденома гипофиза развивается в молодом возрасте, до окостенения эпифизарных хрящей трубчатых костей, то это приводит к гигантизму. Если же она развивается в более позднем возрасте, когда эпифизарные хрящи уже окостенели и рост трубчатых костей в длину прекратился, то болезнь проявляется в виде акромегалии.

Действительно, у многих гигантов после 30 лет начинают появляться признаки акромегалии. Однако бывают случаи развития акромегалии в юношеском и даже в детском возрасте.

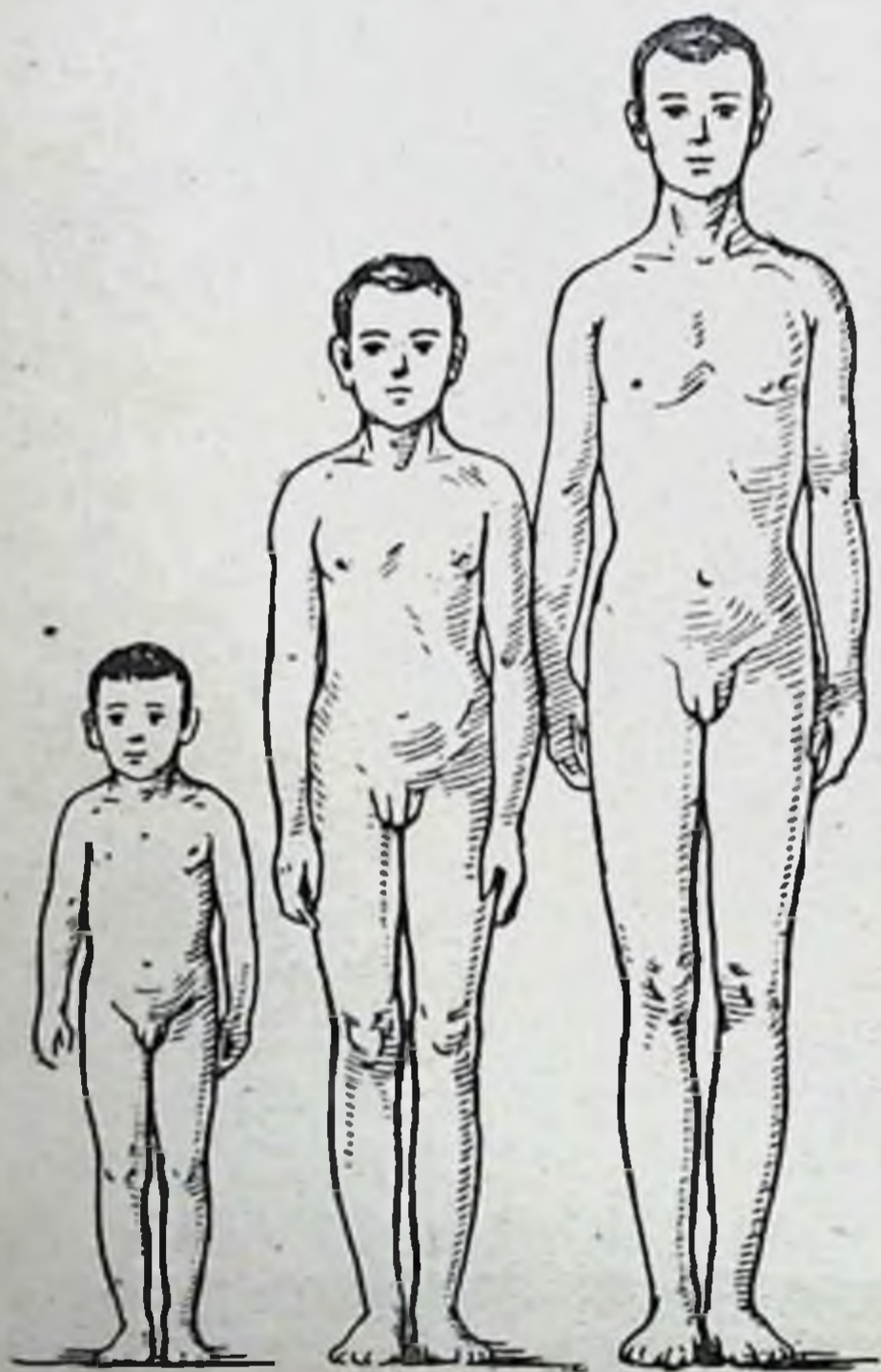


Рис. 31. Нарушения роста гипофизарного происхождения (по Шерешевскому). Слева — гипофизарный карлик 14 лет (рост 100 см); посредине — здоровый мальчик 14 лет; справа — больной гипофизарным гигантизмом 13 лет 10 месяцев (рост 186,8 см)

Гипофизарная карликовость

Гипофизарная карликовость, или гипофизарный нанизм, характеризуется маленьким ростом (ниже 130 см), сохранением детских пропорций тела и размеров внутренних органов, недоразвитием половых желез и вторичных половых признаков. Гипофизарные карлики, нередко называемые лилипутами (рис. 31), резко отлича-

ются от тиреоидных (кретиннов) пропорциональностью телосложения и хорошо развитым интеллектом. Их кожа сухая и дряблая, на лице — морщинистая, что придает им облик маленьких стариков. Волосы на лобке и в подмышечных впадинах отсутствуют. Умственное развитие вполне нормальное. Среди них бывают артисты, музыканты, ученые, в том числе довольно способные.

Причиной гипофизарной карликовости является недоразвитие передней доли гипофиза или разрушение ее опухолью, а также патологическими процессами при заболеваниях, перенесенных во время внутриутробного развития. Для ее лечения детям пересаживают гипофиз, взятый от трупа человека, погибшего внезапно от несчастного случая. При этом гипофиз трупа вырезают вместе с кровеносными сосудами, которые сшивают с сосудами больного.

Болезнь Иценко-Кушинга

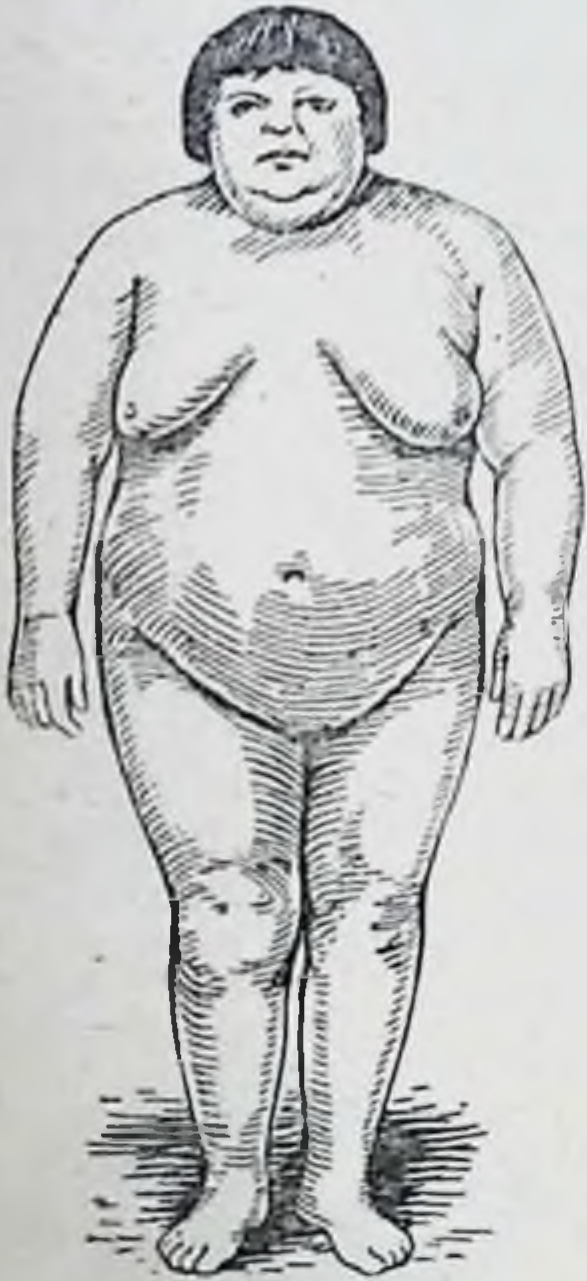
Это заболевание характеризуется ожирением лица, шеи и туловища, гипертонией, ослаблением половой функции и понижением сопротивляемости острым инфекциям. Болеют им преимущественно девочки и молодые женщины, гораздо реже — мужчины.

Лицо больного становится жирным, приобретает округлую (лунообразную) форму и багрово-красный цвет (рис. 32). На груди и животе появляются отложения жира, а конечности остаются сравнительно худыми. На сухой и шелушащейся коже наблюдаются угри и различные сыпи. Хрупкость стенок кровеносных сосудов приводит к множественным кровоизлияниям, очень легко образуются синяки. На ожиревшем животе видны характерные багрово-красные рубцовые полосы. У женщин растут усы и борода, волосы покрывают поверхность туловища и конечностей и выпадают на голове, вплоть до образования лысины. Нарушается функция полового



Рис. 32. Болезнь Иценко-Кушинга у женщины 21 года (по Шерешевскому)

аппарата, менструации становятся неправильными и скудными и даже вовсе прекращаются. Артериальное кровяное давление может быть выше 200 мм рт. ст. В крови повышается содержание холестерина. Наступает ранний атероматоз (отложение жировой массы с кристаллами холестерина во внутренней оболочке артерий). Вследствие остеопороза (разрежения костной ткани) наблюдаются самопроизвольные переломы костей.



Причиной заболевания обычно является базофильная аденома гипофиза. Секреция тканью аденомы больших количеств адренокортикотропного гормона повышает функцию коры надпочечников и выработку ею глюкокортикоидов, вызывающих описанную клиническую картину. Необходимо, однако, учитывать, что усиление выработки адренокортикотропного гормона гипофизом может зависеть также от изменений функций гипоталамуса. Лечение проводится облучением гипофиза лучами Рентгена.

Адипозо-генитальная дистрофия

Рис. 33. Адипозо-генитальная дистрофия у 22-летней женщины (по Шерешевскому). Рост 157 см, вес тела 150 кг

Это заболевание носит также название болезни Фрелиха, или гипофизарного ожирения. Оно проявляется в ожирении тела и понижении функции полового аппарата. У мужчин жир откладывается на груди, в нижней части живота и на бедрах, благодаря чему контуры тела приближаются к женскому облику. Усы, борода, волосы на лобке и в подмышечных впадинах выпадают. Уменьшаются размеры семенников, полового члена и предстательной железы. У женщин жир откладывается либо равномерно по всему телу (рис. 33), либо только в нижней части живота и верхней части бедер. Молочные железы сильно уменьшаются. Менструации прекращаются. Наступает уменьшение размеров

матки, влагалища и наружных половых органов. Если болезнь начинается в детском возрасте, то задерживается рост тела и эпифизарные хрящи трубчатых костей долго не окостеневают. Наблюдается гипоплазия половых желез и остальных частей полового аппарата. Больные жалуются на мышечную слабость, вялость, сонливость, головные боли, уменьшение размеров поля зрения.

Адипозо-генитальная дистрофия может возникать при поражениях как гипофиза, так и промежуточного мозга в области дна третьего желудочка. Ожирение связано с пониженной секрецией гормонов передней доли гипофиза, участвующих в регуляции жирового обмена, а недоразвитие половых желез — с недостаточной секрецией гонадотропных гормонов. Заболевание лечат назначением специального диетического режима и облучением гипофиза рентгеновыми лучами.

Гипофизарная кахексия

Гипофизарная кахексия, или болезнь Симмондса, проявляется в чрезвычайно сильном исхудании, развитии признаков преждевременной старости, уменьшении размеров внутренних органов и инволюции полового аппарата. Заболевание



Рис. 34. Гипофизарная кахексия (по Цондеку). Внизу — больная 43 лет; наверху — та же женщина до начала болезни

это в большинстве случаев быстро прогрессирует и оканчивается смертью в течение нескольких месяцев. Болеют им преимущественно женщины.

Прогрессирующее похудание приводит к резко выраженному истощению (рис. 34). Подкожный жир полностью исчезает — остаются «кожа да кости». Теряется аппетит, появляются тошнота, рвота, понос. Уровень сахара в крови понижается, иногда даже наступают гипогликемические судороги. Артериальное давление падает. Теряется интерес к окружающему, отмечается сонливость и иногда потеря памяти. Слабость бывает выражена настолько резко, что больные лежат почти неподвижно, не будучи в силах самостоятельно подняться. Температура тела падает ниже 36°C , отмечается зябкость. Наступает уменьшение размеров всех эндокринных желез. Внутренние и наружные половые органы также уменьшаются в размерах, ткань молочных желез атрофируется. Наряду со всем этим наступает преждевременная старость — прогерия. Кожа теряет эластичность, становится тонкой, сухой, морщинистой. Выпадают волосы на голове (иногда даже брови и ресницы), на лобке и в подмышечных впадинах. В связи с выпадением всех зубов наступает старческая атрофия челюстей. Сильно уменьшается объем мышц.

Причиной этого заболевания служит разрушение гипофиза патологическим процессом. Чаще всего оно наступает в результате эмболического некроза передней доли при послеродовом сепсисе, реже является следствием сифилитического, туберкулезного или иного поражения гипофиза. Наступающие расстройства связаны с прекращением выработки гормонов гипофиза, стимулирующих деятельность других эндокринных желез, необходимую для нормального осуществления ряда функций организма. Лечение проводится в зависимости от причины заболевания. Растущая опухоль требует хирургического вмешательства. При легких формах неплохие результаты дает введение адренокортикотропного гормона.

НЕЙРОСЕКРЕЦИЯ У ПОЗВОНОЧНЫХ

Нейросекреция промежуточного мозга

Явления нейросекреции установлены в центральной нервной системе у всех позвоночных. Они выражены особенно ярко в нейронах определенных ядер гипоталамической области промежуточного мозга, связанных с гипофизом (рис. 35). Кроме того, у рыб имеется еще особая каудальная нейросекреторная система.

Нейросекреторные клетки содержатся у круглоротых, рыб и амфибий в преоптических ядрах гипоталамуса, а у рептилий, птиц и млекопитающих — в супраоптических и паравентрикулярных ядрах, являющихся гомологами преоптических ядер низших позвоночных. У костистых рыб способность к нейросекреции свойственна также некоторым нейронам латеральных ядер серого бугра.

Нейросекреторные клетки наряду с общими чертами строения типичных нейронов обладают и некоторыми характерными особенностями. Диаметр аксона у места отхождения от тела клетки очень велик (до 0,003 мм), но дальше становится гораздо меньше. Ядра нередко имеют глубокие вдавления, а у костистых рыб благодаря выемкам иногда приобретают лопастную форму. Они содержат много хроматина и очень крупные ядрышки. Вещество Ниссля представлено как очень мелкими, так и крупными глыбками. Его количество зависит от фазы секреторного цикла.

Секреторные включения в нейросекреторных клетках имеют вид гранул или капель коллоидного вещества.

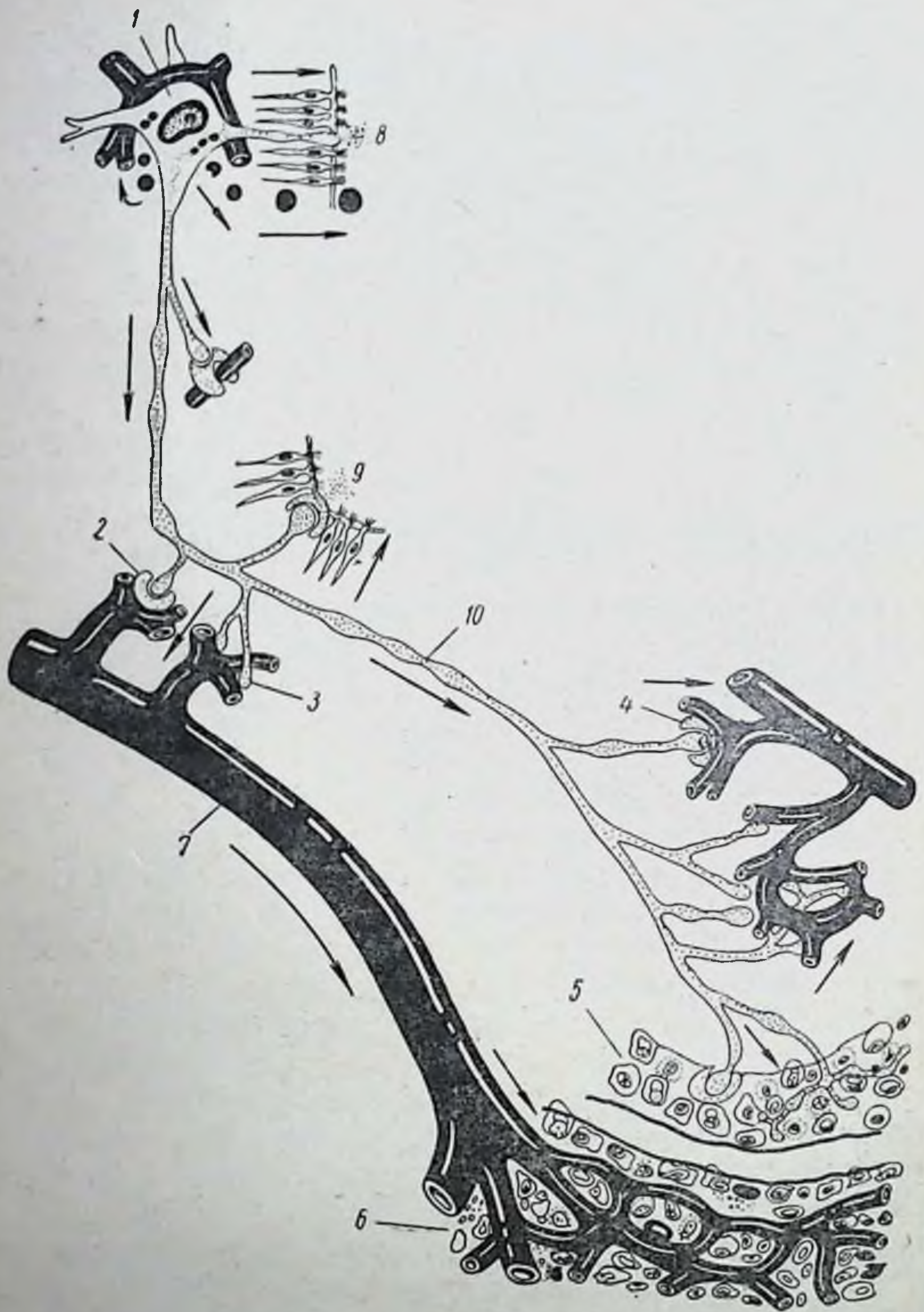


Рис. 35. Схема форм контактов нейросекреторных клеток гипоталамуса с кровеносными сосудами, полостью третьего желудочка и железистыми клетками промежуточной доли гипофиза (по Поленову):

1 — тело нейросекреторной клетки; 2 — срединное возвышение; 3 — воронка; 4 — задняя доля гипофиза; 5 — промежуточная доля; 6 — передняя доля; 7 — сосуд гипоталамическо-гипофизарной воротной системы; 8 — полость третьего желудочка; 9 — инфундибулярная бухта; 10 — гипоталамическо-гипофизарный тракт

Обычно их принято делить по свойствам окрашиваться либо хромовоквасцовым гематоксилином в темно-синий цвет (гомориположительные гранулы), либо флоксином в розовый цвет (гомориотрицательные, или оксифильные, гранулы). Однако, как указывает А. Л. Поленов (1958), это деление носит в значительной мере искусственный характер, так как наблюдаются гранулы, окрашивающиеся в промежуточные тона. Для указанных ядер гипоталамуса характерна гомориположительная нейросекреция. К наиболее распространенной форме секрета относятся мельчайшие пылевидные гранулы диаметром в 0,1—0,3 мк. У птиц встречаются еще более мелкие гранулы диаметром в 0,05—0,1 мк. Образование мельчайших гранул происходит в перинуклеарной зоне цитоплазмы, причем во время их образования количество вещества Ниссля уменьшается. Постепенно гранулы нейросекрета распределяются по всей цитоплазме тела клетки и поступают в ее отростки.

В дальнейшем они перемещаются внутри аксона благодаря постоянному току аксоплазмы по направлению от тела нейрона к нервным окончаниям. По данным Д. Карлайля (1958), у рыбы морского чорта (*Lophius piscatorius*) передвижение гранул нейросекрета в аксонах происходит со скоростью 0,1—0,2 мм в минуту.

Большинство аксонов нейросекреторных клеток ядер гипоталамуса направляется в гипофиз, входя у низших позвоночных в состав преоптико-гипофизарного тракта, а у высших позвоночных — в состав супраоптико-гипофизарного и паравентрикуло-гипофизарного трактов. У млекопитающих особенно мощный супраоптико-гипофизарный тракт, содержащий около 100 000 нервных волокон.

Окончания нейросекреторных аксонов образуют расширения палочковидной, булавовидной, грушевидной или пуговчатой формы, вступающие в тесный контакт с кровеносными капиллярами (рис. 36). Между этими нервными окончаниями и эндотелием капилляров нет никаких нейроглиальных или соединительнотканых прослоек. Наиболее крупные концевые расширения нейросекреторных аксонов носят название телец Херринга. Они расположены главным образом в задней доле гипофиза, где 25—35% всех нервных волокон представляют собой аксоны нейросекреторных клеток.

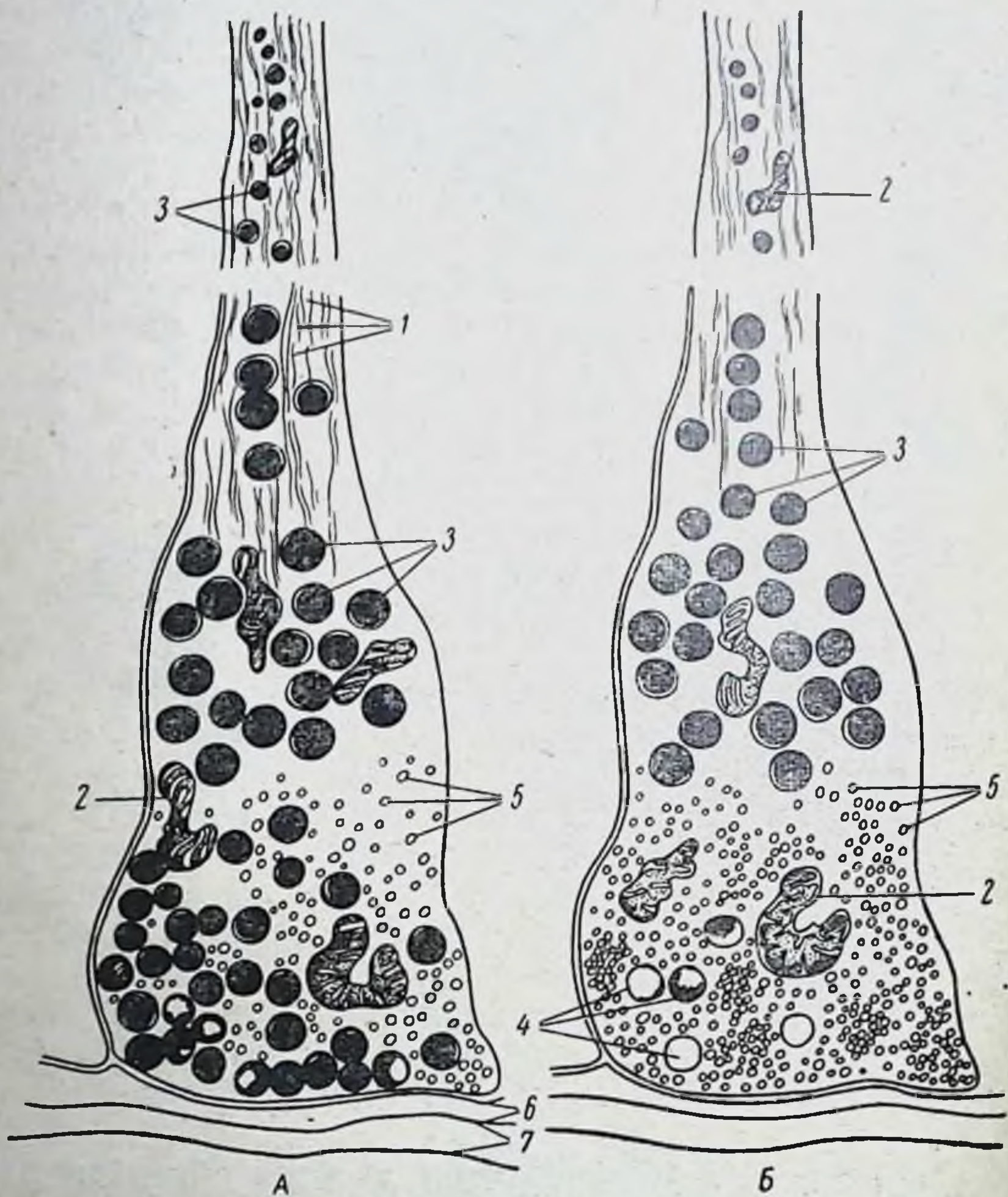


Рис. 36. Схема окончания нейросекреторного волокна в задней доле гипофиза жабы (по Гершенфельду, Трамецани и де Робертис):
 А — при накоплении нейросекрета; Б — при хроническом обезвоживании, вызвавшем выведение нейросекрета в кровь:
 1 — нейрофибриллы; 2 — митохондрии; 3 — гранулы нейросекрета; 4 — опустевшие пузырьки; 5 — секреторные пузырьки; 6 — базальная мембрана; 7 — эндотелий капилляра

Если перерезать ножку гипофиза, то гранулы нейросекрета накапливаются в аксонах выше места перерезки и постепенно полностью исчезают из задней доли гипофиза. Таким образом, задняя доля гипофиза представляет собою депо для накопления нейросекрета и для выведения его в кровяное русло. У белых крыс после оперативного удаления гипофиза сохранившаяся часть его ножки через некоторое время приобретает строение, сходное со строением задней доли гипофиза, и в ней начинает накапливаться гипоталамический нейросекрет.

Окончания нейросекреторных клеток гипсталамуса в области срединного возвышения и в области воронки также вступают в тесную связь с кровеносными капиллярами, кровь из которых собирается в сосуды гипоталамическо-гипофизарной воротной системы и течет по направлению к передней доле гипофиза. Кроме того, часть нейросекреторных окончаний находится в тесном контакте с клетками эпендимы, выстилающей полость третьего желудочка мозга. При этом установлено, что нейросекрет поступает в ликвор. Это касается также крупных гомориположительных гранул и капель нейросекрета диаметром в 1—25 мк.

У амфибий, рептилий и птиц в ядрах гипоталамуса описаны нейросекреторные клетки, аксоны которых идут к эпифизу, парафизу, эпендиме боковых желудочков мозга, подсводному органу, хабенулярным ганглиям и обонятельным долям.

Гранулы гоморинотрицательного (оксифильного) нейросекрета обнаружены у позвоночных не всех видов, хотя встречаются у представителей всех классов. Особенно характерны они для костистых рыб и некоторых амфибий. Гоморинотрицательные гранулы имеют округлую форму и сравнительно крупные размеры (диаметр от 0,5 до 30 мк). Более крупные гранулы поступают из тела нейронов в окружающую мозговую ткань, а оттуда попадают в кровь или ликвор. Мелкие гранулы продвигаются внутри аксонов по направлению к гипофизу и далее либо выводятся в ликвор в области воронки, либо поступают в ткань нейрогипофиза.

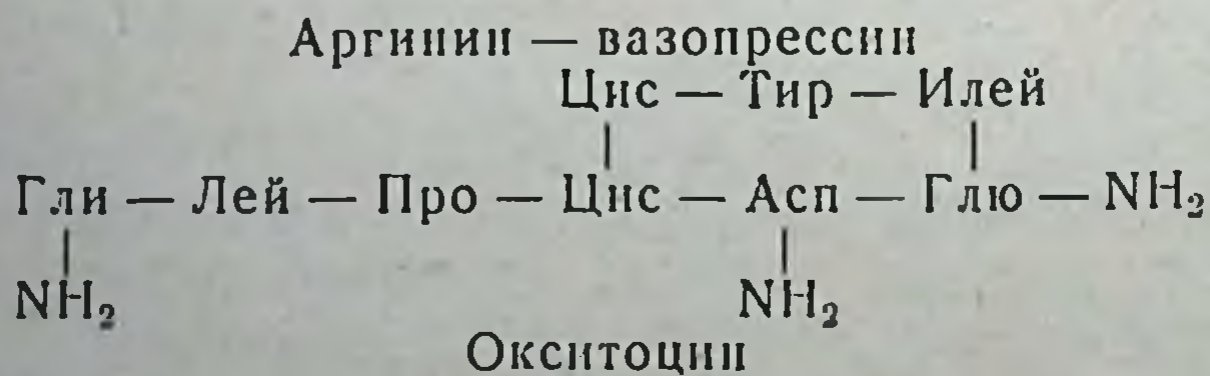
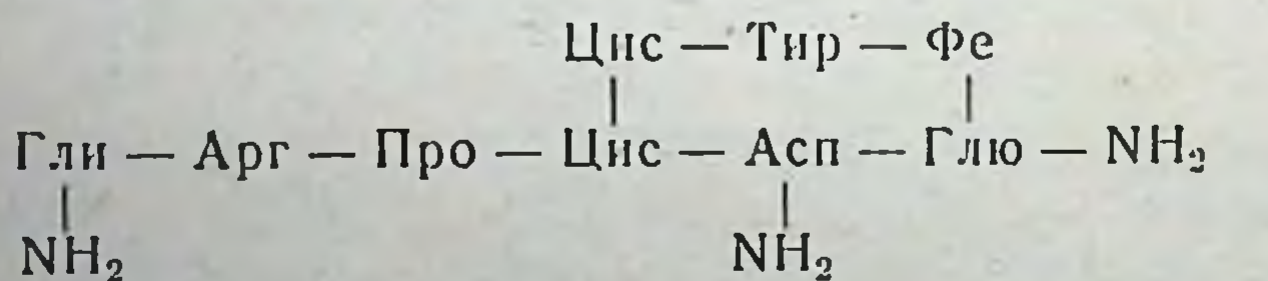
По-видимому, гоморинотрицательный нейросекрет в химическом отношении представляет собой протенин, а гомориположительный — более сложный белок, содержащий липоид и полисахарид (А. Л. Поленов, 1962). По

мнению Б. Шаррер (1959), нейросекрет млекопитающих состоит из инертного белка, называемого нейрофизином, с которым соединены физиологически активные полипептиды.

Экспериментальными исследованиями последнего десятилетия установлено, что так называемые «гормоны задней доли гипофиза» — вазопрессин и окситоцин — на самом деле образуются нейросекреторными клетками ядер гипоталамуса и продвигаются вдоль волокон гипоталамическо-гипофизарных трактов в заднюю долю гипофиза. Здесь они накапливаются в окончаниях аксонов нейросекреторных клеток (тельцах Херринга), и выводятся в кровь. Таким образом, задняя доля гипофиза представляет собой не железу внутренней секреции, а только депо для накопления и выведения гормонов гипоталамуса. По данным Г. Оливекроны (Oliversona, 1957), вазопрессин образуется в супраоптических, а окситоцин — в паравентрикулярных ядрах.

Сопоставление результатов гистологического исследования гипоталамуса и нейрогипофиза с результатами определения содержащихся в них вазопрессина и окситоцина показало наличие параллелизма между количеством гомориположительного нейросекрета и содержанием этих гормонов. Следовательно, нейросекрет служит «носителем» обоих указанных гормонов. Возможно, что они остаются связанными с ним и после поступления в кровь, так как установлено, что в крови они находятся не в свободном состоянии, а в соединении с белком.

Вазопрессин и окситоцин относятся к пептидам и состоят из 8 аминокислот и 3 добавочных аминогрупп. У человека, обезьян, крупного рогатого скота и лошадей вазопрессин содержит аргинин, а у свиней вместо арги-



лина лизин. У птиц, рептилий, амфибий и костистых рыб сходный гормон вазотоцин содержит в молекуле вместо фенилаланина изолейцин. Окситоцин отличается от вазопрессина наличием изолейцина и лейцина вместо фенилаланина и аргинина. Все эти гормоны уже получены путем синтеза.

Физиологическое действие вазопрессина

Вазопрессин (питрессин) обладает антидиуретическим и прессорным действием. У млекопитающих он стимулирует реабсорбцию воды из первичной мочи в тонком участке петли Генле и дистальном сегменте почечных канальцев. Это происходит благодаря тому, что гормон способствует выведению клетками эпителия канальцев гиалуронидазы (Гинецинский, 1964). Последняя, деполимеризуя гиалуроновую кислоту межклеточного вещества, делает стенки указанных отделов канальцев проницаемыми для воды. Это ведет к резкому увеличению реабсорбции воды и образованию небольшого количества концентрированной мочи. Поэтому вазопрессин называется антидиуретическим гормоном (АДГ). Он оказывает также влияние на минеральный обмен, тормозя реабсорбцию калия, натрия и хлоридов из первичной мочи.

Поступление вазопрессина в кровь происходит рефлекторно в ответ на раздражение осморорецепторов кровеносных сосудов изменением осмотического давления плазмы крови. При введении в сонную артерию собаки небольшого количества гипертонического раствора наступает уменьшение диуреза вследствие увеличения поступления вазопрессина в кровь. Наоборот, при введении в желудок собаки 1 л воды поступление вазопрессина в кровь тормозится, что приводит к выделению большого количества мочи низкого удельного веса. Болевые раздражения, ацетилхолин, кофеин и некоторые другие вещества стимулируют секрецию вазопрессина, а алкоголь тормозит ее.

Гистологическое исследование показало, что после введения гипертонического раствора хлористого натрия в кровь животного происходит заметное уменьшение количества зерен нейросекрета в задней доле гипофиза, а при

еще большем повышении осмотического давления крови нейросекрет почти исчезает из всех участков нейросекреторных волокон супраоптико-гипофизарного тракта. После питья воды у таких животных количество гранул нейросекрета быстро восстанавливается до нормы. Болевые раздражения тоже вызывают уменьшение количества нейросекрета в задней доле гипофиза вследствие его выведения в кровь. Предварительное введение аминазина предотвращает поступление нейросекрета в кровеносные капилляры.

У позвоночных остальных классов в регуляции водного обмена участвует сходный с вазопрессинном гормон аргинин-вазотоцин. Механизмы поступления воды в организм и выделения ее из организма неодинаковы у представителей разных классов и могут различаться также в зависимости от образа жизни и условий среды.

У акул и скатов кровь имеет более высокое осмотическое давление, чем морская вода, благодаря высокому содержанию мочевины. Моча их гипотонична по сравнению с кровью, так как значительная часть мочевины реабсорбируется из нее в почечных канальцах. У морских костистых рыб кровь гипотонична по сравнению с морской водой, а мочи выделяется очень мало, причем ее осмотическое давление меньше, чем плазмы крови. Поэтому вода непрерывно теряется организмом через покровы и главным образом через жабры. Чтобы компенсировать постоянную потерю воды, морские рыбы все время пьют воду. Вода всасывается в кишечнике вместе с растворенными в ней солями. Натрий, калий и хлор всасываются быстро, а большая часть магния и сульфатов не успевает всосаться. Излишек всосавшихся солей выделяется из организма через жабры особыми секреторными клетками. У пресноводных рыб, наоборот, вода непрерывно поступает в организм через покровы и жабры и выделяется с мочой. Пресноводные рыбы не пьют воды. В их жабрах имеются особые клетки, которые избирательно захватывают хлориды и катионы натрия и калия из окружающей воды.

Результаты введения рыбам экстрактов задней доли гипофиза млекопитающих и очищенного вазопрессина оказались неоднородными. Однако гистологические исследования показали значение гормона, содержащегося

в нейросекрете преоптических ядер, для адаптации рыб к изменениям солености воды. Если поместить пресноводную рыбу (например, гольяна) в гипертонический раствор хлористого натрия, то зерна нейросекрета вскоре полностью исчезают из гипоталамуса и гипофиза. У угрей, живущих как в пресной, так и в морской воде, перенесение в гипертонические растворы тоже вызывает уменьшение количества гранул нейросекрета. У лососей, мигрирующих в реки для нереста, нейросекрет накапливается в клетках преоптических ядер и содержится лишь в очень небольшом количестве в нейрогипофизе. Когда отнерестившиеся лососи мигрируют обратно в море, зерна нейросекрета перемещаются из гипоталамуса в нейрогипофиз. Пересадка лососей из пресной в морскую воду уже через 1—3 часа вызывает резкое уменьшение антидиуретической активности их гипофиза.

У амфибий, находящихся в воде, вода и соли непрерывно поступают в организм через кожу и выделяются почками. Препараты задней доли гипофиза и синтетический вазопрессин усиливают поступление воды в организм, благодаря чему происходит увеличение веса тела. Больше всего увеличивается вес тела у тех видов амфибий, которые приспособлены к жизни вне воды (жабы), меньше всего — у живущих постоянно в воде. Понятно, что амфибии, живущие вне воды, должны быстро всасывать через кожу то небольшое количество дождевой воды или росы, с которым они соприкасаются, накапливать эту воду в своем теле и экономно расходовать ее. В связи с этим у таких амфибий антидиуретический гормон тормозит образование мочи в почках и стимулирует реабсорбцию воды из мочевого пузыря. Реабсорбированная вода обычно депонируется в лимфатических мешках.

Кроме действия на водный и минеральный обмен, вазопрессин вызывает сужение артериол и капилляров, действуя непосредственно на их сократительные элементы (мышечные клетки, клетки Руже). Благодаря этому он повышает артериальное кровяное давление. Коронарные сосуды под влиянием вазопрессина также суживаются, что может привести к явлениям сердечной недостаточности. Следует, однако, отметить, что для повышения кровяного давления необходимы очень большие дозы вазопрессина, в несколько тысяч раз превышающие

дозы, оказывающие антидиуретическое действие. Большие дозы вазопрессина усиливают также моторику кишечника, действуя непосредственно на его мышечные клетки.

Действие вазопрессина на чувствительные к нему ткани оказывается кратковременным. Уже через 1—3 минуты активность введенного гормона уменьшается в два раза. Большая часть вазопрессина разрушается в печени и почках, а 8—10% его выделяется из организма с мочой.

Несахарный диабет

Причина этого заболевания у людей заключается в поражении супраоптических ядер, супраоптико-гипофизарного тракта или задней доли гипофиза, при котором нарушается образование вазопрессина, его транспортировка, накопление в задней доле гипофиза или выделение в кровь. Чаще всего это происходит при ранениях и травмах черепа, а также при опухолях или сифилитическом поражении промежуточного мозга и гипофиза. Несахарный диабет характеризуется выделением большого количества мочи и постоянной сильной жаждой. Диурез достигает 10—15 л, а в отдельных случаях доходит до 40 л. Моча очень светлая, низкого удельного веса (1,001—1,005), не содержит сахара и белка. Количество выпиваемой жидкости приблизительно равно количеству выделенной мочи. Жажда настолько велика, что при отсутствии воды больные пьют собственную мочу. Лишение их жидкости вызывает обезвоживание тканей, но не уменьшает диуреза. При этом больные обнаруживают резко выраженное беспокойство, ненормальные психические реакции, бред, иногда наступает даже шоковое состояние.

В обычных условиях болезнь может тянуться десятки лет, не причиняя особого вреда организму. Все наблюдаемые нарушения касаются преимущественно водного обмена, а со стороны остальных функций существенных изменений не отмечается. Систематическое введение препаратов задней доли гипофиза (питуитрин — Р, адиурекрин) устраняет все клинические проявления этого заболевания.

Физиологическое действие окситоцина

Окситоцин (питоцин) действует избирательно на мускулатуру матки, повышая ее тонус и усиливая сократительную деятельность. Степень чувствительности матки к этому гормону зависит от вида животного, физиологического состояния организма самки и ряда других факторов. Женские половые гормоны (эстрогены) повышают чувствительность матки к окситоцину, гормон желтого тела (прогестерон) — понижает ее. У большинства млекопитающих чувствительность матки к окситоцину максимальна во время течки. Выделение этого гормона в кровь во время спаривания увеличивает частоту и амплитуду сокращений матки, что способствует попаданию спермы в матку и яйцеводы. На 3-й день после овуляции, когда начинают функционировать желтые тела, чувствительность матки к окситоцину резко понижается. В ранние сроки беременности матка женщин не реагирует на окситоцин. В дальнейшем ее чувствительность к окситоцину повышается, достигая максимума непосредственно перед родами.

По-видимому, окситоцин играет важную роль в механизме родового акта.

Окситоцин стимулирует молокоотдачу, вызывая сокращения миоэпителиальных клеток молочных ходов, что ведет к повышению давления в протоках молочной железы. У собак и крыс чистый окситоцин тормозит реабсорбцию натрия и калия из первичной мочи, вызывает увеличение кровенаполнения почек и клубочковой фильтрации. У человека он несколько уменьшает антидиуретическое действие вазопрессина.

Выведение окситоцина в кровь происходит рефлексивно в ответ на раздражения рецепторов шейки матки и влагалища при спаривании и во время родов, а также на механическое раздражение сосков при сосании их детенышами или при доении. Нервные импульсы от рецепторов по нервным путям направляются к ядрам гипоталамуса, откуда идут к задней доле гипофиза. Действие окситоцина на молокоотдачу проявляется уже через 30—90 сек после начала раздражения сосков. Условные рефлексы на молокоотдачу также осуществляются при участии окситоцина.

Обычно окситоцин и вазопрессин поступают в кровь одновременно, но в разных количественных соотношениях. Установлено, что химически чистый окситоцин обладает в очень слабой степени некоторыми свойствами вазопрессина, а чистый вазопрессин — слабыми свойствами окситоцина. В крови окситоцин быстро разрушается специфическим ферментом — окситоциназой (питоциназой). У беременных женщин и самок обезьян активность этого фермента высока; к концу беременности она увеличивается почти в тысячу раз. Она остается высокой во время родового акта и резко падает в течение первых двух недель после родов.

Эндокринная функция эпифиза

Дорзальная часть промежуточного мозга образует у низших позвоночных четыре придатка, расположенных друг за другом: парафиз, вырост сосудистого сплетения, непарный теменной глаз и эпифиз. У представителей разных классов эти образования развиты неодинаково. Некоторые из них полностью отсутствуют и могут не появляться даже во время эмбрионального развития. У круглоротых хорошо развиты парафиз и эпифиз. У рыб парафиза нет, а эпифиз, хотя имеет железистое строение, может раздражаться прямым действием света. У некоторых рептилий сравнительно хорошо развит непарный теменной глаз, над которым между костями черепа сохраняется отверстие, а кожа лишена пигмента.

Эпифиз, или шишковидная железа, имеется у представителей всех классов позвоночных, но его форма и размеры существенно различаются у разных животных. Наибольшего развития эпифиз достигает у птиц. Среди млекопитающих он развит лучше всего у копытных и грызунов, значительно хуже — у приматов и хищных, совсем слабо или вообще отсутствует — у неполнозубых и китообразных. У человека и многих млекопитающих эпифиз своим внешним видом несколько напоминает еловую шишку. Он расположен в борозде между передними буграми четверохолмия и соединен с мозгом стельком, образованным двумя пластинками, между которыми вдается небольшая бухта третьего желудочка мозга. От передней пластинки отходит уздечка, называемая

иногда ножками эпифиза. Задняя пластинка переходит в пластинку четверохолмия.

Снаружи эпифиз покрыт соединительнотканной капсулой, от которой вовнутрь органа отходят тонкие прослойки, делящие его на неправильные дольки. Каждая долька состоит из группы клеток округлой или многоугольной формы, называемых пинеалоцитами. Они считаются секреторными элементами эпифиза. Среди этих клеток различают главные, ацидофильные, базофильные, а также клетки с липоидными включениями. В клетках эпифиза некоторых животных пока не удалось обнаружить характерной секреторной зернистости. Промежутки между дольками заполнены невроглией и густым переплетом тонких нервных волокон. Эпифиз обильно снабжен симпатическими волокнами и кровеносными сосудами.

В онтогенезе млекопитающих эпифиз достигает максимальных размеров в молодом или детском возрасте (у человека к 4—7 годам), после чего претерпевает возрастную инволюцию. Большая часть пинеалоцитов погибает, а соединительная ткань разрастается. В ней появляются овальные или круглые конкреции, называемые «мозговым песком» и состоящие из углекислого кальция и фосфорнокислого магния. Однако, по-видимому, эпифиз продолжает функционировать и у взрослых животных. В нем наблюдаются определенные структурные изменения при наступлении полового созревания, во время беременности, а также после кастрации.

Удаление эпифиза у неполовозрелых самцов млекопитающих приводит к преждевременному наступлению половой зрелости. Эпифизэктомированные котята становятся половозрелыми на 4—5 месяцев, а щенки на 10 месяцев раньше обычного срока. Результаты этих опытов объясняют, почему у мальчиков с опухолями, разрушающими эпифиз, происходит преждевременное половое созревание. У неполовозрелых самок крыс удаление эпифиза вызывает более раннее открытие влагалища, увеличение веса яичников и преждевременное образование многочисленных желтых тел.

Если удалить эпифиз у цыплят-петушков в возрасте 14—25 дней, то сначала, в течение первых 2—3 месяцев после операции, у них наблюдается некоторая задержка полового развития, а затем быстро наступает преждевре-

менное развитие семенников и вторичных половых признаков. Семенники достигают более крупных размеров, а гребень и бородака развиваются более пышно, чем у контрольных петушков той же породы, достигающих половой зрелости в обычные сроки (Фоа — Фоа, 1928). Удаление эпифиза у цыплят-курочек не оказывает влияния на развитие яичника.

У аквариумных рыб гуппи (*Lebistes reticulatus*) разрушение эпифиза вызывает замедление роста, нарушение обызвествления скелета, сильную гиперплазию щитовидной железы, а у самцов ускорение полового развития (Пфлугфельдер, 1953). У лягушек эпифизэктомия ведет к потемнению окраски тела. У баранов она тормозит рост рогов и усиливает рост шерсти.

Имплантация кусочков эпифиза крупного рогатого скота молодым крысам вызывала у них задержку полового развития. У самок позже открывалось влагалище, позже наступала первая течка, а в дальнейшем они оказывались менее плодовитыми. Введение экстрактов эпифиза препятствовало действию одновременно вводимого гонадотропного гормона гипофиза на инфантильных крыс и взрослых самок кролика. По-видимому, в отношении влияния на половые железы между эпифизом и передней долей гипофиза существуют антагонистические отношения. Кастрация приводит к атрофии железистых клеток эпифиза и одновременно вызывает увеличение размеров гипофиза. Введение эстрогенов, стимулирующее секрецию лютеинизирующего гормона гипофиза, вызывает в эпифизе инволюционные изменения, сопровождающиеся уменьшением числа пинеалокитов. Предполагается, что эпифиз вырабатывает гормон, действующий в качестве антагониста лютеинизирующего гормона.

Экстракты эпифиза повышали энергетический обмен вследствие усиленного потребления углеводов. У голодных собак они увеличивали содержание сахара и кальция в крови. Повышали реабсорбцию натрия и тормозили реабсорбцию калия из первичной мочи. Вызывали концентрацию зерен пигмента в хроматофорах амфибий и рыб. Влияние экстрактов эпифиза на уровень кровяного давления, сокращения матки и молокоотдачу в опытах разных исследователей оказалось неодинаковым.

В настоящее время из эпифиза удалось выделить два гормона — мелатонин и адреногломерулотропин.

Мелатонин, или 5-метокси-N-ацетил-триптамин, вызывает концентрацию зерен пигмента в меланофорах и эритрофорах рыб и амфибий, что приводит к посветлению окраски их тела. Он является антагонистом меланофорного гормона гипофиза. В отношении действия на пигментные клетки мелатонин почти в 5000 раз активнее адреналина. При скармливании головастикам вещества эпифиза крупного рогатого скота у них происходит такое резко выраженное посветление окраски тела, что через покровы можно легко наблюдать сокращения сердца. Кроме эпифиза, мелатонин обнаружен также в гипоталамусе и некоторых периферических нервах человека, обезьян и крупного рогатого скота. У рыб он содержится в ткани мозга, гипофизе и черепномозговой жидкости.

Адреногломерулотропин, или 1-метил-6-метокси-1, 2, 3, 4-тетрагидрокарбамин, действует на клубочковую зону коры надпочечников, стимулируя секрецию альдостерона. Таким путем он влияет на минеральный обмен, способствуя реабсорбции натрия в почечных канальцах. Выведение адреногломерулотропина в кровь стимулируется нервной системой при изменениях объема внеклеточной жидкости и повышении концентрации ионов калия в крови. Возможно, что эпифиз служит не местом образования, а только депо для накопления этого гормона и выведения его в кровь (Горбмен и Берн — Gorbman and Berg, 1962). После удаления эпифиза уровень секреции альдостерона надпочечниками снижается лишь временно и сравнительно быстро нормализуется.

Каудальная нейросекреторная система рыб

В каудальной области спинного мозга костистых рыб имеется особая нейросекреторная система, состоящая из групп крупных и групп более мелких нейронов и их аксонов, окончания которых вздуты наподобие луковиц (рис. 37). В этих нейронах образуются зерна или капли гормонотрицательного (оксифильного) нейросекрета, продвигающиеся током аксоплазмы внутри аксонов по направлению к их окончаниям, где нейросекрет накапливается и выводится в кровь. У многих рыб вздутые окончания нейросекреторных клеток образуют резко выраженное выпячивание на вентральной поверхности спинного моз-

га или даже морфологически обособленный терминальный орган, связанный с тканью спинного мозга одной или двумя ножками. Иногда в дорзальную часть терминального органа заходит небольшая бухта спинномозгового канала. По микроскопическому строению терминальный орган очень напоминает нейрогипофиз, а имеющиеся в нем крупные нейросекреторные окончания сходны с тельцами Херринга. Однако клетки нейроглии здесь не име-

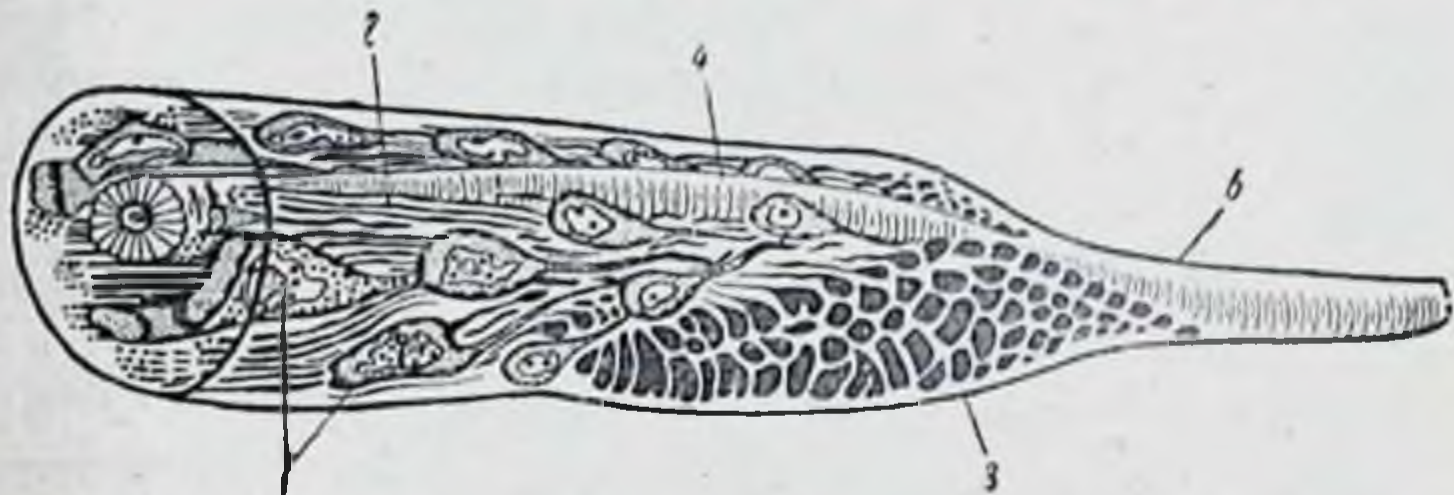


Рис. 37. Схема каудальной нейросекреторной системы угря (по Энами):

1 — нейросекреторные клетки; 2 — нейросекреторные волокна; 3 — урогипофиз; 4 — слой эпендимы; 5 — терминальная нить

ют специфических отличий, подобных тем, какие свойственны питуцита́м нейрогипофиза. Благодаря большому сходству терминального органа каудальной нейросекреторной системы рыб с нейрогипофизом, его называют урогипофиз.

По данным М. Энами (Enami, 1959), каудальная нейросекреторная система участвует в регуляции минерального обмена. После однократной инъекции вьюнам гипертонического раствора хлористого натрия в клетках этой системы наблюдалось повышенное образование нейросекрета. При повторных инъекциях происходит выведение нейросекрета в кровь. После поперечной перерезки спинного мозга кпереди от урогипофиза и повторного введения гипертонического раствора запасы нейросекрета в урогипофизе вскоре были полностью исчерпаны. Затем наступало состояние повышенной активности небольших нейросекреторных клеток, расположенных кзади от места перерезки спинного мозга, что приводило к восстановлению запасов нейросекреторных гранул в урогипофизе. Крупные нейросекреторные клетки, расположенные кпереди от места перерезки, также находились в состоянии повышенной активности, причем центральные концы

их перерезанных аксонов регенерировали новые вздутые окончания для накопления нейросекрета.

Если у рыбы *Oryzias latipes* удалить часть спинного мозга кзади от дорзального плавника, где расположена каудальная нейросекреторная система, то при пересадке рыбы в морскую воду или физиологический раствор в ее теле происходит увеличение общего содержания натрия. Инъекции экстрактов из каудального отдела спинного мозга приводят, наоборот, к понижению содержания натрия в организме рыбы. Энами предположил, что гормон, содержащийся в нейросекрете урогипофиза, влияет непосредственно на жаберные клетки, которые в гипотонических растворах избирательно захватывают хлориды и натрий из окружающей воды, а в гипертонических растворах выводят их из организма путем секреции.

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Строение щитовидной железы

Щитовидная железа имеется у всех позвоночных. Ее гомологом у оболочников и ланцетника является эндо-стиль — продольный желобок, проходящий вдоль середины вентральной поверхности глотки (оболочники) или жаберной части кишки (ланцетник). У личинки миноги (пескоройки) зачаток щитовидной железы образует так называемую подглоточную железу, которая состоит из четырех продольных рядов секреторных клеток и сообщается с полостью глотки узкой щелью на уровне третьей пары жаберных мешков. Когда пескоройка превращается во взрослую миногу, ее подглоточная железа утрачивает связь с глоткой и распадается на множество фолликулов, располагающихся в соединительной ткани под основанием языка и имеющих строение, типичное для фолликулов щитовидной железы.

Щитовидная железа хрящевых рыб имеет вид компактного, большей частью округлого органа. У костистых рыб она состоит из многочисленных изолированных фолликулов, расположенных вдоль вентральной аорты и в области жаберных дуг, а иногда даже в ткани почек, селезенки и некоторых других органов. У амфибий и птиц щитовидные железы парные, расположенные около гортани (амфибии) или в области крупных кровеносных сосудов кпереди от сердца (птицы). У млекопитающих щитовидная железа, как правило, двулопастная и распо-

жена в области нижней части гортани и верхней части трахен. Правая и левая доли железы соединены между собой перешейком, лежащим на вентральной поверхности трахен. Нередко от перешейка отходит кпереди третья — пирамидальная доля щитовидной железы.

В онтогенезе щитовидная железа развивается из непарного выпячивания вентральной стенки передней кишки на уровне первой пары жаберных карманов. Дистальный конец этого выпячивания постепенно расширяется и становится двулопастным, а проксимальная часть суживается и превращается в проток щитовидной железы (*ductus thyroglossus*). В дальнейшем этот проток зарастает. Рудимент устья этого протока представляет маленькую ямку (*foramen coecum*) на корне языка. Иногда остатки облитерированного протока щитовидной железы, обрастающего железистой тканью, сохраняются в виде пирамидальной доли и небольших участков железистой ткани между гортанью и основанием языка.

Ткань щитовидной железы состоит из множества замкнутых железистых пузырьков, называемых фолликулами (рис. 38). Стенка каждого фолликула образована одним слоем эпителиальных клеток, форма которых в зависимости от функционального состояния железы изменяется от кубической до призматической. Полость фолликула заполнена однородной вязкой массой желтоватого цвета, называемой коллоидом. Количество коллоида и его консистенция зависят от фазы секреторной деятельности и могут отличаться в разных фолликулах одной железы.

Секрет щитовидной железы — коллоид — вырабатывается эпителиальными клетками фолликулов и выделяется ими внутрь фолликула по типу непрерывной мерокриновой секреции без образования отчетливых внутриклеточных капель. В полости фолликула коллоид конденсируется. Выведение гормона щитовидной железы, или тиреоидного гормона, из фолликула в кровь может происходить только после гидролиза внутрифолликулярного коллоида. Продукты, образующиеся в результате гидролиза, захватываются эпителиальными клетками, проходят через них от апикального к базальному концу и выделяются в перифолликулярные кровеносные и лимфатические сосуды. Во время этого процесса фолликулярные клетки сильно увеличиваются в размерах,

набухают, и в них появляются глыбки или капли внутриклеточного коллоида. Таким образом, наличие глыбок коллоида внутри клеток служит выражением не образования гормона щитовидной железы, а проявлением выведения его в кровь.

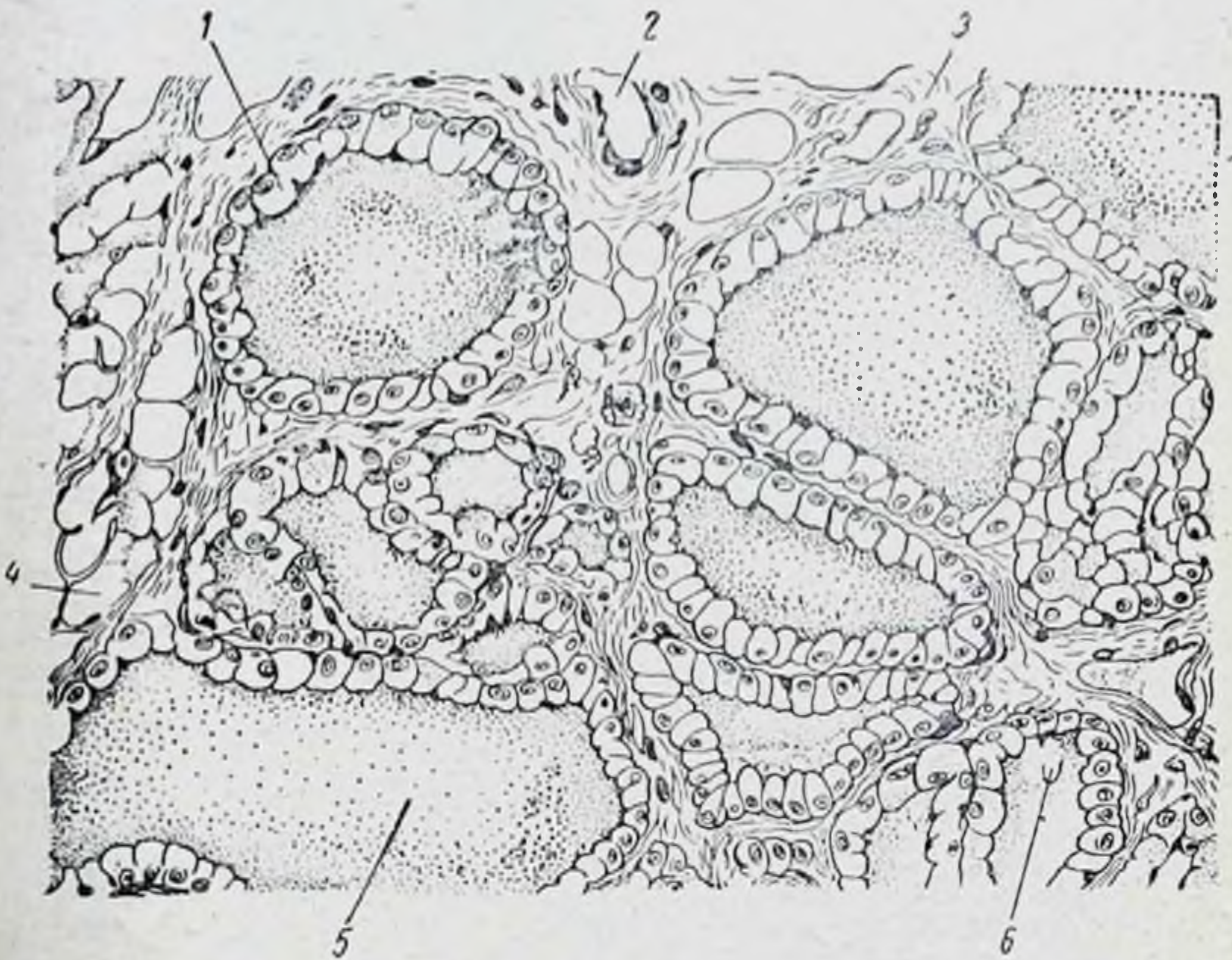


Рис. 38. Строение нормальной щитовидной железы крысы (по Тернеру):

1 — фолликулярный эпителий; 2 — кровеносный сосуд; 3 — интерфолликулярная соединительная ткань; 4 — жировая клетка; 5 — коллоид; 6 — вакуоль

Между фолликулами расположена рыхлая соединительная ткань, образующая строму щитовидной железы. В строме имеются небольшие скопления эпителиальных клеток, называемые интерфолликулярными островками (Алешин, 1954).

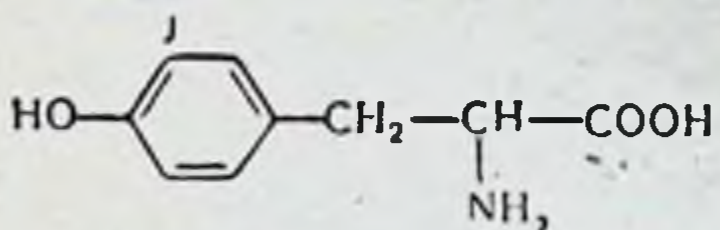
Щитовидная железа обильно снабжается кровью через парные верхние и нижние щитовидные артерии, анастомозирующие как на поверхности, так и внутри железы. Нередко она получает кровь еще через непарную артерию (*arteria ima*), отходящую от дуги аорты или безымянной артерии. Каждый фолликул оплетен густой сетью кровеносных капилляров. По величине удельного

кровообращения щитовидная железа занимает в организме второе место среди всех органов, уступая только надпочечникам. Вес крови, протекающей через ее сосуды за 1 минуту, в 3—5 раз больше веса самой железы. Вся кровь животного протекает через щитовидную железу приблизительно в течение одного часа.

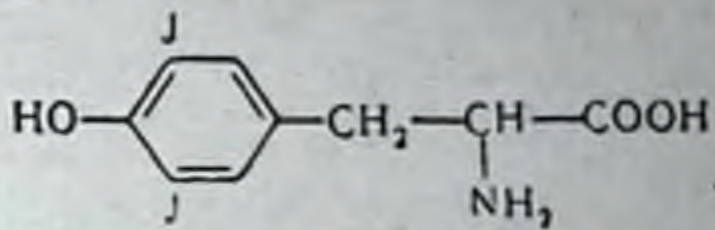
Постганглионарные симпатические волокна идут к щитовидной железе от верхнего шейного и в меньшей мере от нижнего шейного узла. Парасимпатические волокна блуждающего нерва подходят к ней в составе веточек верхнего и нижнего гортанного нервов.

Гормон щитовидной железы

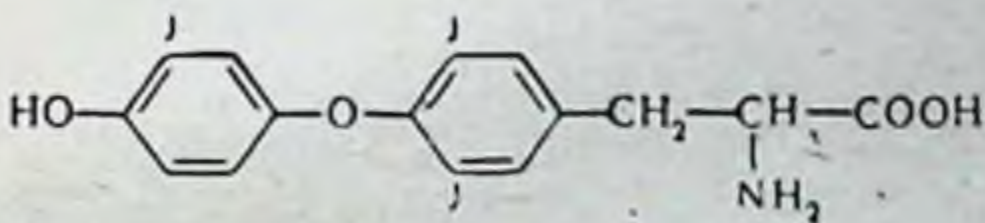
Поступивший с пищей йод всасывается из пищеварительного канала в кровь. Из крови йод захватывается щитовидной железой и накапливается в ней. Способность к быстрому захвату и задержке йода клетки фолликулярного эпителия щитовидной железы сохраняют и в культуре тканей вне организма. Прежде всего при посредстве ферментов цитохромоксидазы и пероксидазы они осуществляют окисление неорганических йодидов до молекулярного йода. В течение ближайших 2 часов



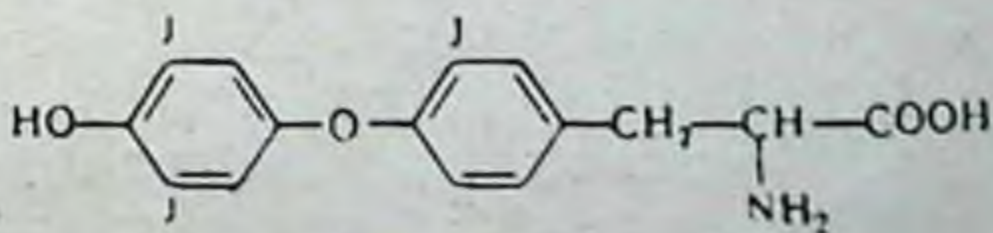
3-йодотирозин



3,5-диiodотирозин



3,5,3'-триiodотирозин



Тироксин

йод соединяется с тирозином, образуя 3-монойодтирозин и 3,5-диейодтирозин. Дальнейший синтез гормона осуществляется значительно позже, не ранее чем через 8 часов после поступления йода в организм. При соединении двух молекул диейодтирозина образуются 3, 3, 5-трийодтиронин и 3, 3, 5, 5-тетрайодтиронин, обычно называемый тироксином. Йодистые тирозины и тиронины соединяются в длинные пептидные цепи, образуя молекулу белка тиреоглобулина.

Тиреоглобулин относится к гликопротеидам. Его молекула состоит из 10 полипептидных цепей, соединенных друг с другом боковыми отростками. Кроме йодированных аминокислот, в его состав входят глюкозамин, галактоза и манноза. В концентрированных растворах молекулы тиреоглобулина полимеризуются в более крупные частицы с молекулярным весом около 17 000 000. Содержание йода в тиреоглобулине неодинаково у животных разных видов. Обычно оно варьирует от 0,1 до 0,8%, зависит от характера пищи и времени года.

Тиреоглобулин накапливается в коллоиде внутри просвета фолликулов и, как таковой, не секретруется в кровь, а предварительно при участии протеолитического фермента подвергается расщеплению на йодированные аминокислоты. Тироксин и трийодтиронин поступают в кровь, где сразу соединяются с определенными белками (α_2 -глокопротеидами) плазмы. Монойодтирозин и диейодтирозин быстро расщепляются ферментом дегалогеназой, а содержащийся в них йод вновь захватывается щитовидной железой и используется для синтеза новых молекул тиреоглобулина.

В крови здоровых взрослых людей содержится 10—15% йода, который распределяется на три фракции: 1) йод, связанный с белками плазмы, 2) йод тироксина и трийодтиронина, 3) неорганический йод. Отношение органического йода к неорганическому называется йодным коэффициентом, который обычно составляет 0,2—0,5.

Трийодтиронин непрочен связан с белками крови и довольно быстро проникает внутрь клеток. Тироксин связан с белками более прочно и поэтому длительно циркулирует в кровяном русле. В тканях тироксин превращается в трийодтиронин. Избыток тироксина соединяется в печени с глюкуроновыми кислотами и выводится из организма с желчью.

Физиологическое действие в тканях проявляет главным образом трийодтиронин, который в 5—6 раз активнее тироксина. Он действует в клетках эффекторных органов на ферментные системы, локализованные в митохондриях, в частности на ферменты трикарбонового цикла, фосфорилирования, железосодержащие дыхательные и некоторые другие.

Имеются вещества, блокирующие функции щитовидной железы и называемые поэтому ее ингибиторами, или анти тиреоидными веществами. К ним относятся тиомочевина, тиоурацил, метилтиоурацил и многие сульфаниламидные препараты. Они подавляют активность ферментов, осуществляющих окисление йодидов до молекулярного йода, йодирование тирозина и превращение моно- и дийодтирозина в трийодтиронин и тироксин. При этом щитовидная железа продолжает захватывать йод из крови, но не задерживает, а быстро выводит его. Прекращение синтеза тиреоидного гормона в результате действия анти тиреоидных веществ вызывает в организме такие же функциональные изменения, какие наблюдаются после хирургического удаления щитовидной железы. Однако анти тиреоидные вещества не препятствуют действию гормона щитовидной железы, уже поступившего в кровь или введенного извне. После прекращения их введения функция щитовидной железы восстанавливается.

Физиологическое действие гормона

Гормон щитовидной железы регулирует процессы роста и развития, величину энергетического обмена, белковый, углеводный, жировой, водный и минеральный обмен, влияет на нервную систему, сердце и половые железы.

У амфибий он стимулирует метаморфоз. Если у головастика удалить зачаток щитовидной железы, они утрачивают способность превращаться в лягушек. Такие головастики продолжают расти гораздо дольше обычного и достигают очень больших размеров, значительно превышающих размеры нормальных особей. У них могут развиваться легкие и половые железы, хотя они продолжают оставаться на стадии личинки. Следовательно, удаление щитовидной железы у головастика может привести к неотении.

Неотенией называется такое явление, когда животное уже на личиночной стадии становится половозрелым и способным производить потомство. Явление неотении довольно широко распространено в животном мире и встречается у различных классов беспозвоночных.

Среди позвоночных наиболее ярким примером неотенической формы может служить аксолотль. Это личиночная форма хвостатой амфибии амблостомы (*Ambystoma tigrinum*), широко распространенной в Северной Америке. В восточной части области распространения этого вида аксолотли претерпевают нормальный метаморфоз и превращаются в половозрелую наземную форму. В западной части ареала и в северной Мексике, где климат более засушлив, метаморфоз аксолотлей замедляется или вообще не осуществляется. Аксолотли остаются на всю жизнь в воде, продолжают дышать с помощью наружных жабр и в личиночном состоянии достигают половой зрелости. В аквариумах аксолотли обычно также не претерпевают метаморфоза, если им не создать для этого благоприятных условий, и размножаются в стадии личинки в течение многих поколений.

Если кормить аксолотлей свежей или высушенной щитовидной железой крупного рогатого скота или других животных или прибавлять к воде, в которой они живут, препарат высушенной щитовидной железы, называемый тиреоидином, то в течение 4—5 недель аксолотли превращаются в амблостом. Наружные жабры уменьшаются в размерах и затем исчезают, жаберные отверстия зарастают, изменяется форма головы, исчезает гребень на спине, хвост из уплощенного становится цилиндрическим, появляются рыжие пятна на коже (рис. 39).

У бесхвостых амфибий гормон щитовидной железы также ускоряет метаморфоз. Если трансплантировать головастикам лягушек кусочки ткани щитовидной железы или прибавлять к воде, в которой они содержатся, тиреоидин или тироксин, то наступает ускоренный метаморфоз, в результате которого получаются миниатюрные взрослые лягушки. Ускорение метаморфоза наступает даже при разведении тироксина в миллиард раз. Влияние щитовидной железы на метаморфоз проявляется особенно наглядно на головастиках *Rana cafer sibiriana*. У лягушек этого вида в природных условиях метаморфоз

продолжается 2—3 года, но однократное кормление головастика высушенной щитовидной железой приводит к окончанию метаморфоза в течение 3 недель. При этом задерживается рост тела, происходит быстрое рассасывание тканей хвоста, отпадение роговых челюстей, развитие конечностей, зарастание жаберных щелей и т. д.

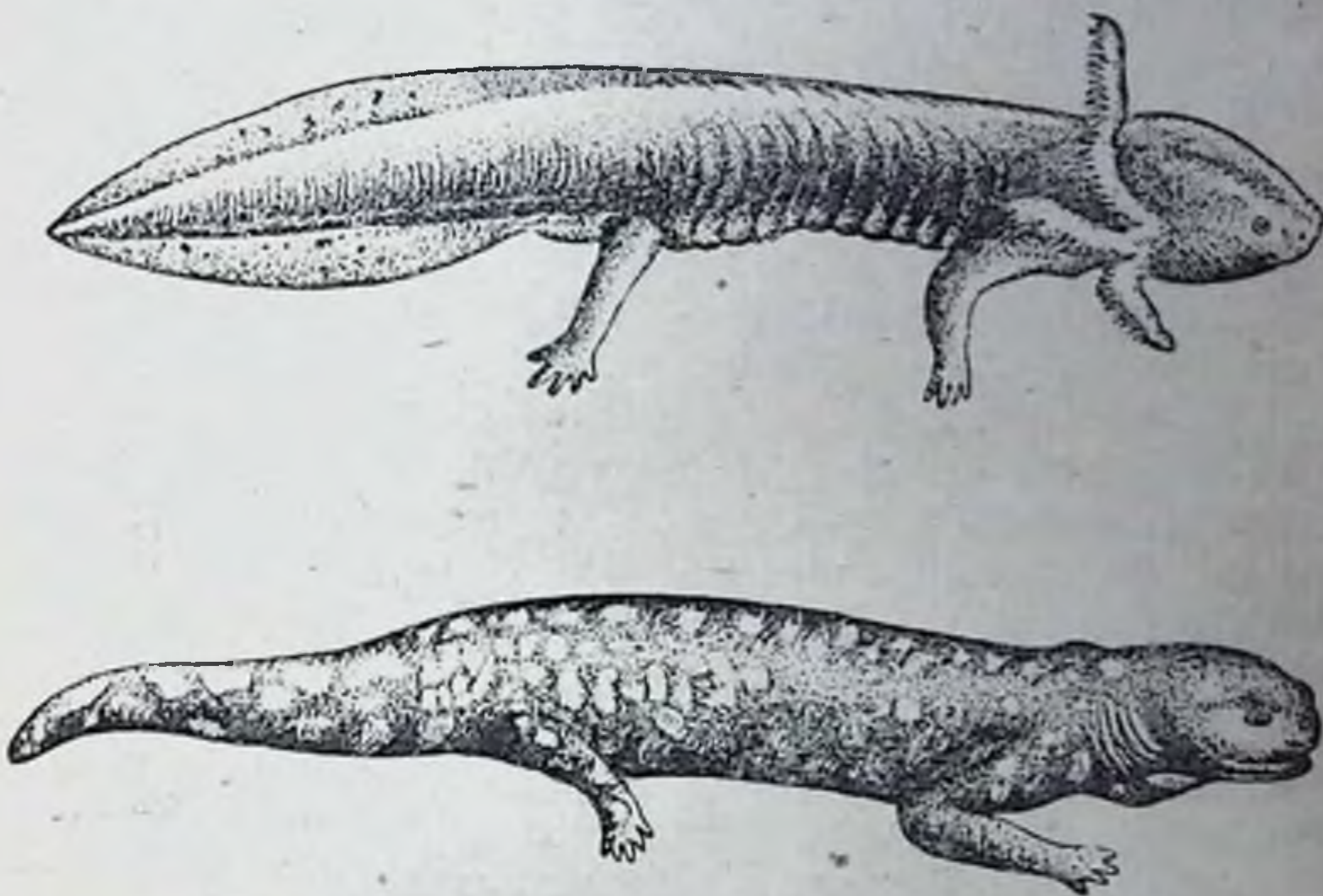


Рис. 39. Аксолотль и амблистома (из Воронцовой)

Ряд авторов пытался выяснить, действует ли во время метаморфоза головастика гормон щитовидной железы на процессы разрушения и резорбции личиночных тканей или на размножение клеток при построении новых тканей. А. А. Войткевич (1937) установил, что в щитовидной железе головастика усиленное поступление коллоида из просвета фолликулов в кровь происходит в период резорбции личиночных тканей, а за 5—7 дней до начала периода развития взрослой лягушки щитовидная железа переходит в состояние покоя.

У птиц и млекопитающих гормон щитовидной железы играет важную роль во время эмбрионального развития (Мицкевич, 1957). Выключение функции щитовидной железы метилтиоурацилом вызывает у зародышей птиц ряд нарушений нормального развития. Если ввести метилтиоурацил в куриное яйцо на 7—8-й день инкубации.

то вылупление цыпленка из яйца значительно задерживается. Срок инкубации удлиняется с 21 до 25—30 дней. Тормозится рост тела, задерживаются процессы окостенения в конечностях. Нарушается развитие эмбрионального оперения. Желточный мешок остается невтянутым в полость тела. Птенец оказывается неспособным самостоятельно освободиться из оболочек яйца. Если одновременно с метилтиоурацилом ввести в яйцо физиологическую дозу тироксина, то таких нарушений зародышевого развития не наступает.

У выводковых птиц (куры), птенцы которых сразу же после вылупления из яйца способны бегать и самостоятельно питаться, щитовидная железа начинает функционировать уже на ранних стадиях зародышевого развития. Ее активность заметно снижается к концу зародышевого периода. У птенцовых (голуби, воробьи), которые вылупляются из яйца слепыми и беспомощными, с еще слабо координированными движениями, щитовидная железа в период эмбрионального развития функционирует гораздо слабее, чем у выводковых, но ее активность резко возрастает после вылупления из яйца.

У млекопитающих (овца, морская свинка), детеныши которых сразу после рождения способны самостоятельно передвигаться, щитовидная железа активно функционирует уже на ранних стадиях зародышевого развития и к моменту рождения оказывается хорошо развитой. У млекопитающих, детеныши которых появляются на свет слепыми, почти голыми или покрытыми коротким пушком, деятельность щитовидной железы повышается к концу зародышевого периода (кролик) или начинает проявляться только за несколько дней до рождения (крыса). Однако необходимо учитывать, что зародыши млекопитающих получают через плаценту гормон щитовидной железы матери.

Удаление щитовидной железы в молодом возрасте вызывает задержку общего роста тела млекопитающих. Нарушается развитие скелета. Центры окостенения появляются поздно. Животные остаются карликами. У них замедляется дифференциация почти всех органов. Развитие половых желез останавливается в инфантильном состоянии. Вторичные половые признаки не развиваются.

После полного оперативного удаления щитовидной железы основной обмен падает на 45—50%. Введение

препаратов щитовидной железы или инъекции тироксина вызывает повышение основного обмена у людей как здоровых, так и страдающих микседемой. Ежедневное введение здоровым людям 2 мг тироксина вызывает у них повышение основного обмена на 10—20%, а при введении 3 мг или большей дозы — до 50% выше нормального уровня. Гормон щитовидной железы усиливает окислительные процессы и теплопродукцию в тканях. Это наблюдается не только в целостном организме, но и на изолированных органах животных, которым предварительно вводился тироксин. Кусочки печени, почек, скелетных мышц и других органов таких животных потребляют больше кислорода, а кусочки соответствующих органов тиреоидэктомированных животных — гораздо меньше кислорода, чем органы контрольных животных. Тиреоидэктомия ухудшает терморегуляцию при низких температурах внешней среды и ведет к понижению температуры тела.

Гормон щитовидной железы сильно повышает потребление организмом белка и жира. Сильно повышается выделение азота с мочой, главным образом за счет увеличения количества мочевины. Азотистый баланс становится резко отрицательным. Заметно уменьшаются запасы жира. После введения больших доз тироксина организм может потерять до 70% жира, отложенного в жировых депо. Содержание холестерина в крови понижается. Увеличивается расход углеводов. Уровень сахара в крови немного повышается, а запасы гликогена в печени уменьшаются. Все это, вместе взятое, приводит к значительной потере веса тела, к исхуданию организма.

Введение тироксина значительно увеличивает диурез. По-видимому, это связано с резко выраженным повышением содержания воды в крови (гидремией), при котором общее количество крови может на несколько часов увеличиться почти на 40%. Поэтому увеличение диуреза имеет внепочечное происхождение. Повышается также выведение с мочой хлористого натрия, принятого с пищей. Резко усиливается потоотделение.

Тиреоидный гормон оказывает сильное влияние на развитие и функциональное состояние нервной системы. Удаление щитовидной железы у животных резко снижает их двигательную возбудимость и ослабляет активные и пассивные оборонительные реакции. Введение тирокси-

на повышает двигательную активность и восстанавливает безусловные рефлексы, ослабленные или исчезнувшие после тиреоидэктомии.

Удаление щитовидной железы вызывает глубокие изменения в высшей нервной деятельности собак. Условные пищевые рефлексы вырабатываются с большим трудом и их приходится ежедневно подкреплять 2—4 раза, чтобы они достигли обычной величины. Дифференцировочное торможение выработать очень трудно (Вальков, 1925). Введение тиреоидина усиливает процесс возбуждения в коре больших полушарий, что у собак с сильными типами нервной системы приводит к значительному усилению рефлексов и растормаживанию дифференцировок. При слабом типе нервной системы рефлексы понижаются благодаря наступлению запредельного торможения (Петрова, 1945).

Малые дозы тиреоидина (0,002 г на 1 кг веса тела), не влияющие на основной обмен, вызывают выраженное нарушение высшей нервной деятельности (Баранов, Сперанская и Тендлер, 1955). Применение таких доз приводит к ослаблению как возбуждательного, так и тормозного процесса.

Тиреоидный гормон понижает чувствительность организма к наркотикам. При его недостатке действие наркотиков проявляется сильнее. Пробуждение животных из состояния спячки связано с повышением функции щитовидной железы. Введением тироксина можно вызвать преждевременное пробуждение ежей, находившихся в зимней спячке.

Гормон щитовидной железы оказывает сильное действие на сердце, учащая ритм его сокращений. После внутривенного введения 10 мг тироксина частота пульса у здоровых взрослых людей становится больше 100 в 1 минуту; пульс остается столь учащенным в течение нескольких дней. Введение большей дозы гормона может вызвать трепетание предсердий.

Связь между функциями щитовидной и половых желез установлена у всех классов позвоночных. После удаления щитовидной железы у молодых животных развитие половых желез задерживается, а у взрослых происходит изменение их функций. Овуляция и оплодотворение могут совершаться в организме тиреоидэктомированных са-

мок, но эмбрионы обычно погибают уже в начале беременности. Если щитовидная железа удалена в ранние сроки беременности, происходит резорбция эмбрионов, если в более поздние сроки — плоды погибают и наступают преждевременные роды. Повышенная функция щитовидной железы также неблагоприятно сказывается на деятельности половых желез. Большие дозы тироксина понижают их чувствительность к гонадотропным гормонам, что ведет к нарушениям половых циклов и прерыванию беременности.

У птиц гормон щитовидной железы необходим для процесса нормального роста перьев, дифференциации их структуры и рисунка (Войткевич, 1962). После тиреоидэктомии различия в окраске перьев на разных участках тела уменьшаются или вовсе исчезают. Повышение функции щитовидной железы или введение ее гормона стимулируют смену оперения. Если кормить курицу щитовидной железой, то у нее произойдет чрезвычайно интенсивная внеочередная смена перьев. В течение нескольких дней она может потерять почти весь свой старый перьевого покрова, после чего новые перья вырастают очень быстро. Нередко гормон щитовидной железы вызывает изменение окраски и некоторых других свойств растущих перьев. У кур породы бурый леггорн вместо оранжевых и желтых перьев вырастают черные, у кур других пород вместо черных — бледно окрашенные перья. У некоторых млекопитающих щитовидная железа может стимулировать рост волосяного покрова.

Физиологическое действие гормона щитовидной железы начинает сказываться после длительного латентного периода. Изменения обмена веществ выявляются только через 12—15 часов после введения гормона. Ритм сердцебиений учащается через 2 суток. Смена оперения у птиц начинается через 5—7 дней. Первые признаки наступающего метаморфоза появляются у аксолотлей через 8—14 дней после начала применения гормона. Однако наряду со столь длинным латентным периодом гормон щитовидной железы характеризуется большой продолжительностью действия на организм. После однократного введения тироксина изменения уровня энергетического обмена и деятельности сердца сохраняются в течение многих дней. Действие повторно вводимых доз гормона может суммироваться.

Регуляция функции щитовидной железы

Деятельность щитовидной железы регулируется центральной нервной системой двумя путями — по эфферентным нервам и через гипофиз.

Непосредственное влияние нервных импульсов на функцию щитовидной железы было установлено опытами В. Кеннона (Cannon, 1916) и А. В. Тонких (1939) на собаках. Центральный конец перерезанного диафрагмального нерва сшивался с периферическим концом симпатического нерва, идущего к щитовидной железе от верхнего шейного узла. Через несколько месяцев регенерирующие волокна диафрагмального нерва достигли области, иннервировавшей раньше веточкой симпатического нерва, и вступили в контакт с клетками щитовидной железы. В результате постоянного притока нервных импульсов, поступающих по диафрагмальному нерву в соответствии с ритмом дыхания, вызывалось постоянное возбуждение щитовидной железы, усиливавшее образование и секрецию ее гормона. У животных наблюдались явления, характерные для гипертиреоза (гиперфункции щитовидной железы): повышение энергетического обмена, падение веса тела, учащение сердечного ритма и т. д.

Передняя доля гипофиза вырабатывает тиреотропный гормон, стимулирующий как синтез гормона щитовидной железы, так и расщепление тиреоглобулина на йодированные аминокислоты, т. е. выведение тироксина и трийодтиронина в кровь. После удаления гипофиза образование гормона щитовидной железы прекращается, а ранее образованный гормон остается внутри фолликулов и не выводится в кровь. Наоборот, повышенная секреция тиреотропного гормона усиливает образование и поступление в кровь гормона щитовидной железы, что приводит к явлениям гипертиреоза. С другой стороны, гормон щитовидной железы тормозит тиреотропную функцию гипофиза. Поэтому при выключении функции щитовидной железы антитиреоидными веществами секреция тиреотропного гормона значительно усиливается. Это оказывает на щитовидную железу зобогенное действие — вызывает ее гипертрофию и гиперплазию. Клетки фолликулярного эпителия становятся высокими цилиндрическими, коллоид в полости фолликулов разжижается или

почти полностью исчезает. Однако, несмотря на наличие морфологической картины повышенной активности щитовидной железы, при этом образования и секреции гормона в ней не происходит.

Нередко секреция гормона щитовидной железы служит звеном в осуществлении определенных рефлекторных реакций. Например, при охлаждении кожи, вызывающем раздражение холодовых рецепторов, рефлекторно усиливается секреция тиреотропного гормона. Это влечет за собой усиление секреции гормона щитовидной железы, стимулирующего обмен веществ и повышающего теплообразование в организме. Удастся выработать условнорефлекторное повышение энергетического обмена, осуществляющееся при участии обоих указанных гормонов (Р. П. Ольбянская, 1950). У собаки, которую в определенное время приводили в комнату с температурой 12°C и оставляли там на 4 часа, выработался условный рефлекс на обстановку и время опыта, ведущий к повышению теплообразования. Энергетический обмен у собаки усиливался в этой комнате даже тогда, когда температура воздуха равнялась 22°C . Возможность выработки таких условных рефлексов показывает влияние коры головного мозга на функцию щитовидной железы.

Патология щитовидной железы у людей

Количество йода, поступающего в организм человека, резко сказывается на функции его щитовидной железы. Суточная потребность человека в йоде равняется 0,15—0,30 мг. Человек получает йод с пищей и питьевой водой. Некоторое его количество может восприниматься из воздуха через легкие, что, как правило, происходит по берегам морей. Морская вода богата йодом. Особенно велико содержание йода в морских водорослях и теле некоторых низших беспозвоночных.

В тех местностях, где почва и вода содержат мало йода, у людей и животных нередко наблюдается увеличение размеров щитовидной железы, сопровождающееся разрастанием эпителия ее фолликулов. Чаще всего это бывает в горах (в Альпах, Карпатах, Гималаях и других горных районах Азии, Африки и Америки). Увеличение щитовидной железы называется зобом (рис. 40). Во мно-

гих из указанных местностей эндемической зоб является компенсаторным приспособлением организма к недостатку йода. Благодаря увеличению объема железистой ткани щитовидная железа может вырабатывать достаточное количество гормона, несмотря на пониженное поступление йода в организм. При этом она может увеличиваться до огромных размеров и достигать веса в несколько килограммов. Нередко обладатель такой щитовидной железы чувствует себя совершенно здоровым. Среди населения разных горных стран до конца прошлого столетия зоб считался нормальным образованием и не рассматривался в качестве уродства. Более того, в архивах некоторых швейцарских кантонов сохранились отчеты о проводившихся соревнованиях, где победителем считался человек, обладавший наиболее крупным зобом. Оперативное удаление зоба производилось только в тех случаях, когда растущий зоб сдавливал трахею и мешал дыханию. Однако, нередко при



Рис. 40. Большая эндемическим зобом (по Николаеву).

эндемическом зобе наблюдается значительное повышение или понижение функции щитовидной железы, что ведет к развитию ряда патологических явлений.

В тех местностях, где распространен эндемический зоб, встречаются непропорционально сложенные и умственно отсталые карлики, называемые кретинами (рис. 41). У них щитовидная железа перестала функционировать еще до рождения. Так как во время беременности функция щитовидной железы женщины обычно повышена, ее гормон поступает через плаценту в организм плода и обеспечивает его нормальное развитие. Однако у ребенка-кретина уже вскоре после рождения начинают проявляться тяжелые последствия выпадения функции щитовидной железы, приводящие к задержке его физического и умственного развития.

У кретинов непропорционально большая голова и короткие конечности, толстая и сухая кожа, вдавленная пе-

реносица, маленькие раскосые глаза. Вторичные половые признаки недоразвиты. Крайняя умственная отсталость делает кретинов неспособными к учению и труду. Раньше в Швейцарии кретинизм считался серьезным социальным бедствием, так как во многих горных селениях кретины рождались почти в каждой семье. Лечение



Рис. 41. Кретины (из Збарского)

кретинов препаратами щитовидной железы (тиреоидном и другими), в особенности если оно было начато с раннего детства, дает хороший эффект и приводит к ослаблению, а иногда и к исчезновению признаков кретинизма.

С целью профилактики эндемического зоба в местностях, где почва и вода содержат мало йода, сейчас прибавляют йодистый калий к поваренной соли, идущей для приготовления пищи. На 100 кг поваренной соли берут 1 г йодистого калия. Это простое мероприятие приводит к значительному снижению заболеваемости эндемическим зобом. В районах распространения эндемического зоба детям и подросткам в школах и других детских учреждениях дают препарат «антиструмин», каждая таблетка которого содержит 1 мг йодистого калия. В

результате проведенных мероприятий в Советском Союзе заболеваемость эндемическим зобом уменьшилась во много раз. Сейчас ставится задача в ближайшие годы ликвидировать эндемический зоб в СССР как массовое заболевание.

После оперативного удаления щитовидной железы или при значительном понижении ее функции у людей развивается типичная картина заболевания, называемого микседемой (рис. 42). Резко понижается основ-



Рис. 42. Микседема у 17-летней девушки (по Шерешевскому)



Рис. 43. Женщина с тяжелой формой тиреотоксикоза (по Шерешевскому)

ной обмен. Наступает ожирение. Понижается возбудимость центральной нервной системы. Кожа становится сухой, утолщенной, подкожная клетчатка пропитывается своеобразным слизеподобным содержимым (микседема — слизистый отек). Волосы делаются хрупкими и постепенно выпадают. Притупляется умственная деятельность, наступает общая вялость. У женщин прекращаются менструации. Как и другие проявления гипотиреоза, микседема хорошо поддается лечению препаратами щитовидной железы.

Гиперфункция щитовидной железы (гипертиреоз) обычно сопровождается зобом. Увеличенная щитовидная железа образует и секретирует в кровь больше гормона, чем у здорового человека. Резко выраженная форма гипертиреоза носит название тиреотоксикоза, или базедовой болезни (рис. 43). Это заболевание воз-

никает чаще всего после психической травмы (испуг, горе, тяжелые переживания). Нервные импульсы из коры головного мозга через подкорковые центры и ядра гипоталамической области вызывают повышение секреции в кровь тиреотропного гормона. Под влиянием последнего усиливается секреция щитовидной железы. Значительно увеличивается основной обмен, падает вес тела, повышается температура. Повышается возбудимость центральной нервной системы. Больные обнаруживают резко выраженную эмоциональность, раздражительность, постоянное беспокойство, слезливость (особенно женщины). Наблюдается мышечная слабость, резкая потливость. Ритм сердца сильно учащается. У женщин наступают нарушения менструального цикла. Глазная щель расширяется, глазное яблоко выпячивается (экзофтальм — пучеглазие). Нередко наблюдается дрожание рук. Тремя наиболее характерными симптомами тиреотоксикоза считаются увеличение размеров щитовидной железы (зоб), пучеглазие и учащение ритма сердечных сокращений (тахикардия).

Лечение тиреотоксикозов проводится как медикаментозным, так и оперативным путем. Установлено, что введение в кровь малых доз йода или дийодтирозина подавляет тиреотропную секрецию гипофиза, что влечет за собой падение секреции тиреоидного гормона. Это приводит к некоторому уменьшению размеров щитовидной железы и ослаблению симптомов заболевания. Более эффективно применение антитиреоидных веществ (например, метилтиоурацила и 1-метил-2-меркаптоимидазола). В тех случаях, когда медикаментозное лечение дает лишь временный эффект, прибегают к оперативному удалению части гипертрофированной щитовидной железы.

◆

ОКОЛОЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Строение околощитовидных желез

Околощитовидные железы имеются у всех позвоночных, за исключением круглоротых. У рыб гомологом околощитовидных желез служит ультимобранхиальная железа, расположенная между вентральной стенкой пищевода и венозным синусом. Она представляет собой небольшое скопление эпителиальных клеток, развивающееся из стенки глотки на уровне последней пары жаберных щелей. У остальных позвоночных околощитовидные железы возникают во время эмбрионального развития из утолщений эпителия третьей и четвертой (а изредка и пятой) пар жаберных карманов (рис. 44). В большинстве случаев развиваются две пары околощитовидных желез. Благодаря смещению третьей пары жаберных карманов в каудальном направлении краниальная (верхняя) пара образуется из четвертой, а каудальная (нижняя) пара — из третьей пары жаберных карманов. У птиц и некоторых млекопитающих (крысы, мыши, свиньи) развивается только одна пара желез. Расположение околощитовидных желез сильно варьирует у разных животных. Нередко они бывают расположены внутри щитовидной или вилочковой железы. Около них могут встречаться иногда добавочные участки ткани околощитовидных желез. У человека все четыре околощитовидные железы расположены позади боковых долей щитовидной железы (рис. 45).

Размеры околощитовидных желез невелики. У взрослого человека длина каждой железы равняется 6—8 мм, ширина 3—4 мм, толщина 1,5—2 мм, вес 0,1—0,15 г. У лошади длина околощитовидной железы 10—13 мм, у собаки 4—7 мм.

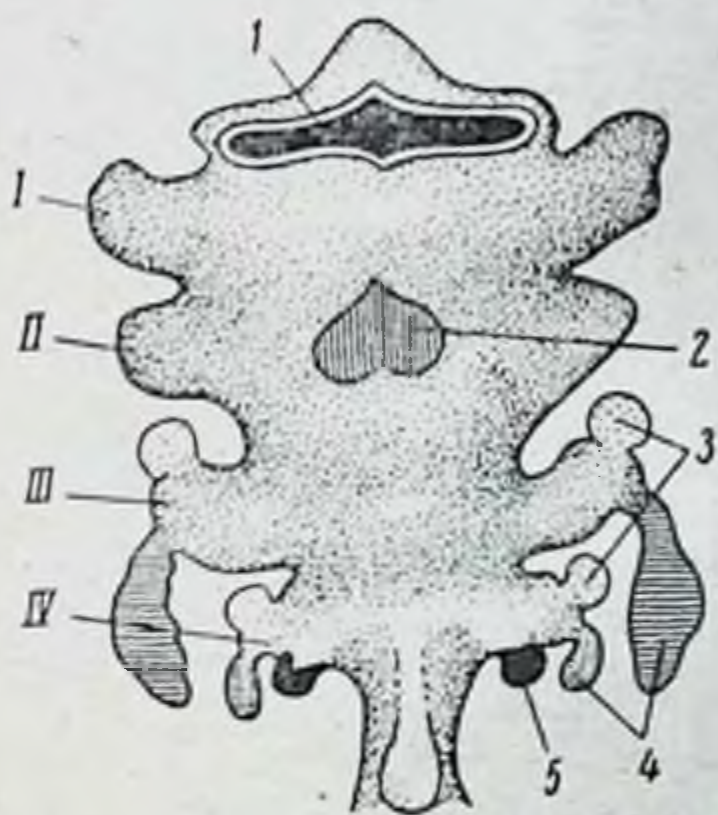


Рис. 44. Происхождение некоторых желез внутренней секреции из дериватов глотки эмбриона (из Кнорре):

1 — рот; 2 — зачаток щитовидной железы; 3 — зачатки околощитовидных желез; 4 — зачатки вилочковой железы; 5 — постбранхиальное тело. Римскими цифрами обозначены жаберные карманы

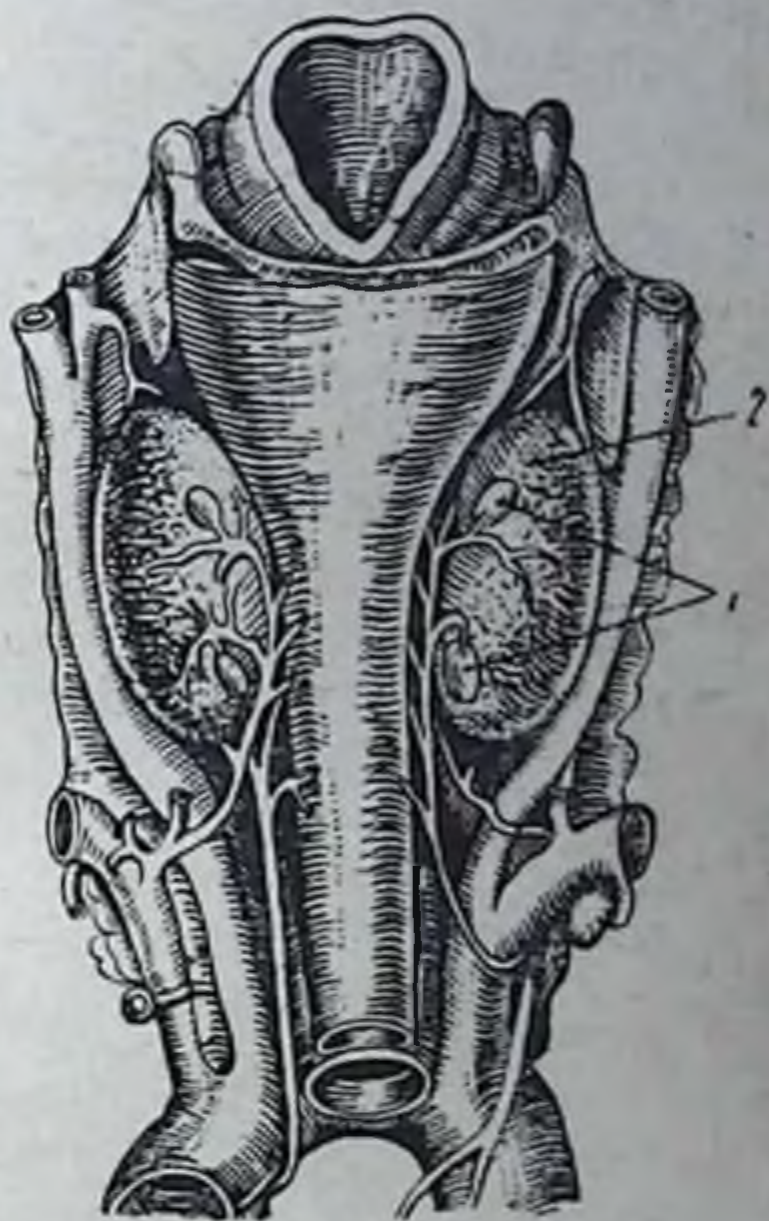


Рис. 45. Расположение околощитовидных желез на задней поверхности щитовидной железы человека (по Грольману):

1 — околощитовидная железа; 2 — щитовидная железа

Снаружи каждая околощитовидная железа покрыта соединительнотканной капсулой. Ткань железы молодых животных состоит из плотной массы эпителиальных железистых клеток, среди которых различают главные и оксифильные. Главные клетки имеют сравнительно небольшие размеры и характеризуются крупным ядром и гомогенной, светло окрашивающейся цитоплазмой. Оксифильные клетки крупнее, их ядра мельче и плотнее, а цитоплазма содержит зернистость, окрашивающуюся

кислыми красками. В дальнейшем из капсулы внутрь паренхимы железы врастают соединительнотканые прослойки, подразделяющие ее на анастомозирующие друг с другом тяжи железистых клеток. Иногда эти клетки образуют мелкие фолликулы, содержащие коллоид, который отличается своими свойствами от коллоида щитовидной железы.

Кровоснабжение околощитовидных желез млекопитающих осуществляется через нижние щитовидные и иногда через верхние щитовидные артерии. Вены впадают в вены щитовидной железы, трахеи и пищевода. Симпатические нервные волокна идут к околощитовидным железам от верхнего и нижнего шейных и от звездчатого ганглия, а парасимпатические — в составе веточек блуждающего нерва.

Результаты оперативного удаления околощитовидных желез

Если у собаки удалить все четыре околощитовидные железы, то на вторые-третьи сутки после операции у нее пропадает аппетит, походка становится напряженной и появляются фибриллярные подергивания отдельных мышц головы и туловища. Эти подергивания становятся все сильнее и сильнее и переходят в бурные приступы общих судорог. Судорожные припадки повторяются все чаще и чаще. Во время одного из них собака погибает, обычно на 3—6-й день после операции. У голодающих собак судороги появляются только через 5—6 дней, а при обильном кормлении мясом — уже на 2-й день после паратиреоидэктомии.

Судороги, возникающие после оперативного удаления околощитовидных желез, имеют центральное происхождение и связаны с возбуждением двигательных центров среднего и продолговатого мозга. Если перерезать спинной мозг под продолговатым, то судороги мышц, иннервируемых спинномозговыми нервами, прекращаются. Наблюдаются лишь небольшие подергивания этих мышц вследствие перевозбужденного состояния спинного мозга.

Разные виды животных неодинаково тяжело переносят оперативное удаление всех околощитовидных желез. После этой операции выживает менее 5% собак, 20—

50% кошек, около 50% крыс, 67—87% кроликов и еще больше овец и коз. Как правило, растительоядные животные легче переносят операцию, чем плотоядные. Однако, по-видимому, животные выживают вследствие наличия у них добавочных участков ткани околощитовидных желез, сохраняющихся после операции.

Полное удаление ткани околощитовидных желез смертельно для всех животных, хотя у разных видов смерть наступает через различные сроки после операции. У лягушек повышение возбудимости нервной системы наблюдается уже через 1,5—2 суток после экстирпации околощитовидных желез. Даже небольшой шум вызывает тонические сокращения мышц задних конечностей и дрожание лапок. Позднее наступают общие судороги, во время которых тонические сокращения чередуются с сильной дрожью, а затем наступает тетаническое сокращение всех мышц. Все конечности вытягиваются, голова запрокидывается кзади. Во время одного из таких приступов лягушка погибает.

Причина наступления судорог и гибели животных после паратиреоидэктомии заключается в понижении содержания кальция в крови. Определенный уровень кальция в плазме крови и цитоплазме клеток необходим для нормального течения важнейших жизненных процессов. Понижение этого уровня повышает возбудимость нервной системы, а повышение уровня кальция понижает ее. Поэтому содержание кальция в крови млекопитающих обычно изменяется в сравнительно узких пределах — от 9 до 12 мг%. После удаления околощитовидных желез оно падает до 4—7 мг%. Судороги начинаются, когда уровень кальция в крови оказывается ниже 7 мг%. Внутривенное введение хлористого кальция оперированному животному временно прекращает судороги. Жизнь животного можно сохранить в течение длительного времени, если систематически вводить ему большие дозы кальция или дигидротахистерина, который вызывает повышение уровня кальция в крови, способствуя его всасыванию из пищеварительного тракта.

Крысы живут 2—5 месяцев после паратиреоидэктомии. В течение этого времени у них наблюдаются характерные расстройства кальциевого обмена. У растущих животных замедляется процесс окостенения трубчатых костей и в них сохраняются участки хрящевой ткани. У

взрослых крыс задерживаются процессы регенерации при переломах костей. Резцы покрываются белыми пятнами и становятся хрупкими. Образующийся дентин остается необызвествленным. Если крысам предоставить возможность выбирать для питья чистую воду или 2%-ный раствор молочнокислого кальция, то нормальные крысы всегда предпочитают чистую воду, а паратиреоидэктомированные крысы — воду, содержащую молочнокислый кальций.

Удаление околощитовидных желез сказывается и на белковом обмене. В печени нарушается процесс дезаминирования аминокислот и замедляется превращение аммиака в мочевины. Поэтому паратиреоидэктомированные животные плохо переносят пищу, богатую белками.

Гормон околощитовидных желез и его физиологическое действие

Гормон околощитовидных желез называется паратгормоном. Он относится к протенинам, молекулярный вес его около 9500. Плохо растворяется в воде и хорошо в слабых растворах соляной кислоты и 80%-ном спирте. Выдерживает нагревание до 100° С, но легко разрушается протеолитическими ферментами.

Методом электрофореза паратгормон можно разделить на две фракции — А и В. Одна из них повышает содержание кальция в крови, а вторая тормозит реабсорбцию фосфатов в почечных канальцах, не влияя на уровень кальция крови. Однако еще не установлено, представляют ли эти фракции два разных гормона или лишь последовательные этапы метаболизма одного гормона.

Парэнтеральное введение препаратов паратгормона устраняет все вредные последствия оперативного удаления околощитовидных желез. Прекращаются судороги, нормализуется возбудимость нервной системы. Происходит повышение содержания кальция в крови. Основное значение паратгормона для организма состоит в регуляции обмена кальция и фосфора.

Кальций попадает в организм с пищей и всасывается в кровь из верхних отделов тонких кишок. В крови приблизительно половина кальция связана с белками и находится в коллоидальном состоянии, другая половина

содержится частью в виде ионов, а частью в виде недиссоциированных на ионы солей. Физиологически активными являются только ионы кальция. Основным депо кальция в организме служат кости, которые содержат до 99% всего кальция, главным образом в виде фосфатно-карбонатной соли гидроксиапатита — $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \times \text{H}_2(\text{OH})_2 + \text{CaCO}_3$. Обогащение костей кальцием происходит путем минерализации органического материала кости, образованного деятельностью остеобластов, хондробластов и клеток надкостницы. При недостаточном поступлении кальция с пищей у беременных самок во время образования костей развивающихся плодов, а также при некоторых патологических состояниях наступает декальцинация костной ткани и кальций из костей поступает в кровь. Выделение кальция происходит в нижних отделах тонких кишок и через почки.

Гормон околощитовидных желез влияет на содержание фосфора в крови, угнетая реабсорбцию солей фосфорной кислоты из первичной мочи в почечных канальцах. Обычно в плазме крови содержится 2,5—4,5 мг% фосфора в виде неорганических фосфатов. При недостатке паратгормона реабсорбция фосфатов из мочи усиливается и уровень их в крови значительно повышается. После удаления околощитовидных желез количество фосфора в плазме может достигать 12 мг%. Ионы фосфорной кислоты соединяются с ионами кальция, образуя труднорастворимый фосфорнокислый кальций, который откладывается в костях. Благодаря этому содержание ионов кальция в плазме крови понижается. Введение паратгормона уменьшает реабсорбцию солей фосфора из мочи и благодаря этому понижает содержание ионов фосфорной кислоты в плазме крови. Поэтому в плазме содержится больше свободных ионов кальция.

С другой стороны, паратгормон вызывает увеличение числа остеокластов, разрушающих костную ткань. В результате их деятельности происходит усиленная деполимеризация мукополисахаридов основного вещества кости, что приводит к декальцинации кости и поступлению ионов кальция и фосфорной кислоты в кровь. Так как одновременно уменьшается реабсорбция фосфатов из мочи, они быстро выводятся из организма и содержание фосфора в крови понижается. Выделение кальция с мочой также увеличивается.

4 Действие паратгормона, введенного парэнтерально, продолжается менее одних суток. При однократном введении гормона содержание кальция в крови достигает максимума через 6—20 часов после инъекции, а через 24 часа снижается до прежнего уровня.

4 Если продолжать вводить паратгормон в течение нескольких дней, то содержание кальция в крови перестает повышаться, а, наоборот, начинает даже снижаться. Вначале паратгормон стимулирует только образование остеокластов, но с 4-го дня после начала его введения в костной ткани появляется также значительное количество веретенovidных остеобластов. Пока остеокласты продолжают разрушать костную ткань, уровень кальция в крови остается высоким. Но уже на 9—12-й день остеокласты полностью исчезают и содержание кальция в крови снижается до нормы. Если введение гормона продолжается, число остеобластов увеличивается и наступает гиперкальцификация костей.

При повторном введении животным больших доз гормона у них развивается тяжелое заболевание, приводящее к смерти. Д. Томсон и Д. Коллип (Thompson and Collip, 1932) вводили собаке по 25 единиц паратгормона через каждые 4 часа. В ее крови уровень кальция быстро повысился, достиг через 20 ч 20 мг%, оставался в течение 16 часов на этой цифре, а затем начал снижаться, несмотря на продолжавшееся введение гормона. Увеличилось выделение кальция с мочой и калом, а также выделение фосфатов и азота с мочой. Уже через 24 часа после начала инъекций гормона появились признаки нарушения функции почек. В крови повысилось содержание мочевины и остаточного азота. Через некоторое время образование мочи в почках полностью прекратилось. Наступили рвота, понос, кишечные кровотечения. Развилась мышечная слабость. Произошло уменьшение количества крови, которая сделалась очень вязкой. Через несколько дней собака погибла.

Непосредственной причиной смерти явилось прекращение функции почек. На вскрытии было обнаружено отложение извести во внутренних органах, особенно в почках, печени, стенках артерий и бронхах. Наряду с этим установлена деминерализация костей и развитие фиброзной соединительной ткани в деминерализованных участках кости.

Регуляция функции околощитовидных желез

Прежние теории о регуляции функции околощитовидных желез особым «паратиреотропным гормоном» гипофиза оказались неправильными. Между гипофизом и околощитовидными железами нет прямой зависимости.

Деятельность околощитовидных желез регулируется уровнем кальция в крови. Ионы кальция могут действовать непосредственно на железистые клетки этих желез. При перфузии околощитовидной железы кровью, лишенной кальция, происходит усиленная секреция паратгормона. Перфузия железы обычной кровью не вызывает изменения секреции гормона.

У крыс наблюдаются реципрокные отношения между содержанием кальция в крови и объемом околощитовидных желез. При 11,9 мг% кальция объем желез равнялся 0,173 мм³, при 9,6 мг% — 0,371 мм³, а при 7,3 мг% — 0,551 мм³. Снижение уровня кальция в крови самок млекопитающих во время беременности и лактации также ведет к гипертрофии околощитовидных желез и активации их секреторной деятельности.

Установлено, что околощитовидные железы могут оказывать влияние на содержание кальция в крови не только путем секреции паратгормона, но и рефлекторным путем. Раздражение интероцепторов желез одной стороны тела вызывает изменение содержания кальция в крови сосудов только той стороны, на которой производилось раздражение (Каплан, 1961).

Патология околощитовидных желез

Поражение околощитовидных желез туберкулезным, сифилитическим или другим болезненным процессом приводит к развитию тетании — заболевания, характеризующегося приступами тонических судорог. Обычно судороги наступают спонтанно и захватывают определенные группы мышц на обеих сторонах тела. Реже они распространяются на всю мускулатуру. Особенно часто наблюдаются судороги верхних конечностей. Благодаря преимущественному сокращению мышц-сгибателей, обе руки несколько приводятся к туловищу и сгибаются в

локтевом и луче-запястном суставах. Большой и указательный пальцы, а также мизинец сгибаются, благодаря чему кисть принимает характерное положение, получившее название «руки акушера». При судорогах определенных мышц лица последнее приобретает характерный облик («сардоническое лицо», «рыбий рот»). Судороги очень болезненны и делают невозможными произвольные сокращения сведенных ими мышц.

В легких случаях заболевания (скрытая тетания) у больных наблюдаются только парэстезии (ощущение «ползания мурашек» или похолодания, не обусловленное внешним раздражением). Однако при наличии инфекций, интоксикаций и действия различных других неблагоприятных факторов могут наступать судорожные припадки. При длительном течении заболевания развивается катаракта хрусталика глаз.

Возбудимость двигательных нервов и мышц при тетании резко повышена. На этом основывается ряд характерных симптомов, позволяющих поставить диагноз заболевания вне приступов судорог. Если слегка постучать пальцем или перкуссионным молоточком по коже лица в области «собачьей ямки» (*fossa canina*), то у больных наступает сокращение определенных мышц лица (симптом Хвостека). Если стянуть плечо резиновым жгутом или манжеткой аппарата для измерения кровяного давления, то через 2—3 минуты наступает тетаническая контрактура мышц руки и кисть принимает положение «руки акушера» (симптом Труссо).

У детей на 1—2-м году жизни тетания проявляется в особой форме заболевания, называемой спазмофилией. Наряду с продолжительными приступами судорог мышц конечностей может наблюдаться и спазм мышц гортани. Ребенок начинает задыхаться, синеет, холодеет. Если не удастся наладить дыхание, то он может погибнуть от удушья.

Лечение тетании проводят препаратами гормона окощитовидных желез. При правильной их дозировке уже через одни сутки судорожные припадки ослабевают, а через 2—3 дня прекращаются. Содержание кальция и фосфора в крови достигает нормы. У больных тяжелой формой тетании лечение необходимо продолжать все время, чтобы избежать наступления рецидивов заболевания. Одновременно больной должен получать хлористый или

молочнокислый кальций. Тетанию детей успешно лечат препаратами витамина D_2 . Кроме того, необходимо создать ребенку хорошие гигиенические условия и правильный режим, а также наладить нормальное питание.

Повышение функции околощитовидных желез (гиперпаратиреоз) наблюдается при их гиперплазии и опухолях. При этом возникает заболевание, которое называет-



Рис. 46. Резкая деформация скелета при гиперпаратиреондной остеодистрофии (по Хворову)

ся фиброзной остеодистрофией, или болезнью Реклингаузена.

Избыток паратгормона вызывает декальцинацию костей, которые становятся мягкими. В костях образуются кисты, их корковый слой истончается и они становятся очень хрупкими. Даже незначительные ушибы приводят к переломам костей. В местах сращения переломов образуются утолщения. Кости деформируются. Чаще всего наблюдается деформация костей грудной клетки, таза, нижних конечностей и пальцев рук (рис. 46). Костный мозг при этом часто замещается фиброзной соединительной тканью.

Одновременно наблюдаются поражения почек, связанные с повышенным выделением фосфатов и солей кальция с мочой. Выделяется большое количество мочи, содержащей очень много нерастворенных солей и напоминающей своим видом разбавленное водой молоко. За сутки с мочой выделяется до 1,5 г солей кальция. Эти соли могут образовывать почечные камни и откладываться в паренхиме почек, что влечет за собой снижение выделительной функции почек и может привести к смерти от уремии.

Соли кальция откладываются не только в почках, но также в печени, легких, сердце и стенках артерий среднего калибра. Это ведет к нарушению нормальных функций указанных органов, а также к развитию артериосклероза. У больных отмечаются понижение возбудимости нервов и мышц, резкая мышечная слабость и быстрая утомляемость.

Рациональный метод лечения гиперпаратиреоза состоит в оперативном удалении гиперплазированных или пораженных опухолью околощитовидных желез. При явлениях гиперплазии во время операции следует оставлять небольшое количество ткани одной железы. Если были удалены все околощитовидные железы, то необходимо систематически вводить больному препараты паратормона и раствор хлористого кальция, чтобы избежать развития тетании. Иначе уже через 2—3 дня после операции начнутся сильнейшие судорожные припадки, во время одного из которых наступит смерть больного.

ВНУТРЕННЯЯ СЕКРЕЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Острова Лангерганса

Поджелудочная железа выполняет в организме позвоночных две функции. Ее зимогенная ткань вырабатывает панкреатический сок, поступающий через выводные протоки в двенадцатиперстную кишку и содержащий ферменты, расщепляющие белки, жиры и углеводы. Среди зимогенной ткани расположены группы эндокринных клеток, называемые островками Лангерганса (рис. 47).

В процессе эволюции позвоночных эндокринная ткань поджелудочной железы, по-видимому, возникла раньше зимогенной ткани. У круглоротых нет морфологически обособленной поджелудочной железы, но небольшие группы эндокринных клеток, соответствующие островкам Лангерганса, расположены у них в стенке кишки и в печени. У акул и скатов поджелудочная железа имеет вид компактного органа, в котором эндокринная ткань окружает зимогенные клетки, расположенные вокруг мелких протоков, и образует тяжи, иногда распадающиеся на отдельные островки. У костистых рыб эндокринная ткань представлена немногочисленными довольно крупными образованиями — тельцами Брокмана, расположенными в области желчного пузыря, желчных протоков, селезенки, пилорических придатков и тонкой кишки обособленно от зимогенной ткани. Обычно имеется один главный островок (тельце Брокмана), расположенный около желчного пузыря, и несколько более мелких. Иногда вся эндокринная ткань сконцентрирована в ви-

де единственного компактного островка. Зимогенная ткань костистых рыб имеет вид небольших тяжей, расположенных вдоль кишечника и в ткани печени. У остальных позвоночных, за редкими исключениями (не-



Рис. 47. Срез через поджелудочную железу (по Тернеру):
 1 — ацинозная ткань; 2 — островок Лангерганса; 3 — кровеносный сосуд;
 4 — междольковый выводной проток; 5 — междольковая соединительная
 ткань

которые змеи), эндокринная ткань расположена в виде мелких шаровидных включений среди зимогенной ткани и составляет лишь небольшую часть (1—3%) общей массы поджелудочной железы.

Во время эмбрионального развития поджелудочная железа развивается из одного дорзального и одного или двух вентральных выпячиваний средней кишки. Эндо-

кринная и зимогенная ткани железы имеют общее происхождение. Островки Лангерганса образуются из небольших ответвлений тех же эпителиальных тяжей и трубочек, на концах которых формируются ацинусы зимогенной ткани, но сразу отделяются от них и погружаются в окружающую мезенхиму.

Островки Лангерганса обычно имеют шаровидную форму, но иногда их форма становится неправильной благодаря образующимся выступам и углублениям. Число и размеры островков сильно варьируют в зависимости как от вида животных, так и от возраста и физиологического состояния.

В островках Лангерганса различают несколько типов клеток, обозначаемых первыми буквами греческого (или латинского) алфавита.

α -клетки имеют округлую или угловатую форму и большое пузыревидное ядро. Их цитоплазма содержит гранулы, нерастворимые в спирте и окрашивающиеся азаном или флоксинном по Гомори в ярко-красный цвет. У грызунов α -клетки расположены неправильными скоплениями по периферии островков, у приматов и хищных собраны небольшими группами в центре, а у других млекопитающих разбросаны по всему островку.

β -клетки имеют более или менее призматическую форму и округлое, богатое хроматином ядро. Они содержат гранулы, растворимые в спирте, которые окрашиваются азаном и хромовым гематоксилином по Гомори в голубой цвет. Эти клетки располагаются компактными, неправильно разветвленными тяжами и находятся в непосредственном контакте с кровеносными капиллярами.

В островках описываются также γ -клетки (у морских свинок), лишенные гранул, и δ -клетки, содержащие в цитоплазме мелкие гранулы, которые окрашиваются азаном в бледно-голубой цвет.

Кровоснабжение поджелудочной железы осуществляется веточками печеночной, верхней брыжеечной и селезеночной артерий. Островки очень богато снабжены кровеносными капиллярами. Кровь из них собирается в селезеночные и верхние брыжеечные вены, откуда попадает в воротную вену.

Иннервация островков Лангерганса осуществляется волокнами блуждающего нерва, а также безмякотными

волокнами, идущими от солнечного сплетения. Среди железистых клеток островков нередко расположены и нервные клетки.

Результаты удаления поджелудочной железы

После полного удаления поджелудочной железы все позвоночные животные погибают через сравнительно короткое время, несмотря даже на самый тщательный уход. Продолжительность жизни депанкреатизированных лягушек зависит от температуры окружающей среды: при высокой температуре они гибнут уже в течение первых суток, при низкой остаются живыми несколько недель. Птицы выживают в течение более длительного срока. Депанкреатизированные собаки редко живут более трех недель после операции.

Смерть животных после удаления поджелудочной железы не зависит от прекращения поступления панкреатического сока в пищеварительный канал. Прибавление к пище препаратов панкреатического сока не предотвращает смерти животного после полного удаления поджелудочной железы. Перевязка панкреатических протоков не вызывает гибели животных. После нее происходит атрофия зимогенной ткани, а островки Лангерганса увеличиваются в размерах (Соболев, 1901).

Первыми и наиболее характерными результатами полной экстирпации поджелудочной железы являются резкое повышение уровня сахара в крови и появление сахара в моче. У депанкреатизированного животного наступают ненасытный голод и неутолимая жажда. Несмотря на пожирание очень большого количества пищи, животное худеет. У него отмечается обильное выделение мочи высокого удельного веса. Через некоторое время оно гибнет в состоянии резкого истощения.

Если удалить только часть поджелудочной железы, то указанные явления не развиваются. Удаление оставшегося участка железы во время второй операции быстро приводит к развитию патологических явлений и наступлению смерти.

Можно вывести поджелудочную железу вместе с ее кровеносными сосудами из брюшной полости под кожу. Здесь она продолжает функционировать, будучи легко

доступна различным манипуляциям. Если зажать зажимами кровеносные сосуды такой поджелудочной железы, т. е. временно выключить ее сосуды из общего кровообращения, то вскоре содержание сахара в крови животного сильно повышается. Когда оно превысит почечный порог (170—200 мг%), сахар появляется в моче. Стоит только снять зажимы с сосудов поджелудочной железы, как уровень сахара крови снижается до нормальных величин и сахар перестает переходить в конечную мочу.

Пересадка кусочка поджелудочной железы под кожу, в селезенку или в любую часть тела уменьшает или полностью предотвращает повышение уровня сахара крови (гипергликемию) у депанкреатизированных животных. При создании общего кровообращения депанкреатизированной собаки с нормальной, гипергликемия у нее не наступает. Это показывает, что поджелудочная железа вырабатывает гормон, участвующий в регуляции углеводного обмена и вызывающий понижение уровня сахара в крови.

Кроме нарушения углеводного обмена, удаление поджелудочной железы ведет также к нарушению жирового обмена. Организм компенсирует недостаточное использование углеводов тканями увеличением потребления жиров. При этом содержание в крови нейтральных жиров, эфиров холестерина и фосфолипидов настолько повышается, что плазма крови становится молочно-белой. Как известно, при расщеплении жиров в организме образуются кетоновые тела — ацетон, ацетоуксусная и β -гидроксимасляная кислоты. В небольших количествах эти вещества не токсичны и могут легко использоваться клетками, за исключением клеток головного мозга. Однако после удаления поджелудочной железы кетоновые тела образуются в таких больших количествах, что организм оказывается не в состоянии окислить их или использовать для обмена веществ. Кетоновые тела начинают вытеснять бикарбонаты из межклеточной жидкости, что ведет к уменьшению щелочного резерва. Несмотря на усиление дыхания, углекислота накапливается в крови. Развивается ацидоз. Если рН крови падает ниже 7,0, наступает коматозное состояние, ведущее к смерти.

Ацидоз резко уменьшает поступление глюкозы в клетки головного мозга и потребление ими кислорода. Если при нормальных условиях 100 г ткани головного мозга за

1 минуту потребляет в среднем 3,3 мл кислорода, то при ацидозе потребление кислорода уменьшается почти в два раза. Это ведет к нарушению синтеза аденозинтрифосфата в мозговой ткани, уменьшению содержания в ней кальция и фосфора и к потере сознания. Кроме того, у животного наступает ослабление деятельности сердца и понижение кровяного давления. Жизнь такого животного можно сохранить в течение некоторого времени, вводя ему фруктозу, которая сразу же используется организмом. Однако если длительно продолжать введение фруктозы, то она во все большем количестве будет превращаться в глюкозу, которая не может использоваться организмом и выводится из него с мочой.

Гормоны поджелудочной железы

Островки Лангерганса вырабатывают два гормона: инсулин и глюкагон. Инсулин вырабатывается β -клетками, глюкагон — α -клетками. Оба эти гормона участвуют в регуляции углеводного обмена. Выработка инсулина прекращается после введения аллоксана, который повреждает β -клетки, не поражая других клеток островковой ткани. Выработка глюкагона прекращается при действии солей кобальта и диэтилдитиокарбамата, избирательно разрушающих α -клетки.

После введения животному аллоксана в течение первых 2—3 часов наблюдается гипергликемия, вызванная секрецией адреналина надпочечниками. Затем под влиянием аллоксана происходит выведение в кровь инсулина, накопленного ранее в β -клетках, что вызывает тяжелую гипогликемию, которая может привести к смерти животного. Если животное не погибло, то в дальнейшем у него наступает постоянная гипергликемия вследствие гибели β -клеток и отсутствия инсулина. Введение веществ, разрушающих α -клетки, не вызывает нарушений углеводного обмена.

И н с у л и н представляет протеогормон с молекулярным весом около 5700. Его молекула состоит из двух полипептидных цепей, соединенных друг с другом двумя дисульфидными связями остатков цистина. Одна полипептидная цепь содержит 30 аминокислотных остатков, а вторая — 21. В молекуле инсулина имеется цинк, свя-

занный с имидазольными остатками гистидина. Кроме того, в препаратах инсулина содержатся кадмий, никель и кобальт. Инсулин растворим в воде и 80% -ном спирте, не растворим в большинстве органических растворителей, разрушается нагреванием и протеолитическими ферментами.

Кристаллический инсулин получен из поджелудочных желез разных видов млекопитающих, а также из телец Брокмана костистых рыб. У разных животных его химическое строение обнаруживает характерные отличия. Например, у крупного рогатого скота в короткой полипептидной цепи инсулина на 8, 9 и 10-м местах стоят аланин, серин и валин, у свиньи — треонин, серин и изолейцин, а у лошади — треонин, глицин и изолейцин. Однако несмотря на эти различия, физиологическая активность инсулина из поджелудочных желез разных животных приблизительно одинакова.

Из поджелудочной железы инсулин поступает в кровь непрерывно, но уровень его секреции изменяется в зависимости от разных обстоятельств и воздействий. В крови он довольно быстро разрушается специфичным ферментом — инсулиназой, образующимся в печени. Часть инсулина выводится из организма с мочой.

Физиологическое значение инсулина состоит в регуляции углеводного обмена. Инсулин стимулирует переход глюкозы из крови в ткани, превращение ее в гликоген в мышцах, а также усиленное ее потребление. Поэтому он вызывает снижение содержания сахара в крови. Фосфорилирование глюкозы стимулируется инсулином через посредство глюкокиназы. В тканях глюкоза содержится главным образом в тканевой жидкости, а глюкокиназа — внутри самих клеток. Инсулин повышает проницаемость клеточных оболочек для глюкозы, благодаря чему она проникает внутрь клеток, где подвергается воздействию глюкокиназы. Кроме того, инсулин тормозит активность глюкозо-6-фосфатазы, вызывающей распад гликогена, вследствие чего содержание гликогена в печени увеличивается.

Инсулин влияет на включение пировиноградной кислоты в цикл превращений лимонной кислоты и цикл Кнопа, а также на образование жиров из углеводов вследствие повышенного образования бутирил-коэнзима А из глюкозы. Усиливается распад ацетоуксусной кислоты.

Наряду с этим при введении инсулина стимулируется синтез пептидов, уменьшается распад белков, понижается содержание ионов калия и фосфорной кислоты в крови.

Усиленная секреция инсулина приводит у некоторых млекопитающих к наступлению сезонной спячки. У сурка во время зимней спячки в поджелудочной железе увеличивается число островков Лангерганса и общий объем островковой ткани. Если бодрствующему сурку ввести инсулин, то уже через 3 часа он впадает в глубокий сон, причем температура тела снижается почти до уровня температуры окружающей среды. Состояние спячки связано с гипогликемией, вызванной инсулином. Поэтому введение глюкозы вызывает пробуждение сурка из спячки.

Глюкагон образуется α -клетками островков поджелудочной железы, а также, по-видимому, в слизистой оболочке желудка. Он представляет собой полипептид с молекулярным весом 3485, состоящий из 29 аминокислотных остатков. Растворяется в воде и разбавленном водном спирте, термостабилен, разрушается трипсином.

Глюкагон влияет на углеводный обмен, активируя фосфоорилазу, вызывающую распад гликогена печени до глюкозы. На гликоген в мышцах он не влияет. Таким образом, глюкагон уменьшает содержание гликогена в печени и повышает уровень сахара в крови. Одновременно он понижает чувствительность организма к инсулину. Действие глюкагона на углеводный обмен проявляется быстро. В дальнейшем он полностью расщепляется лейцин-амидопептидазой, активированной ионами магния.

Регуляция секреции гормонов поджелудочной железы

Секреция инсулина стимулируется нервными импульсами, поступающими по парасимпатическим волокнам. Раздражение блуждающих нервов увеличивает секрецию инсулина и ведет к понижению уровня сахара в крови. Если создать общее кровообращение у двух собак, нормальной и депанкреатизированной, то после раздражения блуждающего нерва у нормальной собаки уровень сахара в крови депанкреатизированной собаки падает.

Однако островки Лангерганса могут продолжать секретировать в кровь инсулин в соответствии с потребностями организма после денервации поджелудочной железы и трансплантации ее в другую часть тела. Естественным гуморальным фактором, вызывающим усиление секреции инсулина, служит повышение уровня сахара в крови, протекающей через поджелудочную железу. Богатая сахаром кровь оказывает непосредственное действие на β -клетки островков. Поэтому гипергликемия, вызванная поступлением с пищей большого количества сахара, влечет за собой усиленную секрецию инсулина, который способствует снижению уровня сахара в крови до нормальных величин. После того как уровень сахара в крови понизился, секреция инсулина уменьшается до обычного уровня.

Удаление гипофиза препятствует развитию гипергликемии у депанкреатизированных животных или значительно ослабляет ее. После гипофизэктомии не наблюдается атрофии или каких-либо нарушений деятельности островков Лангерганса. Однако если депанкреатизированным и гипофизэктомизированным животным пересадить гипофиз, то у них развивается стойкая гипергликемия. Это зависит от действия соматотропного гормона, стимулирующего деятельность α -клеток и секрецию ими глюкагона. Нередко при этом наблюдается также дегенерация β -клеток. У крыс введение сырых экстрактов передней доли гипофиза вызывает увеличение числа и размеров островков Лангерганса.

Сахарный диабет

Наиболее частым нарушением функции островкового аппарата поджелудочной железы является сахарный диабет. Это заболевание характеризуется резким повышением аппетита, и сильной жаждой, а также выделением большого количества мочи высокого удельного веса, содержащей глюкозу. Глюкозурия связана с гипергликемией, превышающей почечный порог реабсорбции глюкозы. Поскольку содержание сахара в крови больных достигает $200-500 \text{ мг}\%$ вместо нормальных $100-120 \text{ мг}\%$, с мочой за сутки может выделиться до 100 г сахара.

Высокий уровень сахара в крови больного диабетом связан с недостаточной секрецией инсулина, вследствие чего понижается способность тканей к использованию глюкозы. Одновременно вследствие повышения жирового обмена в крови резко увеличивается содержание холестерина и кетоновых тел. У многих больных в выдыхаемом воздухе ощущается запах ацетона. Изменение кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза может привести к диабетической коме — тяжелому состоянию, сопровождающемуся потерей сознания. Отложение холестерина, а затем и солей кальция в стенках крупных артерий приводит к атероматозу и склерозу сосудов. Нарушение кровообращения наряду с другими причинами способствует возникновению заболеваний кожи, десен, развитию гангрены и понижению сопротивляемости инфекциям.

Лечение проводится назначением соответствующей диеты. У больных сахарным диабетом высокое содержание сахара в крови не стимулирует секреции инсулина, так как β -клетки островков у них патологически изменены и сахарная нагрузка ведет к еще большему угнетению их функции. Поэтому таким больным следует ограничивать прием сахара с пищей. Инсулин в соответствующих дозах быстро понижает уровень сахара в крови и устраняет все симптомы заболевания. Однако будучи введен под кожу он быстро всасывается и вскоре разрушается в организме. Поэтому инъекции инсулина необходимо часто повторять. В настоящее время применяют соединения инсулина с другими веществами, понижающими всасывание и удлиняющими его действие на организм (например, протамин-цинк-инсулин).

Лечение инсулином необходимо проводить по назначению врача, систематически исследуя содержание сахара в крови и моче. При введении чрезмерно высокой дозы инсулина уровень сахара в крови может снизиться больше, чем это необходимо. Если он падает ниже 45 мг%, то нарушается снабжение глюкозой клеток головного мозга, вследствие чего развивается гипогликемический шок. Больной ощущает сильный голод, у него наступает состояние общего возбуждения, затем теряется сознание и начинаются судороги, вызванные перевозбуждением двигательных центров продолговатого мозга. В таком состоянии больной может погибнуть, если ему немедленно

не ввести глюкозу. Внутривенное введение раствора глюкозы быстро выводит организм из состояния гипогликемического шока.

В настоящее время для лечения сахарного диабета широко применяют некоторые сульфамиды, например карбутамид (надизан), толбутамид (растинон) и другие, а также производные бигуанидов. Эти вещества оказывают свое лечебное действие при приеме через рот. Они возбуждают деятельность β -клеток, а также усиливают и удлиняют действие вырабатываемого ими инсулина.

НАДПОЧЕЧНИКИ

Интерренальная и хромаффинная ткани

Надпочечники большинства позвоночных представляют собой парные органы, каждый из которых содержит два разнородных эндокринных компонента — кору (интерренальную ткань) и мозговое вещество (хромаффинную ткань). Железистые клетки интерренальной ткани содержат зерна липоидов и вырабатывают стероидные гормоны. Клетки мозгового вещества надпочечников окрашиваются солями хромовой кислоты в коричневый цвет и поэтому называются хромаффинными клетками. Они вырабатывают адреналин и норадреналин.

Во время эмбрионального развития хромаффинная ткань надпочечников образуется из общего эктодермального зачатка с пограничными симпатическими стволами. Очевидно, в процессе эволюции хромаффинные клетки возникли из нервных клеток симпатических ганглиев, которые утратили способность проводить возбуждение по отросткам и лишились этих отростков, но усилили выработку и выведение в кровь прежних медиаторов передачи нервного возбуждения, ставших гормонами. Таким образом, из первоначально нервного образования возникла железа внутренней секреции. Кроме мозгового вещества надпочечников, хромаффинные клетки имеются у позвоночных также в некоторых других нервных образованиях, связанных с симпатическим отделом нервной системы (например, в аортальных и каротидных тель-

цах). Интерренальная ткань в онтогенезе образуется из стенок целома.

У круглоротых интерренальная ткань расположена вдоль задних кардинальных вен и почечных артерий в виде долек неправильной формы, которые состоят из цилиндрических или многоугольных клеток, содержащих липоидные гранулы. У личинок миног общее количество интерренальной ткани становится больше в начале метаморфоза за счет увеличения как числа клеток, так и их размеров. Хромаффинная ткань рассеяна вдоль аорты, кардинальных вен и ближайших к ним сосудов.

У акул и скатов интерренальная ткань образует непарную компактную интерренальную (межпочечную) железу, расположенную между почками. Иногда здесь имеется пара или большее число интерренальных желез. Хромаффинная ткань представлена многочисленными мелкими тельцами, расположенными сегментарно вдоль обоих пограничных стволов. Эти тельца находятся вблизи симпатических ганглиев и нередко оказываются заключенными внутри них (рис. 48, А).

У костистых рыб интерренальная и хромаффинная ткани расположены вдоль задних кардинальных вен или вен, проходящих через головную почку. Они образуют как бы однослойную или многослойную муфту между стенкой вены и окружающей ее тканью. При этом интерренальная и хромаффинная ткани могут быть либо полностью разделены друг от друга (*Pleuronectes*), либо перемешаны (большинство рыб). У бычков *Cottus* интерренальная ткань окружает хромаффинную снаружи.

Некоторые авторы (Г. Пикфорд и Д. Этц, 1957) считают, что у костистых рыб к надпочечникам имеют отношение так называемые тельца Станниуса. Это небольшие овальные или шаровидные образования, расположенные в ткани почек. Они состоят из тяжелой железистых клеток, содержащих фуксинофильные гранулы. На периферии тельца Станниуса происходит размножение железистых клеток, а в центральной части — их распад, рассматриваемый как проявление голокриновой секреции. Во время эмбрионального развития тельца Станниуса образуются из выпячиваний протоков пронефроса или мезонефроса. У более примитивных рыб (*Amia*) имеются 40—50 телец Станниуса, у лососевых 6—14, а у большинства остальных костистых рыб только одна пара. Функ-

ция телец Станниуса еще не установлена. Они очень богаты аскорбиновой кислотой. Во время нереста у самок лосося количество аскорбиновой кислоты в этих тельцах резко уменьшается, а у самцов значительно увеличивается (Фонтэнь и Атэ — Fontaine et Hately, 1955).

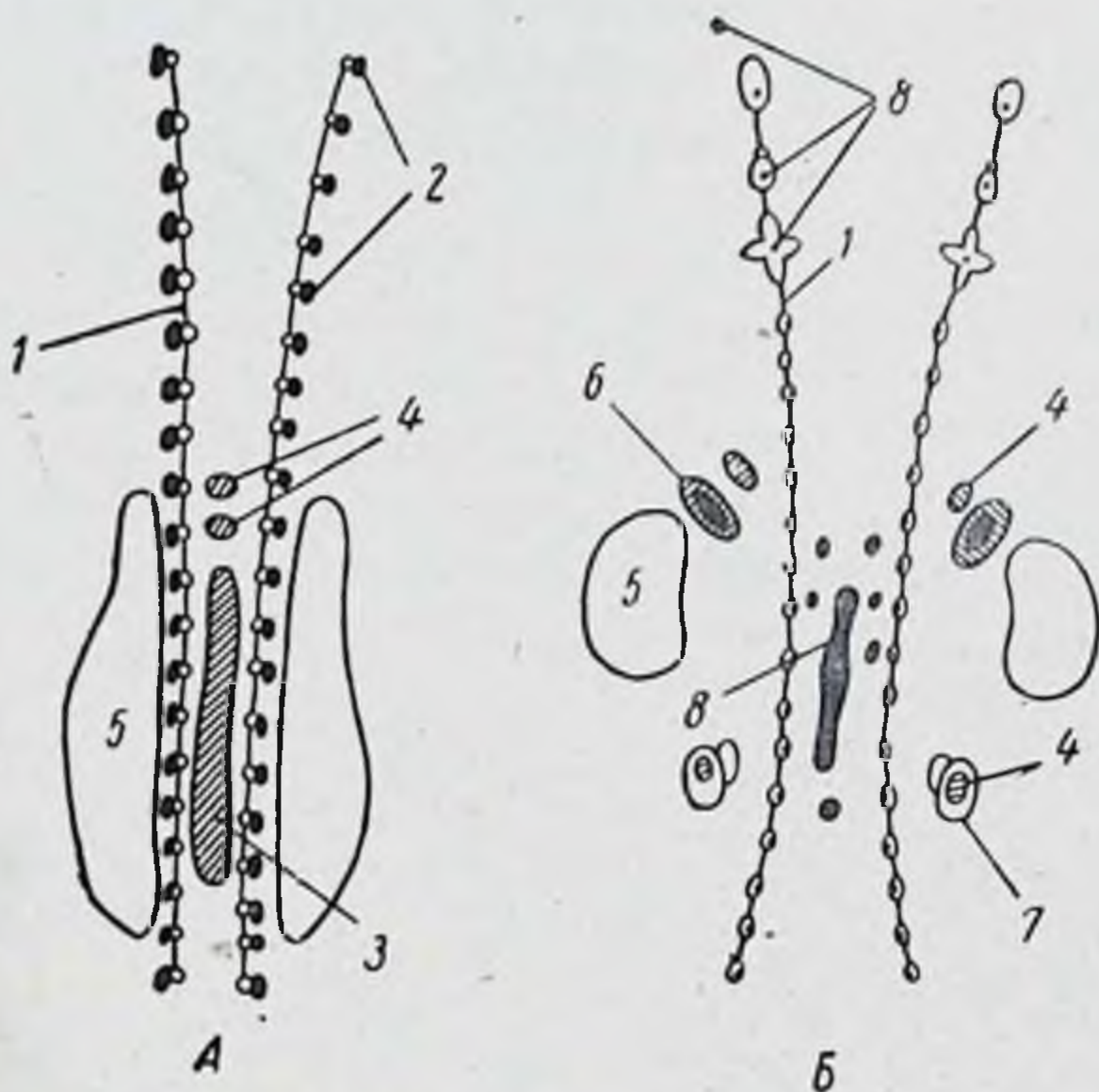


Рис. 48. Схема расположения адrenaльной и интерренальной ткани (из Будденброка):

А — у селяхий; Б — у млекопитающих:

1 — симпатический пограничный ствол; 2 — адrenaльные тельца; 3 — интерренальная железа; 4 — добавочная интерренальная ткань; 5 — почка; 6 — надпочечник; 7 — семенник; 8 — добавочная адrenaльная ткань

У всех наземных позвоночных интерренальная и хромаффинная ткани объединены в одном органе, причем у млекопитающих интерренальная ткань в виде коры окружает хромаффинную, занимающую центральную часть надпочечника (рис. 48, Б).

Строение надпочечников млекопитающих

Надпочечники расположены у краниального конца почек, иногда охватывая его наподобие шапочки. Форма и размеры надпочечников неодинаковы у разных видов

и подвержены сильным возрастным изменениям. В первые дни после рождения надпочечники значительно уменьшаются в размерах и их поверхность становится складчатой. Затем они вновь начинают увеличиваться. У взрослой лошади вес одного надпочечника равняется приблизительно 20 г, у коровы — 15 г, у овцы — 1,4 г. У взрослого человека правый надпочечник имеет форму, напоминающую пирамиду, а левый — форму полумесяца. В среднем длина надпочечника человека достигает 45 мм, ширина — 25—30 мм, толщина — 6—10 мм, вес 5—7 г.

Снаружи каждый надпочечник покрыт соединительнотканной капсулой. От капсулы перпендикулярно вдаются внутрь коркового слоя прослойки соединительной ткани, внутри которых проходят кровеносные сосуды и нервные волокна.

В коре надпочечников обычно различают три нерезко отграниченные друг от друга зоны (см. рис. 27): клубочковую (*zona glomerulosa*), пучковую (*zona fasciculata*) и сетчатую (*zona reticularis*). Клубочковая зона расположена непосредственно под капсулой и состоит из неравномерных групп или неправильных тяжей железистых клеток. Пучковая зона представляет собой наиболее широкий слой коры и состоит из радиально расположенных тяжей многоугольных железистых клеток, окрашенных в желтый цвет и содержащих большое количество липоидов. Сетчатая зона состоит из рыхлой сети анастомозирующих между собой клеток, многие из которых содержат зерна желтого пигмента или дегенерируют. Между клубочковой и пучковой зонами находится очень узкая полоска мелких клеток, не содержащих липоидных включений. Эта промежуточная, или суданофобная, зона значительно расширяется после удаления гипофиза.

Между сетчатой зоной и мозговым веществом у молодых самок некоторых видов млекопитающих (например, у мышей) имеется узкая X-зона, представляющая собой остаток первичной (провизорной) коры надпочечников. Во время эмбрионального развития эта провизорная кора, цитоплазма клеток которой обладает оксифильными свойствами, составляет основную массу ткани надпочечника. Но на последних стадиях эмбриогенеза или в начале постнатального периода развития она подвергается атрофии, замещаясь вторичной (дефинитивной)

корой. В первые дни после рождения у мышей на долю Х-зоны приходится приблизительно около половины всей массы коркового вещества надпочечников. В зависимости от пола животного дальнейшая судьба Х-зоны оказывается неодинаковой. У самцов она полностью исчезает уже на 6-й неделе, а у самок сохраняется свыше 3-х месяцев. Удаление семенников прекращает инволюцию Х-зоны, а введение мужских половых гормонов приводит к быстрому ее исчезновению у кастрированных самцов. Удаление яичников и введение женских половых гормонов кастрированным мышам обоего пола не оказывает на Х-зону заметного влияния.

Мозговое вещество надпочечников состоит из сравнительно крупных округлых, многоугольных или призматических клеток, образующих небольшие скопления или короткие тяжи и тесно контактирующих с кровеносными сосудами. Базальные концы этих клеток прилегают к кровеносным капиллярам, несущим артериальную кровь, а апикальные концы обращены к венозным синусоидам. Цитоплазма этих клеток при обработке раствором хлористого железа окрашивается в зеленый цвет, а раствором двуххромовокислого калия — в бурый. Последняя реакция и дала основание называть эти клетки хромаффинными, или феохромными. Среди хромаффинных клеток сейчас различают два типа. Один из них после фиксации формалином обнаруживает сильную флюоресценцию в ультрафиолетовом свете и окрашивается йодистым калием в бурый цвет, второй — не флюоресцирует и остается после воздействия йодистого калия бесцветным.

Кровоснабжение надпочечников исключительно обильно. По удельному кровообращению они занимают первое место среди всех органов тела млекопитающих! Объем крови, протекающей за 1 минуту через надпочечники, в 6—7 раз превышает собственный объем этих органов. Надпочечники получают кровь из нескольких артерий, отходящих главным образом от брюшной аорты, нижних диафрагмальных и почечных артерий. Кора и мозговое вещество надпочечников снабжаются кровью через разные артерии. Те артерии, которые идут к мозговому веществу, проходят через корковое вещество, не отдавая веточек, и распадаются на капилляры только между хромаффинными клетками. Большая часть вен

коры и мозгового вещества несет кровь в центральную вену надпочечника. Правая надпочечниковая вена человека впадает непосредственно в нижнюю полую вену, а левая — в левую почечную вену. Поверхностные вены надпочечников соединяются с венами селезенки и поджелудочной железы и несут кровь в систему воротной вены.

Иннервация надпочечников осуществляется веточками чревных, блуждающих и правого диафрагмального нервов. В иннервации мозгового вещества главную роль играют симпатические волокна чревных нервов (Чебоксаров, 1911). Кора иннервируется как симпатическими, так и парасимпатическими волокнами. Аfferентные волокна от рецепторов надпочечников проходят в составе всех указанных нервов.

Результаты удаления надпочечников

Если у животного удалить оба надпочечника, то уже в течение ближайших нескольких дней оно погибает, несмотря на самый тщательный послеоперационный уход. Сразу после операции состояние его кажется вполне удовлетворительным. Однако через некоторое время животное становится очень вялым. Развивается общая мышечная слабость и быстрая утомляемость. Если заставить животное бегать, то оно внезапно падает мертвым. У животного пропадает аппетит, нередко наблюдаются поносы и рвота. Уменьшается мочеотделение. Кровяное давление падает. Энергетический обмен резко понижается. Животное погибает даже при полном физическом покое при явлениях резкой адинамии (уменьшении подвижности) и падении температуры тела на несколько градусов.

Чтобы выяснить, не послужила ли сама операционная травма причиной смерти животного, удаление надпочечников производили в два приема. Сначала удаляли только один надпочечник, а второй выводили под кожу без нарушения его кровоснабжения. Когда животное полностью поправлялось после этой операции, через небольшой разрез кожи удаляли второй надпочечник. Вскоре после удаления второго надпочечника все животные погибали. Если же во время второй операции оставляли

хотя бы одну четверть надпочечника, этого оказывалось достаточно для сохранения жизни животных. Следовательно, при данной операции причиной смерти служит не операционная травма, а полное удаление ткани надпочечников.

Если удалить один надпочечник, а из второго тщательно выжечь все мозговое вещество, сохранив его корковый слой, то животное не погибает. Если же удалить только кору надпочечника, сохранив его мозговое вещество, это неизбежно приводит к смерти. Следовательно, жизненно необходима кора (интерренальная ткань), а не мозговое вещество надпочечников.

Млекопитающие разных видов остаются живыми после удаления обоих надпочечников в течение различного времени. Морские свинки гибнут уже в течение первых суток после операции. Кролики и кошки выживают 5 дней. Собаки (при тщательном уходе) живут 6—7, а в отдельных случаях до 15 дней. Крысы и мыши могут оставаться живыми до 30 дней.

Продолжительность жизни животных после адреналэктомии в значительной мере зависит от условий их содержания и получаемой пищи. Пища, богатая углеводами и солями натрия и бедная солями калия, способствует более длительному сохранению жизни адреналэктомизированных животных. Хорошо сказывается прибавление хлористого натрия к питьевой воде. Пища, содержащая много солей калия и богатая белком, резко ухудшает состояние адреналэктомизированных животных и укорачивает их жизнь.

В сложном комплексе расстройств, наступающих после удаления обоих надпочечников, особенно важную роль играют нарушения минерального обмена. После адреналэктомии в почечных канальцах резко понижается реабсорбция натрия и хлоридов и повышается реабсорбция калия. Это приводит к уменьшению содержания натрия, хлоридов и бикарбонатов и к увеличению содержания калия в плазме крови. Нарушается кислотно-щелочное равновесие, наступает ацидоз. Одновременно происходит уменьшение общего объема плазмы крови. Вначале оно компенсируется за счет поступления в кровь воды из тканей, что может привести к значительному их обезвоживанию. Затем кровяное давление падает и наступает анурия (прекращение образования мочи).

После удаления надпочечников наступают резкие нарушения белкового и углеводного обмена. Усиливается синтез белков и уменьшается их распад. Понижается уровень сахара в крови и содержание гликогена в печени и мышцах. Основной обмен падает почти на 25%. Наблюдаются нарушения функций центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и скелетных мышц. Все патологические явления, вызванные удалением надпочечников, удается устранить трансплантацией ткани коры надпочечников или систематическим введением полученных из нее экстрактов (кортин).

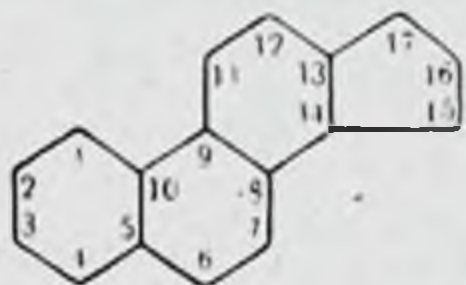
Гормоны коры надпочечников

Гормоны, вырабатываемые в коре надпочечников (интерренальной ткани), по химическому строению относятся к стероидам и представляют собой производные циклопентанопергидрофенантрена — циклического углеводорода, состоящего из трех 6-членных и одного 5-членного углеводородных колец. Стероиды, выделенные из коры надпочечников, часто называются кортикостероидами, или кортикоидами.

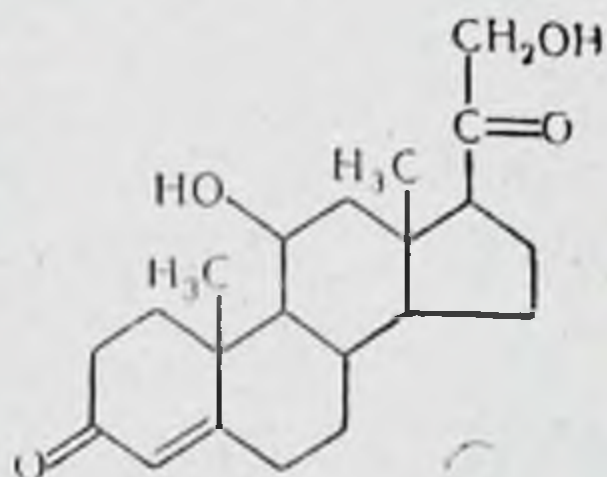
Стероидные гормоны играют важную роль в регуляции многих функций организма. Они участвуют в регуляции белкового, углеводного, жирового и минерального обмена, влияют на процессы роста и дифференцировки тканей организма. Они оказывают сильное действие на функции многих эндокринных желез, на рост и развитие половых органов, вторичные половые признаки и половой цикл, на состояние кожных покровов, соединительной ткани, костей и мышц, лимфатических узлов, кроветворных органов и т. д. Влияют на возбудимость нервных клеток и изменяют функциональное состояние центральной нервной системы и периферических нервных аппаратов. Изменяют реактивность организма по отношению к антигенам.

К 1956 г. из коры надпочечников был изолирован 41 стероид (Берзин, 1960). Лишь часть этих стероидов относится к настоящим гормонам. Остальные представляют собой либо промежуточные продукты, образующиеся при синтезе гормонов, либо продукты последующего метаболизма гормонов. Ни один из стероидов, обнаружен-

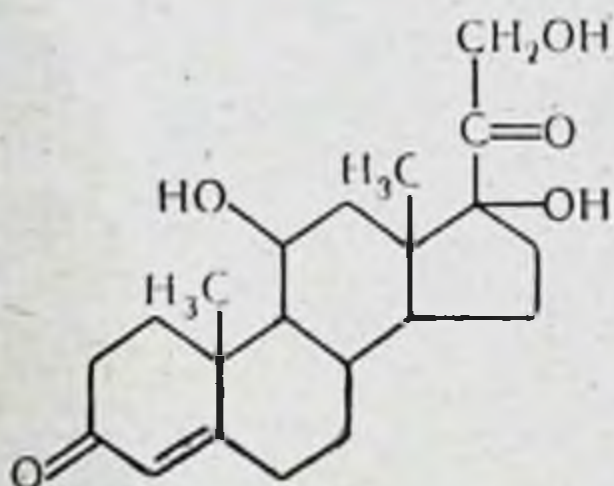
ных в надпочечниках, не обладает всеми свойствами нефракционированных экстрактов коркового вещества и не может полностью устранить всех патологических явлений, возникающих у животных после адреналэктомии. Это удастся лишь введением по крайней мере двух разных гормонов.



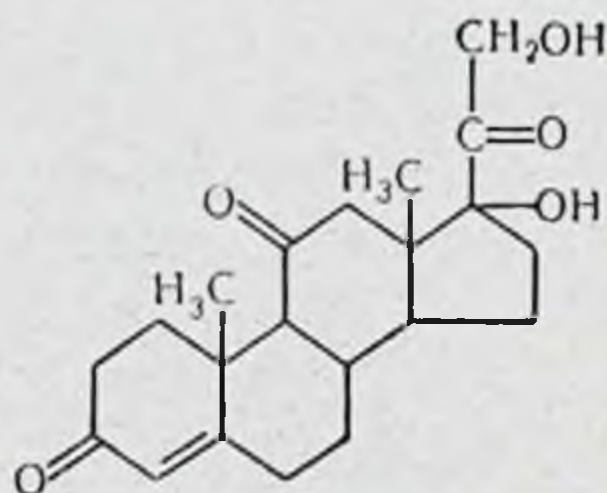
Циклопентанопергидрофенантрен



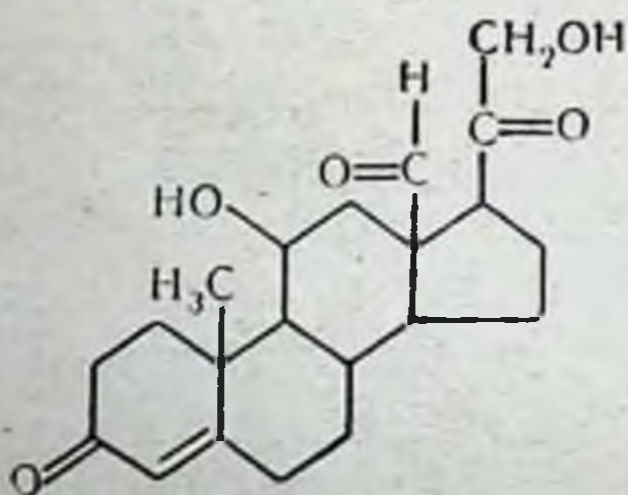
Кортикостерон



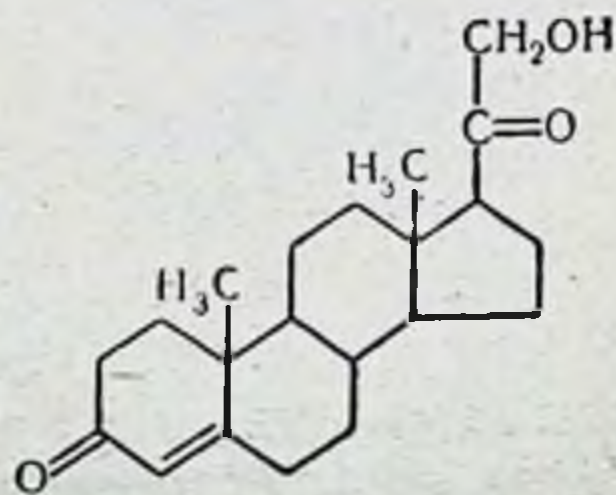
Гидрокортизон



Кортизон



Альдостерон



11 - дезоксикортикостерон

Первоначальным источником образования всех кортикостероидов, очевидно, служит холестерин, содержание которого в надпочечниках достигает 5% их общего веса. Холестерин содержится в клетках коры надпочечников внутри гранул. Кора надпочечников богата также аскорбиновой кислотой. Когда происходит усиленная секре-

ция гормонов коры надпочечников, липоидные гранулы в ее клетках быстро расходуются, а количество аскорбиновой кислоты сильно уменьшается. Когда клетки переходят в состояние относительного покоя, в них происходит восстановление липоидных гранул и увеличение количества аскорбиновой кислоты. При тех состояниях, когда происходит усиленная секреция гормонов, наблюдается гиперплазия ткани коры надпочечников, вырабатывающей эти гормоны.

По основному физиологическому действию на организм млекопитающих стероидные гормоны коры надпочечников можно разделить на следующие группы:

1. Глюкокортикоиды, влияющие преимущественно на углеводный и белковый обмен.

2. Минералокортикоиды, влияющие преимущественно на минеральный и водный обмен.

3. Андрогены, или мужские половые гормоны, стимулирующие развитие и рост мужских половых органов и развитие мужских вторичных половых признаков.

4. Эстрогены, или женские половые гормоны, стимулирующие рост женских половых органов и развитие женских вторичных половых признаков.

5. Гестагены, к которым относятся прогестерон и сходные с ним вещества, вызывающие прегравидные изменения эндометрия и обеспечивающие сохранение беременности.

Большая часть стероидных гормонов помимо основного физиологического действия, позволяющего отнести их к одной из вышеуказанных групп, обнаруживает также менее выраженное действие, характерное для стероидов других групп. Кроме того, некоторые стероиды, регулирующие у млекопитающих одни функции, у позвоночных других классов могут оказывать действие и на иные функции.

Глюкокортикоиды

В пучковой зоне коры надпочечников образуются стероиды, называемые глюкокортикоидами, так как они регулируют преимущественно углеводный и белковый обмен, в частности процессы гликонеогенеза. Они стимулируют распад белков, дезаминирование аминокислот в печени и превращение их в углеводы. Благодаря этому

глюкокортикоиды способствуют повышению как уровня глюкозы в крови, так и запасов гликогена в печени. Они уменьшают расход гликогена в печени даже при голодании и понижают чувствительность организма к инсулину. После введения больших доз глюкокортикоидов выделение азота с мочой увеличивается и азотистый баланс становится отрицательным.

К глюкокортикоидам относятся кортикостерон, гидрокортизон (кортизол) и кортизон. Строение их молекул характеризуется наличием атома кислорода, связанного с 11-м углеродным атомом. Поэтому их иногда называют 11-окси-кортикостероиды. Основным глюкокортикоидным гормоном у человека, обезьяны и овцы является гидрокортизон, а у крысы — кортикостерон.

Глюкокортикоиды сохраняют жизнь адреналэктомированных животных и дают им возможность перенести воздействия неблагоприятных условий. Они оказывают особенно сильное влияние на соединительную и лимфоидную ткани. В соединительной ткани уменьшается количество основного вещества и число фибробластов. Лимфатические узлы уменьшаются в размерах. Угнетаются все элементы воспалительной реакции: уменьшается экссудация, снижается проницаемость капилляров, тормозится миграция лейкоцитов, ослабляется их фагоцитарная способность. Образование антител также угнетается. В крови уменьшается количество эозинофилов и лимфоцитов, иногда эозинофилы полностью исчезают.

Глюкокортикоиды вызывают быструю акцидентальную инволюцию вилочковой железы, изменения строения островков Лангерганса, понижают адренокортикотропную активность гипофиза и повышают чувствительность яичников к гонадотропным гормонам.

Введение больших доз глюкокортикоидов вызывает угнетение функции коры надпочечников и образование глубоких язв в пилорической части желудка и двенадцатиперстной кишке. У молодых животных задерживается рост тела.

Удаление гипофиза вызывает атрофию пучковой и сетчатой зон коры надпочечников, причем размеры коры могут уменьшаться до $\frac{1}{5}$ ее первоначальной величины. Имплантация или введение экстрактов ткани передней доли гипофиза восстанавливают нормальное состояние коры надпочечников у гипофизэктомированных жи-

вотных. Если удалить один надпочечник, то размеры оставленного второго надпочечника сильно увеличиваются. После удаления гипофиза такой компенсаторной гипертрофии не происходит.

Образование и секреция глюкокортикоидов стимулируются адренокортикотропным гормоном гипофиза (АКТГ). После однократного введения АКТГ в клетках пучковой зоны надпочечников исчезают липоидные гранулы и уменьшается содержание холестерина и аскорбиновой кислоты. Повторные введения АКТГ вызывают гиперплазию пучковой зоны и образование в ее клетках новых липоидных гранул. Рефлекторные изменения секреции глюкокортикоидов осуществляются главным образом через изменения секреции АКТГ.

Минералокортикоиды

Стероиды, называемые минералокортикоидами, регулируют преимущественно минеральный и водный обмен. Они стимулируют реабсорбцию ионов натрия и хлора и тормозят реабсорбцию ионов калия, магния, водорода и аммония в почечных канальцах. Благодаря этому они обуславливают задержку в организме натрия и выведение калия, способствуя поддержанию ионного равновесия — одной из наиболее важных жизненных констант внутренней среды организма. К минералокортикоидам относятся альдостерон и 11-дезоксикортикостерон. По-видимому, только первый из них представляет истинный минералокортикоидный гормон надпочечников, а второй — промежуточный продукт в процессе образования или превращения различных стероидных гормонов.

Альдостерон образуется в клубочковой зоне коры надпочечников. Надпочечники человека вырабатывают в течение суток около 200 мкг альдостерона. Запаса альдостерона в организме не образуется; он сразу секретуруется в кровь, подвергается метаболизму в тканях и частично выделяется с мочой. У здоровых людей за сутки в моче выделяется от 2 до 25 мкг альдостерона. Дезоксикортикостерона в надпочечниках человека образуется значительно меньше.

Альдостерон изменяет проницаемость клеточных оболочек для натрия и калия, участвуя, таким образом, в

регуляции соотношений этих электролитов и воды в клетках и межклеточной среде. Поскольку калий содержится преимущественно внутри клеток, а натрий — в межклеточной среде, переход воды через клеточные оболочки в значительной степени зависит от концентрации этих ионов. После удаления надпочечников содержание электролитов в клетках повышается, что вызывает вследствие разницы в осмотическом давлении переход воды из межклеточной среды внутрь клеток. Это приводит к сгущению крови, падению кровяного давления и наступлению смерти от дегидратационного шока. При водной нагрузке адреналэктомированные животные не могут увеличивать диурез. Поэтому даже не очень большое количество воды может вызвать у них «водное отравление».

Альдостерон вызывает переход натрия из клеток в тканевую жидкость, что приводит к увеличению ее количества. Увеличивается количество плазмы крови, возрастает величина клубочковой фильтрации, чем устраняется «водное отравление» при введении животному большой порции воды. По-видимому, альдостерон является также антагонистом вазопрессина в отношении его действия на реабсорбцию воды в почечных канальцах. Малые дозы альдостерона быстро нормализуют пониженное кровяное давление. Большие дозы вызывают повышение артериального давления и образование гранулём (воспалительных разрастаний тканей) вокруг имплантированных инородных тел.

Действие дезоксикортикостерона в общих чертах напоминает действие альдостерона, однако он не влияет на переход ионов калия и натрия через клеточные оболочки и не повышает уровня клубочковой фильтрации. У адреналэктомированных крыс он повышает чувствительность мышечных клеток кровеносных сосудов к норадреналину. Длительное введение дезоксикортикостерона приводит к стойкому повышению артериального давления. Этим путем удается получать стойкую гипертонию у экспериментальных животных. Большие дозы дезоксикортикостерона обуславливают развитие тяжелого нефросклероза (уплотнения и сморщивания почки) с глинизацией почечных клубочков, воспалительные явления в сосудистой системе и острый полиартрит (множественное воспаление суставов), для которого характер-

ны гиперемия, опухание, отек и чрезвычайно сильная болезненность пораженных суставов. Возникновение нефросклероза и воспалительных явлений значительно ускоряется, если при введении дезоксикортикостерона животные содержатся на диете, богатой солями натрия.

Секреция альдостерона надпочечниками зависит от поступления калия и натрия в организм и от количества внеклеточной жидкости. При недостаточном содержании калия в пище секреция альдостерона уменьшается. При избыточном введении натрия альдостерон меньше влияет на его реабсорбцию в почечных канальцах. С другой стороны, если калия в организм поступает много, а натрия мало, секреция альдостерона усиливается. При этом наблюдается увеличение размеров клубочковой зоны и уменьшение в ней количества липондов.

Гипофиз не принимает прямого участия в регуляции секреции альдостерона. После удаления гипофиза происходит уменьшение размеров пучковой и сетчатой зон коры надпочечников, а клубочковая зона не уменьшается и продолжает секретировать значительное количество альдостерона. Введение аденокортикотропного, соматотропного и гонадотропных гормонов не вызывает гиперплазии клубочковой зоны. При введении даже больших доз альдостерона подавления секреции аденокортикотропного гормона и глюкокортикоидов не происходит. Согласно новым данным, секреция альдостерона стимулируется гормоном эпифиза — аденогломерулотропином.

Андрогены

Образование андрогенов, или мужских половых гормонов, установлено в X-зоне и сетчатой зоне коры надпочечников. Кастрация инфантильных самцов крыс и мышей задерживает инволюцию X-зоны, а у некоторых линий мышей вызывает нодулярную (узелковую) гиперплазию коры надпочечников за счет этой зоны. В последнем случае мужские половые органы находятся у кастрированных самцов в таком же состоянии, как у нормальных самцов. После инволюции X-зоны образование андрогенов происходит в сетчатой зоне. По-видимому, оно стимулируется лютеинизирующим гормоном гипофиза.

К андрогенам относятся следующие пять стероидов, образующиеся в коре надпочечников: 11-β-гидрокси-Δ⁴-андростен-3,17-дион, адреностерон, Δ⁴-андростендион, 11-β-гидроксиэпиандростерон и дегидроэпиандростерон.

У людей обоего пола андрогены вырабатываются корой надпочечников обычно в сравнительно небольших количествах. Но при гиперплазии и некоторых опухолях коры надпочечников их выработка и секреция могут сильно увеличиться. Такое увеличение количества андрогенов ведет к развитию адено-генитального синдрома.

Эстрогены

Эстрогены, или женские половые гормоны, вырабатываются в надпочечниках обычно в очень малых количествах. Однако при раке надпочечников количество образующегося в них эстрогена может превышать нормальное в сотни раз. Физиологическое значение продукции эстрогенов надпочечниками еще не установлено.

Если опухоль, вырабатывающая эстрогены, начинает расти у девочек, не достигших половой зрелости, то у них быстро развиваются половые органы и вторичные половые признаки и появляются маточные кровотечения. Даже у девочек в возрасте 1—4 лет при этом матка, влагалище и наружные половые органы сильно увеличиваются в размерах, развиваются молочные железы, вырастают волосы на лобке. Маточные кровотечения у таких девочек не представляют собой менструаций и не обнаруживают какой-либо цикличности, так как созревания фолликулов и овуляции в яичниках не происходит. После оперативного удаления гормонообразующей опухоли матка и наружные половые органы значительно уменьшаются в размерах, рост молочных желез останавливается, волосы на лобке выпадают, маточные кровотечения прекращаются. Половое созревание этих девочек наступает в обычном возрасте и протекает нормально.

Гестагены

Прогестерон образуется в коре надпочечников из холестерина в процессе образования или превраще-

ния других стероидных гормонов. В дальнейшем он может превращаться в 11-дезоксикортикостерон и альдостерон.

Прогестерон, образовавшийся в надпочечниках, оказывает действие на матку и другие части женского полового аппарата, вызывая в них изменения, характерные для секреторной фазы полового цикла. У самок некоторых видов млекопитающих он может способствовать сохранению беременности при недостаточной функции желтого тела.

Участие коры надпочечников в реакциях организма на разнообразные раздражители

В 1936 г. Г. Селье (Selye, 1936) в опытах на животных установил, что при действии самых различных патогенных раздражителей в организме возникает ряд определенных неспецифических изменений, которые он назвал общим адаптационным синдромом. Этот синдром характеризуется гипертрофией коры надпочечников, уменьшением размеров вилочковой железы, селезенки и лимфатических узлов, печени и жировой ткани, отечностью, снижением тонуса мышц и температуры тела, появлением кровоизлияний и язв в желудочно-кишечном тракте и некоторыми другими признаками.

Общий адаптационный синдром возникает при таком состоянии организма, которое Селье назвал состоянием «напряжения» (stress). Это состояние может быть вызвано различными механическими травмами (в том числе и операционными), значительной мышечной работой, охлаждением, ожогами, отравлением, инфекциями, сильным эмоциональным возбуждением и многими другими факторами. Факторы, вызывающие указанную неспецифическую реакцию, Селье предложил называть «стрессорами». Каждый из них может вызывать характерную специфическую ответную реакцию организма, неодинаковую при разных воздействиях, но, кроме того, ведет к возникновению неспецифической стереотипной реакции — общего адаптационного синдрома.

Этот синдром называется адаптационным потому, что если предотвратить его развитие, понижается резистент-

ность организма к неблагоприятным воздействиям (и даже может наступить смерть). Таким образом, указанная неспецифическая реакция организма ведет к его адаптации к создавшимся неблагоприятным условиям.

В развитии общего адаптационного синдрома Г. Селье различает следующие три стадии.

Первая стадия — «реакция тревоги» (alarm reaction). Возникшее напряжение ведет к усиленной секреции адренокортикотропного гормона, который стимулирует секрецию глюкокортикоидов в кровь. Клетки коры надпочечников беднеют липоидными гранулами. В крови уменьшается число эозинофилов и лимфоцитов, но увеличивается число нейтрофилов. Повышается проницаемость стенок кровеносных сосудов, появляются кровоизлияния.

Вторая стадия — «стадия резистентности». При продолжающемся действии фактора, вызвавшего состояние напряжения, происходит гиперплазия коры надпочечников. Несмотря на повышенную секрецию глюкокортикоидов, в коре надпочечников накапливаются холестерин и аскорбиновая кислота. Процессы обмена веществ в организме нормализуются. Выравниваются те сдвиги, которые наступили в начале неблагоприятного воздействия. Происходит инволюция вилочковой железы и уменьшение размеров лимфатических узлов.

Третья стадия — «стадия истощения». Если напряжение столь велико, что организм не может к нему приспособиться, то кора надпочечников, несмотря на гиперплазию, не в состоянии выработать необходимое количество глюкокортикоидов. Клетки коры содержат мало липоидных гранул и мало аскорбиновой кислоты. В крови увеличивается число эозинофилов и лимфоцитов. Происходит гипертрофия лимфатических узлов. Нарушение адаптации может привести к смерти.

Как видно из изложенного, в развитии общего адаптационного синдрома участвуют гипофиз и кора надпочечников. Гипофиз секретует адренокортикотропный гормон, который стимулирует секрецию глюкокортикоидов (кортикостерона, гидрокортизона). Эти гормоны Селье назвал адаптивными гормонами. Они обладают противовоспалительным действием, подавляя реакцию соединительной ткани на патогенный раздражитель. Глюкокортикоиды усиливают катаболические процессы

в организме. В тех случаях, когда реакция гипофиза и коры надпочечников, усиленная под влиянием напряжения, неадекватна, подавление воспалительного процесса способствует распространению инфекции, а чрезмерное усиление катаболических процессов может вести к развитию некрозов. Противоположное влияние на указанные процессы оказывают соматотропный гормон гипофиза и минералокортикоиды коры надпочечников (альдостерон, дезоксикортикостерон). Они стимулируют анаболические процессы и усиливают воспалительную реакцию. Поэтому Селье называет минералокортикоиды провоспалительными гормонами.

Создавая учение об общем адаптационном синдроме, Селье вначале не учитывал значения нервной системы в этой реакции организма. Между тем, все «стрессоры» прежде всего действуют на рецепторы и вызывают состояние «напряжения» рефлекторно через центральную нервную систему. Кора больших полушарий и подкорковые центры мозгового ствола воздействуют на секрецию АКТГ гипофизом через нервные клетки гипоталамуса, вырабатывающие нейросекрет, который содержит «фактор, освобождающий кортикотропин» (CRF). Секреция в кровь CRF, АКТГ и глюкокортикоидов представляет собой три гуморальных звена в сложной рефлекторной реакции, называемой общим адаптационным синдромом. И. А. Эскин (1956) установил, что секреция АКТГ в ответ на факторы, вызывающие состояние «напряжения», наступает только, начиная с определенного возраста, когда достигли известной степени зрелости рецепторные приборы и нервные пути. Реакция «напряжения» может воспроизводиться и условнорефлекторно.

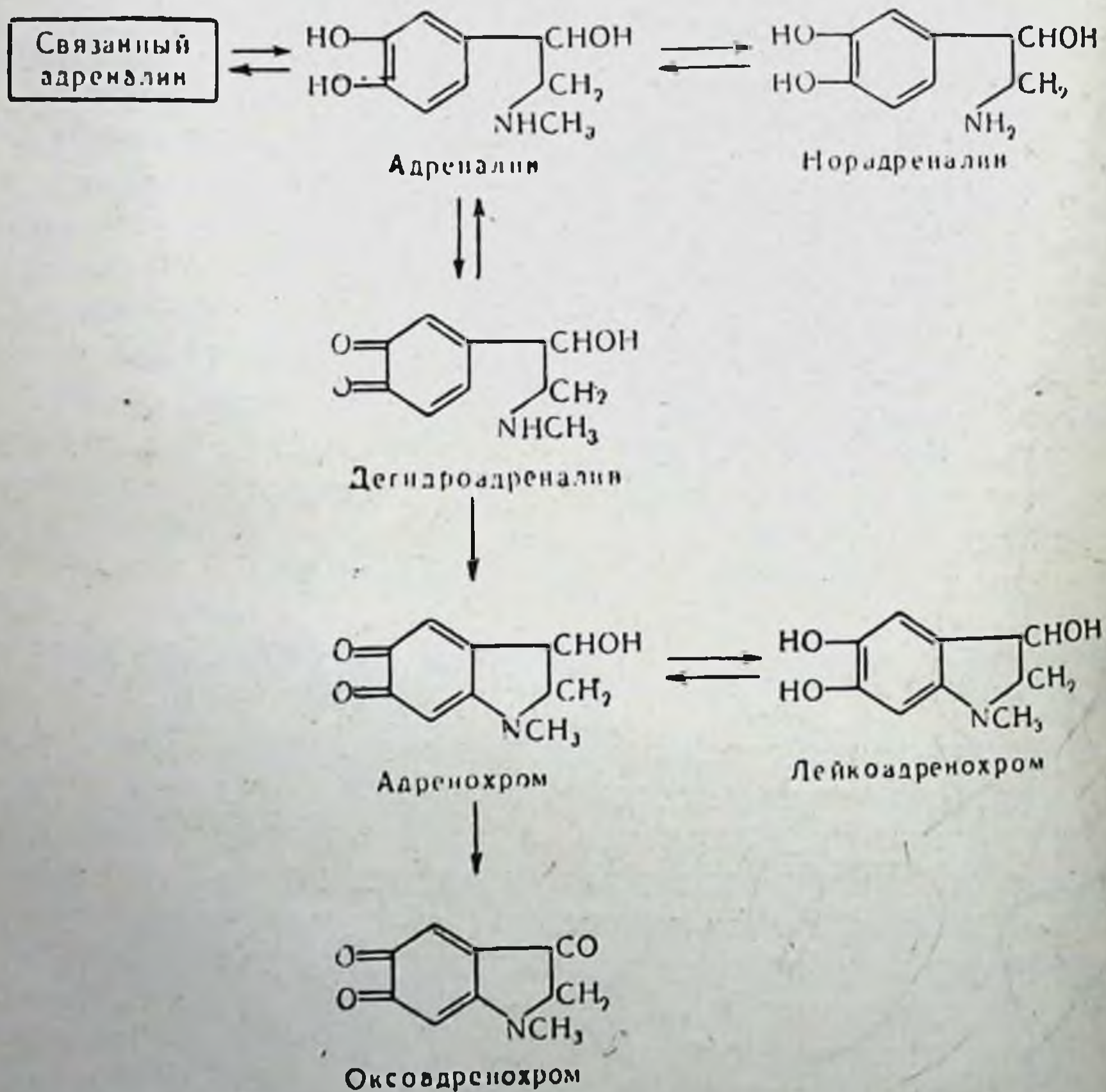
Функции мозгового вещества надпочечников

Мозговое вещество надпочечников вырабатывает два гормона из группы катехоламинов: норадреналин и адреналин. Среди них в количественном отношении преобладает адреналин, представляющий собой α-метиламиноэтанолпирокатехин. На втором месте стоит норадреналин (артеренол, симпатин), отличающийся от адреналина отсутствием одной метильной группы. Адреналин и норадреналин образуются в митохондриях хромаффинных клеток. Попав в кровь и ткани, они доволь-

но быстро подвергаются там окислительному дезаминированию под действием аминоксидаз. Благодаря этому гормоны мозгового вещества надпочечников обладают лишь кратковременным действием, не накапливаются в органах и быстро разрушаются.

Образование адреналина в организме, очевидно, связано с превращениями тирозина. В тканях адреналин подвергается окислительным изменениям, причем некоторые из продуктов его окисления играют важную физиологическую роль (Утевский, 1955). При окислении адреналина образуется дегидроадреналин, который не обладает такой физиологической активностью, но может очень легко под влиянием восстановителей превращаться вновь в активный адреналин. Его последующее окисление ведет к образованию адrenoхрома и лейкоадreno-

Превращения адреналина в организме (по Утевскому)



хрома, которые участвуют в регуляции дыхания клеток, являясь катализаторами окислительно-восстановительных реакций. Продукт дальнейшего окисления адренохрома — оксоадренохром — уменьшает частоту сердечных сокращений и вызывает расширение кровеносных сосудов, т. е. действует противоположно адреналину.

Физиологическое действие адреналина на органы и ткани в общих чертах сходно с действием окончаний постганглионарных симпатических волокон. Адреналин вызывает расширение зрачка благодаря стимуляции мышцы, расширяющей зрачок, а также сокращение третьего века (мигательной перепонки). Он вызывает учащение ритма и увеличение силы сокращения сердечной мышцы, повышает ее возбудимость и проводимость, расширяет коронарные сосуды. Адреналин суживает мелкие артерии и артериолы кожи и внутренних органов, за исключением сосудов сердца и головного мозга, вызывает повышение кровяного давления и свертываемости крови. Он сокращает мышцы трабекул селезенки, благодаря чему депонированная в ней кровь попадает в общий кровоток. Вызывает расширение бронхов благодаря расслаблению их мускулатуры, что улучшает вентиляцию легочных альвеол. Тормозит моторную деятельность желудочно-кишечного тракта, вызывает сжатие пилорического сфинктера и сфинктера Одди, расслабляет мускулатуру желчного пузыря. Усиливает перистальтику мочеточников, расслабляет мышцы мочевого пузыря и вызывает сжатие его сфинктера. Адреналин улучшает кровоснабжение работающих мышц и уменьшает их утомляемость. В коже рыб, амфибий и рептилий адреналин вызывает концентрацию зерен пигмента в центре хроматофоров, что приводит к посветлению окраски тела. В сетчатке он вызывает перемещение пигмента, характерное для адаптации глаз к свету.

Адреналин вызывает быстрое повышение основного обмена (до 50%), преимущественно благодаря усилению окислительных процессов в печени. Он стимулирует в печени распад гликогена, в результате чего сильно повышается содержание глюкозы в крови. Хотя одновременно повышается и потребление глюкозы тканями, но оно отстает от гликогенолиза. В результате гипергликемии возникает глюкозурия. Усиление теплопродукции организма при одновременном сужении крове-

носных сосудов кожи приводит к повышению температуры тела. Адреналин действует на ретикулярную формацию и через нее поддерживает активное состояние коры головного мозга.

Адреналин оказывает физиологическое действие даже в очень малых дозах (0,0001—0,00001 мг на 1 кг веса тела). В состоянии покоя в 100 мл крови содержится приблизительно 0,015 мг адреналина.

Норадреналин действует преимущественно на мышечные клетки кровеносных сосудов, вызывая повышение кровяного давления. Он очень слабо влияет на гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря и мышцу, расширяющую зрачок. На углеводный обмен и окислительные процессы в тканях норадреналин почти не действует.

Секреция адреналина возбуждается нервными импульсами, идущими по волокнам чревного нерва. Раздражение периферического конца этого нерва электрическим током вызывает не только секрецию уже готового гормона, но и усиленное его образование хромоаффинными клетками. Секреция адреналина наступает рефлекторно при раздражении различных экстеро- и interoцепторов. Ее усиление можно наблюдать при достаточно сильном раздражении любого афферентного нерва. Болевые раздражения влекут за собой выведение адреналина в кровь. Обильная секреция адреналина происходит при общем адаптационном синдроме. Адреналин усиливает секрецию адренокортикотропного гормона. Эмоции (страх, гнев, ярость) сопровождаются поступлением в кровь больших количеств адреналина. Если показать кошку собаке, а затем определить у них содержание адреналина в крови, то и у собаки и у кошки оно окажется резко повышенным.

Сам адреналин, выделенный в кровь под влиянием нервных импульсов, возбуждает последующую секрецию адреналина надпочечниками. После введения его в кровь животного наблюдаются две волны эффектов, первая из которых вызвана непосредственным действием введенного гормона, а вторая — действием собственного адреналина, секретированного надпочечниками.

Выведение норадреналина в кровь — гуморальное звено во многих рефлекторных реакциях, обеспечивающих регуляцию уровня артериального давления.

Заболевания надпочечников

Аддисонова болезнь

Возникает в результате поражения обоих надпочечников туберкулезным процессом, реже вследствие разрушения их ткани другими патологическими процессами. Характеризуется сильной пигментацией кожи, приобретающей дымчато-серый, бронзовый оттенок, особенно на лице, тыльных поверхностях кистей и участках тела, подвергающихся трению одеждой. Слизистая оболочка рта, десен и языка также пигментирована. Больные жалуются на прогрессирующую мышечную слабость и чрезвычайно быструю утомляемость. Артериальное давление снижается. Память слабеет. Наступает полное безразличие ко всему окружающему. Чувствуя слабость, больные вынуждены почти все время лежать. Их истощают рвоты и поносы. Отмечается резкое исхудание. В крови понижено содержание натрия, хлоридов и сахара, повышено содержание калия. С мочой выделяется в 2—3 раза больше хлористого натрия, чем в норме. Без соответствующего лечения больные погибают в течение нескольких месяцев после начала заболевания при явлениях нарастающей слабости, желудочно-кишечных расстройств и падения температуры тела. Систематическое введение гормонов коры надпочечников (глюкокортикоидов и минералокортикоидов) резко улучшает состояние больных и может сохранить их жизнь в течение многих лет. Больных следует держать на диете, богатой солями натрия и бедной солями калия. Необходимо тщательно оберегать их от любых инфекций.

Адрено-генитальный синдром

Причиной заболевания служит избыточная продукция андрогенов вследствие гиперплазии или опухоли коры надпочечников. Клиническая картина зависит от пола больных и от возраста, в котором развивается заболевание.

У лиц женского пола данный синдром встречается в пять раз чаще, чем у мужского.

Если гиперпродукция андрогенов корою надпочечников начинается у девочек еще во время внутриутробного развития, то возникают аномалии строения внутренних и наружных половых органов, приводящие к явлениям ложного гермафродитизма. Яичники, матка и влагалище остаются недоразвитыми, влагалище и мочеиспускательный канал открываются общим наружным отверстием, клитор гипертрофирован и напоминает своим видом мужской половой член.



Рис. 49. Больная 24 лет с гипернефромой надпочечника и выраженным вирилизмом (по Шерешевскому)

Если заболевают маленькие мальчики, у них происходит преждевременное развитие мужских вторичных половых признаков (рост волос на лобке и в подмышечных впадинах) и увеличение размеров полового члена, семенных пузырьков и простаты, несмотря на то, что семенники остаются маленькими и незрелыми. Если заболевание начинается у девочек до достижения ими половой зрелости, то яичники, яйцеводы и матка недоразвиваются, клитор гипертрофируется, большие и малые половые губы увеличиваются в размерах. У детей обоего пола при адрено-генитальном синдроме наступает усиленный рост скелета и сильное развитие мускулатуры, что сопровождается значительным увеличением мышечной силы.

У взрослых девушек и женщин патологическое повышение образования андрогенов в надпочечниках влечет за собой ряд изменений, получивших названия — вирилизм и гирсутизм.

Вирилизм характеризуется появлением у женщин ряда типичных мужских черт и ослаблением женских вторичных половых признаков. При вирилизме у женщин наблюдается мужской облик лица и типичное для мужчин строение туловища, огрубение голоса, уменьшение размеров молочных желез и значительная гипертрофия клитора. Менструации прекращаются. На лице растут усы и борода (рис. 49), волосистость на теле распреде-

ляется по мужскому типу (верхняя граница волосистости на лобке поднимается в виде угла по направлению к пупку), нередко конечности обильно покрыты волосами.

Гирсутизм называется усиленное развитие у женщин волосяного покрова на лице, туловище и конечностях, не сопровождающееся изменениями в половом аппарате, строении тела и вторичных половых признаках. Обычно гирсутизм также связан с повышенной функцией коры надпочечников, но не сопровождается патологическими изменениями других функций организма. Он может наблюдаться как наследственный признак у многих женщин одной семьи, в которой мужчины, как правило, тоже обладают чрезмерно обильной волосистостью. Иногда он встречается спорадически у совершенно здоровых женщин или появляется у них только во время климактерического периода в связи с угасанием функции яичников.

Если имеется опухоль надпочечников, ее необходимо удалить. При гиперплазии обоих надпочечников рекомендуют удалить один и часть второго надпочечника.

Синдром Конна

Причиной этого заболевания, называемого также первичным альдостеронизмом, служит опухоль или гиперплазия клубочковой зоны коры надпочечников. Основные его признаки — периодически повторяющиеся приступы мышечной слабости, изменения кожной чувствительности, судорожные припадки и параличи. Больные жалуются на головные боли, быструю утомляемость, сильную жажду, частое и обильное выделение мочи. Максимальное артериальное давление повышается до 200—220 мм ртутного столба. Содержание калия в крови резко понижено, содержание натрия остается в пределах нормы или немного повышено. Недостаток калия в организме ведет к изменениям мышцы сердца, которые удается установить на электрокардиограмме.

Действие избыточного количества альдостерона на организм может быть предотвращено синтетическими спиролактонами. Однако рациональный метод лечения заключается в удалении опухоли или гиперплазированного надпочечника.

Феохромоцитома

Феохромоцитомой, или хромаффиномой, называется опухоль, возникающая из зрелых хромаффинных клеток. Кроме надпочечников, такая опухоль может образоваться в симпатических узлах и параганглиях. В 90% случаев она доброкачественная и только в 10% случаев злокачественная. Если в надпочечниках здорового человека содержится 4—8 мг адреналина и норадреналина, то феохромоцитома может содержать до 300 мг этих гормонов. Поэтому из опухоли периодически могут поступать в кровь очень большие количества адреналина и норадреналина, которые вызывают пароксизмальный приступ (криз), продолжающийся в течение 5—30 минут и выражающийся в повышении артериального давления до 250—300 мм ртутного столба. Во время тяжелого приступа может наступить смерть. Лечение феохромоцитомы оперативное.

ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Строение семенников

Семенники являются парными органами, возникающими в эмбриогенезе из разрастаний мезенхимы на медиальной поверхности первичных почек, которые покрыты так называемым зачатковым эпителием. У млекопитающих семенники во время дальнейшего развития смещаются в каудальном направлении. У однопроходных, неполнозубых, слонов и китообразных они постоянно расположены в брюшной полости. У большинства сумчатых, хищных и копытных, а также у всех приматов в конце эмбрионального или в начале постнатального развития семенники перемещаются внутрь особого кожного мешка, называемого мошонкой, где остаются постоянно. У некоторых насекомоядных, грызунов и летучих мышей они в период размножения опускаются в паховую область, а на остальное время втягиваются обратно в брюшную полость.

Опускание семенников внутрь мошонки связано с температурными условиями. Благодаря обилию кровеносных сосудов и потовых желез в коже мошонки температура внутри нее на несколько градусов ниже, чем в брюшной полости. Между тем, перегревание семенников прекращает сперматогенез и ведет к дегенерации семенных канальцев. Поэтому температура тела у млекопитающих, семенники которых постоянно или периодически находятся в мошонке, может быть выше, чем у тех, семенники которых все время расположены в брюшной полости.

Снаружи семенник покрыт плотной и упругой соединительнотканной капсулой, называемой белочной оболочкой. На задней поверхности семенника белочная оболочка образует утолщение, которое носит название средостения яичка, или гайморова тела. От средостения отходят радиально внутрь плотные соединительнотканые

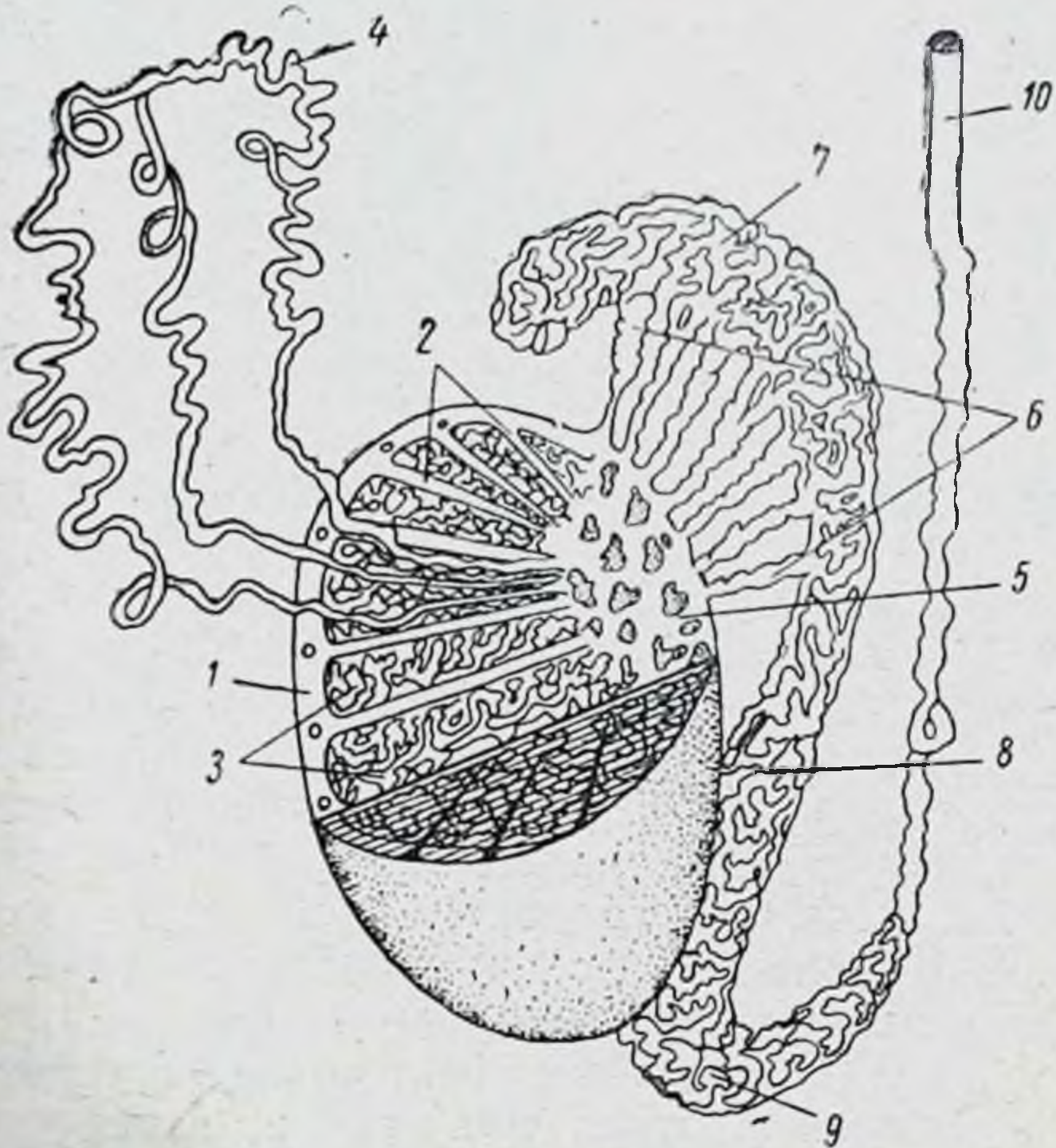


Рис. 50. Схема строения семенника (по Тернеру):
 1 — белочная оболочка; 2 — соединительнотканые перегородки; 3 — дольки, содержащие извитые канальцы; 4 — извитые семенные канальцы (извлеченные наружу); 5 — гаймороро тело; 6 — выносящие канальцы; 7 — головка придатка; 8 — тело придатка; 9 — хвост придатка; 10 — семяпровод

перегородки, делящие паренхиму семенника на конические дольки (рис. 50). Каждая долька содержит семенные канальцы, промежутки между которыми заполнены соединительной тканью. Семенной каналец состоит из длинной извитой части, где происходит сперматогенез, и короткой прямой части, ведущей к средостению и соединяющейся там с анастомозирующими друг с другом канальцами сети семенника. Стенки извитой части семенных канальцев содержат расположенные в несколько

рядов мужские половые клетки на разных стадиях сперматогенеза, а также так называемые сертолиевы клетки, обеспечивающие питание половых клеток (рис. 51). По

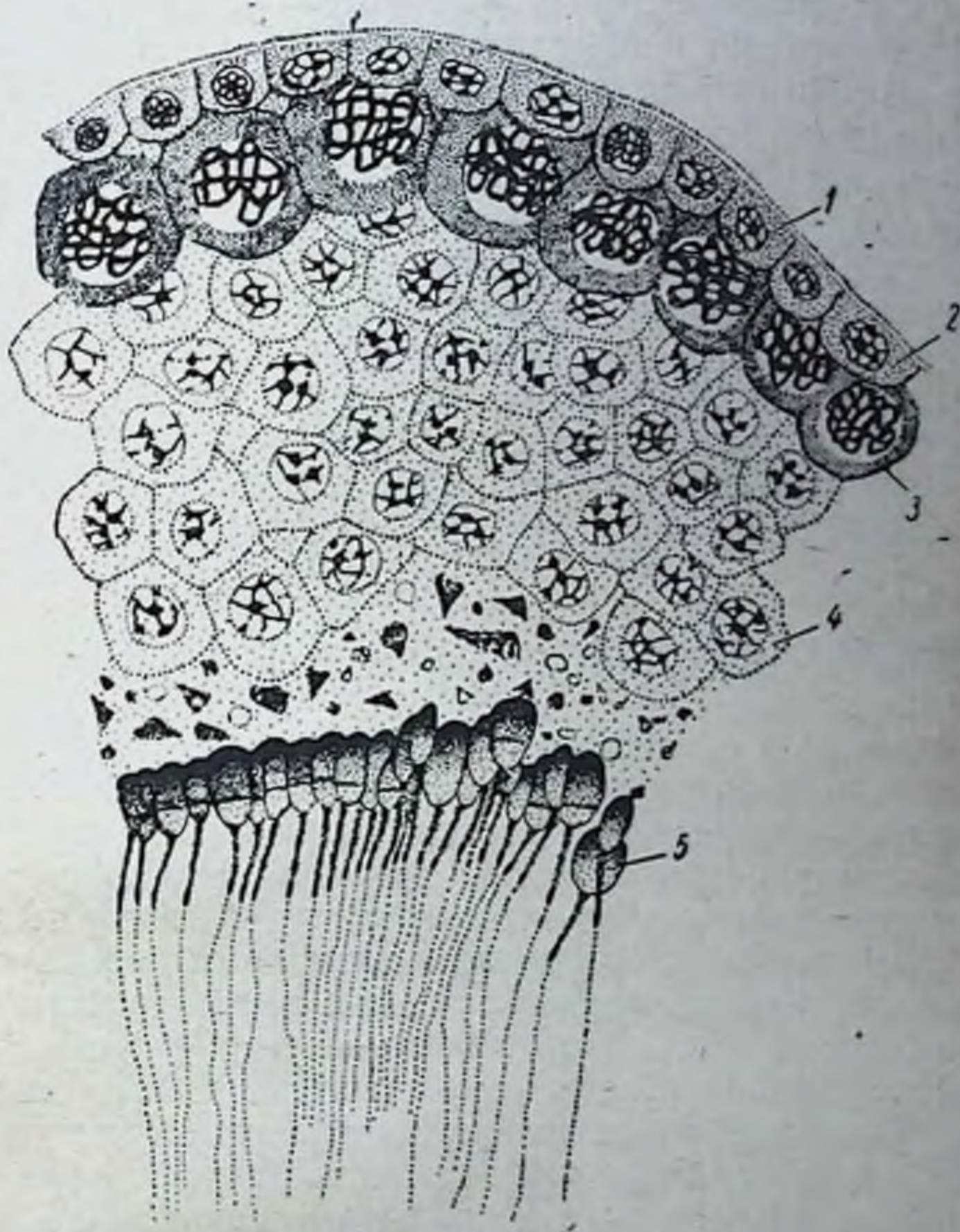


Рис. 51. Сперматогенез у морской свинки. Участок поперечного разреза извитого канальца семенника (по Шмидту): 1 — сперматогонии; 2 — сертолиевы клетки; 3 — сперматоциты первого порядка; 4 — сперматиды; 5 — сформированные сперматозонды

мере развития половые клетки продвигаются от наружной поверхности семенных канальцев к их просвету. Когда наступает созревание сперматозоидов, ближайшая к ним часть стенки канальца расплавляется ферментами, и сперматозоиды оказываются в просвете канальца, окруженные небольшим количеством жидкости. В проме-

жутках между семенными канальцами среди нежной соединительной ткани долек расположены группы интерстициальных клеток Лейдига, содержащих зернышки липоидов и пигмента.

Кровоснабжение семенника осуществляется главным образом конечной ветвью внутренней семенной артерии, проходящей в составе семенного канатика. Ее разветвления проникают внутрь семенника через гайморово тело и образуют в дольках густую капиллярную сеть. Вены идут параллельно артериям. Лимфатические сосуды образуют сеть под белочной оболочкой. Нервные волокна образуют сплетения и проходят внутрь семенника вдоль кровеносных сосудов. Часть волокон проникает в собственную оболочку семенных канальцев, образуя там пугочатые окончания, или вступает в контакт с интерстициальными клетками.

Строение яичников

Форма и относительные размеры яичников у разных позвоночных очень сильно варьируют в зависимости от числа и величины одновременно созревающих яиц. Между большими гроздевидными яичниками акул, рептилий и птиц, содержащими очень крупные, богатые желтком яйцевые клетки, и маленькими яичниками плацентарных млекопитающих существуют самые разнообразные переходы. У самок позвоночных, яйца которых очень богаты желтком, яичники часто имеют асимметричное строение, а иногда развивается только один яичник и половая железа другой стороны тела остается рудиментарной. Например, у многих акул хорошо развит только правый, а у большинства птиц и клоачных млекопитающих — только левый яичник. Сезонность размножения также может оказывать значительное влияние на изменения размеров и формы яичников. У птиц и рыб в период размножения яичники могут заполнять почти всю полость тела, а в остальное время — иметь лишь сравнительно небольшие размеры.

Развитие яйцевой клетки (оогенез) обычно принято делить на три основных периода: 1) оогониальных делений, 2) роста и 3) созревания. Ооцит первого порядка окружается группой фолликулярных клеток (фоллику-

лярная оболочка, или гранулеза) и слоем определенным образом дифференцированных клеток соединительной ткани (соединительнотканая оболочка, или тека). Совокупность всех этих образований вместе с ооцитом носит название яйцевого фолликула.

Развитие яйцевых фолликулов у разных позвоночных обнаруживает существенные отличия, зависящие от количества желтка, накапливающегося в яйцеклетках. У рыб, амфибий, рептилий, птиц и клоачных млекопитающих ооциты богаты желтком и размеры зрелых фолликулов лишь немного превышают размеры яйцеклеток. У плацентарных млекопитающих яйцеклетки очень бедны желтком, так как зародыши получают питательные вещества из материнского организма во время внутриутробного развития. Размеры зрелого фолликула у них во много раз превышают размеры яйцевой клетки, а внутри фолликула образуется полость, наполненная жидкостью.

Созревание фолликулов в большинстве случаев сопровождается овуляцией, т. е. раскрытием фолликулов и освобождением из них яйцевых клеток. После овуляции фолликулы претерпевают характерные изменения, неодинаковые у разных позвоночных. У одних форм они подвергаются сложной передифференцировке, превращаясь во временно функционирующую эндокринную железу — желтое тело. У других все ткани стенки овулировавшего фолликула подвергаются быстрой атрофии и замещаются разрастающейся соединительной тканью. Наконец, у многих животных часть фолликулов не созревает, а подвергается атрезии, т. е. процессу обратного развития. Иногда некоторые из них превращаются в так называемые предовуляционные желтые тела, рассматриваемые в качестве временных желез внутренней секреции.

Рассмотрим типичное развитие фолликулов в яичнике плацентарных млекопитающих (рис. 52).

Снаружи яичник покрыт одним слоем кубических клеток, носящим название зачаткового эпителия. Ткань яичника можно подразделить на периферическое — корковое и центральное — мозговое вещество. В корковом веществе находятся яйцевые фолликулы и желтые тела на разных стадиях развития, а также соединительнотканая строма, содержащая эпителиоидные элементы, называемые интерстициальными клетками. Мозговое вещество

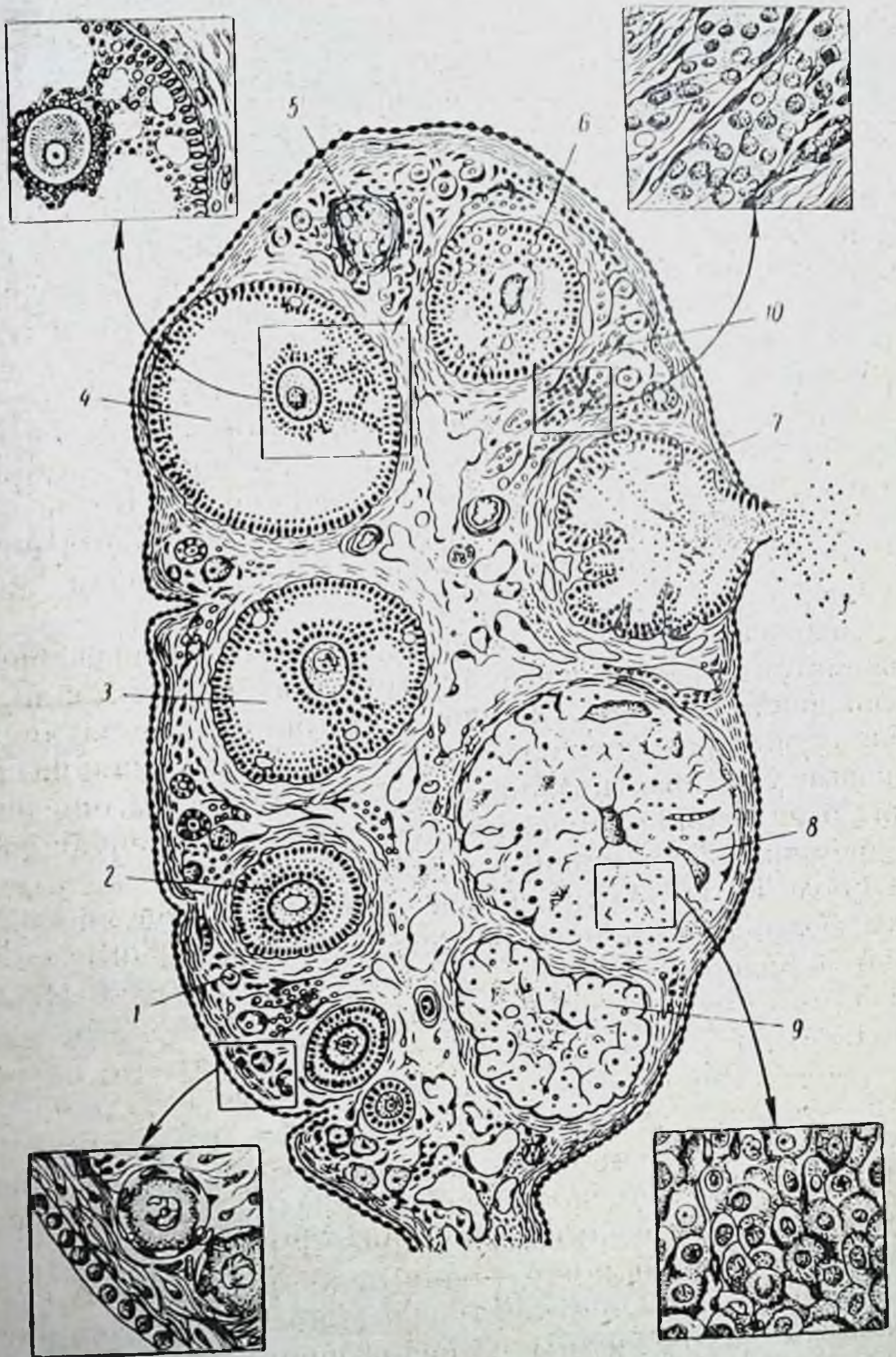


Рис. 52. Схематический разрез яичника (по Тернеру):
 1 — примордиальный фолликул; 2 — растущий фолликул; 3 — зреющий фолликул; 4 — зрелый фолликул; 5 — рубец на месте бывшего желтого тела; 6 — атретический фолликул; 7 — овулировавший фолликул; 8 — желтое тело в фазе расцвета; 9 — желтое тело в фазе инволюции; 10 — интерстициальная ткань

состоит из рыхлой и отчасти ретикулярной соединительной ткани, содержащей кровеносные и лимфатические сосуды и нервы.

Во время эмбрионального развития в корковом веществе происходит образование «пфлюгеровских мешков». Каждый такой мешок содержит несколько крупных оогоний и окружен плоскими фолликулярными клетками. Оогонии превращаются в ооциты первого порядка, а «пфлюгеровские мешки» подразделяются врастающими фолликулярными клетками и соединительной тканью на примордиальные фолликулы.

Примордиальный фолликул состоит из ооцита, окруженного одним слоем плоских клеток фолликулярного эпителия. Увеличение размеров фолликула начинается с роста ооцита. Окружающие его фолликулярные клетки изменяют свою форму, становясь сначала кубическими, а затем цилиндрическими. Благодаря размножению клеток фолликулярная оболочка постепенно становится многослойной. Из окружающей соединительной ткани образуется соединительнотканная оболочка, в которой различают три слоя: 1) к фолликулярному эпителию прилегает тонкая бесструктурная перепонка, называемая стекловидной оболочкой, 2) снаружи от нее располагается внутренняя, или сосудистая, оболочка (*theca interna*), богатая кровеносными сосудами и содержащая особого вида округлые клетки, 3) затем идет наружная, или фиброзная, оболочка (*theca externa*), переходящая в строму яичника. На описанной стадии фолликул представляет собой плотное шаровидное образование, состоящее из нескольких слоев клеток, окружающих ооцит. До этой стадии яйцевые фолликулы млекопитающих могут развиваться еще задолго до наступления периода половой зрелости. Однако у неполовозрелых самок в этих фолликулах не появляется полости и они, не претерпевая дальнейшего развития, подвергаются атрезии.

Только начиная с определенного периода жизни яйцевые фолликулы становятся способными к дальнейшему росту и созреванию. Тогда внутри фолликула появляется постепенно увеличивающаяся полость, заполненная фолликулярной жидкостью. Такой пузырьчатый фолликул называется графовым пузырьком.

Растягиваемая жидкостью многослойная эпителиальная стенка пузырьчатого фолликула образует вокруг

ооцита небольшой выступ из клеток гранулезы — яйценосный бугорок, вдающийся внутрь фолликулярной полости. Стенка созревшего фолликула достигает поверхности яичника и выпячивает ее наружу в виде толкостенного пузыря. Яйценосный бугорок обычно располагается у стенки фолликула, обращенной к поверхности яичника.

Перед наступлением овуляции происходит резкое расширение кровеносных сосудов в соединительнотканной оболочке фолликула. В определенный момент в стенке фолликула образуется отверстие и яйцевая клетка с окружающей ее кучкой фолликулярных клеток попадает либо в брюшную полость, либо (у некоторых видов) — прямо в воронку яйцевода.

После овуляции фолликул превращается в желтое тело. При спадении его стенок гранулеза сдвигается, образуя фестончатые складки, располагающиеся друг над другом. Место открытия фолликула закрывается разрастающейся соединительной тканью. После этого фолликул вновь начинает приподниматься над поверхностью яичника.

В развитии желтого тела различают четыре фазы: 1) пролиферации, 2) васкуляризации, 3) расцвета и 4) обратного развития.

Фаза пролиферации характеризуется сильной гиперемией внутренней соединительнотканной оболочки, нередко приводящей к кровоизлияниям в полость фолликула. Клетки гранулезы гипертрофируются и начинают усиленно размножаться, приобретая характерную многоугольную форму.

Фаза васкуляризации характеризуется проликованием соединительнотканых клеток и кровеносных капилляров из теки фолликула в гранулезу между увеличивающимися в размерах фолликулярными клетками. Расположенные по периферии гранулезы крупные многоугольные клетки внутренней теки при этом смещаются и попадают в соединительнотканые перегородки, разделяющие гранулезу на отдельные участки. Соединительная ткань настолько сильно прорастает слой гранулезы, что каждая его клетка оказывается со всех сторон окруженной капиллярами. Кровяной сгусток, образовавшийся при кровоизлиянии в полость фолликула, подвергается организации с исходом в рубцовую ткань. В протоплазме клеток гранулезы появляются зерна желтого липоидного

вещества — лютеина. Благодаря этому веществу желтые тела у многих животных окрашены в желтый цвет, у других животных они бесцветны.

Фаза расцвета желтого тела начинается с того момента, когда между клетками гранулезы сформировалась сильно разветвленная сеть капилляров, местами образующая синусообразные расширения. Подвергшиеся лютеинизации клетки гранулезы увеличиваются в размерах в 10—30 раз. Желтое тело оказывается в 2—3 раза больше того фолликула, из которого оно образовалось. Оно состоит из трех частей: 1) центрального ядра, образованного рубцовой тканью, 2) лютеинового слоя, состоящего из оплетенных кровеносными капиллярами лютеинизированных клеток гранулезы и разделенного соединительнотканями перегородками на радиально расположенные участки, 3) фиброзной капсулы, образовавшейся из теки.

Фаза обратного развития желтого тела выражается в дегенеративных изменениях лютеиновых клеток и окружающей их соединительной ткани. Лютеиновые клетки подвергаются жировому перерождению, а соединительная ткань уплотняется и подвергается гиалиновому перерождению. В результате этого процесса желтое тело превращается в плотную гиалиновую массу, подвергающуюся окончательной резорбции в течение длительного времени.

Огромное большинство яйцевых фолликулов млекопитающих не прodelывает полного развития и не созревает, а подвергается атрезии на разных стадиях своего развития. При атрезии фолликула ооцит погибает и пожирается фагоцитами. Фолликулярный эпителий также подвергается резорбции, а клетки внутренней теки гипертрофируются и образуют сильно васкуляризированный слой, напоминающий строением лютеиновый слой желтого тела. Получается так называемое атретическое тело, состоящее из: 1) центрального соединительнотканного ядра из рубцовой ткани, образовавшейся на месте ооцита и резорбированных клеток фолликулярного эпителия, и 2) зоны «лютеинизированных» клеток теки фолликула. Вскоре после возникновения атретические тела подвергаются инволюции и превращаются в небольшие участки фиброзной ткани, нерезко отграниченные от окружающей стромы яичника. Возможно, что из внутренней теки атре-

тических фолликулов образуются интерстициальные клетки яичников, которые расположены кучками или тяжами в их строме. Эти клетки встречаются у разных животных в неодинаковом количестве. У кролика они заполняют почти все пространство между фолликулами, желтыми телами и кровеносными сосудами, в яичниках человека и коровы их наличие не доказано. Интерстициальные клетки имеют многоугольную или округлую форму и содержат в протоплазме липоидные включения.

Кровоснабжение яичников млекопитающих осуществляется веточками внутренней семенной (яичниковой) и маточной артерий. Кровь оттекает по многочисленным мелким венам, образующим густое лозовидное сплетение (*plexus ramificiformis*), а оттуда во внутренние семенные (яичниковые) вены и венозное сплетение матки. Яичники иннервируются симпатическими волокнами, идущими в составе чревных нервов и от ганглиев поясничного отдела пограничных симпатических стволов, и парасимпатическими волокнами, идущими в составе блуждающих и тазовых нервов.

Результаты кастрации и трансплантации половых желез

Половые железы осуществляют в организме позвоночных две функции — образование половых клеток и выработку гормонов. Гормоны, образующиеся в половых железах, принято называть половыми гормонами. Они влияют на рост и развитие полового аппарата, на вторичные половые признаки, обмен веществ, функциональное состояние нервной системы и другие функции организма. Особенно велика роль половых гормонов в регуляции тех физиологических процессов, которые обеспечивают половой контакт между половозрелыми особями разного пола, возможность оплодотворения, а у живородящих самок — наступление беременности и ее нормальное течение до родов.

Наличие эндокринной функции семенников и яичников у позвоночных может быть легко доказано опытами с их полным удалением — кастрацией, и с последующей пересадкой — трансплантацией кастрированным животным половых желез того же или противоположного по-

ла. Кастрация и трансплантация половых желез оказывают существенное влияние на первичные и вторичные половые признаки позвоночных. Первичными половыми признаками называются органы мужской и женской половых систем, непосредственно участвующие в процессах размножения и вынашивания внутриутробно развивающихся детенышей. Все остальные морфологические и функциональные признаки, отличающие один пол от другого, называются вторичными половыми признаками.

У некоторых животных часть вторичных половых признаков появляется только в период размножения, а после его окончания исчезает. У других животных вторичные половые признаки, появившись в определенном возрасте, сохраняются в течение всей последующей жизни.

Кастрация значительно изменяет не только внешний облик и внутреннее строение животных, но и их поведение. Однако в этом отношении представители разных классов позвоночных ведут себя неодинаково. У млекопитающих и амфибий кастрированные особи по внешнему виду больше похожи на самок, а у птиц — на самцов. Результаты кастрации зависят также от того, в каком возрасте были удалены половые железы. Обычно, если кастрация произведена у молодых особей, еще не достигших половой зрелости, она оказывает более сильное влияние на организм, чем произведенная у половозрелых особей.

При кастрации млекопитающих до достижения половой зрелости рост и развитие внутренних и наружных половых органов останавливаются, вторичные половые признаки не развиваются, рост трубчатых костей в длину продолжается дольше обычного, мышечные волокна становятся тоньше, уровень энергетического обмена понижается. В результате пропорции тела кастратов оказываются иными, чем у нормальных особей обоего пола. Половые рефлексy не появляются вовсе.

В тех случаях, когда кастрация была произведена уже после наступления половой зрелости, а рост организма уже закончился, происходит некоторая атрофия полового аппарата. У одних видов вторичные половые признаки подвергаются инволюции (обратному развитию), у других они сохраняются, хотя и в менее выраженном виде. У самок прекращаются половые циклы. Половое влечение и половые рефлексy могут сохраняться еще дли-

тельное время. Так, например, самцы крыс могут спариваться еще в течение 8 месяцев после кастрации. Мужчины сохраняют половую способность даже через 20—25 лет после удаления обоих семенников. Очевидно, в этих случаях половое поведение осуществляется за счет условных рефлексов, образовавшихся на основе безусловных половых рефлексов еще до кастрации, когда содержание половых гормонов в крови было нормальным.

Особенно яркие примеры влияния половых желез на вторичные половые признаки дают результаты кастрации и пересадки семенников и яичника у петухов и кур (рис. 53). Уже несколько столетий тому назад птицеводы научились кастрировать петухов, превращая их в так называемых каплунов, и удалять яичник у кур, превращая их в «пулярок». В 1849 г. О. Бертольд (Berthold) пересадил кусочки семенников кастрированным молодым петушкам и установил, что после этого они не превратились в каплунов, а сделались нормальными петухами с хорошо развитыми вторичными половыми признаками. Эти опыты Бертольда в свое время не привлекли к себе внимания и только через много лет получили должную оценку. Более подробные исследования по этому вопросу были проведены А. Пезаром (Pezard, 1918) и М. М. Завадовским (1922).

Кастрированный петух, или каплун, отличается от нормального недоразвитием головного убора (гребня, бородак и сережек), осанкой тела и утратой половых инстинктов. Утрата способности к петушину крику зависит от изменения строения нижней гортани (syrinx), с помощью которой у птиц осуществляется пение. У каплуна полностью сохраняются яркое петушиное оперение и шпоры, а серповидные перья хвоста оказываются даже длиннее, чем у нормальных петухов (рис. 53).

Кастрированная курица приобретает яркое петушиное оперение и шпоры. Ее головной убор (гребень, бородаки и сережки) становится таким же, как у каплуна. По внешнему виду кастрированные петух и курица почти не отличимы друг от друга. Их рассматривают в качестве характерной для данного вида асексуальной, т. е. индифферентной в половом отношении, формы. При проведении опытов над курами не следует забывать, что у них имеется только один левый яичник. Правая половая железа остается в рудиментарном состоянии и лишена

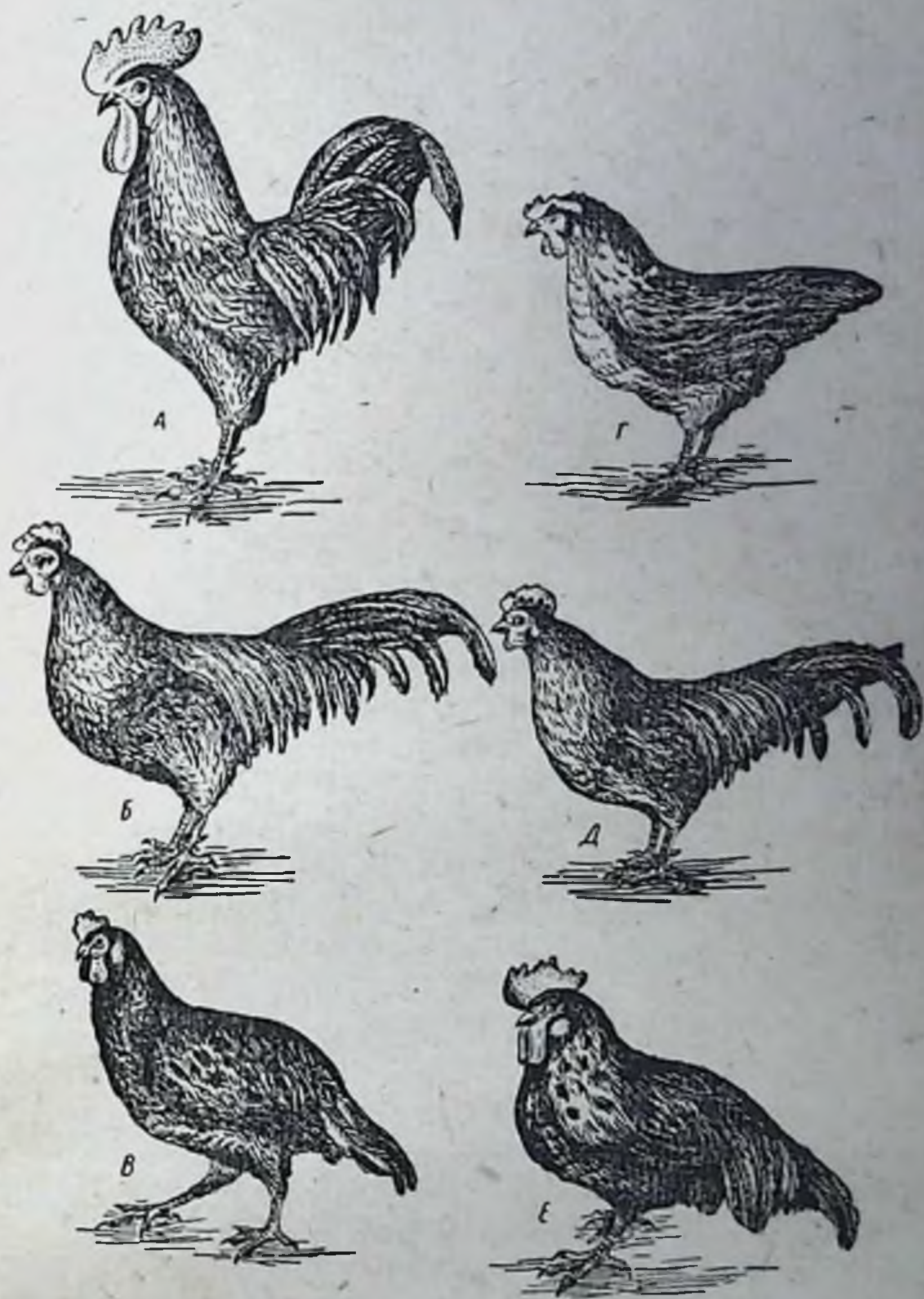


Рис. 53. Изменения вторичных половых признаков в результате кастрации и трансплантации половых желез (по М. Заводскому):

А — нормальный петух; Б — кастрированный петух; В — кастрированный петух после пересадки ему яичника; Г — нормальная курица; Д — кастрированная курица; Е — кастрированная курица после пересадки ей семенников

коркового слоя. Если яичник удалить в молодом возрасте, то из рудиментарной правой половой железы развивается семенник, который даже способен функционировать. Под действием его гормона у «пулярки» развивается петушиный головной убор и она становится похожей на нормального петуха. Поэтому для кастрации кур недостаточно экстирпировать их яичник, а необходимо одновременно удалить также рудиментарную правую половую железу.

Если трансплантировать каплуна яичник, то наступает его феминизация, т. е. у него развиваются вторичные половые признаки самки. Исчезают шпоры, а после очередной линьки или частичного удаления перьев вместо яркого петушиного появляется более невзрачное оперение курицы.

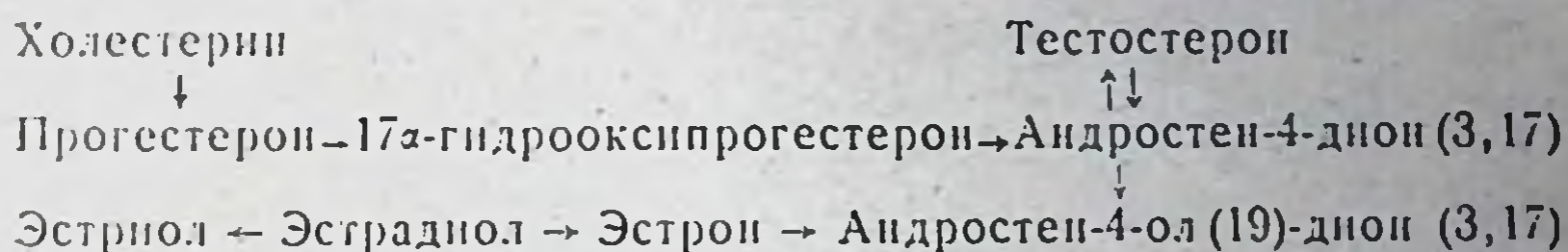
Пересадка семенника кастрированной курице вызывает у нее маскулинизацию, т. е. появление признаков самца. Вырастает петушиный головной убор, появляются мужские половые рефлексы. Такая курица начинает петь, как петух, драться с половозрелыми петухами, созывать кур к корму и гоняться за ними.

Эти опыты показывают, что петушиные головной убор, пение и половые рефлексы появляются только при наличии семенника, а куриное оперение — только при наличии яичника. М. М. Завадовский (1922) предложил называть признаки, развивающиеся только в присутствии половых желез и исчезающие после кастрации — *зависимыми* половыми признаками, а признаки, развивающиеся и при отсутствии половых желез (яркое петушиное оперение и шпоры) — *независимыми* половыми, или псевдосексуальными, признаками. Необходимо, однако, учитывать, что у многих птиц (а также и других позвоночных) развитие некоторых вторичных половых признаков зависит не от половых желез, а от гипофиза. Эти признаки сохраняются после кастрации, но исчезают после гипофизэктомии. Например, брачное оперение ткачиков появляется в период размножения в результате действия лютеинизирующего гормона. Возможно, что в некоторых случаях гормоны гипофиза стимулируют развитие вторичных половых признаков не непосредственно, а через другие эндокринные железы. Вопрос о «независимых» вторичных половых признаках нуждается в дальнейшем изучении.

Половые гормоны у самцов и самок

Долгое время считали, что мужские и женские половые железы вырабатывают разные гормоны: семенники — мужские половые гормоны, или андрогены, а яичники — женские половые гормоны, или эстрогены. Однако дальнейшие исследования показали, что мужские и женские половые гормоны образуются как в семенниках, так и в яичниках. Наличие этих гормонов в половых железах обоего пола может быть объяснено их метаболизмом, который сейчас хорошо изучен.

Источником образования половых гормонов служит холестерин, который превращается сначала в прогестерон, а затем в андростендион. Из андростендиона образуются как тестостерон, так и эстрогены (Берзин, 1960):



Можно было бы думать, что эстрогены в семенниках и андрогены в яичниках представляют собой лишь побочные продукты, возникающие при образовании или разрушении основного полового гормона, свойственного данному полу. Однако такое предположение неправильно, так как и андрогены и эстрогены участвуют у самцов и самок в регуляции определенных физиологических процессов.

Почему же действие мужских и женских половых гормонов у самцов и самок часто оказывается неодинаковым? Почему в одних случаях эти гормоны могут вызывать развитие вторичных половых признаков, характерных для противоположного пола, а в других случаях вызывают их развитие только у особей одного пола, не оказывая заметного воздействия на другой пол? Причиной подобных различий служит неодинаковая чувствительность тканей самцов и самок к половым гормонам.

В качестве наглядного примера различий в чувствительности особей разного пола к половым гормонам можно привести некоторых амфибий. Как известно, у них особенно легко удаются трансплантации. При пересадке на тело самки тритона *Triturus pyrrhogaster* участ-

ка кожи со спины самца этот участок приживается очень быстро. Если в дальнейшем кастрировать самку и трансплантировать ей семенник, то следующей весной кожа самки не обнаружит никаких заметных изменений, а трансплантированный участок кожи самца будет реагировать на гормон семенника типичным для данного вида развитием «брачной окраски». Следовательно, порог чувствительности кожи самки тритона к мужскому половому гормону гораздо выше порога чувствительности кожи самца.

Гормоны семенников

В семенниках вырабатывается тестостерон, являющийся мужским половым гормоном. Местом его образования у млекопитающих и птиц считаются интерстициальные клетки Лейдига. Это показывают как гистохимическая реакция клеток Лейдига на фенилгидразин, так и нормальное развитие мужских вторичных половых признаков у самцов, страдающих крипторхизмом. После извлечения из тканей аскорбиновой кислоты фенилгидразин окрашивает в желтый цвет стероиды, обладающие химическими свойствами, характерными для андрогенов. Такие стероиды содержатся в семенниках только в интерстициальных клетках и отсутствуют в эпителии семенных канальцев. При крипторхизме семенники не опускаются через паховый канал в мошонку, а задерживаются в брюшной полости. Под влиянием более высокой температуры в брюшной полости семенные канальцы подвергаются дегенерации, а интерстициальные клетки сохраняют нормальное строение. При этом происходит совершенно нормальное развитие придаточных частей полового аппарата и вторичных половых признаков, что указывает на достаточный уровень секреции тестостерона семенниками. По-видимому, у рыб, в семенниках которых не развита интерстициальная ткань, мужской половой гормон вырабатывается эпителием семенных канальцев.

В процессе метаболизма тестостерон может превращаться в значительно менее активный андростерон и некоторые другие андрогены. Оказав свое физиологическое действие в организме, андрогены частью разруша-

ются, частью связываются в печени с серной и глюкуроновой кислотами и выделяются с желчью или мочой.

Для обнаружения и количественного определения андрогенов пользуются разными биологическими и химическими методами. Из биологических методов часто применяется введение испытываемого вещества цыплятам-петушкам или взрослым каплунам и измерение у них размеров гребня на 5-й день после введения. Нередко пользуются в качестве теста ростом семенных пузырьков у кастрированных крыс, вызванным андрогенами. За международную единицу действия андрогенов принимают активность 0,1 мг андростерона.

Кроме тестостерона, семенники вырабатывают эстрогены — эстрадиол, а у некоторых видов также эстрон. Семенники жеребца, быка и кабана содержат очень большие количества эстрогена. Местом образования эстрогенов в семенниках считают сертолиевы клетки. У жеребца в 1 л мочи может содержаться 100 000—200 000 *ме*, а у кабана — до 400 000 *ме* эстрона. Физиологическое значение эстрогенов в организме самцов еще не установлено.

Физиологическое действие мужского полового гормона

Мужской половой гормон стимулирует у самцов рост и развитие полового аппарата, развитие мужских вторичных половых признаков и появление половых рефлексов. Если вводить этот гормон неполовозрелым самцам, то у них преждевременно развиваются половые органы и вторичные половые признаки. Даже у совсем молоденьких цыплят-петушков в возрасте 5—15 дней удается наблюдать результаты действия андрогена. Уже через 2 суток после начала введения этого гормона наступает усиленный рост гребня, через несколько дней цыплята начинают кукарекать и проявлять мужской половой инстинкт.

Введение мужского полового гормона устраняет последствия кастрации у самцов и восстанавливает нормальное строение и деятельность придаточных частей полового аппарата. У самцов млекопитающих после кастрации быстро уменьшаются размеры семенных пузырьков.

ков, простаты и куперовых желез. В семенных пузырьках резко уменьшается высота секреторных клеток и полностью прекращается секреция. У крыс особенно сильно уменьшаются ventральные доли простаты (рис. 54), а из содержимого их секрета исчезают фруктоза и лимон-

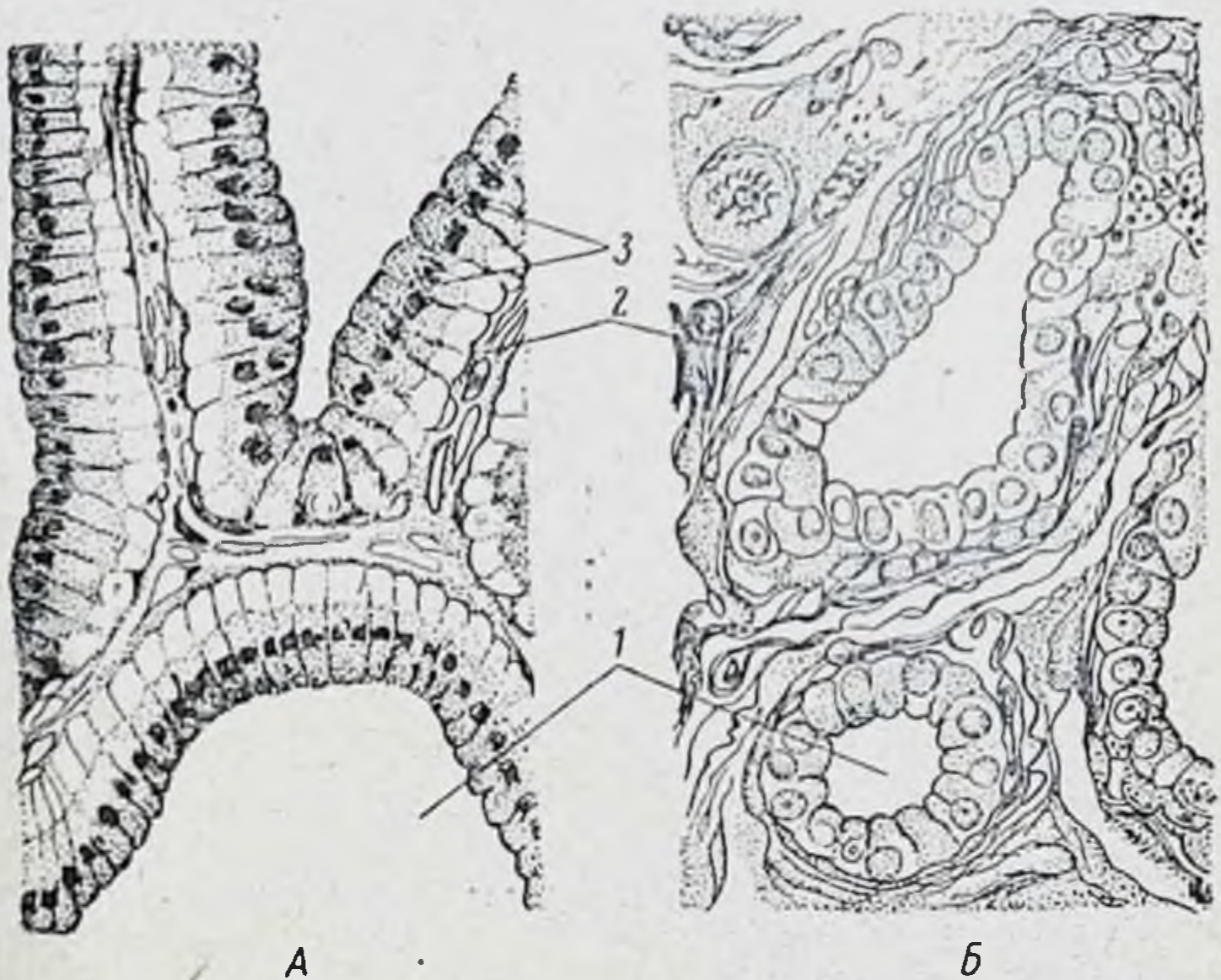


Рис. 54. Строение клеток ventральной доли простаты крысы (по Тернеру):

А — у нормального взрослого самца; Б — через 6 месяцев после кастрации:

1 — ацинус; 2 — интерацинарная соединительная ткань; 3 — тельца Гольджи

ная кислота. Введение андрогенов быстро вызывает у кастратов восстановление нормальной функции простаты и семенных пузырьков. Гистологические изменения в этих органах и содержание фруктозы и лимонной кислоты в их секрете могут служить критерием для определения количества введенного андрогенного гормона.

У самцов морской свинки эякулят быстро твердеет и образует во влагалище самки «копуляционную пробку», препятствующую обратному вытеканию семени и повторному спариванию. Затвердение (створаживание) эякулята вызывается действием на секрет семенных пузырьков особого фермента, вырабатываемого простатой.

После кастрации образование этого фермента прекращается и эйякулят не твердеет. Введение андрогена восстанавливает способность эйякулята створаживаться.

Мужской половой гормон необходим для нормального завершения сперматогенеза, так как при его отсутствии не образуется подвижных зрелых сперматозоидов. Кроме того, он способствует более длительному сохранению способности сперматозоидов к движениям. После кастрации сперматозоиды в придатке семенника морской свинки сохраняют способность двигаться в течение 30 дней. При введении кастрированным самцам андрогенов этот срок увеличивается до 65—70 дней.

Влияние андрогенов на мужские вторичные половые признаки установлено у представителей всех классов позвоночных. Особенно выражено оно у видов, характеризующихся резким половым диморфизмом. Например, у оленей только самцы обладают длинными ветвистыми рогами, которые ежегодно весной начинают расти, в начале осени освобождаются от покрывающей их кожи, а в середине зимы сбрасываются. Наличие мужского полового гормона необходимо для первоначальной стимуляции роста рогов, а затем для их освобождения от кожи и затвердения. Если кастрировать молодых самцов, то они остаются лишенными рогов, подобно самкам. Если кастрация произведена у взрослого самца, когда рога еще покрыты кожей, то они остаются в таком виде на всю жизнь. Если же произвести кастрацию самца уже после освобождения рогов от кожи, то они быстро сбрасываются, а будущей весной вырастают новые рога, не образующие правильных разветвлений и остающиеся постоянно покрытыми кожей.

У антилоп от мужского полового гормона зависит не только развитие рогов, но и более темная окраска шерсти самцов (рис. 55). Яркая окраска кожи лица и седлищных мозолей самцов некоторых обезьян, грива льва и ряд других мужских вторичных половых признаков млекопитающих, несомненно, связаны с действием андрогенов.

Много примеров развития вторичных половых признаков самцов под влиянием мужского полового гормона известно у птиц. У кастрированных самцов лягушек андрогены вызывают развитие характерной мозоли у основания внутреннего пальца передних лап, у самцов гребен-

чатого тритона — рост гребня и развитие «брачной окраски». У живородящих рыб из семейства зубастых карпов андрогены вызывают у кастрированных самцов и самок превращение анального плавника в гоноподий, служащий копулятивным органом.

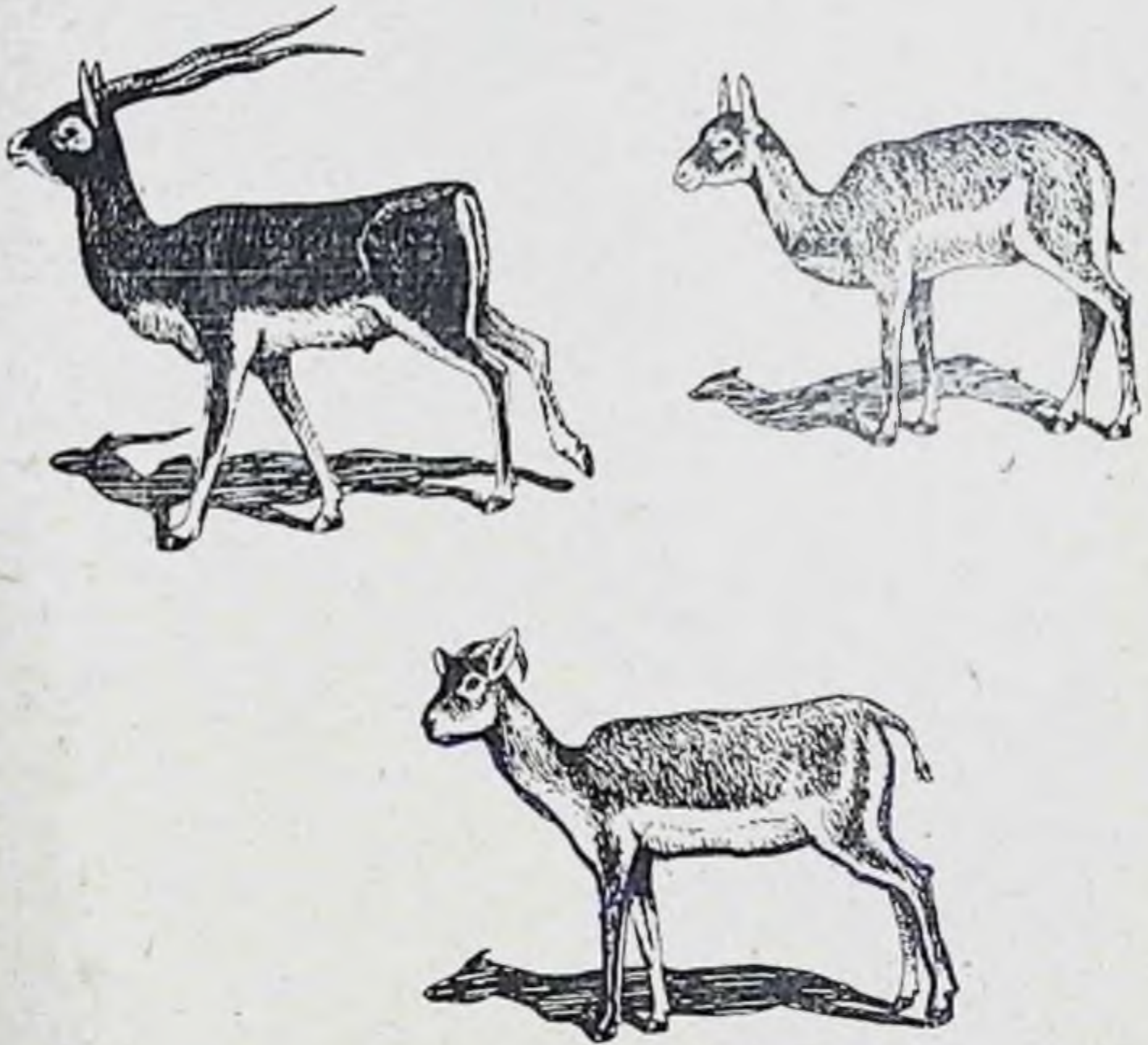


Рис. 55. Влияние кастрации на окраску тела и строение рогов антилопы гарна *Antilope bezoartica* (по М. Завадовскому). Сверху слева — нормальный самец; справа — нормальная самка; внизу — кастрированный самец

Мужской половой гормон оказывает значительное влияние на обмен веществ. После его введения происходит увеличение образования белка в организме, главным образом в мышцах и в меньшей мере в печени и почках. Азотистый баланс становится положительным. Одновременно наступает уменьшение количества жира в организме. Повышается основной обмен. Увеличивается число эритроцитов в крови.

Андрогены влияют на функциональное состояние центральной нервной системы и на высшую нервную деятельность животных. После кастрации у самцов наступают резкие нарушения высшей нервной деятельности,

причем в первое время особенно сильно нарушается процесс торможения в коре больших полушарий.

Половой гормон необходим для первых проявлений полового инстинкта самца и для осуществления связанных с ним поведенческих реакций; если кастрация была произведена в молодом возрасте, половое влечение и половые рефлексы не появляются. Половозрелые самцы нередко ведут себя крайне агрессивно, особенно в брачный период. Олени громко реют и вступают в бой друг с другом из-за обладания самкой. Самцы котиков собирают вокруг себя самок в так называемые гаремы и ожесточенно дерутся с другими взрослыми самцами. Введение мужского полового гормона самцам обычно повышает их агрессивность. Чем больше андрогена вводится кастрированным петухам или курам, тем чаще они клюют остальных кур. Сильно выражена агрессивность у самцов некоторых сельскохозяйственных животных. Иногда она даже делает затруднительным их хозяйственное использование. Кастрация приводит к резкому изменению поведения этих самцов. Скотоводам хорошо известно, что кастрация буйных быков и жеребцов превращает их в спокойных волов и мерин, которые благодаря послушности и выносливости уже в глубокой древности широко использовались в качестве тягловой силы.

Гормоны яичников

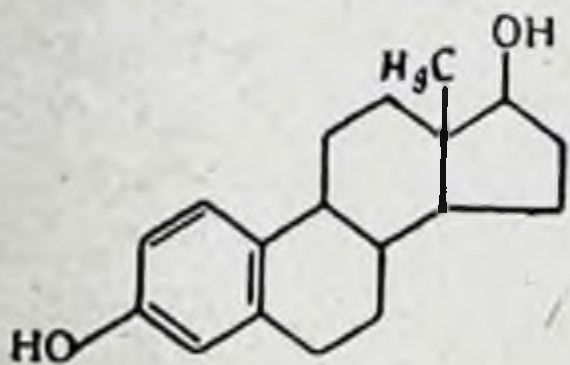
В яичниках позвоночных вырабатывается несколько гормонов: 1) эстрадиол, представляющий собой эстроген, или женский половой гормон, 2) прогестерон, или гормон желтого тела, 3) тестостерон — мужской половой гормон, 4) релаксин. Эстрогены, прогестерон и тестостерон представляют собой стероиды, оказывающие разное физиологическое действие на организм самки.

Эстрогены

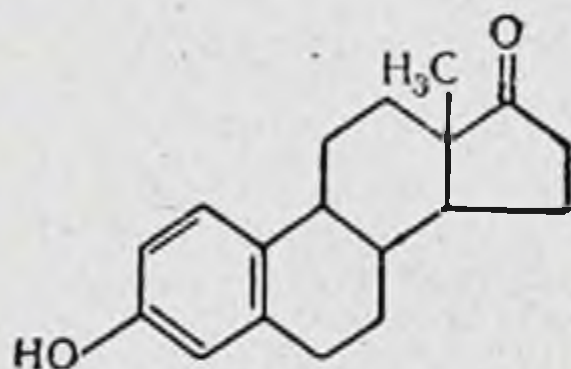
Женскими половыми гормонами называются стероидные гормоны, стимулирующие развитие, рост и функции женской половой системы, развитие женских вторичных половых признаков и осуществление половых рефлексов.

Так как они вызывают у кастрированных самок млекопитающих течку (эструс), их принято называть эстрогенными гормонами, или эстрогенами.

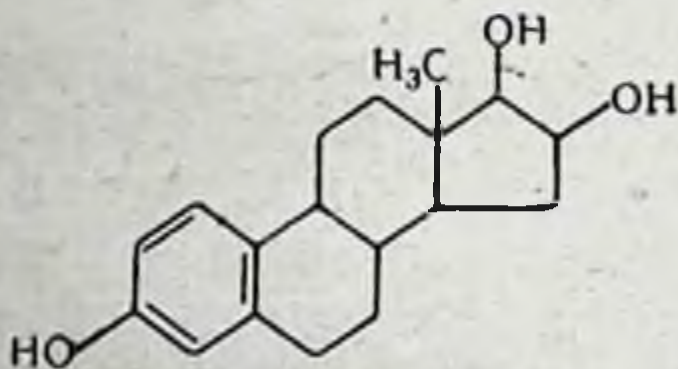
Эстрогены образуются в яичниках во внутренней соединительнотканной оболочке фолликулов, желтых телах и интерстициальных клетках. Женским половым гормоном, образующимся в фолликулах яичников, служит эстрадиол — наиболее активный из естественных эстрогенов. В организме млекопитающих он может превращаться в менее активные эстрогены — эстрон и эстриол. Эстрадиол, эстрон и эстриол оказывают на организм сходные влияния, отличаясь друг от друга главным образом степенью физиологической активности. Они циркулируют в крови и лимфе либо в свободном виде, либо в виде комплексных соединений с белками. В печени происходит их инактивация и разрушение. Эстрон связывается с серной кислотой, а эстриол — с глюкуроновой. Из организма они выделяются с мочой и калом.



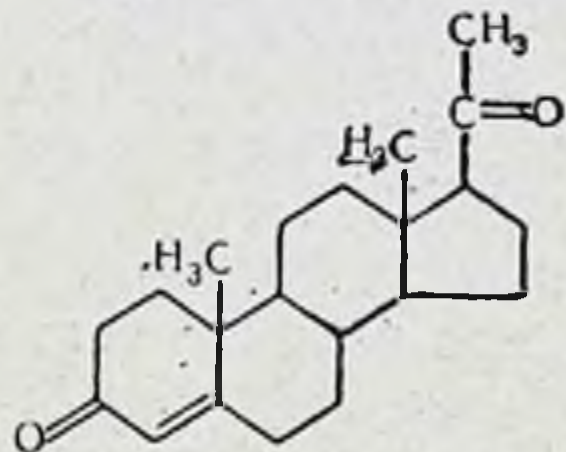
Эстрадиол



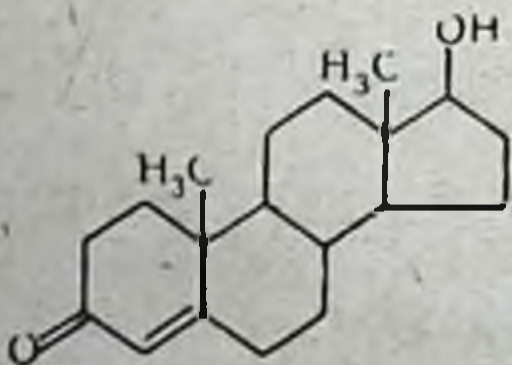
Эстрон



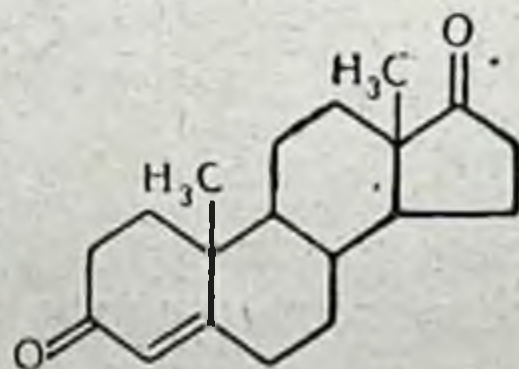
Эстриол



Прогестерон



Тестостерон



Андростен-4-дион

Эстрогены вырабатываются не только в яичниках, но также в коре надпочечников и плаценте, а у самцов, как уже говорилось, — в семенниках.

Эстрогены оказывают очень большое влияние на организм самки. Они вызывают значительные изменения обмена веществ, возбуждают процессы клеточного деления и изменяют возбудимость центральной нервной системы. Они стимулируют рост яйцеводов, матки и влагалища, пролиферативные изменения эндометрия, характерные изменения влагалища и наружных половых органов во время течки, развитие женских вторичных половых признаков и проявление половых рефлексов.

Если кастрировать самок до наступления половой зрелости, то их яйцеводы и матка перестают расти и отстаиваются в развитии. Кастрация в зрелом возрасте влечет за собой значительную атрофию женского полового аппарата и исчезновение части женских вторичных половых признаков. У млекопитающих кастрация сказывается особенно сильно на строении матки, которая значительно уменьшается в размерах и становится малоподвижной. Число ее мышечных элементов уменьшается, а соединительнотканых увеличивается. Железы эндометрия подвергаются инволюции.

Введение эстрогенов вызывает у кастрированных самок рост, расширение просвета и усиление сократительной деятельности яйцеводов. Увеличивается кровенаполнение матки. Начинаются усиленный рост и быстрое размножение клеток эндометрия, рост маточных желез, гипертрофия мышечных клеток. Все это приводит к значительному увеличению размеров матки и утолщению ее слизистой и мышечной оболочек. Эстрогены вызывают усиление и учащение сокращений мышцы матки, повышают ее возбудимость и чувствительность к окситоцину. У беременных самок некоторых животных (кролики, мыши, собаки) введение эстрогенов вызывает настолько сильные сокращения матки, что может наступить преждевременное прерывание беременности.

Влияние эстрогенов сказывается очень сильно на строении влагалища. У неполовозрелых крыс и мышей влагалище имеет вид слепого мешка, дистальная часть которого представляет сплошной эпителиальный тяж. Только в возрасте около 2 месяцев влагалище превращается в полую трубку и открывается наружу половым

отверстием. Введение эстрогенов быстро приводит к открытию влагалища у неполовозрелых крыс и мышей. Кроме того, у самок многих видов животных эстрогены вызывают ороговение клеток поверхностных слоев влагалищного эпителия, которые отторгаются в просвет влагалища. В результате этого их влагалищные мазки оказываются состоящими почти сплошь из ороговевших «чешуек». Такое состояние влагалища характерно для течки, во время которой самка допускает самца к спариванию.

Одновременно с воздействиями на женские половые органы эстрогены оказывают «эротизирующее» влияние на центральную нервную систему самки, вызывая состояние «охоты» и обеспечивая осуществление половых рефлексов, характерных для фазы течки. У самок собак и других животных во время течки многие условные рефлексы оказываются заторможенными. Возможно, что это связано с возникновением половой доминанты в центральной нервной системе в результате действия эстрогенов.

Эстрогены возбуждают развитие и рост молочных желез. Они вызывают развитие сосков и всей системы протоков молочной железы, а у морской свинки, козы и некоторых других животных — также развитие ее железистой ткани. У остальных млекопитающих развитие альвеол молочной железы стимулируется гормоном желтого тела.

У кастрированных самок макак введение эстрогенов приводит к покраснению и отеку кожи промежности, как это обычно развивается у нормальных половозрелых самок незадолго до наступления овуляции, когда у них наблюдается наибольшая половая активность. От женских половых гормонов зависит сравнительно скромное оперение кур, самок фазанов, уток и многих других птиц. Стимулируя развитие определенной формы и окраски перьев у птиц, эстрогены тормозят развитие некоторых признаков «индифферентной в половом отношении формы» (например, таких, как шпоры, хорошо развитые у кастрированных петухов и кур).

Эстрогены участвуют в регуляции белкового, жирового и минерального обмена. Их введение уменьшает количество азота и неорганического фосфора, выделяющихся с мочой, не уменьшая экскреции креатинина и почти не изменяя уровня основного обмена. У птиц они вызывают

сильное увеличение количества жира и холестерина в крови, что связано, вероятно, с их влиянием на накопление желтка в ооцитах. У женщин эстрогены, наоборот, понижают содержание холестерина и липопротеидов в крови.

Особенно сильно влияние эстрогенов сказывается на костной системе благодаря их действию на остеобласты и обмен кальция в организме. Длительное воздействие этих гормонов на растущий организм приводит к преждевременной остановке роста тела вследствие ускоренного обызвествления и гиалинизации эпифизарных хрящей и прекращения роста трубчатых костей в длину. Повышается содержание кальция в крови. Полости трубчатых костей почти полностью заполняются компактной обызвествленной костной тканью. Количество костного мозга сильно уменьшается, что может привести к тяжелой анемии. У птиц влияние эстрогенов на обмен кальция проявляется еще сильнее, чем у млекопитающих. У самок голубей содержание кальция в крови вне периода яйцекладки обычно равняется 8 мг%. После введения эстрогенов оно повышается до 22 мг%. При этом также происходит разрастание костной ткани и вытеснение ею костного мозга, приводящее к почти полной облитерации полости трубчатых костей.

Эстрогены оказывают значительное влияние на все эндокринные железы. Особенно важно их влияние на переднюю долю гипофиза. Эстрогены тормозят секрецию фолликулостимулирующего и стимулируют секрецию лютеинизирующего и лактогенного гормонов. Большие дозы эстрогенов, образующиеся в организме самки во время беременности, тормозят секрецию всех трех указанных гормонов. Продолжительное введение значительных доз эстрогенов вызывает выраженную гиперплазию передней доли гипофиза за счет хромофобных клеток и в ряде случаев даже обуславливает развитие аденом.

Прогестерон

Гормон желтого тела, или прогестерон, образуется в яичниках не только лютеиновыми клетками желтого тела, находящегося в фазе расцвета, но также, хотя и в значительно меньших количествах, лютеинизирующимися клетками гранулезы еще до овуляции. У самок некото-

рых видов млекопитающих во время беременности он вырабатывается также в плаценте. Прогестерон, секретированный в кровь, очень быстро подвергается химическим изменениям. Его значительная часть превращается в прегнадиол, прегнанолон и прегнантриол, которые в печени соединяются с глюкуроновой кислотой и выводятся из организма с мочой и калом.

Физиологическое действие прогестерона на самок млекопитающих связано в основном с подготовкой их организма к беременности и с регулировкой процессов зачатия, беременности, родов и лактации. Обычно прогестерон воздействует на эффекторные органы после предварительного действия эстрогенов или в синергизме с ними. Однако в некоторых отношениях он антагонист эстрогенов.

Прогестерон способствует прохождению яиц через яйцеводы, а также образованию белковой оболочки яйца. Проходя через яйцеводы, яйцо покрывается слоем белка, служащим для защиты яйцеклетки. Если у кроликов после спаривания удалить все формирующиеся желтые тела, то вокруг яиц не образуется такой белковой оболочки и яйца погибают раньше, чем попадут в матку.

В матке прогестерон вызывает секреторные изменения эндометрия (рис. 56). При этом происходит секреция маточных желез, секрет которых служит для питания развивающегося яйца в полости матки до его имплантации, или имплантации. У большинства видов млекопитающих имплантация яйца происходит через 6—9 дней после оплодотворения и в течение всего этого времени прогестерон необходим для сохранения жизнеспособности яиц. Под влиянием прогестерона эндометрий утолщается и становится более рыхлым. Он начинает отвечать на механические и химические раздражения образованием опухолевидных разрастаний, клетки которых переполняются зернами гликогена. Эти образования эндометрия называются децидуомами. Таким образом, под влиянием прогестерона эндометрий подготавливается к имплантации развивающегося яйца. Если вследствие имплантации или под влиянием иных причин секреция прогестерона продолжает увеличиваться, то функциональная часть эндометрия превращается в децидуальную оболочку, часть которой в дальнейшем принимает участие в образовании плаценты.



Рис. 56. Поперечные разрезы через матку кролика (из Будденброка):
 А — инфантильной самки; Б — такой же самки после введения эстрогена в течение 8 дней; В — после введения прогестерона в течение 5 дней вслед за 8-дневным введением эстрогена

Прогестерон уменьшает сократительную деятельность матки и понижает чувствительность матки к окситоцину. Наличие прогестерона необходимо для сохранения беременности в течение всего ее срока. Прекращение поступления прогестерона в кровь приводит в ранние сроки беременности к внутриутробной гибели и резорбции плодов, а в более поздние сроки — к выкидышу или преждевременному наступлению родов. С другой стороны, введение прогестерона беременным самкам нередко тормозит своевременное наступление родов и ведет к перенашиванию беременности.

У тех видов млекопитающих (например, кролик), у которых яичники служат единственным местом образования прогестерона в организме, желтые тела сохраняются в течение всей беременности. Оперативное удаление всех желтых тел неизбежно приводит к прекращению беременности и только ежедневное введение прогестерона может сохранить ее до срока нормальных родов. Однако у многих видов млекопитающих (морская свинка, лошадь, человек) во время беременности плацента с определенного времени начинает вырабатывать прогестерон. У самок этих видов наличие функционирующих желтых тел необходимо только в начале беременности, а дальнейшее сохранение беременности обеспечивается эндокринной функцией плаценты.

В яичниках малые дозы прогестерона в синергизме с гонадотропными гормонами и тестостероном стимулируют овуляцию. Большие дозы прогестерона, наоборот, препятствуют наступлению овуляции, тормозя секрецию гипофизом гонадотропных гормонов. Поэтому во время беременности, когда в крови содержится много прогестерона, у большинства млекопитающих овуляции не происходит.

Регуляция половых циклов также осуществляется при участии прогестерона, который действует на нервные центры гипоталамуса, регулирующие гонадотропную секрецию гипофиза. У некоторых животных наступление течки и готовности к спариванию вызываются эстрогенами только при одновременном наличии небольших количеств прогестерона.

В молочных железах прогестерон после предварительного действия эстрогенов стимулирует развитие железистой ткани — секреторных долек. Однако у крыс

большие дозы его могут вызвать полное развитие молочных желез без предшествующего воздействия эстрогенов.

Прогестерон влияет на минеральный и водный обмен подобно минералокортикоидам коры надпочечников. Его введением можно сохранять жизнь адреналэктомированных животных в течение длительного срока.

Прогестерон изменяет функциональное состояние центральной нервной системы, а в больших дозах оказывает наркотическое действие.

Тестостерон

Образование андрогенов, или мужских половых гормонов, в яичниках млекопитающих, как уже говорилось, представляет собой нормальное явление. Интерстициальными клетками яичников образуется тестостерон. Его образование и секреция зависят от температуры. Если кастрировать самцов мышей и сразу же трансплантировать им яичники, то состояние придаточных частей мужского полового аппарата (семенных пузырьков и простаты) будет зависеть от того, в какое место была произведена трансплантация. Если яичник был пересажен в брюшную полость, то развиваются обычные кастрационные изменения. Если же яичник был пересажен в ушную раковину, температура которой на 5—6° С ниже, чем в брюшной полости, и близка к температуре внутри мошонки, то семенные пузырьки и простата сохраняют нормальное строение и функциональную активность еще в течение почти целого года.

Тестостерон, вырабатываемый яичниками, участвует в регуляции процессов образования фолликулярной полости и созревания фолликулов. В синергизме с гонадотропными гормонами гипофиза и прогестероном он вызывает наступление овуляции. Стимулирует рост матки. В определенных дозах тормозит секрецию гонадотропных гормонов гипофиза.

Тестостерон оказывает значительное влияние на белковый обмен и на функциональное состояние центральной нервной системы.

Релаксин

Релаксин представляет полипептид, имеющий свободные карбоксильные и гуанидиновые группы. Его молеку-

лярный вес около 10 000. Этот гормон образуется желтыми телами в фазе расцвета, а также тканью плаценты. Поэтому в крови самок релаксин обнаруживается только в секреторную фазу полового цикла и во время беременности.

Релаксин облегчает осуществление родового акта, вызывая в конце беременности размягчение лонного сращения (симфиза), что значительно увеличивает выход из малого таза. Особенно наглядно действие релаксина проявляется у морских свинок. Морские свинки рожают сравнительно крупных детенышей, но роды у них происходят настолько легко, что иногда самка даже не прекращает еды во время родов. Если ввести девственной самке морской свинки, находящейся в фазе течки, ткань или кровь, содержащую релаксин, то это приводит к настолько сильному размягчению лонного сращения, что обе тазовые кости впереди полностью отделяются и отходят друг от друга на значительное расстояние. Действие релаксина на симфиз может проявиться только после предшествующего действия эстрогенов.

Регуляция функций половых желез

Во время развития низших позвоночных гормоны оказывают очень сильное влияние на формирование половых желез в направлении мужского или женского пола. Хотя пол позвоночных, по-видимому, первоначально связан с наличием половых хромосом, он может определяться и метагамно в зависимости от определенных воздействий на гонады. Эмбриональные прогонады потенциально обоеполы и состоят из женского коркового вещества и мужского мозгового вещества. Если во время последующего развития наступает преобладание мозгового вещества над корковым, то образуется семенник, а при преобладании коркового вещества над мозговым — яичник (рис. 57).

По данным Э. Вичи (Witschi, 1941), эмбриональные гонады вырабатывают два физиологически активных вещества — кортексин и медуллярин, влияющие на формирование признаков пола. Это вещества белковой природы и не идентичны каким-либо гормонам взрослого организма. Кортексин, образующийся в кор-

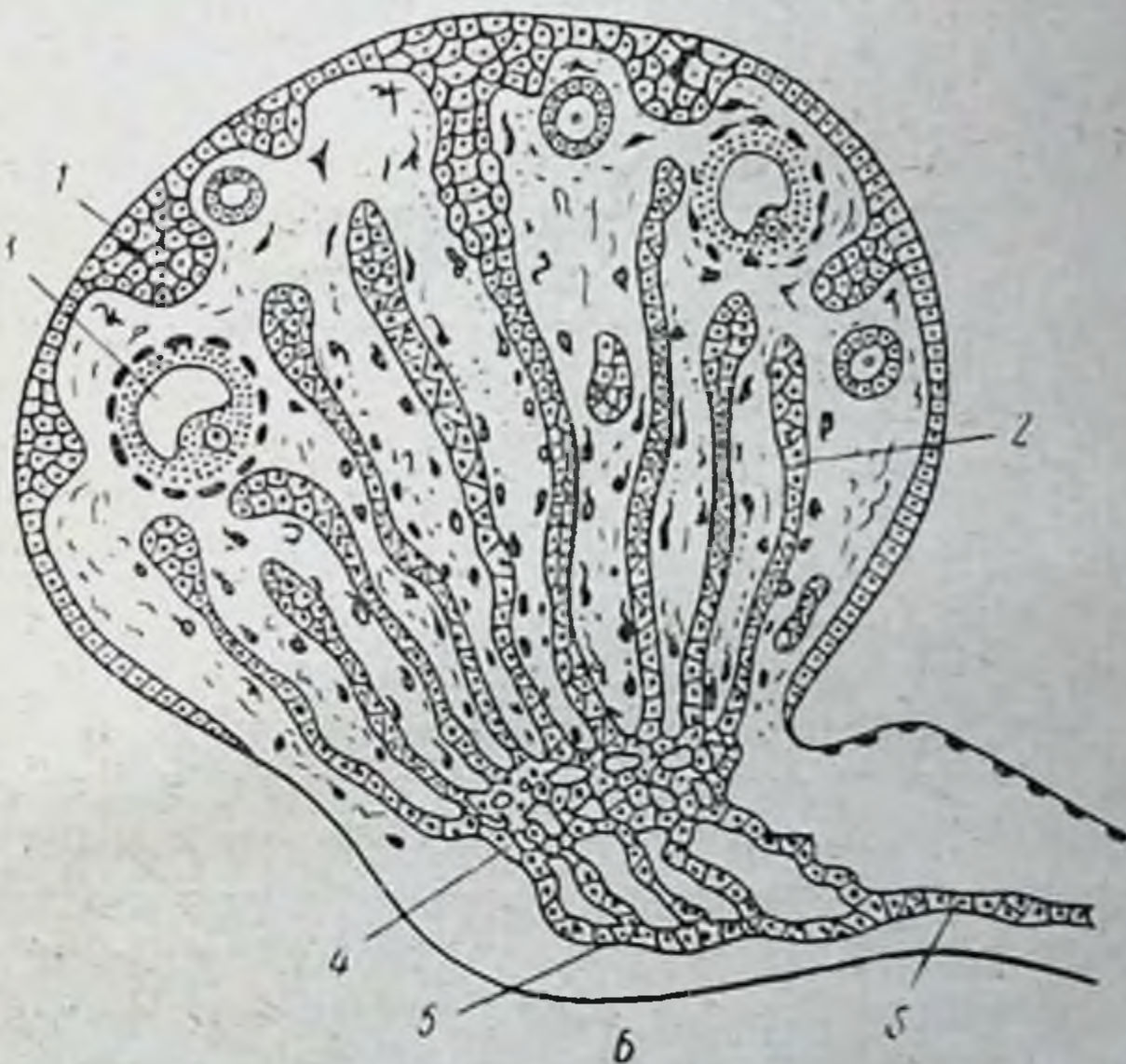
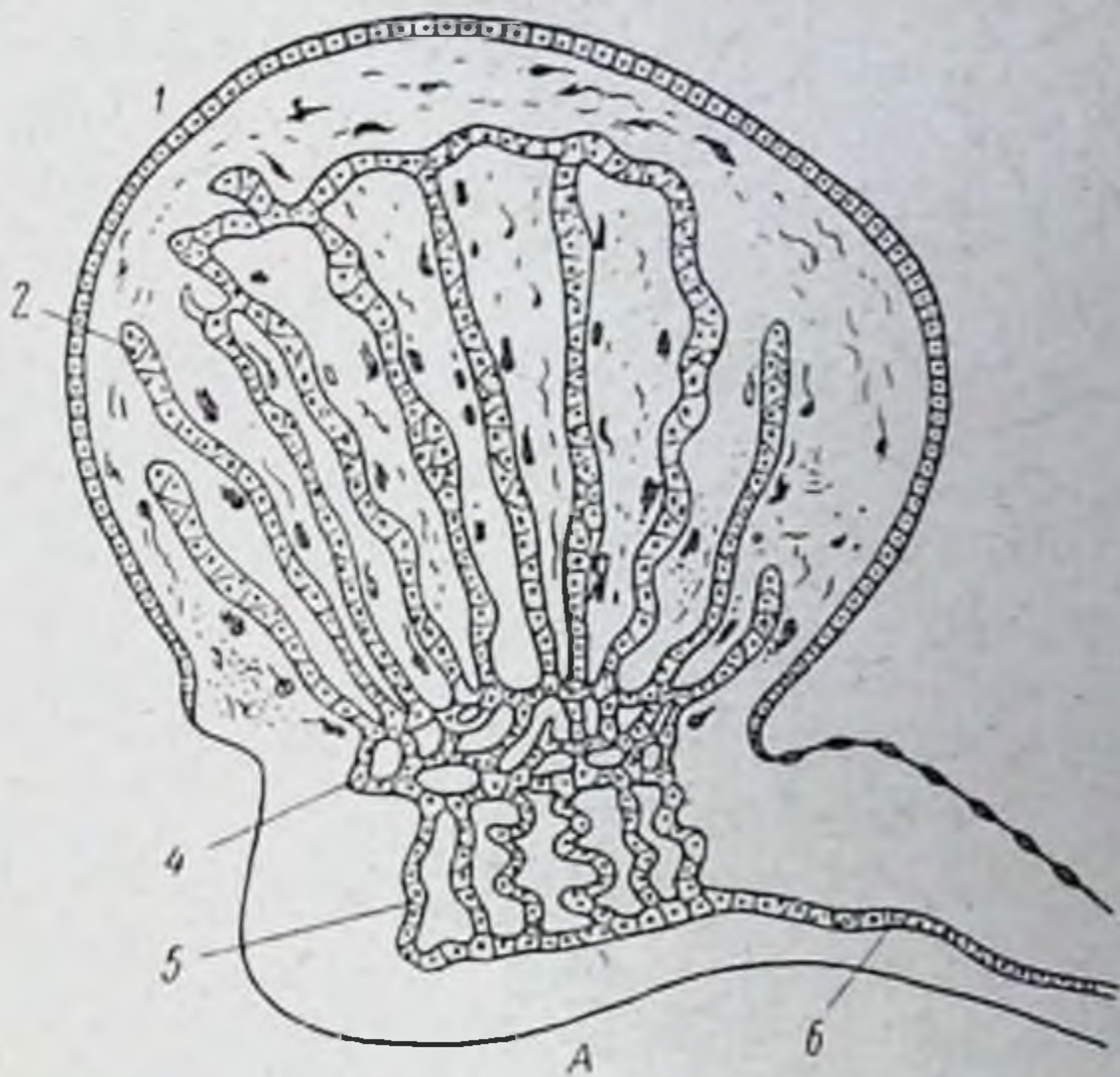


Рис. 57. Развитие половой железы (по Кону):
 А — у самца; Б — у самки:

1 — зачатковый эпителий; 2 — половые тяжи; 3 — яйцевой фолликул; 4 — выносящие канальцы; 5 — каналец первичной почки; 6 — вольфов проток

ковом слое гонады, подавляет развитие ее мозгового вещества и стимулирует оогенез. Медуллярин, образующийся в мозговом веществе, подавляет развитие коркового слоя и стимулирует сперматогенез. Образование этих веществ продолжается в эмбриональных гонадах и после удаления гипофиза.

Андрогены и эстрогены оказывают также сильное действие на эмбриональные гонады и могут вызвать даже превращение одного пола в другой. Введение тестостерон-пропионата недавно вылупившимся из икры головастикам травяной лягушки вызвало у всех них развитие семенников (Гайен — Gallien, 1937). Повторные инъекции этого гормона головастикам более старшего возраста привели к превращению яичников в семенники. При этом андроген вызывал в первую очередь атрофию коркового слоя гонады, после чего наступала «компенсаторная» гипертрофия ее мозгового вещества, превращающегося в функционирующий семенник. Если вводить эстрадиол внутрь куриного яйца в аллантоис развивающегося эмбриона, то у всех зародышей левая гонада превращается в яичник, а правая гонада остается рудиментарной (Данчакова — Dantschakova, 1938). Введение андрогенов или эстрогенов эмбрионам млекопитающих не вызывает изменений развития гонад в сторону противоположного пола, хотя оказывает очень сильное влияние на развитие остальных органов мужской и женской половых систем.

Начиная с определенной стадии развития, семенники становятся чувствительными к гонадотропным гормонам гипофиза. Эти гормоны стимулируют рост семенников, сперматогенез и образование половых гормонов. После удаления гипофиза семенники перестают расти, в них не образуется зрелых сперматозоидов и не вырабатывается мужского полового гормона. У взрослых самцов после гипофизэктомии наступает уменьшение размеров семенников, атрофия семенных канальцев и интерстициальных клеток. Вследствие прекращения секреции мужского полового гормона происходит инволюция придаточных желез полового аппарата. Пересадка гипофиза неполовозрелым или гипофизэктомированным самцам вызывает у них быстрый рост семенников и возбуждает сперматогенез. Под влиянием образующегося при этом мужского полового гормона происходит рост остальных

частей полового аппарата и развитие вторичных половых признаков.

Гипофиз самцов и самок вырабатывает одни и те же гонадотропные гормоны, но в неодинаковых количествах. У самцов обычно он секретирует больше фолликулостимулирующего, а у самок — больше лютеинизирующего гормона. Очищенный фолликулостимулирующий гормон возбуждает рост семенных канальцев и несколько стимулирует сперматогенез, который, однако, не доходит при этом до образования сперматозоидов. Очищенный лютеинизирующий гормон восстанавливает и стимулирует деятельность интерстициальных клеток, вырабатывающих тестостерон. Тестостерон в синергизме с фолликулостимулирующим гормоном доводит сперматогенез до конца. Следовательно, для нормальной деятельности семенников необходимо наличие в крови обоих указанных гонадотропных гормонов и тестостерона.

Эстрогенные гормоны стимулируют деление клеток зачаткового эпителия и образование оогоний. Гонадотропные гормоны гипофиза начинают действовать на фолликулы яичника у плацентарных млекопитающих с начала образования в них фолликулярной полости, а у остальных позвоночных — с момента появления в ооцитах первых зерен желтка. Фолликулостимулирующий гормон возбуждает рост пузырьчатых фолликулов млекопитающих и вителлогенез в ооцитах позвоночных, яйца которых богаты желтком. Лютеинизирующий гормон вызывает лютеинизацию фолликулов — образование желтых тел, а также, вероятно, образование и секрецию тестостерона. Лактогенный гормон стимулирует секрецию прогестерона. При одновременном действии фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (в разных количественных соотношениях) наступают созревание фолликулов, овуляция и секреция эстрадиола. Тестостерон и прогестерон также участвуют в регуляции процесса овуляции.

Гормоны щитовидной железы и надпочечников влияют на функции яичников. Их действие зависит отчасти от изменения чувствительности яичников к гонадотропным гормонам. Значительное влияние на яичники оказывают гормоны плаценты и эндометрия.

Долгое время считали, что нервная система дейст-

вует на функции яичников не непосредственно, а только через изменение уровня гонадотропной секреции гипофиза. Действительно, яичники продолжают функционировать и отвечать характерными реакциями на гонадотропные гормоны после их денервации или трансплантации в переднюю камеру глаза. Однако из этого еще нельзя делать вывода о независимости функций яичников от нервной системы. Центральная нервная система регулирует функции яичников двумя путями — транsgiпофизарно и парагипофизарно (Алешин и Демиденко, 1953). С одной стороны, она изменяет уровень секреции гонадотропных гормонов гипофиза, регулирующих деятельность яичников, в том числе и выработку в них половых гормонов. При участии этого гормонального звена осуществляются многие рефлексy на яичники. С другой стороны, нервные импульсы, идущие по симпатическим и парасимпатическим волокнам, изменяют чувствительность яичников к гонадотропным и другим гормонам.

Кора головного мозга играет исключительно важную роль в регуляции функций женских половых желез у многих плацентарных млекопитающих. Разнообразные воздействия окружающей среды и изменения внутреннего состояния организма сказываются на деятельности яичников благодаря сложнорефлекторным реакциям, возникающим вследствие образования многочисленных условных рефлексов на основе каждого безусловного. Кора головного мозга регулирует функции яичников через подкорковые узлы и нервные центры гипоталамической области. Оттуда нервные импульсы могут идти к яичникам или непосредственно из продолговатого мозга по волокнам блуждающих нервов или через спинной мозг по волокнам симпатических и тазовых нервов.

У совсем молодых самок яичники оказываются гораздо чувствительнее к денервации, чем у более взрослых. У самок крыс в возрасте 3—5 недель удаление пограничных симпатических стволов в пояснично-крестцовом отделе, перерезка обоих блуждающих нервов под диафрагмой или перерезка ветвей тазовых нервов ведет к значительному уменьшению веса яичников и числа многослойных компактных фолликулов. После оперативного выключения симпатической или парасимпатической иннервации изменяется чувствительность яичников

к гонадотропным гормонам. Установлено, что по нервным волокнам наряду с возбуждающими влияниями к яичникам идут также тормозящие нервные влияния, выключение которых вызывает усиление реакции яичников на гонадотропный гормон. Эти тормозящие влияния передаются главным образом по симпатическим волокнам.

Половые циклы самок

Строение яичников и других частей женского полового аппарата подвержено более или менее правильным периодическим изменениям, совокупность которых носит название половых циклов. Одновременно с изменениями в половой системе в организме самки происходят определенные ритмические изменения обмена веществ, температуры тела, функционального состояния центральной нервной системы и почти всех внутренних органов. Состояние яичников сказывается на всем организме самки и оказывает влияние на все его функции.

Эти ритмические изменения оказываются синхронными с фазами фолликулярного цикла яичников, т. е. с ритмическим повторением процессов роста и созревания фолликулов, овуляции и образования желтых тел.

Половые циклы самок позвоночных животных крайне разнообразны. У большинства видов размножение связано с определенным сезоном. Только в течение этого времени их яичники и другие части полового аппарата находятся в состоянии полной функциональной активности, а в остальное время они сильно уменьшаются в размерах и не функционируют. Состояние взрослой самки, яичники которой не содержат созревающих или зрелых фолликулов, а остальные половые органы претерпели инволюционные изменения, носит название фазы полового покоя (anoestrus). Конечно, состояние покоя относительно, так как и во время этой фазы в органах половой системы осуществляются определенные процессы и происходят структурные и функциональные изменения.

Многие дикие млекопитающие (например клоачные, некоторые сумчатые, крот, хорек, волк, лисица) имеют ежегодно только один половой цикл, приуроченный к

определенному сезону. У собак в течение года бывает два-три половых цикла, отделенных друг от друга периодами полового покоя. У некоторых животных (многие парнокопытные, лошади, суслики, североамериканский опоссум) при отсутствии беременности половые циклы ритмично повторяются друг за другом в течение определенного сезона. Наконец, у некоторых млекопитающих (обезьяны, корова, свинья, бегемот, многие мышевидные грызуны) половые циклы следуют друг за другом в течение всего года и их правильный ритм прерывается или изменяется только на время беременности, а иногда и лактации. Непрерывная последовательность половых циклов чаще всего наблюдается у видов, обитающих в тропическом климате, а также у некоторых стадных и домашних животных.

У большинства сумчатых — наиболее древних из ныне живущих живородящих млекопитающих, в течение года имеется только один половой цикл, протекающий следующим образом. После длительного периода полового покоя (anoestrus) наступает фаза предтечки (prooestrus). В яичниках начинается быстрый рост одного или нескольких крупных фолликулов, сопровождающийся секрецией постепенно возрастающих количеств женского полового гормона. Под влиянием этого гормона наступает рост матки и влагалища, в эндометрии возникают пролиферативные изменения.

Созревание фолликулов сопровождается высоким уровнем секреции полового гормона. Наступает фаза течки (oestrus). Только во время течки самка допускает спаривание с самцом. Овуляция происходит в конце течки. Затем следует фаза послетечки (metoestrus), во время которой овулировавший фолликул превращается в желтое тело. Под влиянием гормона желтого тела слизистая оболочка матки претерпевает секреторные изменения, делающие возможным наступление беременности. У многих сумчатых беременность развивается только в одном роге матки, но сходные изменения происходят и во втором роге, в котором нет развивающегося зародыша. Более того, если не было спаривания и оплодотворения, то под влиянием гормона желтого тела в обоих рогах матки развиваются секреторные изменения, мало отличающиеся от наступающих во время беременности. Такое состояние самки называют ложной беремен-

ностью (см. стр. 266). Продолжительность ложной беременности у сумчатых равна продолжительности нормальной беременности. Затем следует период лактации, после чего наступает период полового покоя.

У хищных (собака, кошка, лисица) во время каждого полового цикла, если не произошло оплодотворения, также наступает состояние ложной беременности. Однако ложная беременность продолжается меньше, чем нормальная и изменения в половом аппарате при ней гораздо менее выражены. Очевидно, наличие плацент и развивающихся плодов оказывает здесь уже значительно большее влияние на состояние организма и функцию желтых тел.

Секреторные изменения эндометрия, возникающие у многих млекопитающих во второй половине каждого полового цикла, если не произошло спаривания и оплодотворения, гораздо менее выражены, чем при развитии беременности, а продолжительность соответствующей им фазы полового цикла, называемой секреторной, гораздо короче продолжительности нормальной беременности. Например, у морской свинки беременность продолжается от 58 до 72 дней, а секреторная фаза полового цикла — только несколько дней.

У некоторых животных (например, у крыс и мышей) наступило укорочение тех циклов, во время которых не происходит спаривания, за счет исчезновения секреторной фазы. Вместо нее, вслед за фазой послетечки следует сравнительно непродолжительная фаза межтечки (*diöestrus*), во время которой половой аппарат самки подготавливается к следующей течке. Такие укороченные половые циклы продолжаются всего несколько дней и повторяются друг за другом до тех пор, пока не наступит спаривание. Благодаря увеличению числа половых циклов и укорочению промежутков между течками возрастает вероятность оплодотворения и увеличивается плодовитость самок этих животных.

Если самки крыс и мышей спариваются с самцом, у которого перевязаны и иссечены оба семяпровода, то наступает ложная беременность, продолжающаяся дольше, чем фаза межтечки, но меньше, чем нормальная беременность. Сходное состояние может быть вызвано также механическим или электрическим раздражением шейки матки.

Половой цикл высших обезьян и человека отличается от половых циклов остальных млекопитающих некоторыми особенностями. Он состоит из трех фаз: пролиферативной, секреторной и десквамативной. Фаза цикла, предшествующая овуляции, не носит характера течки. Овуляция обычно происходит на грани пролиферативной и секреторной фаз цикла. Конец каждого полового цикла характеризуется отторжением функционального слоя эндометрия, сопровождающимся кровотечением, называемым менструацией (см. стр. 271). Еще широко распространено ошибочное мнение, что менструация у приматов соответствует течке самок других млекопитающих. Между тем, это два совершенно различных явления: течка наступает в середине полового цикла и предшествует овуляции, а менструация — в конце полового цикла, если яйцо не было оплодотворено и не имплантировалось в матке.

Половой цикл крысы

Чтобы легче разобраться в связи определенных фаз развития фолликулов в яичниках с определенными изменениями в матке и влагалище, следует прежде всего рассмотреть укороченный половой, или эстральный, цикл самок крыс. Если содержать половозрелых самок белых крыс изолированно от самцов, то такие эстральные циклы правильно повторяются в среднем каждые 4—5 дней в течение круглого года. Определить фазу эстрального цикла у крыс очень легко путем микроскопического исследования влагалищных мазков. Поэтому половые циклы крыс особенно хорошо изучены. Эстральный цикл крысы состоит из четырех фаз: предтечки, течки, послетечки и межтечки.

В фазу предтечки пузырьчатые фолликулы сильно увеличиваются в размерах. Сильно увеличивается величина рогов матки и влагалища. Периовариальные капсулы и рога матки растягиваются заполняющей их прозрачной жидкостью. Сократительная деятельность матки повышается. Эпителий влагалища утолщен. Влагалищный мазок состоит почти исключительно из эпителиальных клеток, имеющих крупное ядро и расположенных поодиночке или небольшими кучками. Одиноч-

ные клетки имеют овальную форму, а расположенные группами — многоугольную форму. Лейкоциты в мазке отсутствуют (рис. 58, Б).

В фазу течки в яичниках происходят быстрый предовуляционный рост наиболее крупных пузырьчатых фолликулов и их овуляция, наступающая приблизительно

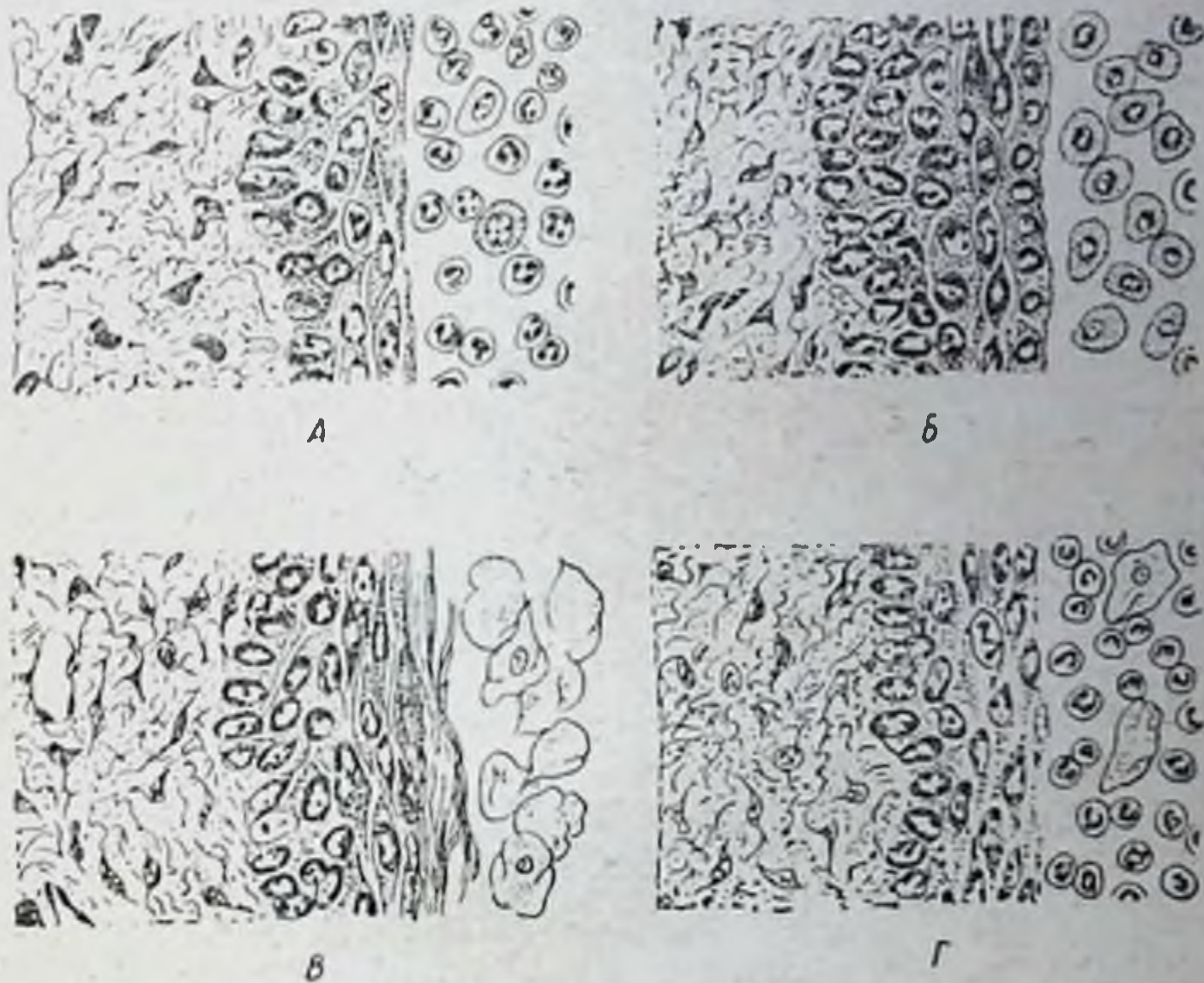


Рис. 58. Срезы через стенку влагалища крысы и соответствующие им клетки во влагалищных мазках в разные фазы полового цикла (по Тернеру):

А — межтечка; Б — предтечка; В — течка; Г — послетечка

через 10 часов после начала течки. В начале этой фазы рога матки сильно растянуты жидкостью, которая затем быстро исчезает из их просвета. Поверхностные слои клеток эпителия влагалища ороговевают и слущиваются. Влагалищный мазок состоит только из ороговевших безъядерных клеток, имеющих вид чешуек. Лейкоциты и эпителиальные клетки с ядрами в мазке совершенно отсутствуют (рис. 58, В). В конце течки ороговевшие чешуйки образуют скопления. Только в эту фазу эстрального цикла самка допускает спаривание с самцом и отвечает на прикосновение к области полового отверстия характерным изгибанием спины (рефлексом лордоза).

В фазу послетечки яичники содержат много желтых тел и маленькие пузырьчатые фолликулы. Уменьшаются размеры рогов матки. Эпителиальный слой эндометрия претерпевает вакуольное перерождение. Лейкоциты инфильтрируют стенки матки и влагалища. Влагалищный мазок содержит немного ороговевших чешуек и много лейкоцитов; на короткое время в нем могут появляться также эпителиальные клетки с ядрами (рис. 58, Г).

Фаза межтечки характеризуется наличием в яичниках маленьких пузырьчатых фолликулов и больших, но не функционирующих желтых тел. Рога матки маленькие, их просвет узкий, щелевидный. Железы эндометрия спавшиеся, атрофичные. Эпителий влагалища тонкий. Влагалищный мазок содержит значительное количество слизи, много лейкоцитов и небольшое число эпителиальных клеток с ядрами (рис. 58, А).

Изменения в матке и влагалище крысы во время эстрального цикла обуславливаются половыми гормонами, вырабатываемыми в яичниках. Во время роста и созревания пузырьчатых фолликулов ими секретируются значительные количества эстрадиола, вызывающего рост матки и пролиферативные изменения эндометрия, происходящие в фазу предтечки, и ороговение поверхностных слоев эпителия влагалища в фазу течки. В фазу предтечки ткань фолликулов начинает секретировать небольшое количество прогестерона; который у крысы необходим для осуществления половых рефлексов. Вскоре после овуляции секреция прогестерона тканью фолликулов прекращается. Образовавшиеся желтые тела функционально неактивны, так как без спаривания не происходит секреции лактогенного гормона гипофиза, необходимого для их активации. Благодаря падению содержания эстрогенов и отсутствию прогестерона в крови в матке и влагалище крысы наступают изменения, характерные для фаз послетечки и межтечки.

Овуляция

Овуляцией называется раскрытие фолликула, сопровождающееся освобождением яйцеклетки и выходом ее в полость тела или половые пути. Овуляция происходит

неодинаково у представителей разных классов позвоночных в зависимости от соотношения размеров фолликула и яйца, наличия или отсутствия фолликулярной полости и степени развития гладких мышц в стенке фолликула.

Во время овуляции происходит не «лопание» или «разрыв» фолликула, как об этом еще часто пишут до сих пор, а образование отверстия на определенном (преформированном) участке его стенки, называемом стигмой.

Особенно хорошо процесс овуляции изучен у самок кролика; он был заснят на кинолентку при лапаротомии, произведенной через определенное время после спаривания. Изучение этого процесса показало, что он происходит постепенно, продолжается в течение определенного времени и состоит из нескольких фаз.

Уже за несколько часов до наступления овуляции в той части стенки созревающего фолликула, которая обращена к поверхности яичника, обнаруживается зона, лишенная капилляров, но окруженная как бы кольцом расширенных кровеносных сосудов. В дальнейшем фолликул выпячивается над поверхностью яичника в виде конического возвышения с широким основанием. Бессосудистая зона (стигма) находится в центре этого возвышения; продолжая все более и более выпячиваться, она постепенно приобретает форму соска. На его вершине образуется отверстие, имеющее овальную форму и совершенно ровные края. Через это отверстие фолликулярная жидкость вытекает наружу постепенно. Открытию фолликула обычно предшествует небольшое кровоизлияние в его полость. Яйцеклетка, окруженная группой фолликулярных клеток, отделяется от яйценосного бугорка и вместе с вытекающими жидкостью и кровью выходит наружу из фолликулярной полости через отверстие фолликула. Через некоторое время это отверстие закрывается пробочкой из свернувшейся фолликулярной жидкости и на этом процесс овуляции заканчивается.

У самок большинства млекопитающих овуляция происходит в определенную фазу полового цикла вне зависимости от того, происходило ли спаривание или нет. Как правило, она наступает через определенный срок после начала течки и обычно предшествует ее

окончанию. Однако у коровы овуляция наступает через 14 часов, а у сумчатой куницы (*Dasyurus viverrinus*) через 5—7 дней после окончания течки.

У некоторых животных (кролик, домашняя кошка, хорек, определенные виды сусликов и землероек) овуляция наступает не самопроизвольно, а только после возбуждения, вызванного рефлекторно половым актом. Яйцевые фолликулы этих животных увеличиваются только до определенных размеров, некоторое время остаются в таком состоянии, а затем подвергаются атрезии. Их дальнейший рост, созревание и овуляция происходят только после однократного или многократного спаривания. Овуляция наступает у самок кролика через 10—12 часов, у домашней кошки через 24—30 часов, у норки *Mustela vison* через 42—50 часов после спаривания.

Овуляция стимулируется гонадотропными гормонами гипофиза, действующими непосредственно на яичники. Для осуществления нормальной овуляции у млекопитающих необходимо наличие определенных количественных соотношений фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, а также небольших количеств прогестерона и тестостерона.

Ложная беременность

Спаривание, не приводящее по тем или иным причинам к оплодотворению, у самок многих видов млекопитающих влечет за собой, как уже говорилось, наступление состояния ложной беременности. При этом в организме самки происходят некоторые структурные и функциональные изменения, подобные изменениям во время ранних сроков нормальной беременности. Они зависят от функциональной активности желтых тел, секретирующих много прогестерона.

Сходное состояние возникает у самок крыс и мышей во время лактации, если соски молочных желез систематически раздражаются сосущими детенышами. Однако имеются существенные отличия между явлениями, вызванными спариванием или механическим раздражением шейки матки; и явлениями, вызванными раздражением сосков. Ложная беременность, возникающая после

однократного стерильного спаривания или раздражения шейки матки, продолжается в течение 12 дней. Лактационная ложная беременность сохраняется лишь при условии продолжающегося многократного механического раздражения сосков и прерывается после его прекращения. Она может длиться около 18 дней, но если раздражение сосков продолжается, возобновляется каждый раз после очередной течки.

В определенную фазу ложной беременности, а у некоторых животных во время секреторной фазы полового цикла, эндометрий реагирует на инородные тела (например, шелковые лигатуры, стеклянные или парафиновые шарики), а также на травматические повреждения (уколы иглой и др.) развитием характерных морфологических изменений, называемых децидуомами, или плацентами. Развитие таких децидуом особенно подробно изучено у крыс. После травмы эндометрия во время ложной беременности в субэпителиальной области стромы начинается пролиферация децидуальных клеток. Благодаря их быстрому росту и размножению возникает опухолевидное образование, растягивающее рог матки и почти полностью сдавливающее его просвет (рис. 59). С той стороны рога матки, с которой к нему подходит мезометрий, протоплазма децидуальных клеток переполняется зернами гликогена. Децидуомы достигают наибольшего развития через 5 дней после травмы эндометрия, а затем подвергаются некрозу и постепенно исчезают. Во время их инволюции на мезометриальной стороне матки в области каждой децидуомы развивается так называемая метриальная железа, которая

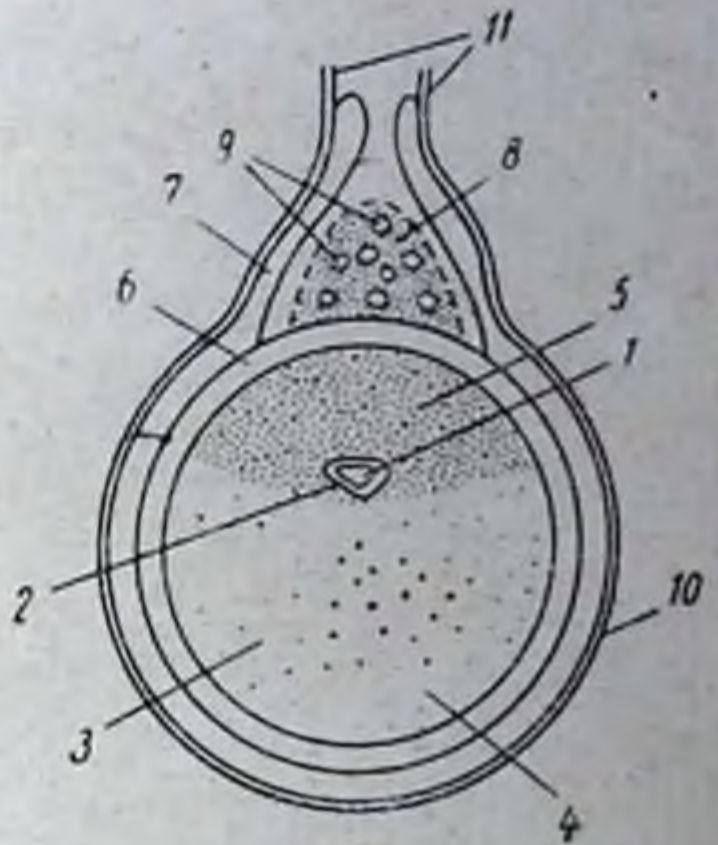


Рис. 59. Схематический разрез через матку крысы с дифференцирующейся децидуомой (по Тернеру):

- 1 — полость матки; 2 — эпителий эндометрия; 3 — строма эндометрия; 4 — большие клетки децидуомы; 5 — клетки децидуомы, накапливающие гликоген; 6 — кольцевой слой мышц; 7 — продольный слой мышц; 8 — метриальная железа; 9 — кровеносные сосуды; 10 — серозная оболочка; 11 — мезометрий

обычно образуется при нормальной беременности в области каждой плаценты и, очевидно, играет какую-то роль в обеспечении питания развивающегося зародыша. Прогестерон удлиняет срок существования метриальной железы, а эстрогены укорачивают его, а также ускоряют инволюцию децидуом.

Менструальный цикл приматов

Половые циклы высших обезьян и человека по сравнению с циклами самок остальных млекопитающих характеризуются рядом особенностей. У многих приматов нет особой фазы полового цикла, соответствующей течке, и отсутствуют какие-либо внешние признаки происходящей овуляции. Если во время данного цикла не наступило беременности, то в его конце, как уже говорилось выше, происходит отторжение функционального слоя эндометрия, сопровождающееся излиянием некоторого количества крови в полость матки. Эти циклические маточные кровотечения, называемые менструациями, у приматов служат наиболее заметными внешними проявлениями половых циклов. Поэтому их половые циклы обычно называют менструальными циклами.

Изменения в матке во время менструального цикла, как правило, соответствуют определенным изменениям в яичниках и связаны с изменениями содержания половых гормонов в крови. Менструальный цикл приматов обычно делят на следующие три фазы: 1) пролиферативная, или фолликулярная, 2) секреторная, или прегравидная, 3) десквамативная, или менструальная. Пролиферативная фаза продолжается от конца предшествовавшей менструации до наступления овуляции; секреторная — от овуляции до наступления обратного развития желтого тела; фаза десквамации — от прекращения функции желтого тела до начала роста нового пузырчатого фолликула.

В слизистой оболочке матки приматов различают более глубокий, прилегающий к миometriю базальный слой и более поверхностно расположенный функциональный слой, нерезко отграниченные друг от друга. Функциональный слой претерпевает резко выраженные циклические изменения, достигает к концу секреторной

фазы почти $\frac{4}{5}$ толщины всего эндометрия и отторгается в конце каждого менструального цикла (рис. 60). В пролиферативную фазу происходят восстановление и рост функционального слоя. Его строма сильно разрастается. Железы эндометрия растут в длину и начинают штопорообразно извиваться. В секреторную фазу клетки стромы функционального слоя становятся многоугольными и сильно набухают. Железы делаются извилистыми и их постепенно расширяющийся просвет наполняется секретом, содержащим гликоген и муцин. В таком состоянии эндометрий оказывается подготовленным к им-



Рис. 60. Рост эндометрия во время полового цикла женщины (по Винклеру):

А — после менструации; Б — перед менструацией:

1 — функциональный слой; 2 — компактный слой; 3 — губчатый слой; 4 — базальный слой; 5 — мышечный слой

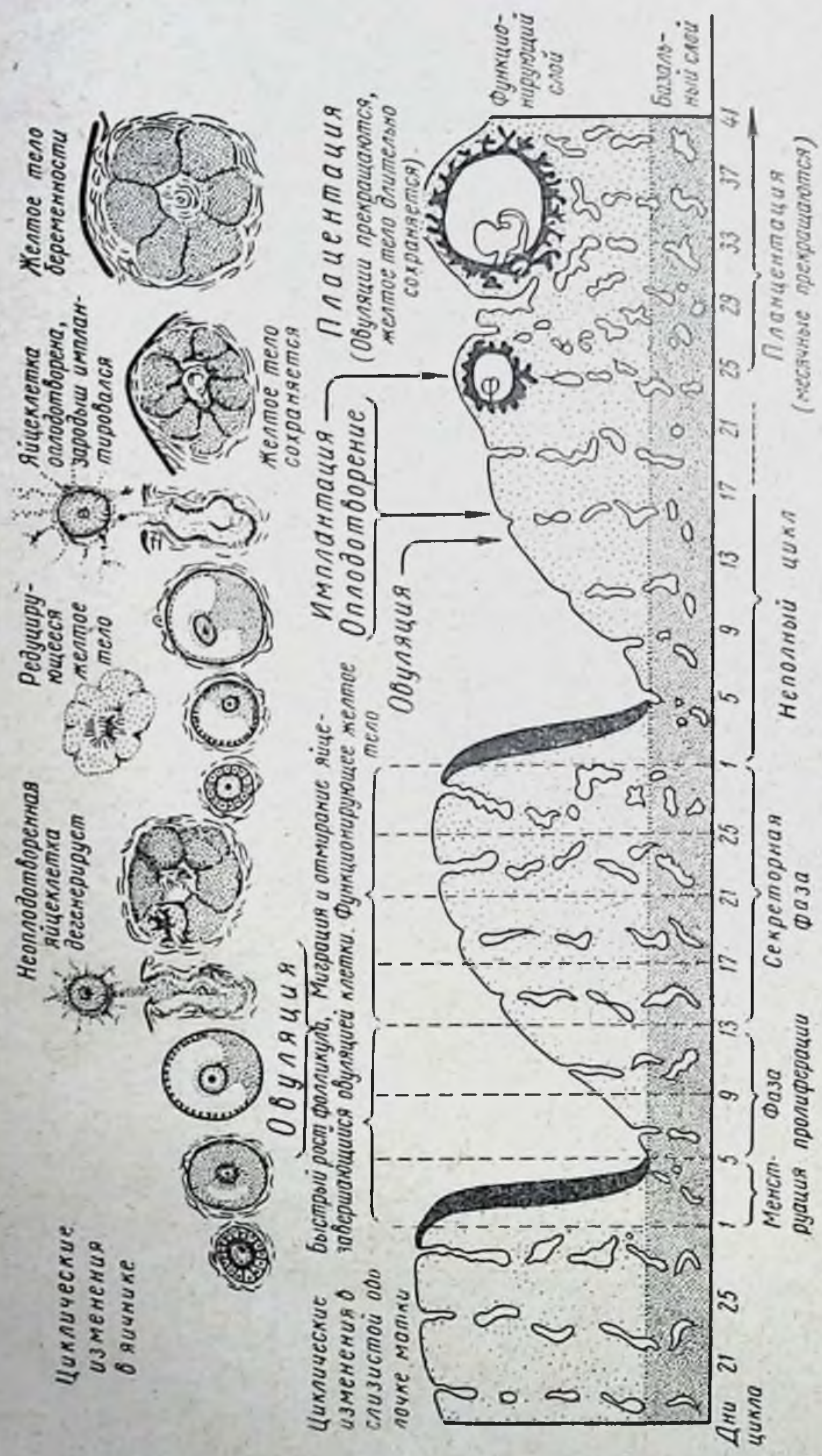


Рис. 61. Схема циклических изменений фолликулов яичника и слизистой оболочки матки половозрелой женщины (по Пэттену, из Кнорре)

плантации яйца. В фазу десквамации весь функциональный слой эндометрия распадается, отделяется от базального слоя и вместе с излившейся кровью удаляется из матки. Одновременно с этим из остатков желез, расположенных в базальном слое эндометрия, начинается регенерация его функционального слоя.

Пролиферативная фаза цикла связана с эндокринной функцией созревающего фолликула, секретирующего эстрадиол, секреторная фаза — с эндокринной функцией желтого тела, секретирующего эстрогены и прогестерон, а фаза десквамации — с прекращением этой эндокринной функции (рис. 61).

Механизм менструации

Механизм менструации удалось выяснить на обезьянах путем пересадки кусочков эндометрия в переднюю камеру глаза. Пересаженные кусочки быстро приживаются, прорастают кровеносными сосудами и начинают нормально функционировать. С помощью микроскопа можно легко наблюдать через прозрачную роговицу глаза за происходящими в них изменениями. Трансплантаты эндометрия претерпевают в глазу обезьян такие же изменения, какие одновременно происходят в эндометрии матки. После кастрации в них наступают явления кастрационной атрофии. Введение эстрогенов восстанавливает их нормальное строение. Когда у самки обезьяны происходит менструация, то в матке и в трансплантате она начинается и кончается в одинаковое время. Наблюдая за трансплантатами эндометрия в передней камере глаза самок макак, Д. Мерки (Markee, 1940) установил те изменения кровеносных сосудов эндометрия, от которых зависит менструация.

Кровоснабжение эндометрия обеспечивается артериями двух родов (рис. 62). Одни из них прямые, короткие, снабжают кровью базальный слой. Другие — длинные, эластичные, закрученные в виде спирали, снабжают кровью функциональный слой. Менструации бывают только у приматов тех видов, в матке которых имеются спиральные артерии.

Когда после окончания секреторной фазы цикла вследствие обеднения ткани эндометрия жидкостью наступает ее сморщивание, происходит резкое сокраще-

ние мышц спиральных артерий, нарушающее кровообращение функционального слоя. В результате прекращения притока крови возникает некроз стенок капилляров. Через некоторое время спиральные артерии вновь расслабляются и кровь устремляется по ним в эндометрий. Однако стенки капилляров уже оказываются по-

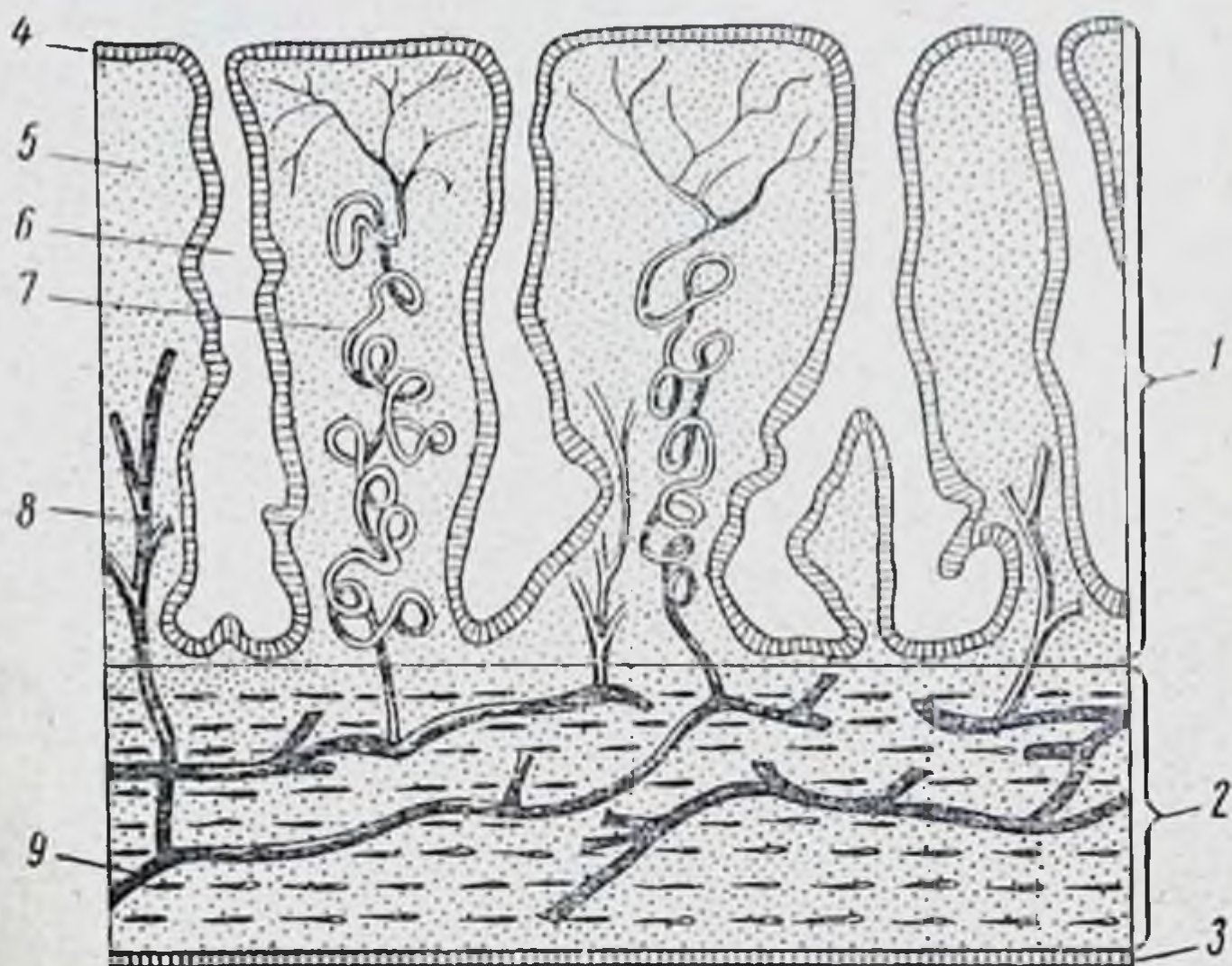


Рис. 62. Схематический разрез через матку приматов, показано расположение артерий эндометрия (по Тернеру):

1 — эндометрий; 2 — миометрий; 3 — серозная оболочка; 4 — эпителий; 5 — строма; 6 — железа матки; 7 — извитая артерия; 8 — прямая артерия; 9 — артерия в миометрии

врежденными и легко разрываются. Кровь попадает в ткань эндометрия, образуя здесь субэпителиальные кровоизлияния. Сокращение и расслабление спиральных артерий происходит в разных участках эндометрия неодновременно. Поэтому целостность разрыхленной слизистой оболочки матки нарушается не сразу на всей поверхности, а сначала на одних участках, потом на других. При этом кровь постепенно изливается в полость матки, способствуя отторжению функционального слоя эндометрия. Менструальная кровь характеризуется очень слабой свертываемостью. У женщины за все время нормальной менструации из матки отделяется от 50 до 200 мл крови.

Если у половозрелой самки обезьяны удалить оба яичника, то через 3—6 дней у нее наступает маточное кровотечение, даже в том случае, если в удаленных яичниках не было желтых тел. Наступление маточного кровотечения можно предотвратить систематическим введением эстрогенов. Когда введение эстрогенов прекращается, наступает кровотечение. Если при ежедневном введении эстрогенов через некоторое время начать вводить также прогестерон, а затем прекратить его введение, продолжая вводить эстрогены, то через 1—7 дней у обезьяны начинается менструация. Ежедневное введение прогестерона может задержать наступление менструации у здоровой обезьяны на две недели. Следовательно, отторжение функционального слоя эндометрия и менструальное кровотечение вызываются снижением содержания эстрогенов и прогестерона в крови. После прекращения введения эстрогенов происходит десквамация функционального слоя, претерпевшего только пролиферативные изменения, а после прекращения введения прогестерона — десквамация слоя, претерпевшего секреторные (прегравидные) изменения.

При постепенном снижении вводимых доз эстрогенов и прогестерона происходит постепенная инволюция функционального слоя эндометрия без его десквамации. Более резкое уменьшение вводимых доз гормонов влечет за собой десквамацию функционального слоя. Эстрогены и в особенности прогестерон сильно увеличивают проницаемость стенок кровеносных сосудов эндометрия, что ведет к набуханию его ткани. Когда содержание указанных гормонов в крови падает, проницаемость стенок сосудов уменьшается, ткань эндометрия становится беднее жидкостью и сморщивается, что вызывает сокращение спиральных артерий и приводит к наступлению менструации.

Ановуляторные циклы

Наблюдения над самками некоторых обезьян показали, что хотя циклические маточные кровотечения правильно повторяются у них в течение всего года, оплодотворение в течение летних месяцев не наступает. Изучение этого вопроса позволило установить, что летом

не происходит овуляции и не образуется желтых тел, а крупные пузырьчатые фолликулы, достигнув максимальных размеров, подвергаются атрезии. В соответствии с этим эндометрий претерпевает только изменения, соответствующие пролиферативной фазе цикла. Секреторных изменений не наступает, а через 28 дней, считая с первого дня предшествующей менструации, происходит десквамация функционального слоя эндометрия, сопровождающаяся кровотечением, внешне не отличным от настоящей менструации.

Проведенные исследования показали, что подобные ановуляторные, или безовуляционные, циклы бывают также у женщин. Обычно некоторое число половых циклов, следующих за первым маточным кровотечением девочки, а также циклы в течение нескольких последних лет перед наступлением климактерия женщины, оказываются безовуляционными. Этим отчасти объясняется более редкое наступление беременности в первые один-два года после появления менструаций и у женщин старше 40—45 лет. Вероятно, некоторое число половых циклов, наступающих у кормящей женщины после окончания послеродовой аменорреи, также проходит без овуляции, что объясняет сравнительно низкий процент наступления беременности во время лактации. Бесплодие некоторых женщин связано с тем, что значительная часть их половых циклов ановуляторна. Маточное кровотечение, наступающее в конце ановуляторного цикла, по своим внешним проявлениям неотличимо от менструации, наступающей в конце цикла, во время которого была нормальная овуляция. Однако при отсутствии овуляции кровотечение происходит из эндометрия, находящегося в пролиферативной фазе, а при овуляции — в секреторной.

Регуляция половых циклов

У самок большинства животных начало полового цикла стимулируется, как уже говорилось выше, комплексом определенных факторов окружающей среды, вызывающих раздражения разных рецепторов. Возбуждение с рецепторов идет по афферентным волокнам в центральную нервную систему и передается на нервные центры гипоталамической области, регулирующие гона-

дотропную функцию гипофиза и функции половых желез. Нейросекреторные клетки нервных ядер гипоталамуса выделяют в кровь нейросекреты, которые по сосудам гипоталамическо-гипофизарной воротной системы попадают в переднюю долю гипофиза, где стимулируют секрецию гонадотропных гормонов. Наряду с этим по нервным путям посылаются импульсы к органам половой системы, повышающие их чувствительность к гонадотропным и половым гормонам.

В результате действия гонадотропных гормонов в яичниках происходят рост и созревание фолликулов и образование половых гормонов. В свою очередь, половые гормоны стимулируют развитие всех остальных органов женской половой системы, развитие женских вторичных половых признаков, наступление течки и осуществление половых рефлексов. При наличии в крови определенных количественных соотношений фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, прогестерона и тестостерона наступает овуляция. Образование желтых тел стимулируется лютеинизирующим, а секреция ими прогестерона — лактогенным гормоном. Желтые тела функционируют в течение определенного периода. Прекращение их функции знаменует собой окончание полового цикла. Какие-то вещества, образующиеся в эндометрии небеременной матки, укорачивают срок существования и функциональной активности желтых тел. Гормоны плаценты, а также раздражения рецепторов матки и сосков молочных желез, стимулируют функциональную активность желтых тел и удлиняют срок их существования.

В процессе эволюции некоторых групп млекопитающих выработались специальные физиологические механизмы саморегуляции половых циклов самок. Такие механизмы обеспечивают непрерывное следование половых циклов друг за другом в течение определенного сезона или в течение всего времени с наступления половой зрелости до начала старости, за исключением периодов беременности и, иногда, лактации.

Нервные центры гипоталамической области, участвующие в регуляции гонадотропной секреции гипофиза, обнаруживают правильные ритмические колебания возбудимости и чувствительности к половым гормонам, синхронные с фазами полового цикла. У самок крыс

эти центры оказываются особенно чувствительными к эстрогенам и прогестерону в день, предшествующий наступлению фазы предтечки, с 2 до 4 часов пополудни. Если в течение этих «критических часов» исключить деятельность нервных центров наркотиками, то наступление предтечки и течки задерживается ровно на 24 часа. Повторяя фармакологическое исключение нервных центров ежедневно в «критические часы», можно задержать наступление очередной течки на несколько суток. Однако конкретный механизм участия этих центров в регуляции половых циклов еще недостаточно изучен.

У приматов после окончания менструации в гипофизе усиливается секреция фолликулостимулирующего гормона. В пролиферативную фазу цикла гипофиз выделяет в кровь много фолликулостимулирующего и сравнительно мало лютеинизирующего и лактогенного гормонов. Фолликулостимулирующий гормон вызывает рост одного крупного пузырьчатого фолликула (реже двух или нескольких фолликулов). Небольшие количества лютеинизирующего гормона стимулируют в яичниках образование тестостерона, а в синергизме с фолликулостимулирующим гормоном — созревание фолликула и секрецию им постепенно возрастающих количеств эстрадиола. Лактогенный гормон вызывает образование небольших доз прогестерона тканью фолликула. Эстрадиол стимулирует пролиферативные изменения функционального слоя эндометрия.

Образующийся в зрелых фолликулах эстрадиол и продукты его метаболизма (эстрон, эстриол) тормозят секрецию фолликулостимулирующего и стимулируют секрецию лютеинизирующего и лактогенного гормонов. Наличие в крови фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, прогестерона и тестостерона в определенных количественных соотношениях вызывает овуляцию. Под влиянием лютеинизирующего гормона формируется желтое тело, секреторная деятельность которого стимулируется лактогенным гормоном. Эстрогены и прогестерон, секретруемые желтым телом, вызывают секреторные (прегравидные) изменения эндометрия.

Большие дозы прогестерона тормозят в гипофизе секрецию лютеинизирующего и лактогенного гормонов. В результате уменьшается содержание этих гормонов в

крови, что приводит к прекращению функции желтого тела и к его инволюции. Резкое падение секреции эстрогенов и прогестерона влечет за собой спазм и последующее расслабление спиральных артерий эндометрия, некроз и десквамацию его функционального слоя и наступление менструации.

Как только прекращается тормозящее влияние эстрогенов на гипофиз, в нем повышается секреция фолликулостимулирующего гормона. Этот гормон возбуждает рост другого крупного пузырчатого фолликула. Начинается следующий половой цикл.

Такое описание механизма регуляции полового цикла приматов, конечно, значительно упрощено, так как в нем не удалось учесть изменений деятельности гипоталамуса. Кроме того, на яичники оказывают несомненное влияние физиологически активные вещества, поступающие в кровь из эндометрия небеременной матки и укорачивающие срок функциональной активности желтого тела. В регуляции полового цикла возможно участие также других желез внутренней секреции. Воздействия на кору головного мозга приматов вызывают значительные изменения в функциях яичников и других органов женской половой системы и могут приводить к включению условнорефлекторных реакций в механизм регуляции половых циклов.

ЗНАЧЕНИЕ ГОРМОНОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Беременность млекопитающих

Беременностью называется процесс вынашивания развивающихся плодов¹ в матке, сопровождающийся характерными морфологическими и функциональными изменениями организма самки. Эти изменения вызываются гормонами гипофиза, яичников, эндометрия и плаценты, возникают в результате раздражения рецепторов матки развивающимся плодом или зависят от возникновения «доминанты беременности» — мощного очага возбуждения в центральной нервной системе, оказывающего значительное влияние на всю жизнедеятельность материнского организма.

Изменения в матке, обеспечивающие возможность наступления беременности, начинаются еще до поступления туда оплодотворенных яиц. Важную роль в их возникновении играют гормоны (в особенности гормон желтого тела). Как указывалось в предыдущей главе, у некоторых видов млекопитающих секреторная активность желтого тела возбуждается рефлекторно актом спаривания. Возможно, что и оплодотворенное яйцо в

¹ Эмбриологи называют плодом зародыш со всеми его оболочками на любой стадии внутриутробного развития. Акушеры—гинекологи называют зародыш человека в течение первых двух месяцев внутриутробного развития эмбрионом, а на более поздних стадиях — плодом. Мы будем придерживаться терминологии, принятой эмбриологами.

яйцеводах и полости матки еще до имплантации выделяет какие-то физиологически активные вещества, воздействующие на материнский организм.

После имплантации яйца на организм матери начинают оказывать влияние гормоны, образуемые трофобластом, а у некоторых видов животных — эндометрием беременной матки. Образовавшаяся плацента обеспечивает не только питание, дыхание и выделение продуктов обмена развивающегося плода. Она служит железой внутренней секреции, вырабатывающей гормоны, которые играют важную роль во время беременности.

Оплодотворение яйца обычно происходит в верхней части яйцеводов. Оплодотворенное яйцо начинает дробиться и развиваться, достигая в течение нескольких дней стадии бластоцисты. На этой стадии оно попадает в матку, где через некоторое время происходит нидация или имплантация.

Нидацией называется прикрепление яйца к стенке матки. При этом не происходит внедрения выростов оболочек плодного пузыря в ткань эндометрия. Зародыш питается секретом маточных желез, называемым эмбриотрофом, или маточным молоком.

Имплантацией называется внедрение яйца в ткань слизистой оболочки матки. В это время функциональный слой эндометрия четко подразделен на два слоя: поверхностный, компактный, и более глубокий, губчатый. В строении компактного слоя имеются крупные многоугольные децидуальные клетки, богатые гликогеном, и сеть очень тонких соединительнотканых волокон. Здесь же проходят протоки маточных желез. Губчатый слой содержит много гипертрофированных маточных желез, но лишен децидуальных клеток. С помощью гистолитических ферментов трофобласт яйца расплавляет участок эндометрия между соседними маточными железами и погружается в строение компактного слоя. Кровь из разрушенных капилляров изливается между ворсинками трофобласта. Дефект ткани в месте имплантации быстро закрывается пробкой из фибрина.

У некоторых млекопитающих имплантация происходит в определенных участках матки, где еще до этого возникают характерные изменения эндометрия, выражающиеся в увеличении числа клеток, разрастании капилляров и т. д.

Продолжительность беременности варьирует у разных видов млекопитающих в очень широких пределах. У сумчатых, как правило, беременность весьма кратковременна (у многих видов не более недели). В большинстве случаев у них стенка плодного пузыря просто прилегает к поверхности эндометрия и лишь у немногих



Рис. 63. Детеныш кенгуру внутри брюшной сумки матери (из Огнева)

видов (сумчатый барсук) образует выросты, входящие в его углубления. Поэтому детеныши сумчатых рождаются крайне незрелыми, голыми и слепыми, неспособными к самостоятельным сосательным движениям. Мать губами насаживает каждого родившегося детеныша на сосок в брюшной сумке, после чего сосок удлиняется и врастает в пищевод детеныша (рис. 63). «Донашивание» детенышей в сумке нередко продолжается в течение длительного времени.

У плацентарных млекопитающих продолжительность беременности обычно значительно больше (см. табл. 1).

Для некоторых видов млекопитающих характерно наличие диапаузы — остановки в развитии оплодотворенного яйца.

У части представителей отрядов неполнозубых, хищных и парнокопытных яйцо на стадии бластоцисты может оставаться в покоящемся состоянии в течение длительного срока — от нескольких недель до нескольких месяцев. Например, у броненосца *Dasypus novemcinctus* бластоциста не имплантируется по крайней мере в течение трех недель, а у *Dasypus hybridus* — не менее двух месяцев. Период, в течение которого бластоцисты находятся в покоящемся состоянии, иногда называется «латентной стадией беременности».

Продолжительность беременности у разных млекопитающих

Млекопитающие	Колебания продолжительности беременности (в днях)	Средняя продолжительность беременности (в днях)
Мышь домовая белая	18—25	19
Крыса белая	16—22	21,5
Кролик	27—35	30
Морская свинка	58—72	68
Кошка	55—65	58
Собака	58—70	62
Лисица	49—55	52
Слон индийский	607—641	623
Лошадь	307—412	333
Осел	358—385	360
Корова	240—310	280
Буйвол	300—315	307
Верблюд двугорбый	370—440	406
Олень северный	195—245	225
Овца	135—157	150
Коза	146—160	152
Свинья	109—133	115
Макака-резус	146—180	163,9
Шимпанзе	202—260	228

Оплодотворение у многих куниц совершается весной или летом, после чего яйца сравнительно быстро достигают стадии бластоцисты, а затем останавливаются в развитии на длительное время. Иногда имплантация происходит только следующей весной, после чего наступает нормальное развитие зародыша.

У горностая и соболя имеются два периода течки, во время которых возможно оплодотворение. Первая течка наступает ранней весной, и, если оплодотворение произошло в это время, беременность продолжается два месяца. Вторая течка наступает в мае — июле, причем наступившая в это время беременность продолжается 8—9 месяцев благодаря длительной задержке имплантации бластоцист. В обоих случаях роды наступают почти в одно и то же время.

У барсука оплодотворение может произойти либо в июле — августе, либо в октябре. В первом случае бере-

менность продолжается дольше и все самки барсука рожают детенышей приблизительно в одно время.

Большая часть самок обыкновенной косули оплодотворяется в июле — августе, но яйцо задерживается в развитии на стадии бластоцисты до декабря, поэтому беременность в общей сложности продолжается до 10 месяцев. Меньшая часть косуль оплодотворяется в ноябре — декабре, в развитии яйца не наблюдается замедления, и беременность продолжается всего 6 месяцев. Роды наступают в обоих случаях в мае.

По-видимому, диапауза в развитии яйца (латентная стадия беременности) связана с отсутствием каких-то факторов, стимулирующих наступление имплантации. У некоторых куниц, беременность которых характеризуется наличием длительно покоящейся бластоцисты, добавочным освещением беременных самок удается вызвать преждевременную имплантацию бластоцисты и сокращение обычного срока беременности.

Продолжительность функции желтых тел во время беременности различна у разных видов млекопитающих. У сумчатых желтые тела функционируют не только во время беременности, которая обычно продолжается недолго, но остаются функционально активными также и в течение всего периода лактации, когда детеныши находятся в брюшной сумке матери. Желтые тела многих плацентарных млекопитающих (корова, коза, кролик, мышь и др.) функционируют в течение всей беременности и их оперативное удаление ведет к ее прекращению. У других (обезьяны, морская свинка и др.) желтые тела функционируют только в течение первого периода беременности, обеспечивая имплантацию яйца в матке и сохранение беременности до формирования плаценты, которая в дальнейшем вырабатывает достаточные количества прогестерона, необходимые для сохранения беременности в течение всего ее остального срока.

Как правило, у беременных самок не происходит новых овуляций и все пузырьчатые фолликулы подвергаются атрезии. Считается, что прогестерон, выделяемый желтыми телами, а позднее плацентой, тормозя гонадотропную деятельность гипофиза, препятствует наступлению овуляции. Однако у некоторых животных овуляция наступает и во время беременности.

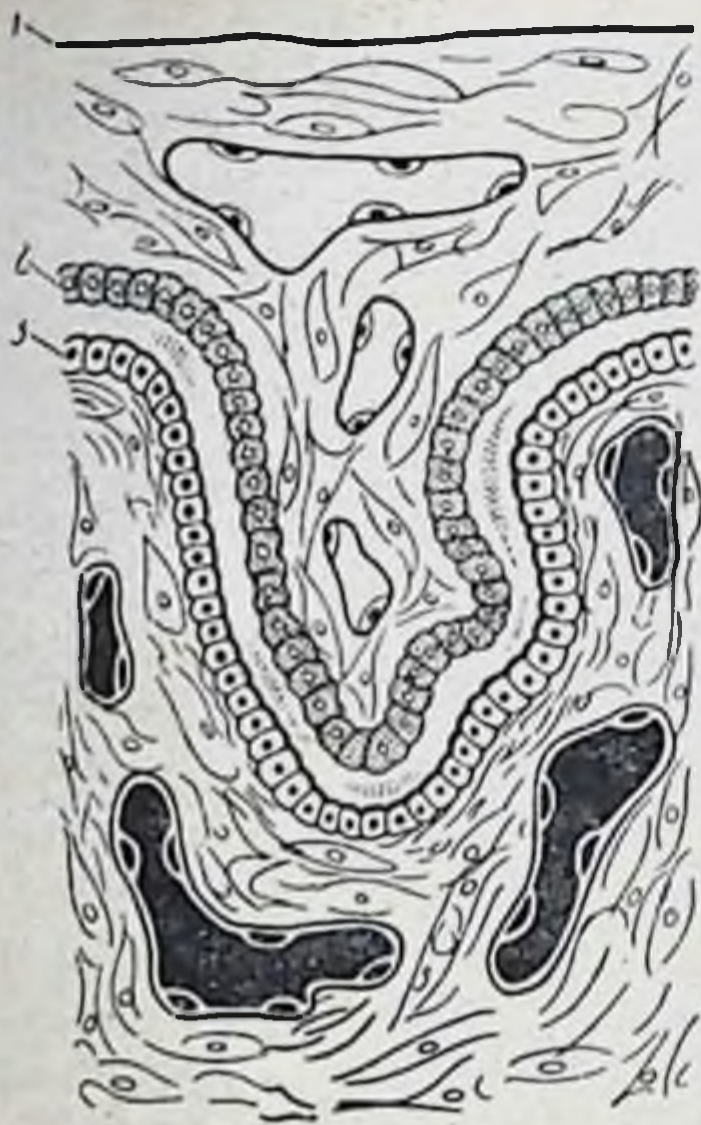
У беременной лошади желтые тела, образовавшиеся после оплодотворения, на 45-й день беременности перестают функционировать и подвергаются инволюции. Но в это время под влиянием гонадотропина, содержащегося в сыворотке крови беременных кобыл, происходит овуляция нескольких крупных фолликулов, превращающихся в новые желтые тела, выделяющие прогестерон приблизительно до 150—180-го дня беременности. Кроме того, часть фолликулов превращается в желтые тела без овуляции благодаря дегенерации яйца и клеток фолликулярного эпителия и лютеинизации клеток соединительнотканной оболочки фолликула.

У некоторых других млекопитающих во время беременности происходят новые овуляции, и самки могут в это время спариваться, что приводит к оплодотворению яиц. Такое явление было описано у зайцев еще Аристотелем, но до недавнего времени считалось «охотничьим вымыслом». Однако теперь уже точно доказано (Хедигер — Hediger, 1948), что беременная самка зайца-русака (*Lepus europaeus*) незадолго до наступления родов может спариваться и быть при этом оплодотворена. В матке такой самки можно обнаружить почти доношенных зайчат и одновременно с ними совсем маленьких зародышей. Аналогичное явление наблюдается также у американской норки (Ханссон — Hansson, 1947). Если овуляция и оплодотворение следующей группы яйцеклеток наступили во время беременности, то самка рождает сначала одну группу детенышей, а через некоторое время, без повторных спариваний, вторую.

Эндокринная функция плаценты

У разных плацентарных млекопитающих наблюдаются существенные различия в характере прикрепления яйца в матке, а также в строении плаценты. По степени связи плода с тканями матери различают несколько типов плацент.

Эпителиохориальная плацента, или полуплацента (рис. 64, А), характеризуется тем, что ворсинки хориона входят в просветы маточных желез, как пальцы в перчатку, не нарушая целостности тканей эндометрия. Питание плода осуществляется за счет маточного молока, или



А



Б



В



Г

Рис. 64. Контакт зародышевого пузыря и матки при различных типах плаценты (по Портману):

А — эпителиохориальная плацента; Б — синдесмохориальная плацента; В — эндотелиохориальная плацента; Г — гемохориальная плацента:

1 — стенка зародышевого пузыря; 2 — трофобласт; 3 — эпителий эндометрия; 4 — децидуальные клетки

эмбриотрофа. При родах не происходит разрушения и отторжения ткани эндометрия и нет кровотечения. Плацента такого типа имеется у лошади, верблюда, свиньи, бегемота и некоторых других млекопитающих.

Синдесмохориальная плацента (рис. 64, Б) характеризуется тем, что ворсинки хориона разрушают эпителий и железы эндометрия и внедряются в соединительную ткань. При родах целостность эпителия слизистой оболочки матки нарушается только на отдельных участках. Плацента этого типа имеется у жвачных.

Эндотелиохориальная плацента (рис. 64, В) характеризуется тем, что ворсинки хориона разрушают не только эпителий и соединительную ткань эндометрия, но и стенки кровеносных сосудов, за исключением их эндотелия. Питание плода осуществляется из крови матери, отделенной от трофобласта только эндотелием материнских сосудов. При родах отторгается только часть эндометрия и происходит не особенно сильное кровотечение. Плацента такого типа имеется у хищных. Она опоясывает среднюю часть плодного пузыря (кольцевая плацента).

Гемохориальная плацента (рис. 64, Г) характеризуется тем, что ворсинки хориона разрушают ткани и кровеносные сосуды эндометрия и омываются непосредственно кровью матери. Поверхность трофобласта увеличивается путем сложного ветвления ворсинок (у приматов) или путем формирования впячиваний, образующих сложную сеть каналов (у грызунов). При родах происходит отторжение функционального слоя матки, сопровождающееся значительным кровотечением.

Многочисленные экспериментальные исследования показали, что у беременных самок крыс, мышей и кроликов гибель или искусственное удаление плодов без нарушения целостности и прикрепления плацент не вызывает наступления преждевременных родов. В этих случаях сохраняются все признаки беременности и рождение плацент происходит в тот же срок, когда обычно наступают роды у животных данного вида (Ньютон — Newton, 1949). С другой стороны, удаление всех плацент вызывает быстрое исчезновение всех признаков беременности.

Э. Аствуд и Р. Грип (Astwood and Greep, 1938) получили из плацент крыс экстракт, вызывающий у гипофизэктомированных крыс секрецию прогестерона желтыми

тeлaми. Такой экстракт сохраняет беременность у крыс после удаления гипофиза. Он содержит лютеотропный гормон, стимулирующий функциональную активность желтых тел до окончания нормального срока беременности. Этот гормон образуется в плаценте крыс, начиная с 11-го дня беременности, когда в эктодермальную трофобластную область врастают мезодерма и сосуды аллантоиса. Э. Аствуд и Д. Джонс (Astwood and Jones, 1939) назвали гормоны плаценты, обладающие лютеотропным действием, ционином. Лютеотропным действием обладает гормон плаценты человека и некоторых высших обезьян, называемый хориальным гонадотропином. Аствуд и Джонс считают этот гормон человеческим ционином.

Кроме лютеотропных гормонов, плаценты разных млекопитающих вырабатывают эстрогены, прогестерон, андрогены, глюкокортикоиды, релаксин, окситоцин, а также гормоны, сходные по физиологическому действию с соматотропным, тиреотропным и адренокортикотропным гормонами гипофиза. Следовательно, плацента служит весьма важной эндокринной железой, вырабатывающей многочисленные гормоны. Одни из этих гормонов являются настоящими «гормонами беременности» и образуются только при этом физиологическом состоянии. Другие сходны с гормонами гипофиза. Третьи идентичны с гормонами яичников и коры надпочечников. Очевидно, гормоны плаценты играют важную роль для обеспечения нормального течения беременности и подготовки к наступлению родового акта.

Хориальный гонадотропин

Хориальный гонадотропин — типичный «гормон беременности» некоторых высших обезьян и человека. Он образуется цитотрофобластом хориона, а позднее клетками Лангханса ворсинок плаценты. Оттуда он попадает в кровь беременной женщины и выделяется в значительных количествах из организма с мочой. В крови и моче беременных женщин этот гормон обнаруживается уже на следующий день после имплантации яйца и содержится в течение всей беременности, исчезая только через несколько дней после родов. Поэтому обнаружение хориального гонадотропина в сыворотке крови и моче может

быть использовано для гормональной диагностики беременности.

Хориальный гонадотропин представляет собой глюкопротеид с молекулярным весом около 100 000 и содержит 10,7% галактозы и 5,2% гексозамина. Путем электрофореза в нем удается выделить две или три фракции. Раньше этот гормон считали очень близким к гонадотропным гормонам гипофиза, так как он оказывает сходное действие на половые железы некоторых животных. Однако сейчас установлены существенные различия как в химическом строении этих гормонов, так и в их действии на семенники и яичники крыс, лишенных гипофиза.

У самцов крыс очищенный хориальный гонадотропин, если начать вводить его сразу после удаления гипофиза, способствует сохранению нормального строения семенных канальцев и продолжению сперматогенеза. При введении в более поздние сроки после гипофизэктомии он вызывает восстановление интерстициальной ткани семенников. У гипофизэктомированных самок крыс хориальный гонадотропин вызывает в яичниках только гипертрофию интерстициальных клеток, но не стимулирует роста и созревания фолликулов и образования желтых тел. Изменения в яичниках интактных крыс, наступающие после введения хориального гонадотропина, представляют собой результат синергического действия этого гормона вместе с гонадотропными гормонами собственного гипофиза подопытных животных. Фолликулостимулирующий гормон весьма усиливает действие хориального гонадотропина на половые железы.

У обезьян и человека хориальный гонадотропин вызывает увеличение размеров, секреторной активности и срока существования желтого тела, т. е. превращение его в «желтое тело беременности». Благодаря хориальному гонадотропину желтое тело функционирует в течение нескольких недель и продолжает секретировать прогестерон до тех пор, пока не происходит окончательного формирования плаценты, вырабатывающей прогестерон и эстрогены. С этого момента желтое тело утрачивает чувствительность к хориальному гонадотропину и подвергается инволюции.

Действие хориального гонадотропина на функцию желтых тел сказывается особенно наглядно у обезьян *Macaca mulatta*. Имплантация бластоцисты происходит

у них на 9—10-й день после овуляции. Синцитиальный трофобласт образуется между 11-м и 14-м днем, а между 15-м и 35-м днем развиваются ворсинки хориона и формируется плацента. Хориальный гонадотропин содержится в крови уже на 14-й день после овуляции, соответствующий последнему дню секреторной фазы обычного полового цикла. В последующие дни его количество быстро возрастает, достигает максимума, а затем начинает уменьшаться. Через 30 дней после овуляции этот гормон исчезает из крови обезьяны. Если вводить самкам обезьян хориальный гонадотропин, начиная с 20-го дня полового цикла, то этот цикл удлиняется на 15 дней. При этом в строении желтых тел и эндометрия происходят такие же изменения, какие обычно наблюдаются в ранние сроки беременности. По истечении указанного срока, несмотря на продолжающиеся инъекции хориального гонадотропина, наступает менструация (Хисоу — Hisaw, 1944).

Ежедневное введение больших доз хориального гонадотропина (по 20 000 ед.) в секреторную фазу полового цикла вызывает у женщины увеличение продолжительности цикла только на 12—19 дней. В это время желтое тело вырабатывает повышенное количество прогестерона, а в эндометрии происходят характерные морфологические изменения. Однако хориальный гонадотропин не может восстановить уже угасшую функцию желтого тела. Поэтому, если начать вводить его незадолго до наступления менструации, то удлинения полового цикла не происходит (Брадбери, Броун и Грей — Bradbury, Brown and Gray, 1950).

Хориальный гонадотропин начинает вырабатываться трофобластом уже на следующий день после имплантации. Его количество в крови и моче быстро возрастает, достигает максимума на 6—12-й неделях беременности, затем уменьшается до некоторого уровня, на котором держится в течение большей части беременности до наступления родов. Ввиду того что хориальный гонадотропин вырабатывается плацентой и после инволюции желтого тела, он имеет, по-видимому, кроме лютеотропного, еще какое-то другое физиологическое значение для организма беременной женщины. Однако пока еще не удалось установить, в регуляции каких других процессов участвует этот гормон.

Гонадотропин сыворотки крови жеребых кобыл

У лошадей индукция бластоцисты происходит на 40-й день после овуляции. Начиная со следующего дня, в крови беременной лошади появляется особый гонадотропный гормон, отличающийся по своим химическим и биологическим свойствам от хориального гонадотропина и гонадотропных гормонов гипофиза. Этот гормон называется гонадотропином сыворотки крови жеребых кобыл (СЖК). Он вырабатывается не хорионом яйца, а эндометрием беременной матки. В тех местах, где к эндометрию прилегают ворсинки хориона, в нем формируются характерные чашевидные образования, вырабатывающие желто-бурое студневидное вещество, содержащее большое количество гонадотропина. Благодаря крупным размерам молекул гонадотропин сыворотки крови жеребых кобыл не переходит в мочу. В крови беременных лошадей он содержится до 175-го дня после овуляции.

У гипофизэктомированных самок крыс гонадотропин СЖК вызывает значительное увеличение размеров яичников, рост и созревание фолликулов, гипертрофию интерстициальных клеток, секрецию эстрадиола, а иногда также овуляцию и образование желтых тел.

Физиологическое значение этого гормона у беременной лошади состоит в стимулировании овуляции и образования послеовуляционных и безовуляционных желтых тел, необходимых для сохранения беременности после инволюции первого желтого тела, образовавшегося во время полового цикла, когда произошло оплодотворение.

Эстрогены

Плаценты многих млекопитающих вырабатывают эстрогены. Плацента человека вырабатывает эстрон, эстрадиол и главным образом эстриол; плацента лошади — эквиллин и эквиллинин. Местом образования эстрогенов в плаценте служит синцитий хориона, который является единственной частью трофобласта, где с помощью гистохимических методик удалось показать наличие стероидных веществ.

Плацента начинает секретировать большие количества эстрогенов не в начале беременности, а в более поздние ее сроки, после уменьшения выработки гонадотроп-

ных гормонов. У самок макаки это происходит через 30 дней после овуляции (Хисоу, 1959). У женщины плацента вырабатывает особенно много эстрогенов во вторую половину беременности, у лошадей — после 200-го дня беременности. В это время удаление обоих яичников не вызывает значительного уменьшения содержания эстрогенов в крови и моче, так как продукция эстрогенов плацентой во много раз превышает их продукцию яичниками.

Прогестерон

У некоторых видов млекопитающих (например, у кролика) плацента вообще не вырабатывает прогестерона. Поэтому после удаления всех желтых тел в любые сроки беременности у этих видов беременность прерывается.

Плаценты крыс и мышей вырабатывают прогестерон во второй половине беременности, однако его количество недостаточно для того, чтобы обеспечить сохранение беременности после оперативного удаления яичников. Это показали следующие опыты Г. Гатериуса (Haterius, 1935). У крыс до спаривания перевязывали один яйцевод, чтобы плоды развивались только в одном роге матки. На 12-й или 13-й день беременности удаляли один яичник и все плоды, кроме одного, оставив все плаценты неповрежденными. Через 2 дня удаляли второй яичник. Единственный оставшийся плод продолжал развиваться нормально. Однако роды не наступили в обычное время и этот плод пришлось извлечь из матки оперативным путем. При этом установили, что плаценты всех ранее удаленных плодов остались живыми. В другой серии опытов у беременных крыс удаляли все плаценты за исключением той, которая питала единственный оставленный плод. Если удаляли только один яичник, то этот плод выживал и рождался нормально. После удаления второго яичника плод неизбежно погибал. Следовательно, одна крысиная плацента вырабатывает недостаточно прогестерона, чтобы сохранить беременность одним плодом после удаления обоих яичников.

У человека, обезьян, кошек, морских свинок и некоторых других млекопитающих плаценты, начиная с определенных стадий развития, вырабатывают достаточные количества прогестерона для того, чтобы полностью

обеспечить сохранение и нормальное развитие беременности после естественной инволюции или хирургического удаления всех имеющихся желтых тел. Удаление яичников у самок этих видов после сформирования плаценты не приводит к прекращению беременности.

Изменения деятельности эндокринных желез во время беременности

Передняя доля гипофиза во время беременности значительно увеличивается в размерах. В ней происходит усиленное размножение хромофобных и уменьшение числа базофильных и эозинофильных клеток. Гипофиз беременных самок характеризуется резким преобладанием хромофобных клеток над клетками, содержащими базофильную или оксифильную зернистость. Секреция гипофизом фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов сильно понижается, а соматотропного, тиреотропного и адренокортикотропного гормонов значительно усиливается.

Щитовидная железа увеличивается в размерах вследствие гипертрофии и гиперплазии фолликулярного эпителия и усиленного образования коллоида. В поджелудочной железе увеличивается относительный объем островковой ткани. В клубочковой зоне коры надпочечников происходят многочисленные клеточные деления, а в пучковой зоне заметно повышается содержание липоидов. В сетчатой зоне коры и мозговом веществе надпочечников характерных морфологических изменений не установлено.

Наиболее значительные изменения во время беременности происходят в матке. Вначале благодаря действию эстрогенов резко увеличивается кровенаполнение матки, а также несколько возрастает число клеток в эндометрии и миометрии. Затем под влиянием прогестерона клетки миометрия начинают усиленно делиться, что приводит к резкому увеличению их числа. В более поздние сроки беременности дальнейшего увеличения числа мышечных клеток не происходит и рост мышцы матки осуществляется за счет гипертрофии ранее образовавшихся клеток, размеры которых могут увеличиваться почти в 40 раз.

Прогестерон тормозит сократительную деятельность матки и понижает чувствительность матки к окситоцину. По мере прогрессирования беременности содержание прогестерона в крови обычно постепенно повышается. Высокий уровень секреции прогестерона понижает мышечный тонус матки и подавляет ее сокращения, несмотря на одновременную секрецию больших количеств эстрогенов, возбуждающих мышцу матки и повышающих ее чувствительность к окситоцину.

Вопрос о физиологическом механизме, вызывающем наступление родового акта, еще не может считаться выясненным. Изменения в гормональном балансе организма беременной самки, наступающие в конце беременности, рассматриваются в качестве факторов, подготавливающих начало родовой деятельности (Николаев, 1958).

В конце беременности содержание прогестерона в крови беременной самки постепенно понижается, о чем у некоторых видов животных можно судить по уменьшению количества прегнандиола, выделяющегося с мочой. Содержание эстрогенов в крови продолжает расти, причем увеличивается количество наиболее активного эстрогена — эстрадиола. Это приводит к резкому повышению возбудимости мышцы матки, а также ее чувствительности к окситоцину и ацетилхолину.

В матке ацетилхолин вырабатывается окончаниями не только парасимпатических, но и части постганглионарных симпатических волокон, идущих в составе подчревных нервов. Плацента также вырабатывает значительные количества ацетилхолина. Норадреналин (симпатин), выделяемый окончаниями симпатических волокон, повышает тонус мышцы матки (тонотропное действие), а ацетилхолин вызывает ее сокращения (тономоторное действие).

По мнению А. П. Николаева, ацетилхолин, скапливающийся в плаценте, действует на матку на фоне тонотропного действия норадреналина и вызывает наступление родовой схватки. Схватка вскоре проходит, так как ацетилхолин быстро разрушается холинэстеразой. Однако тонус мышцы матки не понижается благодаря продолжающемуся действию норадреналина. Образование следующей порции ацетилхолина вызывает новую схватку и таким образом родовая деятельность продолжает развиваться.

Выделение окситоцина из задней доли гипофиза в кровь также происходит ритмически при каждой родовой схватке. Оно вызывается рефлекторно как самими схватками, так и раздражением рецепторов шейки матки во время родового акта. Окситоцин действует непосредственно на мышечные клетки матки. Однако действие его кратковременно, так как он быстро разрушается ферментом окситоциназой. Установлено, что окситоцин угнетает холинэстеразу, а эстрогены тормозят действие окситоциназы. Следовательно, понижение (или прекращение) секреции прогестерона и повышение количества эстрогенов, окситоцина и ацетилхолина ведут к возобновлению сократительной деятельности матки и к наступлению родовых схваток.

Развитие и рост молочных желез

Молочные железы млекопитающих представляют собой парные железистые образования, возникшие в процессе эволюции из видоизмененных потовых желез. Их число, расположение и строение неодинаковы у разных животных.

У клоачных (ехидна, утконос) молочные железы наиболее примитивны, имеют трубчатое строение и лишены сосков (рис. 65). Их выводные протоки открываются на двух ограниченных участках брюшной поверхности тела, называемых железистыми полями. Молоко стекает прямо по волосам, с которых слизывается детенышами.

Молочные железы всех остальных млекопитающих имеют соски. У сумчатых в большинстве случаев соски расположены внутри брюшной сумки. Чаще всего там имеются две пары сосков, реже — одна (*Notoryctes*). У *Didelphis* соски располагаются в виде двух продольных рядов от уровня передних конечностей до паховой области, причем их число может превышать 10 пар. Маленькие детеныши сумчатых неспособны к самостоятельным сосательным движениям. Соски врастают в их пищевод и молоко впрыскивается туда благодаря сокращению гладкой мускулатуры молочных желез.

У насекомоядных, грызунов, хищных и свиней молочные железы расположены двумя продольными рядами на брюшной поверхности тела от грудной до паховой об-

ласти (рис. 66). Число сосков обычно больше у тех видов животных, у которых одновременно рождается больше детенышей. У кошки имеются 4 пары молочных желез, у собаки — 4—5 пар. Число молочных желез у домашней свиньи колеблется от 4 до 9 пар

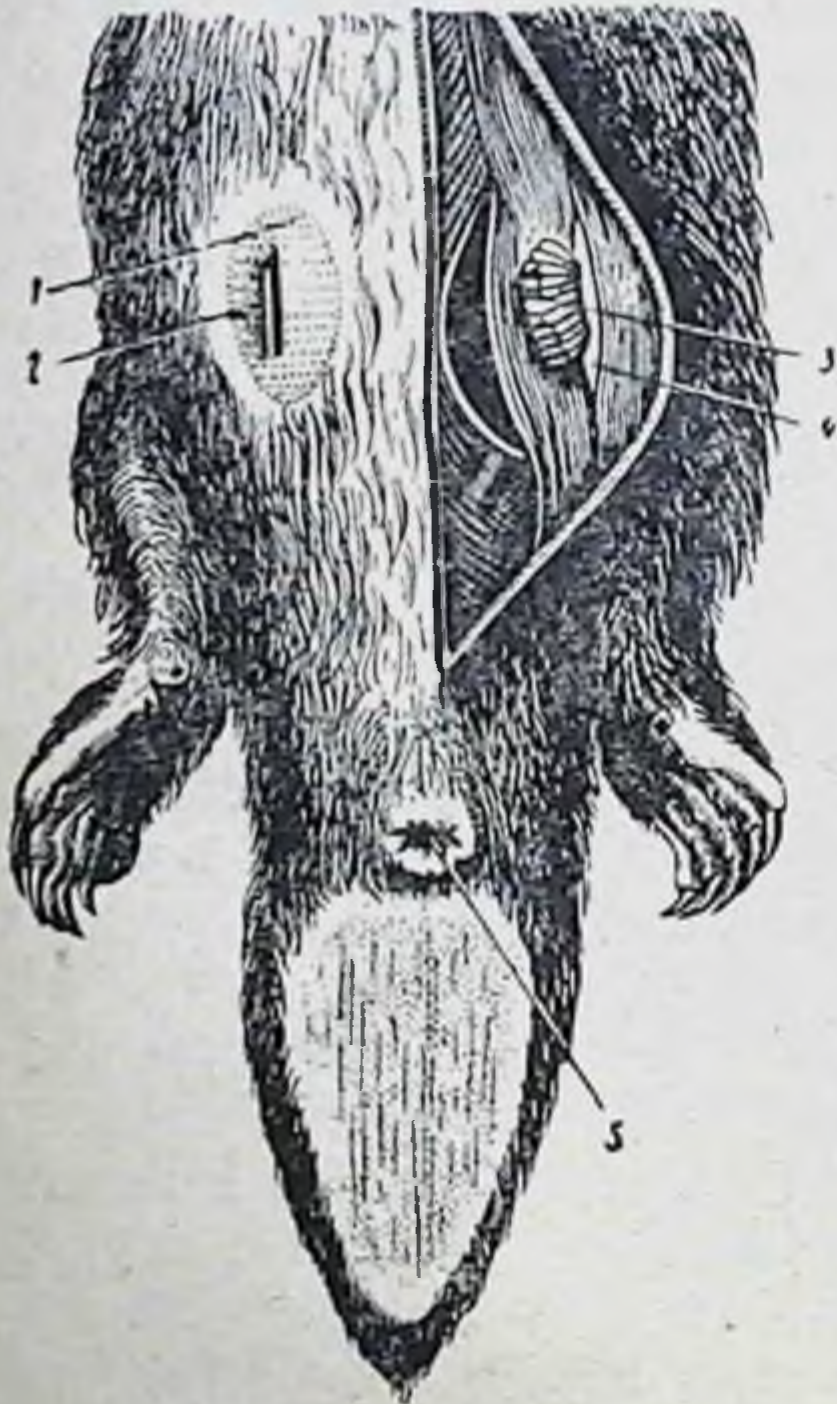


Рис. 65. Задняя половина тела самки утконоса с брюшной стороны, вскрыта слева (по Клаачу):

1 — участок кожи, лишенный волос; 2 — железистое поле на поверхности кожи; 3 — молочная железа; 4 — щелевидное пространство между мышцами; 5 — отверстие клоаки

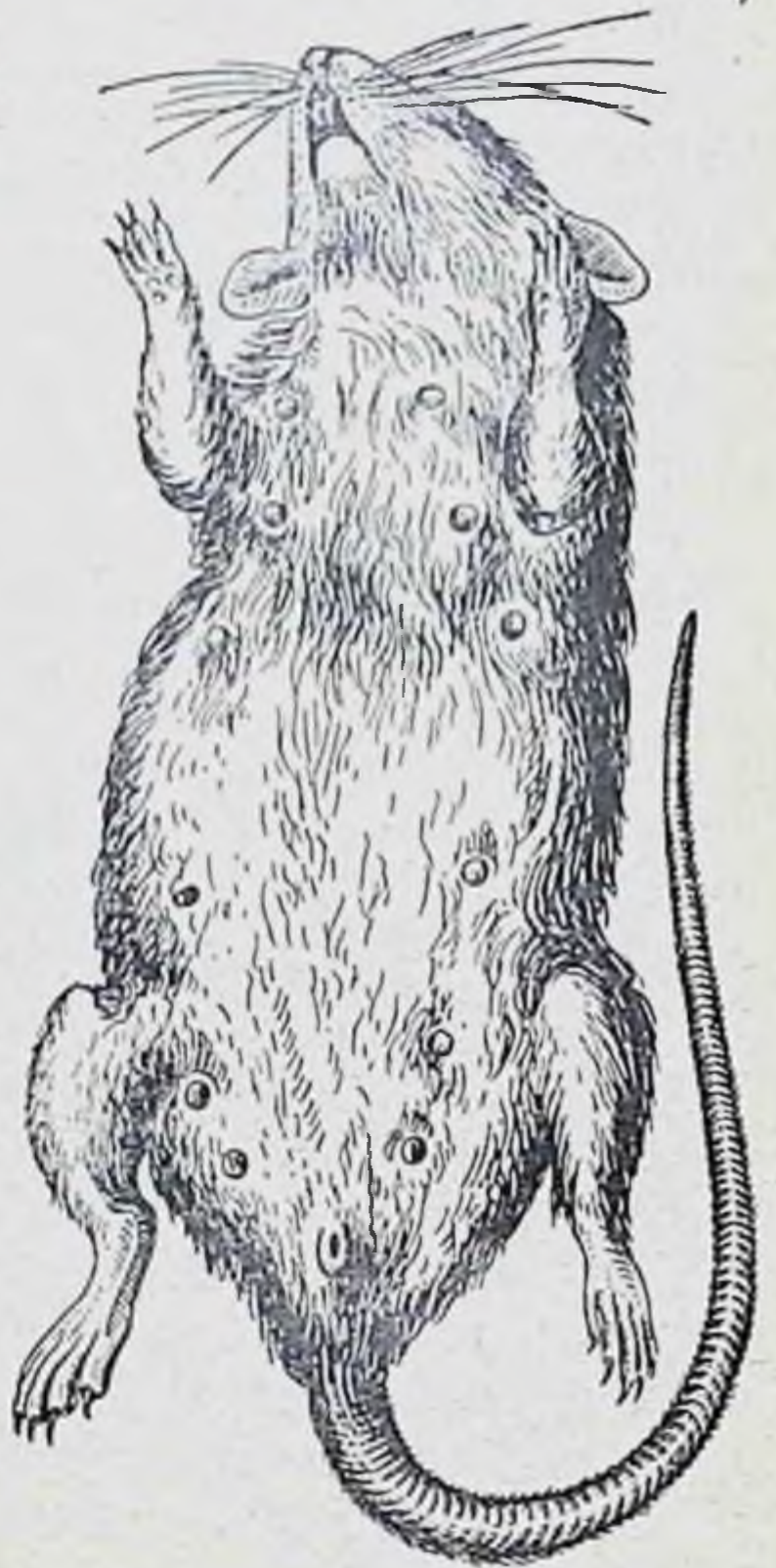


Рис. 66. Брюшная поверхность тела лактирующей крысы с двумя рядами сосков (по Хеннебергу)

(в среднем 6 пар). Больше всего молочных желез и сосков (11—12 пар) имеется у примитивного насекомоядного — тенрека (*Centetes*).

У жвачных и лошадей все молочные железы расположены только в каудальной части живота и сливаются в орган, называемый выменем. На вымени коровы и верблюдицы имеются 4 соска, а у овцы, козы и лошади — 2.

У обезьян, слонов, сирен и большинства летучих мышей имеется одна пара молочных желез, расположенных в области груди.

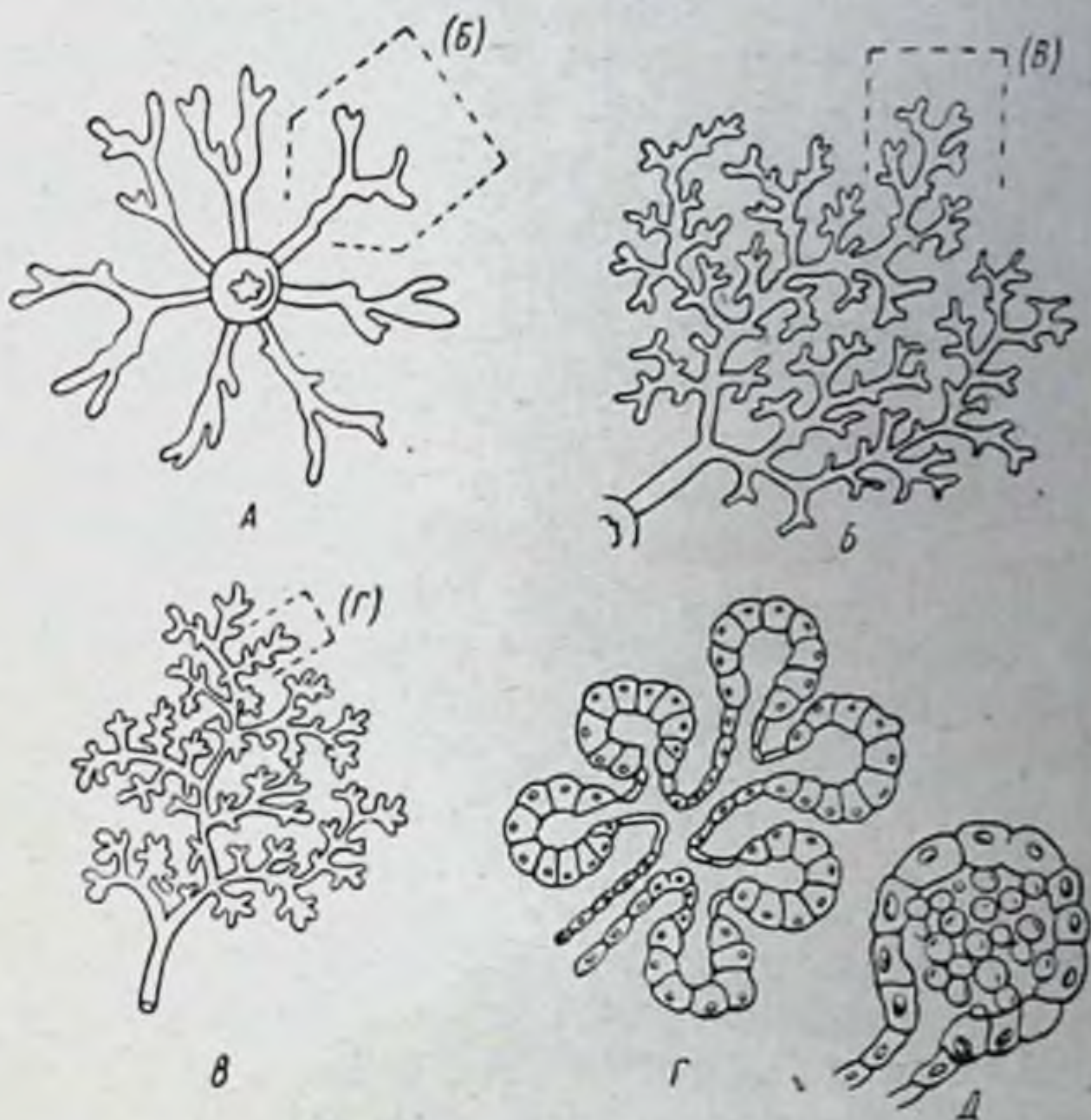


Рис. 67. Дифференциация молочной железы (по Корнеру). Прерывистыми линиями очерчены участки железы (B), (B) и (Г), соответствующие тем, которые показаны в увеличенном виде на рисунках Б, В и Г.

А — железа неполовозрелой самки, от соска радиально расходятся слабо разветвленные протоки; Б — участок железы девственной взрослой самки, под влиянием эстрогенов произошло разрастание и ветвление системы протоков; В — маленький участок железы беременной самки, сильно развиты альвеолы, Г — строение альвеол; Д — накопление молока внутри альвеолы

Каждая молочная железа состоит из нескольких долей, отходящих радиально во все стороны от соска. Каждая доля подразделена прослойками соединительной ткани на более или менее значительное число долек, в свою очередь состоящих из огромного количества альвеол. Альвеолы расположены радиально вокруг молочных ходов (рис. 67). Каждая альвеола имеет диаметр

0,1—0,3 мм и выстлана однослойным секреторным эпителием, нередко переходящим на молочные ходы. Эти ходы открываются во внутридольковые протоки, впадающие в более широкий проток, идущий по направлению к соску и далее расширяющийся в молочную пазуху. Нижний отдел молочной пазухи отделен от верхнего ее отдела круговой складкой слизистой оболочки и называется сосковой цистерной. Он продолжается в узкий выводной канал, имеющий запирающий сфинктер.

В каждом соске коровы, козы, овцы, морской свинки и крысы имеется только по одному выводному каналу, у лошади и свиньи — 2—3, у кошки — 4—6, у собаки — 6—12, у крольчихи — 10—15, у человека — 16—25.

Наружный слой клеток, окружающий альвеолы и молочные ходы, представляет собой мукоэпителий. Его клетки имеют звездчатую форму и, соединяясь своими отростками, образуют подобие сети. Их сокращения способствуют выведению молока из альвеол и молочных ходов во внутридольковые протоки. Стенки протоков молочных желез и сосковых цистерн содержат гладкую мускулатуру.

У детенышей млекопитающих молочные железы состоят из коротких протоков, расходящихся радиально от сосков. У самцов они могут остаться в таком малодифференцированном состоянии на всю жизнь. У самок их рост и развитие обычно начинаются еще до наступления полового созревания. Эти процессы стимулируются гормонами яичников. После кастрации неполовозрелых самок их молочные железы имеют почти такой же вид, как у самцов. У нормальных молодых самок они развиты сильнее даже до наступления первого полового цикла.

После начала половых циклов развитие и рост молочных желез происходят более интенсивно, особенно в первое время, когда каждый половой цикл сопровождается увеличением их размеров и дифференциацией строения. В дальнейшем во время каждого полового цикла происходят циклические изменения состояния молочных желез, связанные с изменениями уровня секреции гормонов яичников. Окончательное формирование молочных желез происходит, однако, только во время первой беременности.

У кастрированных самок развитие и рост молочных желез могут быть вызваны введением эстрогенов и проге-

стерона. Обычно эстрогены стимулируют развитие всей сильно разветвленной системы выводных протоков молочной железы, а прогестерон — развитие железистой ткани альвеол. Однако у некоторых млекопитающих имеются существенные отличия в стимуляции этих процессов. У морских свинок, коз, обезьян и человека введение одних эстрогенов может вызвать развитие как выводных протоков, так и железистой ткани альвеол молочной железы. У крысы введение больших доз прогестерона может вызвать полное развитие молочных желез даже без предварительного введения эстрогенов.

Регуляция лактации

В деятельности молочных желез следует различать два тесно связанных друг с другом процесса — молокообразование и молокоотдачу. Молокообразование происходит непрерывно в течение всего периода лактации, если только ему не препятствует переполнение протоков и сосковых цистерн. Молокоотдача совершается периодически при кормлении детенышей или доении.

Молоко, образуемое в железе, сначала заполняет альвеолы и молочные ходы, а затем средние и крупные протоки и цистерны. При сосании или доении молоко поступает сначала из цистерн и крупных протоков, а потом из более мелких протоков и альвеол. Это зависит от того, что раньше всего понижается тонус сфинктера соска и сфинктер открывается под давлением струи молока (истечению молока способствует также отрицательное давление вокруг соска во время сосания). Затем происходит сокращение миоэпителиальных клеток, окружающих альвеолы и молочные ходы, что приводит к отдаче альвеолярной порции молока.

Процессы молокообразования и молокоотдачи стимулируются рефлекторно раздражением рецепторов сосков. После прекращения регулярного сосания или доения образование молока в молочных железах вскоре полностью прекращается. С другой стороны, систематическое сосание детенышами, доение или сцеживание молока могут очень сильно удлинить лактацию.

У взрослых самок крыс и мышей, которые раньше не были беременными, можно вызвать полное развитие мо-

лочных желез и наступление лактации механическим раздражением сосков активно сосущими детенышами. При этом наступает состояние ложной беременности, прерывающееся течками в среднем через каждые 18 дней. Самки, находящиеся в таком состоянии, секретируют молоко в достаточном количестве для того, чтобы выкормить детенышей, рожденных другими самками (Селье, 1934).

Если у таких крыс произвести поперечную перерезку спинного мозга между грудным и поясничным отделами, то передние пары сосков (рис. 66) сохранят нормальную нервную связь с головным мозгом, а три задние пары утратят ее. В тех случаях, когда после перерезки спинного мозга детеныши сосут соски в грудной области, молокообразование продолжается во всех молочных железах. Если же детеныши сосут только соски, утратившие нервную связь с головным мозгом, то молокообразование во всех молочных железах быстро прекращается. Это показывает, что оно стимулируется рефлекторно раздражением сосков и что в эфферентной части дуги этого рефлекса имеется гуморальное звено.

У многих видов млекопитающих удаление гипофиза во второй половине беременности не препятствует нормальному развитию молочных желез, которое стимулируется эстрогенами и прогестероном, вырабатываемыми плацентой. Однако у таких самок после родов не наступает лактации. Гипофизэктомия быстро прекращает молокообразование у лактирующих самок, так как лактация стимулируется лактогенным гормоном гипофиза (пролактином).

Гипофиз самок секретирует пролактин и во время беременности. Но действие этого гормона на молочные железы тормозится большими количествами эстрогенов, продуцируемыми плацентой. Только после родов, когда происходит резкое падение содержания эстрогенов в крови, пролактин начинает оказывать действие на молочные железы и стимулирует в них молокообразование. Однако наличия одного пролактина недостаточно для осуществления этого процесса. Для него необходимо также наличие в крови гормона щитовидной железы, глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

Рефлекс молокоотдачи осуществляется также при участии гуморального звена. Если у козы денервировать одну половину вымени и раздражать сосок на этой по-

ловине, рефлекторной молокоотдачи не наступает. Раздражение соска на другой половине вымени, сохранившей нормальную иннервацию, вызывает рефлекторную молокоотдачу в обеих половинах вымени. После перерезки ножки гипофиза рефлекс молокоотдачи не осуществляется. Молокоотдача стимулируется окситоцином, вырабатываемым в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса и выводимым в кровь из задней доли гипофиза при поступлении туда нервных импульсов, вызванных раздражением рецепторов сосков. Окситоцин действует непосредственно на миоэпителиальные клетки молочной железы, вызывая их сокращения.

На основе безусловного рефлекса молокоотдачи у лактирующих самок легко вырабатываются условные рефлексы на вид и запах детенышей, время и обстановку кормления и т. д. С другой стороны, не только условные рефлексы тормозятся воздействиями на высшие отделы центральной нервной системы, но и безусловный рефлекс молокоотдачи может быть заторможен такими воздействиями вплоть до полного прекращения лактации.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОКРИНОЛОГИИ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА

Общие сведения

Эндокринология — такая область биологической науки, которая всегда была тесно связана с медициной и животноводством. Кастрация самцов некоторых сельскохозяйственных животных служила как бы эндокринологическим экспериментом, многократно повторявшимся в широких масштабах в течение многих столетий. Изучение заболеваний желез внутренней секреции у человека вызвало в начале XX в. мощный, непрерывно увеличивающийся поток экспериментальных исследований, в результате которых удалось не только объяснить причины многих эндокринных заболеваний человека, но и найти надежные методы их лечения и профилактики. Благодаря большим успехам органической химии значительная часть гормонов человека уже получена в очищенном виде. Фармацевтическая промышленность производит препараты многих гормонов и их синтетических аналогов, которые сейчас широко применяются в медицине для лечения эндокринных и других заболеваний. Результаты практического применения данных эндокринологии в медицине очень велики. В горных местностях заболеваемость населения эндемическим зобом снизилась во много раз благодаря простым профилактическим мероприятиям. На десятки лет увеличилась средняя продолжительность жизни больных сахарным диабетом в результате применения инсулина. Удастся спасти жизнь больных аддисоновой болезнью систематическим введением гор-

монов коры надпочечников. У женщин можно восстано-
вить половыми гормонами нормальный половой цикл и
способность к деторождению, утраченные в результате
нарушений функций яичников.

Исследования в области эндокринологии позволили
выяснить физиологические механизмы регуляции многих
функций человека и животных и показали возможность
управления ими. Было установлено, что можно изме-
нить в определенном направлении обмен веществ и раз-
витие организма, влиять на его рост, размножение и
плодовитость. Можно вызвать увеличение объема мышечной
ткани или количества жира, стимулировать при-
бавление веса тела, усилить рост шерсти, увеличить сек-
рецию молока. Эти научные достижения эндокринологии
применяются в практике животноводства.

Лечение гормонами заболеваний человека

Применение гормональных препаратов для лечения
больных людей, называемое гормонотерапией, по-
лучило очень широкое распространение. Сейчас эти пре-
параты применяются при лечении не только заболеваний
желез внутренней секреции, но и многих других болез-
ней человека. С каждым годом число выпускаемых гор-
мональных препаратов все более и более увеличивается.
Химико-фармацевтическая промышленность производит
синтетическим путем препараты естественных гормонов,
их производных и химических аналогов. На заводах эн-
докринных препаратов при крупных мясокомбинатах вы-
пускаются препараты натуральных гормонов или различ-
ные экстракты, изготовляемые из желез внутренней сек-
реции крупного рогатого скота, овец, свиней и других
животных. Сразу же после забоя здоровых животных их
эндокринные железы вырезают, очищают от окружаю-
щих тканей и замораживают. Затем из этих желез с по-
мощью специально разработанных технологических ме-
тодов изготовляют гормональные препараты. Одни из
них (АКТГ, инсулин) содержат в высокой степени очи-
щенные гормоны. Другие (питуитрин, кортин) — экс-
тракты из эндокринных желез и представляют собой
смесь нескольких гормонов и различных балластных ве-
ществ.

Синтетически полученные гормоны и их аналоги, как правило, дозируются в весовых единицах. Гормональные препараты, полученные из животного сырья, дозируются в условных биологических единицах действия. Их активность устанавливается по методам, принятым Государственной фармакопеей СССР или разработанным специально для данного препарата. Каждая серия гормонального препарата подвергается проверке на биологическую активность в контрольных лабораториях. При такой проверке, называемой биологической стандартизацией, в качестве эталонов пользуются образцами стандартных препаратов, утвержденных Лабораторией госконтроля органотерапевтических препаратов Всесоюзного института экспериментальной эндокринологии в г. Москве.

Особенно благоприятные результаты получают при лечении гормонами заболеваний и нарушений функций желез внутренней секреции. Если заболевание было вызвано недостаточностью или полным прекращением функции эндокринной железы, то введение соответствующих гормональных препаратов устраняет основные симптомы заболевания, как бы возмещая недостаток или отсутствие собственного гормона. Такая терапия называется заместительной. Ее примерами являются лечение больных микседемой и кретинизмом препаратом щитовидной железы (тиреоидином), лечение сахарного диабета — инсулином, аддисоновой болезни — глюкокортикоидами и минералокортикоидами, несахарного диабета — вазопрессином и т. д.

Заместительная терапия ведет к исчезновению симптомов заболевания, но не устраняет его причины. Поэтому она не может вызвать окончательного излечения больного. Эффект ее временный и продолжается только до тех пор, пока больной продолжает получать гормональный препарат. В связи с этим многим больным с целью заместительной терапии приходится вводить гормоны в течение всей их жизни.

В других случаях гормональные препараты вводят для стимуляции деятельности собственных эндокринных желез больного. Такая терапия называется стимулирующей. Ее примеры: введение адренокортикотропного гормона при недостаточной функции коры надпочечников или введение гонадотропных гормонов с целью стимуляции развития и функции половых желез. Иногда применение гормонов, предпринятое с целью замести-

тельной терапии, может оказать также стимулирующее действие на весь организм больного. Так, например, у женщин, страдающих аменореей в связи с нарушениями функций яичников, систематическое введение эстрогенов и прогестерона в соответствии с фазами полового цикла может привести к восстановлению нормальной деятельности гипофиза и яичников и возобновлению спонтанных половых циклов.

Нередко гормоны вводят с целью торможения или блокирования чрезмерно повышенной функции. Такая терапия называется тормозящей. Примерами могут служить подавление лактации эстрогенами или андрогенами, применение андрогенов при дисфункциональных маточных кровотечениях. При раке предстательной железы вводят большие дозы эстрогенов, а при раке молочной железы — большие дозы андрогенов с целью исключения эндокринной функции половых желез больных путем блокады гонадотропной функции их гипофиза.

Введение гормонов — мощное средство, изменяющее обмен веществ, функциональное состояние нервной системы, реактивность и деятельность различных систем организма. Поэтому сейчас гормоны широко применяются для лечения многих внутренних, нервных, психических, глазных, кожных и других заболеваний, а также при некоторых злокачественных новообразованиях. Особенно широкое применение в лечебной практике получили глюкокортикоиды (кортизон, гидрокортизон, преднизолон) и адренокортикотропный гормон. Лечение этими веществами дает хорошие результаты при ревматоидном артрите, подагрических, псориатических и травматических артритах, остром ревматизме, бронхиальной астме, сенной лихорадке, диссеминированной красной волчанке, диффузной склеродермии, пузырчатке, некоторых глазных и многих других заболеваниях. Быстро устраняя тягостные симптомы этих заболеваний, гормоны, однако, не излечивают их. После прекращения введения гормонов симптомы заболеваний появляются снова, но вновь поддаются гормональному лечению. Поэтому необходимо систематически повторять курсы лечения гормонами и комбинировать их с введением других лекарственных веществ.

Инсулин применяют при некоторых психических заболеваниях (шизофрения и другие психозы), поражениях

печени (гепатиты, циррозы), токсикозах беременности и общем истощении. Адреналин вводят для стимуляции деятельности сердца при остром ее упадке и терминальных состояниях, для уменьшения кровотечений, а также для купирования приступов бронхиальной астмы и устранения некоторых других аллергических состояний.

При лечении гормонами необходим индивидуальный подход к каждому больному в отношении выбора лечебной дозы. Порядок введения гормонов и вводимые дозы должны соответствовать нормальным физиологическим отношениям в организме, за исключением тех случаев, когда гормоны вводят с целью затормозить избыточную функцию эндокринных желез или подавить рост опухоли. Следует учитывать, что организм разных людей реагирует неодинаково на одно и то же содержание гормонов в крови. Так называемые нормальные количества гормонов могут оказаться для некоторых людей чрезмерно высокими или чересчур низкими благодаря измененной чувствительности их организма к этим гормонам.

Применение гормонов без учета физиологического состояния организма, в неправильной последовательности или в необоснованно высоких дозах может нанести тяжелый ущерб здоровью, подавить деятельность эндокринных желез вместо ее стимуляции и вызвать тяжелые нарушения. Под влиянием гормонов может наступить угнетение защитных функций организма, делающее его особенно чувствительным к некоторым неблагоприятным факторам. Поэтому прежде чем приступить к лечению гормонами необходимо выяснить состояние эндокринных органов больного. Всегда, когда это возможно, желательно производить определение содержания гормонов в крови или моче.

При применении больших доз гормонов или их синтетических заменителей может наблюдаться неблагоприятное, а иногда даже токсическое, действие их на организм. Так, при лечебном применении кортизона наряду с положительными результатами отмечался ряд отрицательных явлений: снижались защитные реакции организма больных против инфекций, задерживалось заживление ран, появлялись отеки. Иногда возникали психические расстройства и судорожные припадки. Введение больших доз или чересчур длительное применение гормона вызывало у больных симптомы, характерные для болезни

Иценко-Кушинга: ожирение груди и живота, появление многочисленных угрей, рост усов и бороды у женщин, повышение кровяного давления и т. д. Однако после прекращения введения кортизона все эти признаки быстро исчезали. При введении больших доз препарата щитовидной железы возникали признаки тиреотоксикоза, избыток инсулина вызывал гипогликемический шок, а передозировка эстрогенов — маточное кровотечение.

Длительное введение значительных доз гормональных препаратов может вызвать угнетение функции собственных эндокринных желез больного, вырабатывающих соответствующие гормоны. После внезапного прекращения введения этого препарата резко проявляются симптомы недостаточности функций указанных желез. Чтобы предотвратить подобные явления, рекомендуется перед окончанием курса лечения снижать дозу гормональных препаратов постепенно.

Гормональная диагностика беременности у женщин

Возможность рано установить у женщины наличие беременности имеет большое практическое значение. При гинекологическом исследовании диагноз нормальной беременности с большой степенью достоверности может быть установлен обычно лишь начиная с 5—6-й недели. Однако даже и в более поздние сроки врачу подчас бывает очень трудно определить беременность при фибромиоме матки или дифференцировать внематочную беременность от опухолей яичников и воспалительных заболеваний. Поэтому очень важны лабораторные методы исследования, позволяющие устанавливать наличие беременности с первых дней ее возникновения. Из таких методов наиболее широкое распространение получили биологические методы, основанные на действии хориального гонадотропина, содержащегося в крови и моче беременных женщин, на половые железы разных животных.

Реакция Ашгейма — Дондека производится на неполовозрелых самках белых мышей в возрасте 3—4 недель, весом в 6—8 г. Моча женщины, у которой предполагается беременность, инъецируется под кожу 5 мышам по 0,2—0,4 мл шесть раз в течение 2 дней. Результат

реакции устанавливают через 96—100 часов после первой инъекции мочи. Мышей убивают, вскрывают и осматривают их яичники и матку. Если была введена моча беременной женщины, то у мышей одновременно или порознь возникают следующие 3 реакции:

Реакция I. Яичники содержат крупные пузырьчатые фолликулы. Рога матки увеличены и заполнены секретом. Влагалище открыто. Влагалищный мазок состоит из ороговевших безъядерных клеток («чешуек»), что указывает на наличие течки.

Реакция II. Яичники содержат округлые красные или багровые образования («кровяные точки»), представляющие собой кровоизлияния в крупные пузырьчатые или лютеинизированные фолликулы.

Реакция III. Яичники содержат желтые тела, имеющие под микроскопом вид крупных, резко очерченных темно-серых образований, обычно превышающих по размерам большие пузырьчатые фолликулы.

Реакция I не характерна для беременности и может возникать после введения мочи женщины, у которых в результате выключения или ослабления эндокринной функции яичников повышена секреция фолликулостимулирующего гормона. Реакции II и III положительны при беременности. Поэтому после введения мочи женщины реакция Ашгейма — Цондека считается положительной, если хотя бы у одной из 5 мышей положительна реакция II или реакция III. Она считается отрицательной, если положительна только реакция I или в яичниках мышей вообще нет ни одного из указанных изменений. При этих условиях реакция Ашгейма — Цондека дает 98—99% правильных ответов.

Реакция Фридмана производится на половозрелых самках кролика весом не менее 2 кг. Для реакции берут самок, содержащихся в течение 2 недель изолированно от самцов. Исследуемую мочу в количестве 10—20 мл вводят однократно в краевую вену уха. Результат реакции устанавливают через 48 часов после введения мочи. Под эфирным наркозом вскрывают брюшную полость и осматривают яичники. При положительной реакции над поверхностью яичника выдаются крупные фолликулы, наполненные кровью и окрашенные в темно-красный или темно-фиолетовый цвет. При отрицательной реакции изменений в яичниках обнаружить не удастся,

иногда большие фолликулы имеют розоватую или бледно-лиловую окраску, но при этом не выдаются над поверхностью яичника. Реакция Фридмана дает 98—99% правильных ответов.

Сперматозоидная реакция Галли-Майнини производится на самцах лягушек и жаб. Исследуемую мочу в количестве 2—5 мл инъецируют однократно в спинной лимфатический мешок. Через 30 минут, 1, 2 и 3 часа после инъекции в клоаку вводят конец глазной пипетки, насасывают небольшое количество содержимого, наносят его на предметное стекло и рассматривают под микроскопом при сильном увеличении в слегка затемненном поле зрения. Реакция считается положительной, если в содержимом клоаки обнаружены сперматозоиды. Реакция считается отрицательной, если в течение 3 часов после инъекции сперматозоиды не появляются. На разных видах лягушек и жаб в разное время года реакция Галли-Майнини дает неодинаковый процент правильных ответов. Более правильные результаты получаются при применении самцов зеленой (*Rana esculenta*) и озерной лягушек (*R. ridibunda*). Травяная лягушка (*R. temporaria*) для этой реакции мало пригодна.

Гормональная диагностика жеребости у лошадей

Для диагностики жеребости у кобыл пользуются биологическими методами, основанными на действии гонадотропина СЖК на половые железы чувствительных к нему видов животных. Этот гормон содержится в больших количествах в сыворотке крови лошади с 42 по 103-й день беременности, но не выделяется с мочой. Будучи введен под кожу или внутримышечно подопытным животным, он довольно долго сохраняет активность в их организме. Поэтому его можно вводить однократно, а не в несколько приемов.

Для диагностической реакции у лошади берут стерильной иглой 30—50 мл крови из яремной вены. Когда кровь свертывается, сыворотку сливают и вводят подопытным животным. Можно сохранять сыворотку в закрытой стеклянной посуде в рефрижераторе, если к ней

прибавить в качестве консерванта несколько капель хлороформа или крезола.

Чаще всего для диагностики жеребости у лошадей пользуются реакцией Ашгейма — Цондека на инфантильных самках белых мышей. Для реакции берут 3 мыши весом в 6—8 г. Каждой из них вводят однократно под кожу спины сыворотку крови лошади (по 0,1—0,5 мл). Начиная с 3-го дня после инъекции, осматривают область промежности и в случае открытия влагалища берут влагалищные мазки. Мышей вскрывают через 96—100 часов после инъекции. Наиболее частой формой реакции на гонадотропин СЖК служит увеличение размеров матки и наступление течки (реакция I). Кровоизлияния в фолликулы (реакция II) и образование желтых тел (реакция III) наблюдаются только при введении большой дозы этого гормона. Поэтому реакцию считают положительной при появлении реакции I хотя бы у одной мыши после введения ей сыворотки крови исследуемой лошади. Реакцию Ашгейма — Цондека иногда проводят на инфантильных самках белых крыс весом 20—30 г. Для реакции берут 3 крысы, каждой из которых вводят по 0,5—1 мл сыворотки крови лошади. Результат реакции определяют так же, как и на мышах.

Иногда для диагностики жеребости пользуются реакцией роста гребня у цыплят-петушков. Для исследования берут цыплят породы белый леггорн в возрасте 5—15 дней. В этом возрасте головной убор еще совершенно не развит и поэтому трудно отличить самцов от самок. Часть цыплят оставляют для контроля. Каждому подопытному цыпленку ежедневно в течение 5 дней вводят по 2 мл сыворотки крови исследуемой лошади. При положительной реакции через 2—3 дня после начала инъекций начинается увеличение и покраснение гребня. Через 5 дней реакция уже совершенно четкая.

Стимуляция многоплодия у овец

У самок сельскохозяйственных животных введением гонадотропных гормонов можно вызвать раннее наступление половой зрелости, внесезонное начало половых циклов и овуляцию большого числа фолликулов. Этим

путем можно получать вместо одного приплода ежегодно двукратный приплод и вызывать многоплодие у самок тех видов животных, которые обычно приносят одного или, реже, двух детенышей.

Препараты гонадотропина сыворотки крови жеребых кобыл с успехом применяются в овцеводстве для стимуляции охоты у маток и борьбы с яловостью, а также при проведении ранней случки для получения зимнего окота в сжатые сроки. Особенно ценным в практическом отношении оказался метод гормональной стимуляции многоплодия у овец, разработанный М. М. Завадовским (1945, 1963). С помощью этого метода удается добиться у овец одновременного рождения большого числа двоен и троен, а в отдельных случаях даже пятерых или шестерых ягнят, что способствует более быстрому воспроизводству стада. Этот метод сейчас широко применяется для стимуляции многоплодия у каракульских овец и дает значительное увеличение количества получаемых шкурок каракуля, высоко оцениваемых на мировом рынке. Каракульская овца сравнительно мало плодовита. В большинстве случаев она рождает одного и лишь довольно редко — двух ягнят. Для получения наиболее высококачественных шкурок ягнят убивают на 1—2-й день после рождения.

Активный половой период у овец приходится на осень. В это время через каждые 17 дней наступает течка. Время течки выявляют с помощью баранов-пробников, которым подвязывают специальные фартуки, предотвращающие спаривание. Овец, у которых таким способом была выявлена течка, метят. За 3—4 дня до наступления следующей течки им производят однократную инъекцию сыворотки крови жеребых кобыл. Под влиянием гонадотропина СЖК в яичниках овцы одновременно созревают несколько фолликулов и очередная овуляция оказывается множественной. Если при этом произошло спаривание, то наступает многоплодная беременность.

Масштабы применения указанного метода в СССР все время увеличиваются. В 1955 г. СЖК было обработано 150 000 овец; в 1958 г. — 650 000; в 1959 г. — 1 350 000; в 1960 г. — более 2 000 000 овец. С 1940 по 1960 г. сыворотка крови жеребых кобыл применялась для стимуляции многоплодия более чем у 11 000 000 овец, главным образом каракульских. При этом на каждые 100 маток в среднем было получено на 25—35 ягнят больше, чем без

применения СЖК. Этот метод пригоден для стимуляции многоплодия также у коров, коз и чернобурых лисиц.

Метод гипофизарных инъекций в рыбоводстве

Результаты исследований по эндокринологии нашли практическое применение в рыбоводстве для получения необходимых количеств зрелой, пригодной для оплодотворения икры ценных в промысловом отношении видов рыб. Для этой цели Н. Л. Гербильский (1938, 1941) разработал метод гипофизарных инъекций, который сейчас широко применяется на рыбоводных заводах. Этот метод приобрел особенно большое значение в связи со строительством гидроэлектростанций на больших реках, при котором проходным рыбам нередко преграждается путь к местам их естественного нереста.

Самки осетра и севрюги, выловленные в низовьях рек, обычно оказываются еще незрелыми. Даже при выдерживании в садках от них не удастся получить зрелую икру. В местах нерестилищ для целей рыбоводства удастся использовать лишь незначительную часть выловленных самок. Между тем, если незрелой самке внутримышечно ввести взвесь вещества свежих или ацетонированных гипофизов рыб, то у нее уже через 25—30 часов происходят созревание яйцеклеток и овуляция. При легком надавливании на брюшко такой самки наружу начинает вытекать зрелая икра. Введение вещества гипофиза рыб самцам стимулирует сперматогенез и вызывает через 10—15 часов вытекание зрелой спермы. Этой спермой оплодотворяют зрелую икру, из которой выводятся мальки. После достижения мальками определенных размеров их выпускают в реки. Если на реке Куре до применения метода гипофизарных инъекций ежегодно выпускалось не более 12—13 миллионов мальков осетровых, то за счет применения этого метода в 1945 г. было выпущено 34 миллиона, а в 1946 г. — 27,8 миллиона мальков (Гербильский, 1947).

В настоящее время метод гипофизарных инъекций применяется для воспроизводства не только осетровых, но и промысловых костистых рыб.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Алешин Б. В. Развитие зоба и патогенез зобной болезни. Киев. Госмедиздат УССР, 1954.
- Бабкин Б. П. Секреторный механизм пищеварительных желез. Л. Медгиз, 1960.
- Баранов В. Г. Болезни эндокринной системы и обмена веществ. Л., Медгиз, 1955.
- Васюкова Е. А. Руководство по клинической эндокринологии. М. Медгиз, 1958.
- Вернер С. Щитовидная железа. Физиология и клиника. Л. Медгиз, 1963.
- Войткевич А. А. Антитиреоидное действие сульфаниламидов и тиоуреатов. М. Медгиз, 1957.
- Войткевич А. А. Перо птицы (морфология, развитие, линька и нейрогормональная регуляция). М. Изд-во АН СССР, 1962.
- Генес С. Г. Нервная система и внутренняя секреция. М., Медгиз, 1955.
- Гербильский Н. Л. Метод гипофизарных инъекций и его роль в воспроизводстве рыбных запасов. Л. Изд-во ЛГУ, 1941.
- Гинецкий А. Г. Физиологические механизмы водно-солевого равновесия. М.—Л. Изд-во АН СССР, 1963.
- Дразнин Н. М. и Мережинский М. Ф. Основы эндокринологии. Минск. Изд-во АН БССР, 1963.
- Завадовский М. М. Пол и развитие его признаков. К анализу формообразования. М., ГИЗ, 1922.
- Завадовский М. М. Теория и практика гормонального метода стимуляции многоплодия сельскохозяйственных животных. М. Изд-во сельхоз. лит., 1963.
- Закс М. Г. Молочная железа. Нервная и гормональная регуляция ее развития и функции. М. — Л. «Наука», 1964.
- Кабак Я. М. Практикум по эндокринологии. М. «Советская наука», 1945.
- Камерон А. Т. Достижения современной эндокринологии. М. Изд-во ИЛ., 1948.
- Каплан П. М. Рецепция эндокринных желез. Харьков, 1961.
- Карлик А. И. Роль гипофиза в физиологии и патологии в свете эксперимента. М. Медгиз, 1939.
- Кахана М. С. Кортико-висцеральная регуляция функций щитовидной железы. Кишинев, 1960.

- Комиссаренко В. П. Гормоны коры надпочечников и их роль в физиологических и патологических процессах. Киев. Госмедиздат УССР, 1956.
- Медведева Н. Б. Экспериментальная эндокринология. Киев, Изд-во АН УССР, 1964.
- Мицкевич М. С. Железы внутренней секреции в зародышевом развитии птиц и млекопитающих. М. Изд-во АН СССР, 1957.
- Нейман И. М. Физиология и патофизиология желез внутренней секреции. М. «Медицина», 1964.
- Немилов А. В. Эндокринология. М.—Л. Сельхозгиз, 1938.
- Ольнянская Р. П. Кора головного мозга и газообмен. М. Изд-во АМН СССР, 1950.
- Павлов М. М. Физиология и патология эндокринных желез. Л. Медгиз, 1958.
- Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М. Медгиз, 1960.
- Современные вопросы эндокринологии. Под ред. Е. А. Васюковой. М. Медгиз, вып. 1, 1960; вып. 2, 1963.
- Студитский А. Н. Эндокринные корреляции зародышевого развития высших позвоночных. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1947.
- Туракулов Я. Х. Биохимия и патохимия щитовидной железы. Ташкент. Изд-во АН УзССР, 1963.
- Шерешевский Н. А. Клиническая эндокринология. М. Медгиз, 1957.
- Эскин И. А. Гормоны овариального цикла и нервная система. М. «Советская наука», 1951.
- Юдаев Н. А. Биохимия стероидных гормонов коры надпочечников. М. Медгиз, 1956.
- Abderhalden R. Die Hormone. Berlin, 1952.
- Ammon R. und Dirscherl W. Fermente, Hormone, Vitamine. 3. Aufl., Bd. 2. Hormone. Stuttgart, 1960.
- Barrington E. J. W. An introduction to general and comparative endocrinology. Oxford, 1963.
- Bersin Th. Biochemie der Hormone. 2. Aufl., Leipzig, 1960.
- Buddenbrock W. Vergleichende Physiologie. Bd. 4. Hormone. Basel, 1950.
- Carlisle D. B. and Knowles F. G. W. Endocrine control in crustaceans. Cambridge monographs of expt. biology, 10, 1959.
- Gorbman A. and Bern H. A. A textbook of comparative endocrinology. N. Y. — London, 1962.
- Jenkin P. M. Animal hormones. A comparative survey. Part I. Kinetic and metabolic hormones. London, 1962.
- Novak V. J. A. Insektenhormone. 2. Aufl. Praha, 1960.
- Pflugfelder O. Entwicklungsphysiologie der Insekten. 2. Aufl. Leipzig, 1959.
- Turner C. D. General endocrinology. 2 edit. Philadelphia — London, 1955.

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Предисловие	3
Глава 1. Роль желез внутренней секреции в регуляции функций организма	5
Железы внутренней секреции	5
Нейросекреция	6
Гормоны	8
Типы воздействия гормонов на организм	10
Механизм действия гормонов	13
Взаимодействие между эндокринными железами	17
Иммунобиологические свойства гормонов	20
Глава 2. Взаимоотношения между нервной системой и эндокринными железами	22
Происхождение желез внутренней секреции	22
Различия в действии нервных импульсов и гормонов на эффекторы	25
Участие гормонов в рефлекторных реакциях	27
Влияние гормонов на нервную систему	30
Влияние нервной системы на чувствительность тканей к гормонам	31
Роль нервной системы в возникновении эндокринных заболеваний	32
Глава 3. Методы изучения желез внутренней секреции	34
Метод экстирпации	34
Создание общего кровообращения	36
Метод трансплантации	38
Введение экстрактов эндокринных желез и препаратов гормонов	41
Исследование содержания гормонов в крови и моче	43
Метод радиоактивных изотопов	45
Глава 4. Нейроэндокринология беспозвоночных	46
Общие сведения о нейросекреции и эндокринных железах у беспозвоночных	46
Ресничные черви (Turbellaria)	49
Многощетниковые черви (Polychaeta)	49
Малощетниковые черви (Oligochaeta)	50
Сипункулиды (Sipunculida)	51
Мечехвосты (Xiphosura)	51

	<i>Стр.</i>
Паукообразные (Arachnoidea)	52
Многоножки (Myriapoda)	52
Моллюски (Mollusca)	53
Иглокожие (Echinodermata)	55
Оболочники (Tunicata)	56
Глава 5. Гормоны ракообразных	58
Органы, образующие и накапливающие гормоны	58
Регуляция линьки	63
Действие гормонов на половые железы и вторичные поло- вые признаки	67
Регуляция окраски тела	68
Регуляция перемещений глазного пигмента	71
Глава 6. Гормоны насекомых	75
Общие сведения о гормонах насекомых	75
Нейросекреторные клетки мозга	77
Кардиальные тела	82
Проторакальные железы	83
Прилежащие тела	85
Вентральные железы	92
Перикардальные железы	94
Взаимодействие между эндокринными железами насекомых в регуляции процессов линьки и метаморфоза	95
Нейросекреторные клетки подглоточного ганглия	96
Регуляция перемещений зерен пигмента	97
Глава 7. Гипофиз	103
Строение гипофиза	103
Результаты удаления и трансплантации гипофиза	109
Гормоны гипофиза	111
✓ Соматотропный гормон	112
Фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны	115
Лактогенный гормон	122
✓ Тиреотропный гормон	123
Адренокортикотропный гормон	125
Меланофорный гормон	127
Регуляция деятельности гипофиза	129
Заболевания гипофиза	136
Гигантизм	136
Акромегалия	137
Гипофизарная карликовость	138
Болезнь Иценко-Кушинга	139
Адипозо-генитальная дистрофия	140
Гипофизарная кахексия	141
Глава 8. Нейросекреция у позвоночных	143
Нейросекреция промежуточного мозга	143
Физиологическое действие вазопрессина	149
Несахарный диабет	152
Физиологическое действие окситоцина	153
Эндокринная функция эпифиза	154
Каудальная нейросекреторная система рыб	157

	Стр.
Глава 9. Щитовидная железа	160
Строение щитовидной железы	160
Гормон щитовидной железы	163
Физиологическое действие гормона	165
Регуляция функции щитовидной железы	172
Патология щитовидной железы у людей	173
Глава 10. Околощитовидные железы	178
Строение околощитовидных желез	178
Результаты оперативного удаления околощитовидных желез	180
Гормон околощитовидных желез и его физиологическое действие	182
Регуляция функций околощитовидных желез	185
Патология околощитовидных желез	185
Глава 11. Внутренняя секреция поджелудочной железы	189
Островки Лангерганса	189
Результаты удаления поджелудочной железы	192
Гормоны поджелудочной железы	194
Регуляция секреции гормонов поджелудочной железы	196
Сахарный диабет	197
Глава 12. Надпочечники	200
Интерренальная и хромафинная ткани	200
Строение надпочечников млекопитающих	202
Результаты удаления надпочечников	205
Гормоны коры надпочечников	207
Глюкокортикоиды	209
Минералокортикоиды	211
Андрогены	213
Эстрогены	214
Гестагены	214
Участие коры надпочечников в реакциях организма на разнообразные раздражители	215
Функции мозгового вещества надпочечников	217
Заболевания надпочечников	221
А Addisonовая болезнь	221
Адрено-генитальный синдром	221
Синдром Кошона	223
Феохромоцитома	224
Глава 13. Эндокринная функция половых желез	225
Строение семенников	225
Строение яичников	228
Результаты кастрации и трансплантации половых желез	234
Половые гормоны у самцов и самок	239
Гормоны семенников	240
Физиологическое действие мужского полового гормона	241
Гормоны яичников	245
Эстрогены	245
Прогестерон	249
Тестостерон	253
Релаксин	253
Регуляция функций половых желез	254
Половые циклы самок	259

Цена 57 коп.



ВЫСШАЯ ШКОЛА · 1965