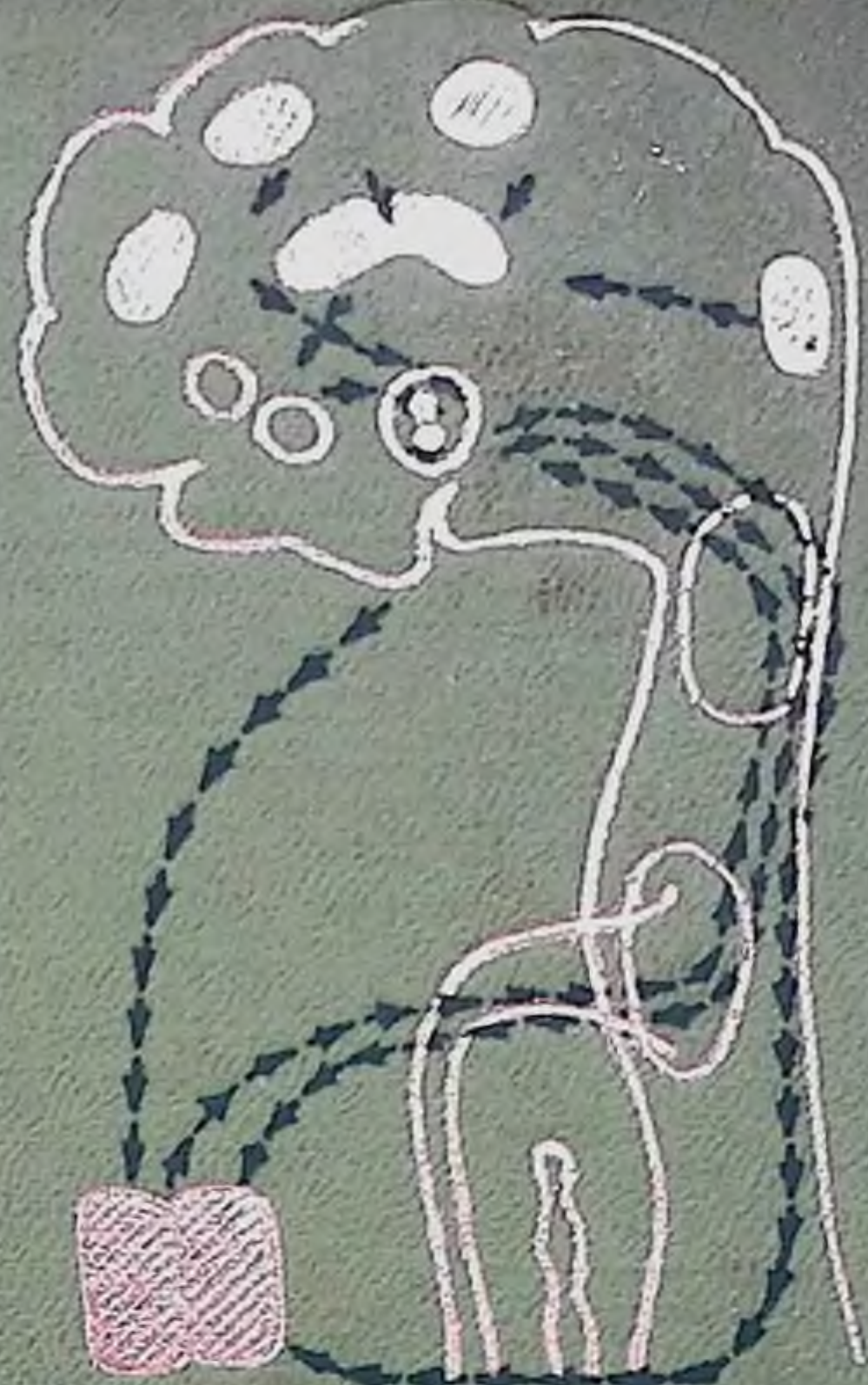


И.С. КАХАНА  
Б.Е. МЕЛЬНИК



**Роль гипоталамуса  
в регуляции  
гомеостаза  
эндокринных  
и обменных  
процессов**

612.43  
К 306

МИНИСТЕРСТВО НАРОДНОГО ОБРАЗОВАНИЯ МОЛДАВСКОЙ ССР  
Кишиневский ордена Трудового Красного Знамени  
государственный университет им. В. И. Ленина

М. С. КАХАНА, Б. Е. МЕЛЬНИК

# РОЛЬ ГИПОТАЛАМУСА В РЕГУЛЯЦИИ ГОМЕОСТАЗА ЭНДОКРИННЫХ И ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ



ИЗДАТЕЛЬСТВО «ШТИИЦА» \* КИШИНЕВ \* 1978

h m

57.04  
К30

УДК 612.43.8,826,015

В монографии обобщаются многочисленные работы отечественных и зарубежных ученых по вопросам физиологии гипоталамуса, имеющим отношение к регуляции главных процессов гомеостаза. Представленные материалы дополняются результатами исследований авторов. Освещаются вопросы филогенеза и онтогенеза гипоталамической формации. Рассматриваются проблемы, связанные с гормонопозом; особое внимание уделяется роли гипоталамуса в гомеостазе эндокринных и обменных процессов.

Книга рассчитана на биологов, эндокринологов, физиологов животных, преподавателей и студентов медицинских и биологических вузов.

© Издательство «Шттинца», 1978

К  $\frac{50300-125}{M755(12)-78}$  144-78

## ПРЕДИСЛОВИЕ

*В книге приводятся результаты многолетней работы авторов по изучению роли гипоталамических центров в регуляции гомеостаза эндокринных и обменных процессов. Предварительно читатель может познакомиться с некоторыми данными по филогенезу гипоталамуса. К сожалению, наибольшее число исследований касается только сравнительной его морфологии и мало известно об эволюции функций гипоталамуса. Еще более скудны сведения по онтогенезу этой области, в частности по эмбриогенезу и раннему постнатальному периоду.*

*Для выяснения механизмов, регулирующих гомеостатические процессы, мы посчитали необходимым остановиться на некоторых особенностях центров и нейронов гипоталамуса. Приводятся сведения о морфологических и электронно-микроскопических исследованиях, а также афферентных и эфферентных связях гипоталамических центров с ретикулярной формацией, лимбическими структурами и корой головного мозга. Авторами сделана попытка обобщить материалы по биохимии гипоталамуса и выяснить роль некоторых медиаторов.*

*Гипоталамус рассматривается как эндокринная железа и как главный регулятор эндокринной системы, и в то же время его нервные структуры выполняют сложные нервно-проводниковые эндокринные функции. Поэтому есть основания говорить о гормонопозе гипоталамуса, синтезе гипофизотропных гормонов, октопептидов, катехоламинов. Подробно обсуждается роль гипо-*

таламических центров в процессе гормонального гомеостаза. По ходу изложения материала критически оцениваются некоторые известные представления о процессах регуляции постоянства и адаптации желез внутренней секреции к потребностям организма и внешним условиям.

В отдельной главе впервые дается систематизированный обзор мало изученного в литературе вопроса о роли гипоталамуса в регуляции гомеостаза обменных процессов. На молекулярном уровне рассматривается гомеостаз водного и минерального, углеводного, жирового и белкового обмена. Авторы приводят и свои данные по этим вопросам, еще недостаточно глубоко изученным и в отечественных, и зарубежных лабораториях.

---

**ФИЛОГЕНЕЗ ГИПОТАЛАМУСА**

У ряда беспозвоночных животных встречаются нервные формации, которые предшествуют образованию гипоталамических центров у позвоночных. В этих нервных образованиях наблюдается явление нейросекреции. Нейросекрет содержится в оральном отделе ганглиозно-сетевидной формации червей (круглых и кольчатых), членистоногих, моллюсков, ракообразных и морских звезд, насекомых, чаще всего — в надглоточном и подглоточном узлах.

Многие авторы считают, что изучение только нейросекреции является пройденным этапом, поскольку современные гистохимические и биохимические методы исследования позволяют выявить химические вещества определенной структуры, связанные с конкретными физиологическими функциями. Так, в нервных узлах мечехвоста содержится около 2500 нейросекреторных клеток. Экстракты из этих узлов вызывают перемещение зерен пигмента в хроматофорах ракообразных, причем активность экстрактов соответствует количеству нейросекреторных клеток.

По данным Joly (1962), в нейросекреторных клетках фронтальной и интерцеребральной частей орального отдела нервной системы содержатся гормоноподобные вещества, тормозящие линьку. Ifft (1962) отметил активную нейросекрецию в церебральных ганглиях у брюхоногих. Wills, Wells (1959) выделяли из оптических узлов осьминогов гонадотропный гормон. из других

нервных образований извлекаются серотонин и норадреналин.

В нейросекреции клеток кольцевого нерва и нервов луча морской звезды наблюдаются изменения в связи с высокой концентрацией солей в морской воде. В экстрактах вышеуказанных образований обнаружены два активных вещества: одно вызывает более яркую окраску покровов, второе — потемнение пигментных клеток и в то же время общую двигательную активность. Carlisle (1957) констатировал, что у оболочников, если в роговой сифон попадают сперматозонды или яйцеклетки, происходит соответствующее выделение сперматозондов или овуляция. Предполагают, что субневральная железа содержит специфические хеморецепторы, раздражение которых вызывает выделение гонадотропных гормонов. Так, по наблюдениям Brown (1962), указанные гормоны содержатся в оптических ганглиях, посткомиссуральных и подглоточных узлах. С помощью электрофореза и хроматографии получен кроме меланофорного гормона его антагонист, который вызывает снижение пигментации покровов.

Из нейросекреторных клеток насекомых выделен экдизон, влияющий на метаморфоз, линьку, движение кишки, а также на половые железы, яйцевод и пигментные клетки покровов (Hasegawa, 1957; Novak, 1960; и др.). В этом отношении большой интерес представляют работы Butenandt, Carlson (1954). Они выделили в кристаллическом виде гормон метаморфоза экдизон, представляющий собой стероид с одной кетонной и пятью гидрофильными группами с эмпирической формулой  $C_{27}H_{44}O_6$ . Авторы различают  $\alpha$ - и  $\beta$ -экдизон. У насекомых выделяют и другой белковый фактор — ювенильный гормон, или неотенин (Williams, 1959). Неотенин взаимодействует с экдизоном в стимуляции личиночного развития. Такие же гормоны определяются и у ракообразных, причем последние продолжают линять и во взрослом состоянии. Удаление глазного стебля у большинства ракообразных приводит к ускорению линьки. Предполагают, что нейросекреторные клетки х-органа глазного стебля («предшественник» эпифиза) выделяют гормон, тормозящий линьку. Гормоны х-органа, по данным Knowlton e. a. (1956), могут и ускорять линьку. Они также стимулируют деятельность у-органа, кото-

рый представляет собой железу эктодермального происхождения, локализирующуюся в области головы или в максиллярных сегментах. Гормоны х-органа транспортируются к у-органу («предшественник» порталной системы) гемолимфой.

Hasegawa (1957) из надглоточного ганглия шелковичных червей получил экстракт, введение которого самкам вызывало откладку яиц. Гонадотропный гормон образуется в определенных участках мозга моллюсков и воздействует на гонады через оптические железы, расположенные в глазных стебельках. Экстракты тритоцеребрума насекомых вызывают наиболее активную меланофорную реакцию, протоцеребрума — менее активную и дейтоцеребрума — инактивную. Для сохранения нормальной окраски тела необходима связь тритоцеребрума с подглоточным ганглием (Raade, 1961).

Согласно данным Nunez (1956), нейросекреторные клетки мозга насекомых выделяют антидиуретический гормон вазопрессин. По мнению Hanstrom (1957), Gogbman, Berg (1962), синусная железа у ракообразных может рассматриваться в качестве гомолога нейросекреторных ядер гипоталамуса, а сердечные тельца у насекомых соответствуют нейрогипофизу. Schagger (1954) описал несколько типов нейросекреторных клеток в подглоточном ганглии таракана. Некоторые беспозвоночные могут изменять окраску тела в зависимости от освещенности и влажности. Gersh (1957) с помощью хроматографии получил два хроматотропных фактора: один вызывает потемнение, другой — побледнение покровов. Ряд авторов выявили в экстрактах вышеуказанных узлов вещества, оказывающие прессорное и оксиготическое влияние.

Таким образом, нейросекреция наблюдается у большинства беспозвоночных животных. На основании морфологических и биохимических исследований можно предположить, что некоторые нервные узлы оральной части ганглиозно-сетевидной формации являются «предшественниками» гипоталамуса.

У ланцетника в том месте, где зрительные нервы проникают в четверохолмие, находятся клетки, посылающие аксоны к инфундибулярному отделу. Эти клетки и являются, по-видимому, зачатком гипоталамической области (Kappers Agiens e. a., 1936). У круглоротых



уже образована часть гипоталамических центров, которые получают волокна из обонятельных луковиц и посылают нервный пучок в ствольную часть мозга. Еще более развиты гипоталамические центры у таких рыб, как селакхии. Гистологически у них на фронтальной части можно определить преоптические ядра — центры, состоящие из крупных клеток. Аксоны этих клеток оканчиваются в ткани задней доли гипофиза.

У костистых рыб есть даже нервные волокна, связывающие центры гипоталамуса с гипофизом и клетками сосудистого мешка, последний в дальнейшем превращается в третий желудочек. В передней части гипоталамуса расположены ядра, состоящие из крупно- и мелко-клеточных нейронов. По мнению ряда авторов, скопление крупноклеточных нервов является гомологом супраоптического ядра. У этих рыб возникают зачатки маммиллярных тел, отмечаются клеточные группы в заднем гипоталамусе (Kuhlenbeck, 1954).

Большое значение у пресмыкающихся имеет энтопедункулярное ядро. В дальнейшем из него формируются гипоталамические центры. Имеются сравнительные морфологические данные о нейросекреторных функциях ядер переднего гипоталамуса. А. В. Зайцевым (1955) показано, что у щуки и сазана, особенно в период нереста, в преоптических ядрах наступают активизация кровообращения, фрагментация клеток, изменения в тигроиде, появление капель нейросекреции. Б. Е. Евзович (1948) установил, что гомологом паравентрикулярного ядра у рыб и амфибий является магноцеллюлярный комплекс. Первоначальная дифференциация на супраоптическое и паравентрикулярное ядра начинается у рептилий. Признаки такой дифференциации отмечаются у рыб и даже у многоги.

Тонкослойное дно воронки межуточного мозга у рыб образует пальцеобразные выросты, глубоко входящие в промежуточную (среднюю) долю аденогипофиза. Особенно выраженного развития они достигают у костистых рыб. Пальцеобразные выросты можно рассматривать как складки дна воронки. Вместе с ними в паренхиму промежуточной доли проникают нейросекреторные аксоны преоптико-гипофизарного пучка. У костистых рыб нейросекреторные клетки скопляются не только в пре-

оптическом ядре, но и в латеральном ядре серого бугра (Поленов, Баранникова, 1958; Поленов, 1968).

У низших позвоночных (круглоротые, пластинчатые, жаберные рыбы, личинки амфибий), у которых еще не обособилась задняя доля гипофиза, аксоны нейросекреторных клеток преоптического ядра (а также, вероятно, бокового туберального) заканчиваются в тонкостенном дне воронки. К последнему снизу прилегает аденогипофиз. Выделение нейросекреторных продуктов из терминалей аксонов возможно как через кровь, так и прямо в полость третьего желудочка. От этой сети в паренхиме аденогипофиза отходят капилляры, которые можно считать зачатком портальной системы. Кроме того, у некоторых рыб можно констатировать параллелизм между количеством нейросекреторных гранул в клетках преоптического ядра и сдвигами в функциональной активности щитовидной железы, что дает известное основание связывать этот нейросекрет также с активизацией тиреотропной функции аденогипофиза (Поленов, 1968).

У переходных рыб, мигрирующих из моря в пресноводные водоемы и обратно, в клетках преоптического ядра в содержании нейросекреторного материала наблюдаются изменения. Они могут быть связаны с нарушением осмотического равновесия организма, обусловленным переходами из соленой воды моря в пресную или наоборот (Зайцев, 1955; Поленов, 1968). Миграции переходных рыб связаны с откладкой икры и, следовательно, с активизацией половой функции. Допустимо полагать, что наблюдаемые при этом изменения нейросекреторной деятельности имеют отношение не столько к контролю осмотического равновесия, сколько к регуляции гонадотропной функции аденогипофиза. Так, если лосося переместить из пресной воды в 0,33% раствор хлористого натрия, то клетки преоптического ядра у него претерпевают интенсивную потерю нейросекреторных гранул (Баранникова, 1964).

Преоптическое ядро у костистых рыб подразделяется на вентральную мелкоклеточную и дорсально-крупноклеточную части. У угрей между ними располагается промежуточный участок из еще более мелких клеток. Крупные нейроны содержат гранулы двух категорий:

мелкие, от 800 до 2000 Å, и крупные, от 5000 до 15 000 Å в диаметре, вблизи комплекса Гольджи. Аргинин-вазотонин идентифицируется с мелкими элементарными гранулами (Ledegis, 1962).

Перед метаморфозом в преоптических ядрах гипоталамуса у личинок бесхвостых и хвостатых амфибий в нейронах наблюдаются капельки нейросекрета. У взрослых лягушек устанавливается зона контакта среднего возвышения гипоталамуса с аденогипофизом, нервные клетки расположены двурядно, появляется много капилляров (портальная система).

Во время метаморфоза у амфибий происходит смена водного образа жизни на наземный, в связи с чем резко возрастает потребность организма в поддержании осмотического равновесия и сохранении воды в тканях. Наступление метаморфоза определяется по усиленному действию тиреоидных гормонов, а его началу предшествует активизация щитовидной железы. Накопление гранул и капелек нейросекрета прогрессирует во время метаморфоза и после него; наступление последнего ставят в связь с увеличением в преоптическом ядре количества нейронов, заполненных нейросекретом, и полагают, что по окончании метаморфоза как размеры этих нейросекреторных клеток, так и содержание в них гранул возрастают (Войткевич, 1967). В начале метаморфоза, когда у головастика обособляются передние конечности, а щитовидная железа приходит в состояние активности, указывающее на усиление тиреотропной функции гипофиза, лишь часть нейросекреторных клеток преоптического ядра сильно набухают, увеличиваются в объеме и в значительной степени теряют свою грануляцию. Другие же клетки этого ядра, залегающие между первыми, остаются мелкими и густо заполненными гранулами. Их активизация, проявляющаяся почти полной отдачей Гоммори-положительного нейросекрета, наступает по окончании метаморфоза.

С началом перехода от водного к наземному образу жизни у личинок амфибий дно воронки межуточного мозга начинает утолщаться на переднем и заднем концах (Войткевич, 1951). Из утолщения орального края дна воронки формируется медиальная эминенция. Капилляры, отходящие от сосудистой сети, залегающие

между дном воронки и аденогипофизом, вырастают в виде петель в зачаток медиальной эминенции, что увеличивает поверхность контакта между терминалями аксонов и капиллярами.

У амфибий в толще собранного в складки дна воронки проходят волокна преоптико-гипофизарного пучка. Так как дифференцировка дна воронки приводит к разделению формирования медиальной эминенции и задней доли гипофиза, то параллельно с обособлением последней развивается ее самостоятельное кровоснабжение, отличное от портальной системы, обеспечивающее связь между медиальной эминенцией и аденогипофизом.

Некоторое подтверждение высказанному можно найти при сравнении эффекта разрушения преоптической зоны у личинок и взрослых лягушек. Так, если у головастика лягушек и жаб удалить межуточный мозг, то гипофиз претерпевает атрофию. Если же таким гипоталамозктомированным личинкам имплантировать в головной мозг кусочки межуточного мозга, то эти атрофические изменения купируются, а восстановление метаморфоза свидетельствует о возобновлении стимуляции тиреотропной функции (Войткевич, 1967). У взрослых же лягушек разрушение обоих крупноклеточных преоптических ядер приводит к атрофии не передней, а задней доли гипофиза, но не препятствует сезонному изменению гонад и формированию вторичных признаков, а это означает, что регуляция гонадотропных функций передней доли гипофиза таким исключением данных ядер не нарушается (Мигакаси, 1963).

У рептилий супраоптическое ядро характеризуется компактным расположением нейронов. В весенний период у них между гранулами нейронов отмечаются капли нейросекрета. Электронно-микроскопические исследования выявили в нейронах некоторых рептилий три категории элементарных гранул. Наиболее крупные из них не связаны с рибосомами и дают Schiff-положительную реакцию (Мигакаси, 1963). Основание срединного возвышения гипоталамуса составляет мощный палисадный слой, строма которого образована многочисленными вертикально ориентированными отростками эпендимы и других глиальных клеток. Небольшой по протяженности листок туберальной доли охватывает вентральную поверхность срединного возвышения, которое обильно

снабжается сосудами первичной сетки, близкой к аналогичной организации у птиц (Fagner e. a., 1962).

В архитектонике задней доли гипофиза у рептилий еще сохраняются отчетливые следы дольчатого строения, свидетельствующие о том, что она образована складками дна воронки. Воронка у рептилий значительно уменьшается по сравнению с амфибиями, в связи с чем обособляются гипофизарная ножка и гипофиз. Аксоны, заканчивающиеся в задней доле гипофиза, принадлежат как супраоптикогипофизарному, так и паравентрикулярно-гипофизарному пучку. У рептилий появляются медиальные и латеральные ядра, а также маммилярные тела.

Структура гипоталамуса разных видов птиц рассмотрена в работах Wingstrand (1953). В переднем гипоталамусе границы супраоптических и паравентрикулярных ядер хорошо контурируются. Аксоны этих нейронов образуют супраоптико-гипофизарный тракт, однако не исключается участие и волокон из преоптической области, передающих импульсы от сетчатки, а также волокон, исходящих из туберо-инфундибулярных ядер. Baggman, Jacob (1952), Legait e. a. (1959) в опытах на голубях и курах установили, что количество нейронов и нейросекрета зависит от активности насиживания. Аналогичный процесс вызывает выделение пролактина и меланотропина. Многие не разграничивают срединное возвышение и нейрогипофиз. В срединном возвышении гипоталамуса отмечаются передняя и задняя части, условная граница между которыми определяется портальными сосудами (Fagner e. a., 1962; и др.). Stutinsky (1958) отмечает в этой области три зоны: переднюю — препортальную, портальную и постпортальную. В передней зоне много нейросекрета, в задней он отсутствует. Палисадный слой не содержит нейросекреторных структур. Электронно-микроскопическое исследование показало присутствие пузырьков в терминалях аксонов переднего и заднего инфундибулярных ядер (Kobayashi e. a., 1966; и др.). У птиц гипоталамическая область не бывает больших размеров, но дифференциация ядер более выражена. Гипоталамус получает в основном импульсы из обонятельных органов, от сетчатки и полосатого мозга (Wingstrand, 1953).

В гипоталамической области у млекопитающих возникает ряд новых ядер, хорошо развито серое вещество. В сером веществе грызунов и хищных животных эти ядра состоят главным образом из мелких нервных клеток. Супраоптические и паравентрикулярные ядра у класса млекопитающих построены по общему плану. Однако с изменением вида животных меняется и структура ядер гипоталамуса (рис. 1). Grünthal (1930) раз-

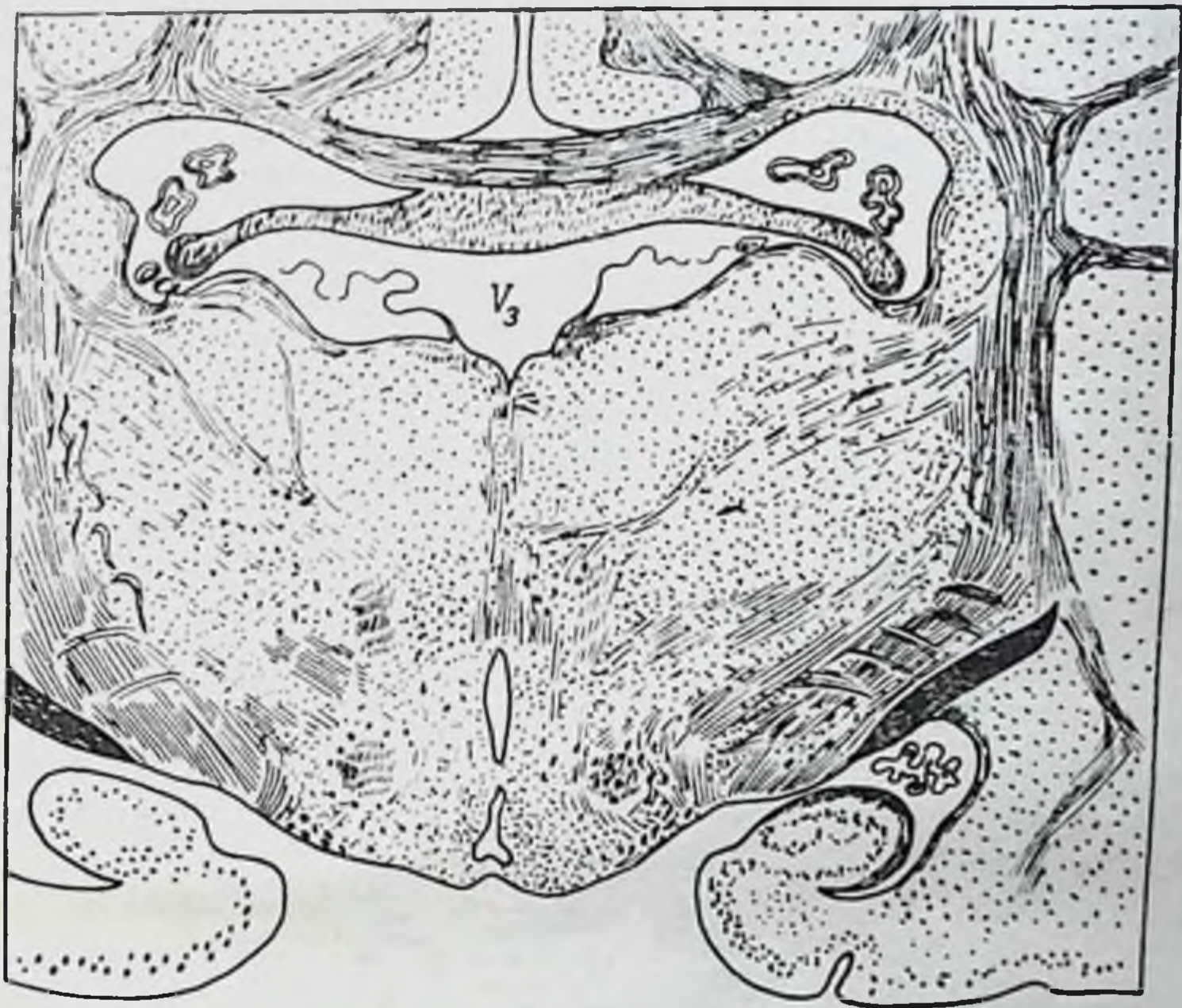


Рис. 1. Поперечный разрез гипоталамуса собаки через мамиллярную область

личает три вида строения гипоталамуса у млекопитающих. Наиболее дифференцированный и сложно построенный гипоталамус у грызунов (мышь — 32, кролик — 42 ядра), средне дифференцированный и небольшого размера — у шимпанзе (12 ядер) и человека (9—10 ядер). У приматов внутри отряда устанавливается также три этапа его развития. Гипоталамус шимпанзе по своей морфологической структуре ядер стоит ближе к гипоталамусу человека (Евзович, 1948).

Рассматривая сравнительные данные по структуре гипоталамуса у различных видов животных, можно

предполагать, что формирование и созревание функций этой области происходит по типу образования функциональных этажей. Первый этаж центров, регулирующих функции гипофиза и эндокринных желез, формируется у рыб. Вторым этажом центров, обуславливающих разнообразные виды обмена, является у мигрирующих рыб и земноводных, развивается у наземных животных и птиц. У этих же животных возникают терморегулирующие центры — третий функциональный этаж. Таким образом происходит переход от холоднокровных к теплокровным. В дальнейшем у млекопитающих начинается формирование других нейровегетативных центров (пищеварения, кровообращения, дыхания, выделения и др.).

---

**ОНТОГЕНЕЗ ГИПОТАЛАМУСА**

У различных видов эмбрионов передние отделы нервной трубки подразделяются на три пузыря: передний мозговой — проэнцефалон, средний мозговой—мезэнцефалон и задний мозговой—ромбоэнцефалон. Из проэнцефалона возникают первый мозговой пузырь, или конечный мозг, телеэнцефалон — второй мозговой пузырь, или промежуточный мозг, диэнцефалон. Полости телеэнцефалона превращаются в два боковых желудочка. Каждый из них соединяется с полостью диэнцефалона, названного третьим желудочком. Боковые стенки диэнцефалона, утолщаясь, образуют зрительные бугры и гипоталамус.

У пятинедельного человеческого зародыша все эти образования определяются макро- и микроскопически. В гипоталамической области формируется ряд ядер, отличающихся по структуре клеточных элементов. Первыми образуются группы нервных клеток вокруг третьего желудочка. В дальнейшем возникают группы клеток параллельно с третьим желудочком, сзади и спереди от него. Следует особо отметить появление нервных клеток спереди от третьего желудочка до зрительного перекреста. Цитологически нервные клетки имеют нерегулярную форму. Они биполярны, на их периферии расположены грануляции Ниссля, отростки имеют небольшие размеры, не миелинизированы. Во внутриклеточной протоплазме нейрофибрилл не обнаружено.

Kuhlenbeck (1954), Schagger (1966) и др. показали, что у человеческого зародыша в возрасте 6—8 недель



появляются первые клеточные скопления в эпителии дорсальной и вентральной частях таламуса и гипоталамуса; формируется пучок Н, который отделяет вентральный таламус от гипоталамуса. К 11—12 неделям внутриутробной жизни в задней части гипоталамической области появляются клеточные группы, из которых образуются маммилярные тельца. Другие ядра не оформлены, в перивентрикулярной зоне имеются отдельные клетки. Становление этих ядер происходит после родов. В то же время процесс миелинизации идет активно, однако заканчивается только в постнатальном периоде.

А. А. Попова (1940) пришла к выводу, что на четвертом месяце внутриутробного развития первыми формируются маммилярные ядра и люизовы тела, на пятом — образуются паравентрикулярные ядра, а на шестом — центры серого бугра гипоталамуса. При этом можно отметить три фазы развития последних: накопление клеточных элементов, дифференцировка клеток, рост клеток.

Из данных Wingstrand (1953) следует, что у птиц на 13—14-й день инкубации появляются в супраоптическом ядре вещества, окрашивающиеся по методу Гоммори, то есть вещества, специфические для нейросекреторных элементов. В тот же период эти вещества могут быть обнаружены в нейрогипофизе, что подтверждает предположение об их транспорте по аксонам.

По данным А. А. Войткевича (1967), супраоптическое ядро новорожденных крысят представлено клетками с относительно крупными ядрами. Гоммори-положительный нейросекрет, как правило, не выявляется. В последующие же возрастные периоды число нейронов, образующих нейросекрет, быстро увеличивается. В возрасте 45 дней в нейросекреторных клетках обнаруживается фаза секреторного процесса.

Величина супраоптических ядер стабилизируется у 30—45-дневных животных. Динамика кариоплазматических отношений в нейронах паравентрикулярного ядра обнаруживает закономерность, идентичную таковой для клеток супраоптического ядра (Войткевич, 1967; Дедов, 1971). Что касается гранулярного ретикула в начальный период постэмбрионального развития, то нейроны супраоптического ядра крысы представлены,

как правило, так называемыми голыми ядрами, окруженными узким ободком цитоплазмы. Последняя на ультратонких срезах включает свободно лежащие рибосомы, объединенные в тетра- или пентамерные полисомы. По мере увеличения объема цитоплазмы возрастает число рибосом и усиливается тонкая архитектоника канализационной системы мембран. Дифференцировка структуры нейронов коррелирует с перестройками в ядрышковом аппарате, то есть в зоне биосинтеза рибосомальной РНК. В «молодых» нейросекреторных клетках крупные ядрышки имеют на ультратонких срезах гранулярную структуру с величиной зерен до  $170 \text{ \AA}$  в диаметре. Ядрышки располагаются маргинально — ближе к внутренней мембране ядерной оболочки. Часть их гранулярного материала своеобразно распластывается, контактируя с внутренней ядерной мембраной. В зонах такого сближения в карнолемме отчетливо контурируется множество пор диаметром  $500\text{--}550 \text{ \AA}$ .

И. И. Дедов (1971) показал, что в нейронах супраоптического ядра 1—3-дневных крысят гранулярный материал располагается в непосредственной близости от ядра. По мере заполнения цитоплазмы он смещается из окооядерной области на периферию клетки. Характерно, что зона цитоплазматического матрикса, окружающая такие ядрышки, не содержит канальцев эргастоплазмы. В этих свободных от мембран участках цитоплазмы концентрируется множество полисом. Отчетливо выражены маргинальная фрагментация гранулированного субстрата ядрышек и оформление в полисомы. Позже ядерная оболочка утрачивает непосредственную связь с мембранами гранулярного ретикулума, представляющего упорядоченную систему параллельно ориентированных с рибосомами мембран. На гистологических срезах в этот период отмечается возрастающая концентрация крупных глыбок РНК, расположенных преимущественно на периферии нейрона в виде субстрата Ниссля. Наблюдается также становление гранулярного ретикулума клеточной матрицы финальных этапов белкового синтеза.

В малодифференцированных нейронах органоид Гольджи расположен, как правило, в окооядерной области и представлен мелкими пузырьками и единич-

ными крупными вакуолями. Наружная ядерная мембрана участвует в формировании первичного мелко-везикулярного комплекса Гольджи. При больших увеличениях отчетливее выявляется непосредственный переход внешней мембраны ядерной оболочки в агранулярные структуры органоида Гольджи. Характерно, что в зону такого контакта со стороны карноплазмы часто смещается ядрышко. По мере развития нейронов организация комплекса Гольджи усложняется и превращается в типичную триаду структур: мелкие пузырьки диаметром 400—600 Å, крупные вакуоли, или цистерны, и многочисленные пакеты диктосом. Оформление элементарных гранул нейросекрета в комплексе Гольджи является объективным критерием специфического функционирования нейронов и начинается в единичных клетках супраоптического ядра в первый день постэмбриональной жизни. В последующие дни число клеток, образующих нейросекрет, прогрессивно возрастает: у 2-недельных крысят многие нейроны содержат элементарные гранулы нейросекрета в клетках супраоптического ядра; у 7-дневных крысят в нейросекреторных клетках зоны Гольджи прослеживается последовательность в оформлении элементарных гранул.

У новорожденных мышей в области паравентрикулярного ядра в период, когда нейросекреторные клетки еще не образуют Гоммори-положительного секрета, выявляются массивные сплетения нервных клеток с флюоресцирующим материалом. И. И. Дедов (1971) показал, что у куриных эмбрионов появлению Гоммори- или Штерба-положительного нейросекрета в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер предшествует образование на этих клетках синапсов со специфической флюоресценцией катехоламинов.

Нейроны супраоптического ядра у новорожденных и молодых крысят вначале обладают единичными небольшой величины митохондриями (0,2—0,7 мк) с плотным матриксом и короткими кристами и локализуются преимущественно в окооядерной области. По мере их дифференцировки число и объем митохондрий увеличиваются, возрастают протяженность и количество крист, матрикс заметно просветляется, изменяется форма органоида. Поскольку основная масса митохондриальных

ферментов локализована на кристах, можно полагать, что увеличение последних находится в соответствии с гистохимическими данными о том, что именно кристы определяют ферментативную активность. В ранний онтогенез постепенно включаются все новые и новые ферментные системы митохондрий (Войткевич, 1967).

У молодых крысят глиальные клетки в области супраоптического ядра дифференцируются одновременно с нейронами или несколько раньше. В первые же дни постнатальной жизни элементы глии разделяются на астроциты и олигодендроциты. Среди них преобладают переходные формы, содержащие много крупных митохондрий. Последние имеют вытянутую с дополнительными выростами форму. В их матриксе выявляется множество плотно упакованных крист. Митохондрии занимают основную часть объема цитоплазмы. Слабо развитый комплекс Гольджи локализован в околоядерной области. Мембраны узких канальцев эндоплазматического ретикулума покрыты рибосомами. Такие глиальные клетки тесно контактируют с нейронами.

По данным Б. В. Алешина (1976), у новорожденных крыс продуцирование антидиуретического гормона (вазопрессина) недостаточно и гипоталамо-заднегипофизарная система к моменту рождения еще не успевает достигнуть полной зрелости. Кроме того, содержание антидиуретического начала и окситоцина в задней доле гипофиза у крысят, рождающихся слепыми, значительно ниже, чем у взрослых животных. У детенышей других млекопитающих, а также у человека оно несколько выше, но все же меньше, чем у взрослых. Это соотношение соответствует дифференцировке нейросекреторной системы: у слепорождающихся животных ядра в гипоталамусе дифференцируются лишь после рождения. Ко времени рождения ребенка и даже в течение первых лет жизни клеточные элементы различных образований гипоталамической области продолжают свое развитие.

И. А. Эскин (1956), И. А. Эскин и А. В. Михайлова (1960) отметили, что в первые дни постнатальной жизни крольчата не способны реагировать на стрессорные воздействия освобождением АКТГ. В их гипоталамусе и ретикулярной формации содержание норадреналина невелико, поэтому введение экзогенного адреналина вызывало у этих молодых животных выброс АКТГ в ответ

на действие стрессоров, как у взрослых кроликов. К 6-недельному возрасту уровень концентрации норадреналина в гипоталамусе крольчат достигает уровня половозрелых животных.

М. С. Кахана (1960), изучая биотоки нервных центров передней и задней частей гипоталамуса у котят, отметил, что по мере роста увеличивается и биоэлектрическая активность гипоталамуса, а в постнатальном периоде только после 3-го месяца происходит созревание функций гипоталамических центров. Результаты, полученные нами, совпадают с данными И. А. Аршавского (1967), показавшего, что поперечный разрез мозгового ствола на уровне передних бугров четверохолмия у котят не нарушает локомоторные акты, тогда как у взрослых кошек та же операция вызывает явление децеребрационной ригидности.

По мнению Peters (1965), у людей наиболее выраженная секреция коллоидных включений в нейросекреторных клетках гипоталамуса наблюдается в возрасте 40 лет. Поскольку в период половозрелости активизируются функции гипофиза и половых желез, происходят изменения и в гипоталамусе. У некоторых больных с выраженным слабоумием Peters определил дегенеративные изменения секреторного процесса в клетках гипоталамуса.

При обобщении данных по онтогенезу гипоталамуса можно отметить, что в период эмбриогенеза развитие центров формации повторяет узловые фазы филогенеза. Первыми формируются центры переднего гипоталамуса. У новорожденных млекопитающих и человека в раннем онтогенезе в дальнейшем созревают терморегулирующие и другие вегетативные центры, образуются парасимпатические функции. Большое значение имеет созревание центров среднего возвышения, преоптической области, аркуатного ядра, от которых зависят пол субъекта и процесс половозрелости. Последовательный синтез рилизинг факторов фолликулостимулирующего и лютеинстимулирующего гормонов у самок животных и у женщин обеспечивает овариальный цикл. Под влиянием андрогенов гипоталамус приобретает другой ритм работы, характерный для мужского пола.

В период беременности изменяется гомеостаз гипоталамических центров, в результате чего интенсивнее

выделяются гонадотропный, адренокортикотропный, тиреотропный, соматотропный гормоны. В то же время нарастают факторы, увеличивающие выделение меланоцитстимулирующих гормонов. С наступлением лактации усиливается синтез пролактина и окситоцина. В период климакса, когда уменьшается или прекращается выделение половых гормонов, в результате обратного действия на гипоталамические центры активизируется синтез рилизинг факторов (гонадолиберина) и повышается выделение гонадотропных гормонов.

Как показали работы М. С. Кахана (1971), после кастрации в гипоталамусе нарастает количество адреналина и норадреналина. Автор считает, что эти изменения в катехоламиновом обмене предшествуют повышению синтеза гонадотропных гормонов. Вероятно, при климаксе имеет место подобный процесс.

С возрастом функции гипоталамуса изменяются, это играет важную роль в процессе старения организма. Можно допустить, что происходит нарушение гипоталамических функций описанных нами трех этажей, которые сложились в филогенезе: регуляции эндокринных функций, обменных процессов, нервно-висцеральных систем. В результате изменяются соответствующие гомеостатические реакции и возникают новые приспособительные механизмы.

Некоторые изменения гомеостаза эндокринной системы начинаются с периферии, а затем вовлекается гипоталамус. Повышение гонадотропной функции является временным этапом, в дальнейшем происходит снижение синтеза соответствующих рилизинг факторов и гормонов. У женщин происходит относительная андрогенизация гипоталамуса. Снижается или прекращается синтез соматотропного гормона. Мы выявили также, что после экспериментального гипотиреоза наблюдается нарастание содержания адреналина и норадреналина в гипоталамусе, в результате чего стимулируется синтез тиреотропного рилизинг фактора и соответствующего гормона (М. С. Кахана, 1975). Такие возрастные изменения носят временный характер, в дальнейшем синтез тиреотропного гормона снижается.

Raphon, Каhана (1924) определили у старых собак аденоматозные формации в коре надпочечников. У человека, кроме того, проявляются возрастные наклонно-

сти к ожирению, что можно объяснить повышением активности синтеза адренокортикотропного гормона. Однако в дальнейшем у стариков отмечается исхудание, что отчасти связано с понижением синтеза кортикотропного, соматотропного и гонадотропных гормонов, а также кортиколиберина, соматолиберина и гонадолиберина.

С возрастом наблюдаются также изменения гомеостаза обменных процессов: водного, минерального, углеводного и белкового. Это происходит в результате нарушения функций второго этажа центров гипоталамуса. Более выраженные возрастные изменения выявляются в третьем этаже центров гипоталамуса, поэтому нарушаются терморегуляция, кровообращение, пищеварение, выделительная и другие функции.

---

**ЦИТОАРХИТЕКТОНИКА  
ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ ФОРМАЦИИ**

По мере развития нервной системы в гипоталамусе происходит перемещение ядер — нейробиотаксия (Kappers Ariens e. a., 1936). По данным Le Gros Clark (1950), Kuhlénbeck (1954) и др., в гипоталамусе можно выделить следующие отделы: преоптическая зона, передняя, средняя, боковая, каудальная группы ядер.

Преоптическая зона содержит: а) паравентрикулярное преоптическое ядро, находящееся в передней стенке третьего желудочка. Его трудно отличить от следующего ядра; б) среднее преоптическое ядро, расположенное дорсально к зрительному перекресту, клетки которого окружают переднюю комиссуру; в) боковое преоптическое ядро. Его клетки размещены по краям предыдущего ядра, состоящего из мелких клеток, однако содержащего и клетки среднего размера.

Передняя группа включает следующие ядра: а) супраоптические — клетки их расположены в оральной части гипоталамуса, в 6 мм от зрительного перекреста; б) супрахиазматические, клетки которых находятся между стенкой желудочка и дорсальной частью зрительного перекреста; в) супраоптическое ядро, расположенное дорсально к зрительному перекресту; г) паравентрикулярное ядро (диаметр—5—7 мм), состоящее из крупных нервных клеток, расположенных вдоль стенки третьего желудочка.

Verney (1947) утверждает, что эти ядра имеют особую васкуляризацию: капилляры проникают даже в клетки; с другой стороны, отмечены сфероидные обра-



зования, которые можно считать осморецепторами. Кроме того, различаются терморецепторы и химиорецепторы. По мнению Bargmann (1949) и др., грануляции Гоммори, которые содержат гормональные вещества, мигрируют по нейрофибриллам и аксонам нервных клеток до задней доли гипофиза.

Средняя группа состоит из: а) вентромедиального ядра, расположенного медиально к форниксу, б) дорсомедиального ядра, расположенного дорсально к предыдущему. Оба ядра образованы из средних и мелких нервных клеток.

Боковая группа включает два латеральных ядра, расположенных каудально к преоптическому.

Каудальная группа содержит многочисленные ядра, которые доходят до роstralной части ретикулярной формации: а) перифорникальное ядро, клетки которого распределены между нервными волокнами форникса; б) премаммилярное ядро, вентрально расположенное по отношению к остальным ядрам; в) боковые маммилярные ядра; г) ретромаммилярное ядро; д) супрамаммилярное ядро; е) инфундиломмаммилярное ядро с 9 сегментами; ж) ретикулярное вещество гипоталамуса.

Roussy, Mosinger (1948) описывают три группы нейронов: эффекторные — вегетативные нейроны, выполняющие экситосекреторную функцию; ассоциативные — связывающие центробежные и центростремительные образования; одновременно афферентные и эфферентные. Нейроны первой группы подобны клеткам вегетативной системы: они биполярны или многополярны; отмечаются перинуклеарный хроматоз, вакуолизация протоплазмы, псевдодегенеративная картина. В этой группе можно отметить 4 подразделения: а) с клетками, расположенными в передней части гипоталамуса (их аксоны образуют гипоталамо-гипофизарные пучки); б) с тангенциальным ядром, волокна которого направляются от зрительного центра; в) с нейронами, волокна которых дают начало нисходящим гипоталамическим путям, заканчивающимся в нижележащих вегетативных центрах; г) с нейронами, направляющими свои волокна к эпифизу и шишковидной железе. К ассоциативным нейронам гипоталамуса Roussy и сотрудники (1948) причисляют маммилярные тела и ретикулярное вещество. Кроме вышеуказанных нейронов в гипоталамусе

встречаются одновременно двигательные и чувствительные нейроны. Эти биполярные клетки располагаются в тангенциальном и перивентрикулярном ядрах.

Необходимо отметить наличие в гипоталамусе двухядерных и многоядерных клеток, подобные клетки редко встречаются в других областях головного мозга. Почти все клетки гипоталамуса содержат желтый пигмент, а некоторые клетки маммилярных ядер — и черный пигмент меланина, обнаруживаются и капли коллоида. Мы наблюдали мультисенсорные клетки.

Нейроволокнистый аппарат является до определенной степени независимым от клетки, так как последняя может исчезнуть по голокринному пути. Некоторые авторы наблюдали нейросекрецию в нервных клетках вентральной и передней частей гипоталамуса у различных позвоночных и человека, в частности в паравентрикулярных ядрах и группе клеток, расположенных на зрительном перекресте (Scharrer, 1966; и др.). Нейросекреция отмечается не только в перикарионе, но и по ходу аксонов до задней доли гипофиза. Bargmann (1949), Hild (1950), применяя метод окрашивания Гомори, обнаружили подобные грануляции в протоплазме нервных клеток. Часть грануляций как будто сливается с хроматофильной субстанцией, однако не исключено участие митохондрий из аппарата Гольджи.

В состоянии покоя нейросекреторные клетки имеют небольшой размер, тонкую протоплазму и большое количество хроматина в ядрах. По данным Scharrer (1954), Е. И. Зубковой (1960), в выработке секрета отмечается определенная цикличность. Наличие темных клеток следует отнести к начальному этапу формирования базофильной субстанции, а их протоплазму можно рассматривать в качестве исходного материала для нейросекрета. Светлые клетки отражают завершение секреторного цикла.

Е. И. Зубкова (1960) у белых крыс выделяет в супраоптическом ядре четыре основных типа клеток. Bachrach (1957) выявил, что у крыс по мере накопления секрета происходит расходование рибонуклеиновой кислоты и снижение интенсивности окрашиваемости нейронов. Интенсивность нейросекреции обусловлена сезоном: летом нейросекрета меньше, чем зимой. Е. И. Зубкова (1960) показала, что у белых крыс после

кастрации наступает нарастание количества нейросекреторной субстанции в клетках супраоптического ядра. Такой процесс сочетается с накоплением Гоммори-положительного вещества как в области супраоптического ядра, так и в задней доле гипофиза. Повышение концентрации тиреоидного и полового гормонов приводит к расходованию базофильной субстанции и снижению активности секреторных нейронов супраоптического ядра.

### **Медиальная эминенция**

Медиальная эминенция является формацией, в которой осуществляется переход гипоталамических факторов в кровь воротной системы, обеспечивающей синтез гормонов аденогипофиза. Снаружи к медиальной эминенции вплотную прилегает туберальная часть аденогипофиза. Внутри формации происходит аккумуляция нейросекрета в виде глыбок и зерен, интенсивно окрашивающихся по Гоммори. Однако электронно-микроскопическое исследование свидетельствует о наличии в нейроглиальной зоне наружного слоя медиальной эминенции трех типов аксонов (Kobayashi e. a., 1965, 1966). Терминали первого типа аксонов заполнены такими же элементарными гранулами, одетыми в оболочки и имеющими электронноплотное содержание, какие свойственны нейросекреторным клеткам супраоптического и паравентрикулярного ядер. Как указано, в перикарионах гранулы, скопляющиеся в терминалях медиальной эминенции, интенсивно окрашиваются по Гоммори. Кроме них в тех же терминалях содержатся многочисленные синаптические пузырьки. В терминалях аксонов второго типа гранулы отличаются большой электронной плотностью, но малы по размеру. Наконец, аксоны третьего типа содержат в своих терминалях только синаптические пузырьки (Kobayashi e. a., 1961). В состав рассматриваемой формации наряду с нейросекреторными волокнами входят и нервные волокна обычного типа (Ваггу, 1962).

У амфибий, рептилий и птиц в медиальной эминенции обнаружены аргинин-вазотоцин, окситоцин, элементарные гранулы (свойственные аксонам первого типа),

покрытые оболочкой. В наружном слое медиальной эминенции содержатся катехоламины (моноамины, нор-адреналин и дофамин) в высокой концентрации (Caglion, 1962; Fuxe, 1964, 1965), носительницами которых являются, надо полагать, мелкие электронноплотные гранулы второго типа.

В этой формации выявляется значительная активность моноаминоксидазы (Matsui, 1965), велико содержание ацетилхолина, особенно в наружном слое, где скопляются синаптические пузырьки. Гоммори-положительные клетки переднего гипоталамуса дают слабую реакцию на моноаминоксидазу, но, как показано, отличаются богатством холинэстеразы. Поэтому данные клетки и их аксоны следует относить к холинергическим. Терминали же аксонов второго типа, изобилующие катехоламиновыми гранулами, и эти волокна являются адренергическими. Между холинергическими и адренергическими волокнами устанавливаются контакты по типу аксо-аксональных синапсов. Аксо-вазальные синапсы многочисленны в наружном слое медиальной эминенции, передают регуляторные влияния гипоталамуса к передней доле гипофиза, отчетливо выявляются нервные волокна и сосуды портального кровообращения.

Электролитические поражения, наносимые гипофизарной ножке, и прерывание портального кровообращения вызывают резкое ослабление аденогипофизарного гормонопоза. В паренхиме передней доли гипофиза возникают инфаркты, нередко крупные, но несмотря на это некоторая часть аденогипофизарной паренхимы остается в сравнительно активном состоянии. При введении в кровь меченого рубидия удалось установить, что в сохраняющейся части паренхимы он накапливается с интенсивностью, близкой к контрольной. Поскольку портальное кровообращение в данных условиях отсутствует, проникновение крови в паренхиму передней доли гипофиза совершается, по-видимому, путем диффузии из окружающих тканей. Но такое снабжение, достаточное для поддержания оставшейся части аденогипофизарной паренхимы в жизнеспособном состоянии, очевидно, неполноценно, так как выработка гормонов значительно уменьшается (Ковач, 1954).

Кровь, текущая по портальным сосудам и несущая гипоталамические нейрогуморальные аденогипофизо-

тропные вещества, в первую очередь поступает в зону, которая регулирует половые функции, лежащую ближе других к гипофизарной ножке. Подобным же образом в гипофизе и на ростральном полюсе передней доли гипофиза кролика, кошки обособляется зона, отличающаяся обилием базофилов и малым содержанием ацидофилов. Эта зона, получившая название туберальной, снабжается кровью через особые ветви портальных сосудов (Dawson, 1963).

В медиальной эминенции птиц различают две зоны: переднюю, или ростральную (препортальную и портальную), и заднюю, или каудальную (постпортальную) (Stutinsky, 1958; Kobayashi e. a., 1961; Fagberg e. a., 1962). По наблюдениям этих ученых, в ростральной части формации аккумулируются Гоммори-положительные гранулы и заканчиваются аксоны, заполненные этими гранулами. Иногда, например в переднем гипоталамусе, удается проследить, что в ростральную часть медиальной эминенции входят волокна супраоптико-гипофизарного пучка, а в ее каудальных частях преобладают волокна туберо-гипофизарного пучка (Oksche, 1962, 1965).

### **Крупноклеточные ядра гипоталамуса**

Почти у всех видов животных в переднем гипоталамусе имеются крупноклеточные паравентрикулярные и супраоптические ядра. Независимо от видовых различий в локализации нейросекреторных клеток электронная микроскопия обнаружила стереотипность в их субмикроскопической организации (Palay, 1960; Mukakami, 1961, 1964; Lederis, 1962).

В супраоптическом ядре выделяются две популяции нейросекреторных клеток: светлые и темные (Дедов, 1971). Ю. И. Сенчик и А. Л. Поленов (1966) нейроны супраоптического ядра мыши дифференцируют на три категории: светлые, темные и переходные формы. Преобладают светлые нейросекреторные клетки, отличающиеся от темных значительным объемом ядра и цитоплазмы. В кариоплазме диффузно располагаются осмиофильные зерна хроматина. Темные клетки, напротив, обладают повышенной электронной плотностью ядра и цитоплазмы.

В нуклеоплазме постоянно присутствует значитель-

ное скопление гранул хроматина. Плотная гиалоплазма таких клеток богата рибосомами, располагающимися преимущественно в виде полисомных комплексов. В ядрышке отчетливо разграничиваются два основных компонента: гранулярный и фибриллярный. На ультратонких срезах цитоплазма нейросекреторных клеток пронизана мембранами эргастоплазматических канальцев и цистерн, размещающихся, как правило, параллельно. В межканальцевой гиалоплазме располагаются свободные рибосомы (Дедов, 1971).

Секреторные нейроны этих ядер обладают вполне дифференцированным органоидом Гольджи, заполняющим, как правило, обширную окологерную зону, в которой находятся элементарные гранулы нейросекрета. Связь секреторных гранул с мембранами комплекса Гольджи подтверждает роль последних в «цементировании» активных начал нейросекретов (E. Schagger, B. Schagger, 1954). В цитоплазме нейросекреторных клеток постоянно присутствуют крупные первичные лизосомы типа плотных телец. В секреторных нейронах гипоталамуса обнаруживаются митохондрии с множеством различно ориентированных крист в гомогенном матриксе. Таким образом, секреторные клетки супраоптического ядра обладают полным набором дифференцированных органоидов.

Синапсы нейросекреторных клеток преоптического ядра рыб впервые были описаны Follenius (1965). В нейронах супраоптических ядер крыс были отмечены два типа синапсов (Peterson, 1955; Поленов, 1968; Дедов, 1971): в одних выявлен ацетилхолин (De Robertis e. a., 1957; Eccles, 1965), в других — катехоламины, особенно норадреналин. Ю. И. Сенчик, А. Л. Поленов (1966) проводили дифференцированный анализ ультраструктурной организации олигодендроглиин, астроглиин и микроглиоцитов. Капилляры супраоптического ядра содержат эндотелии, базальный слой и адвентициальные клетки.

### **Мелкоклеточные ядра гипоталамуса**

Мелкоклеточные ядра переднего и медиального гипоталамуса, инфундибулярного, аркуатного, вентромедиального, перивентрикулярного ядер опи-

саны Flegko e. a. (1957). Мы рассмотрим особенности только аркуатного ядра, которое состоит из мелких веретеновидных клеток, включающих аксоны и небольшое число дендритов (каждый аксон вентромедиально входит в инфундибулярный стебель). В перикарионе и по ходу волокон наблюдаются капельки аргирофильного секрета. Fuxe, Hökfeld, Nilson (1967) выявили в аркуатном ядре дофаминпродуцирующие нейроны. Уместно напомнить, что дофамин обнаружен и в других мелкоклеточных ядрах гипоталамуса.

По Г. Л. Шрейберг (1966), в аркуатном ядре гипоталамуса отмечаются холинергические и моноаминергические синапсы. Согласно данным Galla e. a. (1964), существуют два типа клеток: одни активизируют, другие оказывают тормозящее влияние на выделение лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов.

### **Миелоархитектоника гипоталамической области**

В гипоталамусе различаются афферентные и эфферентные пути. Наиболее древним афферентным путем считается маммилотегментный пучок, содержащий волокна, восходящие от крыши четверохолмия до маммилярных центров. Восходящие нервные волокна имеются и в пучке Schütze, они исходят из бульбарных и спинномозговых центров. Другим пучком, который направляется к гипоталамусу, является мозжечковоруброталамический.

Гипоталамические центры связаны с восходящей системой ретикулярной субстанции, это доказывают опыты Magoun (1940). Так, раздражение этой системы в продолговатом и среднем мозгу у кошки вызывает десинхронизацию биоэлектрической активности не только в вентромедиальной части таламуса и внутренней капсуле, но и в гипоталамусе. Ряд комиссур связывают между собой различные ядра гипоталамуса, к ним направляются и афферентные волокна. Например, дорсальная супраоптическая комиссура, описанная Ganser, соединяет дорсальные отделы гипоталамуса. Она расположена на основании третьего желудочка, дорсо-каудально от зрительного перекреста. Через указанную

комиссуру проходят волокна к нисходящему форниксу. Супраоптическая вентральная комиссура, открытая Meunier, расположена дорсально к зрительному перекресту и связывает ядра Луи. Постоптическая вентральная комиссура, описанная Guden, соединяет медиальные части коленчатых образований, через нее проходят волокна, идущие от зрительного нерва. Большое значение имеют кортикальные связи с гипоталамусом. По данным Gliog e. a. (1960), наиболее старым афферентным путем является примордиальная система форникса, исходящая из гиппокампа и миндалевидных образований.

Согласно данным Crosby (1962) и др., основные нервные образования сохраняются на всей филогенетической лестнице, от круглоротых до человека. Кроме этих путей у млекопитающих есть еще и кортико-гипоталамические пучки. Ряд нервных клеток исходит из орбито-фронтальной коры (McCulloch, 1947; Bard, 1950; Le Gros Clark, 1950). Часть волокон выходит из 6-й зоны Бродмана. Bard e. a. (1942), Nauta (1958) наблюдали, что нервные волокна из 32-й и 25-й зон Бродмана направляются к гипоталамусу.

Исследования показывают, что гипоталамус получает афферентные волокна из старых формаций мозга: гиппокампа, пириформной доли, цингулуса, передней части островка и задней части орбито-фронтальной зоны, миндалевидного образования, палеостриатума — бледного шара и других центров лимбической системы. Каждая часть последней направляет через различные пути свои нервные волокна к передним, медиальным узлам гипоталамуса, некоторые из этих волокон связываются с другими ядрами диэнцефала.

Раздражение различных отделов лимбической системы вызывает разнообразные проявления: парасимпатические и симпатические, сомато-моторные, электрокортико-графические, эндокринные — и изменения в поведении животных. Однако локализации специфических функций в данной системе не отмечается. Наблюдается широкий диапазон разнообразных реакций, иногда антагонистического характера, например повышение или понижение моторных реакций. Электрофизиологические исследования показали, что раздражение миндалевидного ядра активизирует широкие субкортикальные поля.



от септума через гипоталамус до ядра крыши среднего мозга. Двустороннее удаление лимбических образований приводит к расстройству поведения животных, включая эмоциональную и половую активность.

Ряд авторов считают, что миндалевидные образования имеют проекцию в различных нейронных системах гипоталамуса, влияя на их возбудимость и лабильность. Они допускают, что лимбическая система является фундаментальным интегратором или регулятором некоторых функций мозга и играет роль модулятора, интегрирующего ряд типических нервных гипоталамо-теgmentальных взаимоотношений. Она представляет собой промежуточное звено между корой головного мозга и ядерными образованиями гипоталамуса и среднего мозга. Другие афферентные волокна из орбитальной извилины направляются к ядрам гипоталамуса. К ним присоединяются волокна, исходящие из зрительных нервов и направляющиеся к супраоптическим ядрам. Обонятельный пучок Эдингера выходит из обонятельной луковицы и следует к маммиллярным телам.

Следует отметить, что ряд эфферентных волокон содержится и в ранее указанных нервных образованиях, то есть через них проходят одновременно афферентные и эфферентные импульсы. Важную роль выполняет описанный Crosby (1962) гипоталамо-теgmentально-дорсальный пучок, который связывает вентромедиальные и задние нервные образования гипоталамуса с крышей четверохолмий. Некоторые волокна направляются к нервным клеткам вентролатеральной части ретикулярной субстанции среднего и продолговатого мозга и к симпатическим клеткам среднего выступа серого вещества спинного мозга. Медиальный пучок переднего мозга, согласно данным Kuhlensbeck (1954), содержит восходящие и нисходящие волокна. Эфферентные волокна выходят из передней, боковой и задней частей гипоталамуса. Выявлен ряд волокон, которые берут начало в преоптических, супрахиазматических, вентромедиальных ядрах. Они опускаются в средний мозг, одни идут до крыши, другие — до латеральной части ретикулярной субстанции. Часть волокон доходит до боковых образований спинного мозга. Через указанный пучок проходят волокна от обонятельных луковиц. Особое значение имеет пучок Schütze, который пересе-

кает гипоталамус параллельно с третьим желудочком, связывает различные его отделы со средним, продолговатым мозгом, в частности с дорсальным ядром блуждающего нерва. Нисходящие и восходящие волокна, соединяющие ряд нервных центров, достигают крестцового отдела, что приводит к предположению об участии этих нервных путей в регуляции функции половых желез.

Маммилло-теgmentальный пучок Гудена содержит волокна, выходящие из медиальных маммилярных ядер и оканчивающиеся в дорсальном и двигательном ядрах моста, расположенных в сером веществе вокруг водопровода Сильвиуса и каудальной части среднего мозга. Имеются афферентные и эфферентные волокна, связывающие гипоталамус с таламусом, корой головного мозга, эпиталамусом. Маммилло-таламический пучок возникает близ медиальных ядер маммилярной области и оканчивается в переднем ядре таламуса. Обонятельно-мезэнцефалический пучок связывает туберальные ядра гипоталамуса с обонятельной зоной коры мозга и включает нисходящие волокна, которые идут до маммилярных тел, в ретикулярную формацию, затем — в периэпендимарное вещество спинного мозга и оканчиваются в клетках бокового выступа.

Sager (1966) выявил наличие нервных волокон, исходящих из супраоптического ядра и направляющихся к лобной доле коры мозга. Особое значение имеют гипоталамо-гипофизарные пути. Verney (1926), Fisher, Ingram, Ranson (1936), Л. Я. Пинёс (1971) показали, что в заднюю часть гипофиза входят волокна от супраоптических и паравентрикулярных ядер. Haggis (1947) отметил, что раздражение ножки гипофиза вызывает выделение гормонов его задней долей. Rasmussen (1938) обращает внимание на обилие нервных волокон в последней.

Согласно данным некоторых авторов, раздражение обонятельных рецепторов влияет через гипоталамус на функцию гипофиза (Haggis, 1947; Green, 1947, 1948; Marshal, 1956). По наблюдениям Green (1955), у обезьян и кошек из гипоталамуса к гипофизу направляются нервные волокна из супраоптических и паравентрикулярных ядер, медиальной части гипоталамуса, туберальных ядер. Световые раздражения через оптико-гипота-

ламо-гипофизарный рефлекс вызывают возбуждение половых желез. По мнению Le Gros Clark (1950), такой рефлекс осуществляется посредством вентральных ядер, коленчатых тел и субталамической области.

После удаления гипофиза Sager (1966) и др. наблюдали дегенеративные изменения супраоптических ядер. Грегг и сотрудники (1954, 1955) указали на наличие у кроликов, кошек и обезьян следующих нервных связей: латеральные ядра гипоталамуса — септум, прекомиссуральная часть — форниксо-маммилярные тельца, маммило-таламический путь — передняя часть гипоталамуса — цингулус.

Важной проекционной системой гипоталамической области являются волокна, исходящие из паравентрикулярных ядер и спускающиеся в средний мозг. Здесь часть волокон прерывается в сером веществе, окружающем водопровод Сильвиуса, а затем направляется в ствол мозга, образуя пучок, описанный Schütze. Некоторые волокна этих систем заканчиваются в ядрах Варолиева моста и продолговатого мозга, в том числе и в дорсальном ядре блуждающего нерва.

М. С. Кахана и сотрудники (1970—1973) выявили наличие афферентных и эфферентных связей между различными ядрами гипоталамуса, миндалевидного комплекса, гиппокампа и некоторых зон коры головного мозга. Так, М. С. Кахана, Ф. С. Бельфор и Н. С. Мохова (1970) изучали взаимоотношения между супраоптическими и маммилярными ядрами гипоталамуса и передними ядрами миндалины. В эти формации кроликам вживлялись биполярные нихромовые электроды диаметром 0,2 мм. Раздражение миндалины осуществлялось в течение 15 секунд прямоугольными импульсами длительностью 0,5 секунды, сила тока — 0,1 мА. Разрушение ядер миндалины производилось постоянным электрическим током от выпрямителя ВС-12, сила тока — 4 мА, длительность — 40 секунд. После разрушения передних ядер миндалины биоэлектрическая активность всех исследуемых ядер снижалась, но к концу второй недели в этих же формациях определялась тенденция к ее нормализации (рис. 2). У кролика в первые дни наблюдалась пассивность, с 8-го по 29-й день — некоторая агрессивность в поведении, в дальнейшем опять преобладало угнетение.

В других опытах те же авторы изучали афферентные связи между гипоталамическими центрами и миндалевидным комплексом после введения барбамила и аминазина. Прежде всего было отмечено, что после введения барбамила в центрах гипоталамуса уменьшается частота колебаний, в миндалине — наоборот, наблюдается тенденция к ее увеличению. Полученные данные подтверждают наблюдения Adey (1959), Rado-ro, Gaull (1965), А. М. Гурвич (1968).

М. С. Кахана, Ф. С. Бельфор и Н. С. Мохова (1970) показали, что после раздражения ипсилатерального переднего ядра миндалины биоэлектрическая активность супраоптического ядра подавляется, а маммилярного ядра — возрастает. При раздражении контрлатерального переднего ядра миндалины повышается активность как супраоптического, так и маммилярного ядер (рис. 3). После введения аминазина биоэлектрическая

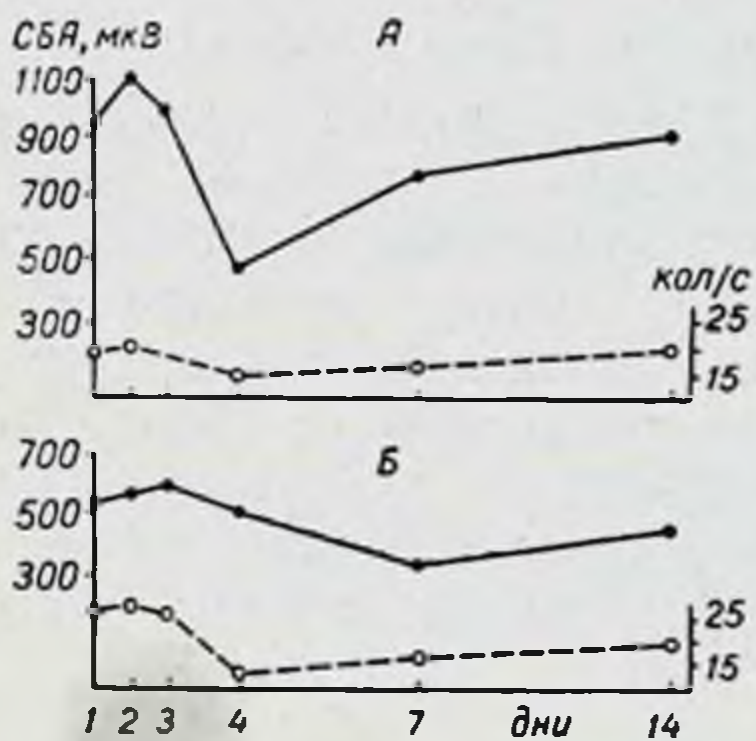


Рис. 2. Влияние билатерального разрушения передних ядер миндалины на суммарную биоэлектрическую активность и частоту колебаний супраоптического (А) и маммилярного (Б) ядер гипоталамуса

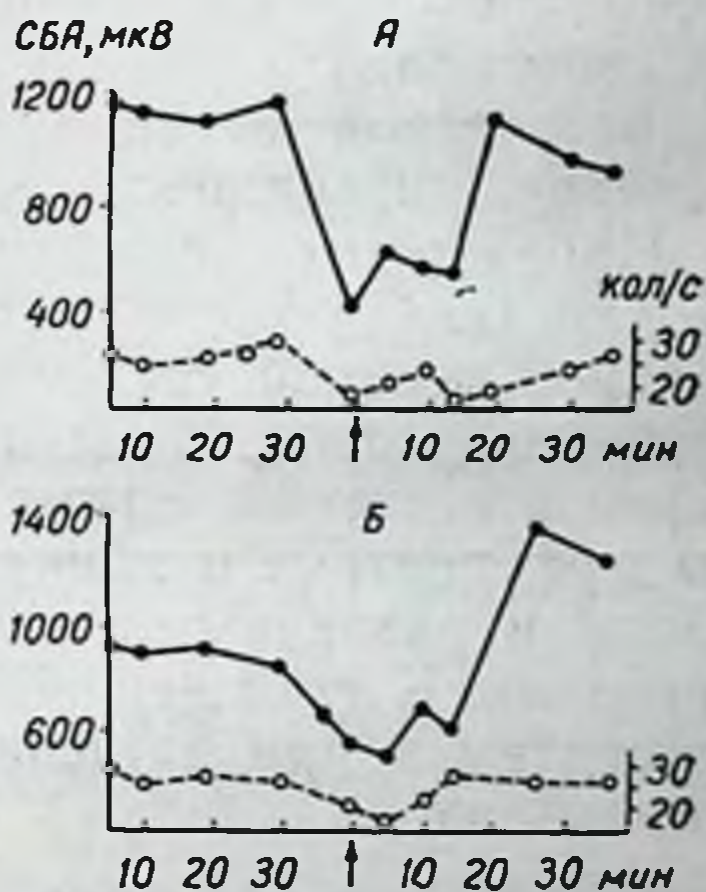


Рис. 3. Эффект раздражения (↑) контрлатерального ядра миндалины на суммарную биоэлектрическую активность и частоту колебаний супраоптического (А) и маммилярного (Б) ядер гипоталамуса

активность переднего ядра миндалины, супраоптического и маммилярного ядер снижена. На этом фоне раздражение ипсилатерального ядра миндалины уменьша-

ет активность супраоптического и маммилярного ядер. В подобных условиях опыта после раздражения контрлатерального переднего ядра миндалины отмечается временное нерезко выраженное увеличение биоэлектрической активности супраоптического и маммилярного ядер.

Существуют восходящие связи между гипоталамусом и высшими отделами центральной нервной системы. Подобные механизмы обнаружены при изменении температурных условий, вовлечении высших формаций. Они и объясняют поведенческие реакции животных. При оборонительных и стрессорных реакциях были отмечены изменения биоэлектрической активности, которые распространяются первыми от корковых зон к миндалевидным, а затем гипоталамическим центрам.

Приведенные данные показывают также, что имеются нисходящие нервные связи между корой головного мозга, лимбическими формациями и некоторыми ядрами гипоталамуса. В частности эти формации связаны с симпатической нервной системой, выделением катехоламинов, тиреоидных гормонов, кортикостероидов.

Наблюдаются афферентные и эфферентные связи между гипоталамусом и нижележащими отделами центральной нервной системы: ретикулярными формациями среднего мозга, продолговатого мозга, вегетативной нервной системой. Кроме того, в наших опытах выявлены афферентные и эфферентные связи между гипоталамусом и различными эндокринными и висцеральными органами. К этим нервно-проводниковым связям мы еще возвратимся при изучении регуляции различных форм гомеостаза.

### **Васкуляризация и воротная система гипоталамуса**

Гипоталамическая область хорошо снабжена кровеносными сосудами, выходящими из задней мозговой, задних маммилярных и таламо-коленной артерий. Эпендимарные капилляры третьего желудочка составляют капиллярную сеть. Особое значение имеет богатая сосудистая сеть в гипоталамических центрах. Roussy, Mosinger (1948) отмечают несколько анатомических

типов васкуляризации: периневрональную петлю, межклеточную сеть и внутриклеточные капилляры. Им удалось выяснить, что в прилегающих клетках происходит настоящий васкуляризационный процесс, во время которого в капилляры выделяется внутриклеточный продукт. Наиболее развита капиллярная сеть в супраоптических ядрах, менее — в паравентрикулярных и еще меньше — в маммилярных. По данным Venetato e. a. (1970), супраоптическое ядро содержит 2500, а паравентрикулярное — 1500 капилляров на 1 мм. У старых крыс 3—3,5 лет длина капиллярной сети уменьшена в указанных ядрах. В то же время у них значительно уменьшено количество серотонина в гипоталамусе, снижены лейкоцитарная и фагоцитарная реакции.

Большой интерес представляет описание воротной системы гипофизо-гипоталамической области у человека Pora, Fielding (1930). Согласно их данным, две гипофизарные вены проходят через переднюю долю гипофиза, повторно изгибаясь в виде спиралей, из которых выходят многочисленные капилляры и синусы. Гипофизарные вены идут в одном направлении, а затем входят в гипоталамическую область. Авторы обращают внимание на невроглийные муфты вокруг сосудов, достигающих до гипоталамических центров; одновременно они описывают невроглийные полосы, которые окружают разветвление воротных сосудов на уровне третьего желудочка.

Важной особенностью васкуляризации гипоталамуса является высокая проницаемость его для крупномолекулярных белковых соединений, к числу которых относятся и нуклеопротеиды, входящие в состав нейротропных вирусов.

Результаты исследований Haggis (1950) показали, что воротная система, исходящая из медиальной возвышенности серого бугра, достигает синусондов передней доли гипофиза. Однако, по его данным, кровь течет от гипоталамуса к гипофизу. Портальные сосуды от первичного капиллярного сплетения ростральной части медиальной эминенции поступают не диффузно во весь аденогипофиз, а лишь в оральную часть его передней доли (Wislocki e. a., 1946).

После введения раствора метиленовой синей в кровь распределение окрашенной крови по гипофизарной нож-

ке выявляет зональность в локализации вторичных капиллярных сетей, которыми заканчиваются туберальные вены в разных участках паренхимы передней доли гипофиза. Обнаружено также, что каждая часть первичной капиллярной сети (дающей начало портальным венам) снабжается отдельной артериальной веточкой. Поэтому каждая из портальных вен начинается от капилляров особого участка медиальной эминенции (Naggis, 1955). В частности портальные вены, проходящие посередине гипофизарной ножки, васкуляризируют медиальные области паренхимы передней доли гипофиза, тогда как маргинальные портальные вены несут кровь к латеральным зонам последней. Кроме того, среди портальных вен различаются длинные, начинающиеся от капиллярного сплетения переднего конца медиальной эминенции и питаемые верхней гипофизарной артерией, и короткие, идущие от капилляров нижней части гипофизарной ножки и питаемые нижней гипофизарной артерией.

Следовательно, распределение крови по паренхиме передней доли гипофиза определяется ее распределением в сосудах медиальной эминенции, каждый участок которой связан, по-видимому, с особой зоной гипоталамуса, и фактически портальное кровоснабжение передней доли гипофиза не суммарное, а для каждой зоны несколько индивидуализировано.

К изложенному необходимо добавить, что скорость тока крови по отдельным капиллярам и портальным сосудам, а также проницаемость стенок последних могут быть различны на разных участках как гипофизарной ножки, так и аденогипофизарной паренхимы.

У позвоночных и ряда беспозвоночных (черви круглые и кольчатые, членистоногие, моллюски, морские звезды, ракообразные и насекомые) отмечаются оральные нервные узлы, предшествующие образованию гипоталамуса, в них наблюдается нейросекреция. Нейросекрет определяется чаще всего в надглоточном и подглоточном узлах. В последних обнаружены вещества, выполняющие специфические функции, установлена их химическая структура.

В эволюции обмена веществ и функций гипоталамуса определенную роль играют оптико-гипоталамо-гипофизарные рефлексy. Речь идет о пищевых, оборонительных и половых рефлексax, которые наблюдаются у рыб, земноводных, рептилий и птиц. Уже у ланцетника определены нервные клетки, посылающие аксоны к инфундибулярному отделу. У круглоротых указанные нервные клетки посылают пучок в стволую часть мозга. По данным М. С. Константинова (1964), в краиниальном отделе нервной трубки ланцетника в области преоптической бухты осуществляется инфундибулярная нейросекреция. Berg, Nauch (1964) выявили подобную картину в той же области у личинок и взрослых круглоротых, особенно после метаморфоза. Из работ Sterba (1964) следует, что у миног нейросекреция четко отмечается в передней части промежуточного мозга и хабенулярного ядра. В крупных клетках нейросекрета больше (Bargmann, 1957). Диаметр крупных гранул колеблется от 5000 до 15 000 Å, мелких — от 800 до



2200 Å. Carlisle (1957) показано, что гранулы нейро-секрета движутся по ходу аксонов со скоростью 100—200 микрон в минуту.

Legait e. a. (1958), Lederis (1962) выделили аргинин-вазотоцин из гипоталамо-гипофизарной системы рыб. У пресноводных рыб Korn e. a. (1960) наблюдали усиление нейросекреции преоптических ядер в связи со сменой соленой воды на пресную и наоборот. По данным Sawyer (1960), количество окситоцина в гипоталамусе рыб при миграции уменьшается, а после икротания в осенний период — опять нарастает. Follet, Heller (1964) выявили у дышащих рыб в гипоталамусе наличие аргинин-окситоцина. Отмечено, что у лягушек при повышении температуры среды усиливается нейросекреция, количество рибонуклеопротеидов увеличивается, особенно в преоптических ядрах. У рептилий в весенний период нейросекреция активизируется, по ходу волокон супраоптико-гипофизарного тракта встречаются грануляции. Wingstrand (1953) описывает обильную нейросекрецию в супраоптических ядрах, менее выраженную — в паравентрикулярных. Laws (1961) наблюдал наиболее выраженную нейросекрецию в паравентрикулярных ядрах у воробья и зяблика. Усиление нейросекреции связано с половой активностью.

По мнению Scharrer e. a. (1954) и др., нейросекрет является цемент-носителем гормонов протеидной, липо-протеидной и глюкопротеидной природы. Block, Van Dyke (1950) выделили белок, оказывающий окситоцин-подобное и вазопрессорное воздействие. По Du Vigneaud (1953), Tata (1964), химическая структура окситоцина и вазопрессина связана с нейросекреторными процессами и образованием октопептидов. Вместе с тем следует отметить, что из гипоталамической области извлечено большое количество других активных веществ: ацетилхолин, гистамин (Harris, 1950; и др.), серотонин (Taurog e. a., 1956), гамма-аминомасляная кислота (Chauset, 1960; и др.), ферменты холинэстеразы, декарбоксилаза глутаминовой кислоты, кислая фосфатаза, сукцинат дегидрогеназа, аминоксидаза (Kivaloe e. a., 1957).

Представляют интерес количество углеводов, липидов и белков, их обмен в гипоталамусе. В мозгу имеются ферментные системы, обеспечивающие обмен по-

лисахаридов. Исследования меченой глюкозой С 14 показали, что введение стрихнина, судорожных доз инсулина уменьшает количество гликогена в мозгу. Введение кофенна и состояние возбуждения вызывают ту же реакцию (Milcu e. a., 1968; и др.).

С помощью метода А. П. Шабадаша М. С. Кахана и сотрудники (1959) установили, что у кроликов содержание гликогена колебалось от 352 до 630 мг%. Под влиянием инсулина содержание свободного и связанного гликогена несколько нарастало в передней части гипоталамуса. Менее выраженное увеличение его количества отмечено в задней части формации. После введения аминазина отмечалось некоторое снижение концентрации гликогена в обеих частях гипоталамуса. Стресс, вызванный многократными оборонительными реакциями, также приводил к уменьшению количества гликогена (в среднем на 40 мг%) как в передней, так и в задней частях гипоталамуса.

М. С. Кахана (1961) выявил, что концентрация фосфолипидов в передней и задней частях гипоталамуса у кроликов от 8 до 200 дней с возрастом нарастает. У взрослых кроликов введение адреналина несколько увеличивает, а аминазина — уменьшает количество фосфолипидов в передней и задней частях гипоталамуса.

М. С. Кахана (1961) наблюдал, что после гипертиреозидизации усиливается накопление радиоактивного фосфора в гипоталамусе, наиболее выражено — в задней части. Под влиянием 6-метилтиоурацила сокращается накопление Р-32, особенно в передней части. После введения адреналина количество Р-32 уменьшается в передней части гипоталамуса, а в задней части несколько увеличивается. Аминазин снижает содержание Р-32 в передней части и увеличивает его накопление в задней части гипоталамуса.

По нашим данным, в гипоталамической области процент холестерина выше, чем в коре мозга. Сравнивая количество холестерина в передней и задней частях гипоталамуса, мы убедились, что в передней части его содержится больше. Под влиянием аминазина наблюдается уменьшение количества холестерина в гипоталамической области, наиболее значительное уменьшение — в задней части. Явление стресса, вызванного многократными оборонительными рефлексам, умень-

шает количество холестерина в передней и задней частях гипоталамуса.

С возрастом (от 12 дней до 1 месяца и 14 дней) у кроликов наблюдалось увеличение концентрации общего белка в гипоталамусе. М. С. Кахана и сотрудники (1973) отметили, что у кроликов начиная с 8-го и до 200-го дня несколько уменьшается количество ДНК и РНК в передней и задней частях гипоталамуса. По данным Venetato e. a. (1970), введение вазопрессина повышает каптацию меченого 35-S-метионина и 35-S-цистеина в РНК гипоталамуса, а окситоцин не влияет на данный процесс.

Изучение белкового обмена показало, что стрессорное состояние вызывает снижение содержания общего азота в коре больших полушарий, а также в передней и задней частях гипоталамуса. Введение 7—12 мг аминазина на кг массы в течение нескольких дней вызвало увеличение содержания общего азота в передней и задней частях гипоталамуса. Под влиянием больших доз аминазина или более длительного его введения увеличивалось количество общего азота в коре головного мозга, в то же время в передней и задней частях гипоталамуса отмечалось его уменьшение.

М. С. Кахана и сотрудники (1960) методом электрофореза обнаружили, что под влиянием аминазина увеличивалось общее содержание белка в передней и задней частях гипоталамуса, однако фракции альбуминов,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов были меньше, чем фракции  $\alpha$ -глобулинов. После введения инсулина наблюдалось увеличение количества общего белка в передней и задней частях гипоталамуса. Что касается качественного и количественного состава белковых фракций, то под влиянием инсулина происходило увеличение содержания альбуминов и  $\gamma$ -глобулинов, количество  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов уменьшалось в обоих отделах гипоталамуса.

При определении количества аминокислот методом хроматографии выявлено, что у молодых кроликов уменьшается число свободных и увеличивается количество связанных аминокислот. Гипертиреозидизация усиливает этот эффект.

М. С. Кахана и Е. Н. Рапопорт (1967) методом полярографии изучали содержание сульфгидрильных групп (показатели активности ферментных систем) в

гипоталамической области в зависимости от возраста животных и количества введенных гормонов щитовидной и половых желез. Наименьшее число SH-групп наблюдается у двухнедельных кроликов. У взрослых животных в задней части гипоталамуса количество SH-групп несколько больше. С возрастом у месячных, трех- и четырехмесячных кроликов нарастает количество этих радикалов в гипоталамусе.

Гипертиреонидизация у двухнедельных кроликов увеличивает количество SH-групп. Одновременно наблюдается ускорение роста животных. У кроликов месячного и трехмесячного возраста происходит уменьшение количества SH-групп в гипоталамусе.

При введении 6-метилтиоурацила у животных от двухнедельного до месячного возраста происходит некоторое снижение содержания сульфгидрильных групп. И наоборот, у трехмесячных кроликов количество SH-групп повышалось. Введение фолликулина и прогестерона вызывает у двухнедельных кроликов повышение количества SH-групп в гипоталамусе. У месячных и трехмесячных животных введение тех же гормонов снижает количество радикалов. Под влиянием тестостерона-пропионата у двухнедельных кроликов наблюдается нарастание количества SH-групп в гипоталамусе. Инъекция того же гормона месячным и трехмесячным кроликам-самцам вызывает некоторое увеличение числа SH-групп в задней части гипоталамуса. Наличие сульфгидрильных групп в нейросекрете и цитоплазме нервных клеток гипоталамуса было отмечено многими авторами (Rinne, 1960; Slusher e. a., 1961; Войткевич, 1967; и др.). М. С. Кахана, Е. Н. Рапопорт (1967) изучали и локализацию сульфгидрильных групп в супраоптических и паравентрикулярных ядрах в зависимости от влияния гормонов щитовидной и половых желез.

Введение тиреоидина двухнедельным кроликам уменьшает количество SH-групп в нервных клетках супраоптического и паравентрикулярного ядер, что можно объяснить усиленной активностью последних. У месячных, трех- и четырехмесячных животных отмечается усиление интенсивности реакции на SH-группы в супраоптических и паравентрикулярных ядрах, что соответствует пониженной активности.

Введение фолликулина и прогестерона кроликам месячного возраста позволило обнаружить снижение интенсивности гистохимической реакции на сульфгидрильные группы в цитоплазме и увеличение количества нейросекрета в межклеточных пространствах супраоптического и паравентрикулярных ядер, что указывает на повышенную функцию этих образований. Наоборот, у трехмесячных и взрослых кроликов SH-группы больше накапливаются в нейроплазме, и можно говорить о торможении окислительных процессов в указанных ядрах.

М. С. Кахана (1965) показал, что наибольшее количество SH-групп — в коре мозга, меньшее — в гипоталамусе и среднем мозгу, включая ретикулярную форму. Под влиянием адреналина количество SH-групп в коре мозга уменьшается, а в гипоталамусе нарастает. Интересно, что введение амиазины приводит к некоторому уменьшению содержания SH-групп в коре мозга и увеличению этих радикалов в гипоталамусе.

Из работ А. Я. Местечкиной (1968) следует, что у кроликов наиболее высокий уровень SH-групп наблюдается в коре мозга и мозжечке, меньший — в промежуточном и среднем мозгу, самый низкий — в продолговатом. Спустя 4 часа после введения гидрокортизона изменения не наблюдается, а через 44 часа происходит незначительное снижение количества SH-групп в вышеуказанных отделах. Только при длительном введении (19—24 дня) гидрокортизона наступает снижение содержания SH-групп в коре мозга, мозжечке, промежуточном и среднем мозгу. М. С. Кахана и А. С. Загрудная (1973) наблюдали у крыс после инъекции 4 ед. АКТГ на 100 г массы снижение уровня SH-групп в передней и задней частях гипоталамуса.

В других опытах те же авторы отметили, что двустороннее удаление надпочечников у крыс приводит к снижению количества SH-групп в передней части гипоталамуса, в то же время в задней части наблюдается его нарастание. После введения гидрокортизона оперированным животным отмечается восстановление концентрации SH-групп в передней части гипоталамуса, в задней части она даже несколько нарастает. Изменения, происходящие после введения АКТГ и гидрокортизона, можно объяснить анаболическим действием этих

гормонов, поэтому свободные группы превращаются в S—S-группы, образуются более стабильные белки.

М. С. Кахана и сотрудники (1960) установили, что введение инсулина вызывает увеличение количества SH-групп в обоих отделах гипоталамуса, более выражено — в задней части. Под влиянием глюкозы концентрация SH-групп достигает первоначального уровня. Это изменение можно объяснить тем, что гипогликемия усиливает активность вентромедиальных и вентролатеральных центров гипоталамуса. Уместно отметить, что в структуре молекулы инсулина имеются S—S-группы, действие этого гормона осуществляется через гексокиназу по аллостерическому механизму путем замыкания связи S—S-групп гормона с тиоловой группой гексокиназы. Не исключено, что такие изменения отражаются и на SH-группах гормонов гипоталамуса.

Введение фолликулина и прогестерона увеличивает количество SH-групп в альбуминах,  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинах, в  $\gamma$ -глобулинах — несколько уменьшает. Такие изменения происходят как в передней, так и в задней частях гипоталамуса. У самцов после кастрации возрастает количество SH-групп в альбуминах,  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинах, передней и задней частях гипоталамуса. М. С. Кахана (1975) отметил, что впрыскивание ацетилхолина и норадреналина уменьшает концентрацию сульфгидрильных групп. В других опытах введение серотонина и дезопамина также вызвало снижение содержания SH-групп в гипоталамусе (нарастание синтеза октопептидов). Спазмолитин приводит к некоторому увеличению количества SH-групп.

Sawyer e. a. (1960) считают, что нейроны гипоталамических ядер освобождают на своих окончаниях холинергический компонент, который, действуя на нервные элементы медиальной эминенции, стимулирует выделение ими адренергического медиатора. И. А. Эскин (1957) наблюдал, что в раннем постнатальном периоде гипоталамическая регуляция выделения адренокортикотропного гормона еще не достигла должной степени зрелости и из всех воздействий только введение адреналина может вызвать выделение этого гормона. В то же время у инфантильных крыс, которые еще не реагируют активизацией коры надпочечников на действие

чрезвычайных раздражителей, в гипоталамусе не содержатся норадреналин и адреналин. Лишь с возрастом, когда концентрация катехоламинов в гипоталамусе достигает достаточно высокого уровня, эта реакция становится возможной. Аналогично у старых крыс накопление норадреналина в гипоталамусе прекращается, и параллельно с этим стрессирующие воздействия перестают вызывать активизацию коры надпочечников. Инъекция малых доз адреналина через микроканюли в преаммилярные образования значительно увеличивает секрецию кортикостерона и гидрокортизона корой надпочечников (Эскин, 1967).

С другой стороны, холинергические вещества (карбамилхолин, ацетилхолин и эзеринсульфат) угнетают секрецию адренокортикотропного гормона, если вводятся через микроканюлю в преоптическую или антеролатеральную область гипоталамуса, а также в базальную часть септума. Введение адренергических веществ (адреналин, норадреналин и эфедрин) стимулирует аденогипофизарную функцию (Endröczi, Lissak, 1961). Микроинъекции адреналина, производимые в область маммилярных тел и вентромедиальное ядро, ослабляют выделение радиоактивного йода щитовидной железой. Это явление объясняется уменьшением секреции тиреотропного гормона передней долей гипофиза в данных обстоятельствах. Введение норадреналина такого эффекта не дает (Haggison, 1961).

По данным М. С. Кахана (1975), введение дексаметазона, блокирующего выделение АКТГ, вызывало у крыс увеличение количества адреналина в гипоталамусе в первые 20 дней. В то же время содержание норадреналина у них снижается в первые 10 дней, а через 20 дней — увеличивается.

Как мы указали, в гипоталамусе содержится также серотонин — 5-гидрокситриптамин (Bogdanski, 1958; Shute, Lewis, 1966). Микроинъекции этого вещества в вентромедиальное ядро гипоталамуса, в миндалевидное ядро, прямо в паренхиму аденогипофиза не стимулируют секрецию тиреотропного гормона. В то же время указанные вещества угнетают точку, увеличивая отдачу лютеинизирующего гормона (Sawyer e. a., 1965). Введение 5-гидрокситриптамин-креатинин-сульфата в боковые желудочки головного мозга обуславливает по-

вышение уровня кортикостероидов в крови, что указывает на активизацию коры надпочечников. Инъекции серотонина в каудальную часть вентрального гиппокампа, септум, в вентральный тектум среднего мозга приводят к усилению секреции кортикостероидов, тогда как аналогичные инъекции в миндалевидное ядро и каудальную часть дорсального гиппокампа угнетают активность коры надпочечников (Науменко, 1968).

Содержание гистамина в гипоталамусе, особенно в медиальной эминенции и гипофизе (Haggis, Jacobsohn, 1952), дает основание предполагать, что это вещество участвует в передаче гипоталамических влияний на аденогипофиз. Так, введение гистамина в полость третьего желудочка вызывает у подопытной крольчихи наступление овуляции, что свидетельствует об усилении секреции лютеинизирующего гормона. Однако этот эффект у интактных самок не развивается и наблюдается только в условиях нембуталового наркоза, причем даже в данном случае он предотвращается перерезкой или блокированием обонятельных луковиц. Усиление лютеинизирующей функции, приводящее к овуляции, не является результатом прямого действия гистамина на гипофиз, а возникает вследствие возбуждения обонятельного мозга (Sawyer, 1965). Такие блокаторы, как SKF-501, дибензимин, атропин, снижают данный эффект, что можно рассматривать как подтверждение роли адреналина, норадреналина и ацетилхолина в стимуляции гипоталамуса и аденогипофиза. Кроме того, они изменяют содержание норадреналина в переднем и среднем гипоталамусе.

Во время течки концентрация норадреналина минимальна, в метаэструсе и диэструсе — постепенно возрастает, достигая максимума в проэструсе накануне течки (Stefano, Donos, 1967). Поскольку овуляция определяется действием лютеинизирующего гормона, из приведенных данных можно сделать вывод о том, что быстрая отдача норадреналина способствует активизации лютеинизирующей функции передней доли гипофиза.

Локальное воздействие на медиальную эминенцию имплантацией кусочков желатины, пропитанной резерпином, в базальный гипоталамус (непосредственно впереди от медиальной эминенции) приводило к уменьше-



нию количества дофамина. У подопытных крыс-самок расстраивался эстральный цикл, а возникновение децидума в матке свидетельствовало о наступлении ложной беременности и об усиленном выделении лактогенного (лютеотропного) гормона. Дополнительное введение ипрониазида полностью снимало эффект резерпина (Smelik, 1967). По мнению автора, моноаминергические тубероинфундибулярные нейроны контролируют секрецию пролактина, выделяя дофамин в сосуды портальной системы.

Обнаружено явное увеличение уровня норадреналина в гипоталамусе после кастрации (Stefano, Donos, 1967). Усиление секреции гонадотропинов, наступающее после кастрации, совпадает с повышением общего содержания катехоламинов в гипоталамусе, тогда как количество последних под влиянием избытка эстрогена и прогестерона уменьшается.

Исследования М. С. Кахана и сотрудников (1973) показали, что удаление семенников у крыс через 10—30 дней приводит к повышению содержания адреналина и норадреналина в гипоталамусе. Поэтому можно считать, что такие химические изменения наблюдаются не только у самок, но и у самцов и обуславливают повышение выделения гонадотропинов.

Было выявлено, что у самцов ни кастрация, ни последующее введение половых гормонов не оказывают заметного влияния как на тотальный уровень дофамина в головном мозгу, так и на содержание моноаминов в тубероинфундибулярных дофаминергических нейронах. После кастрации уменьшается количество дофамина у самок, но не у самцов (Fuxe e. a., 1969). У самок активность тубероинфундибулярных дофаминергических нейронов в результате кастрации уменьшается, но вновь возрастает под влиянием избытка эстрадиола или тестостерона (Fuxe, 1969).

Применение флюоресцентного метода выявило наличие в гипоталамусе большого числа тонких волокон с варикозными расширениями, свидетельствующими о том, что они содержат первичные катехоламины или серотонин (McCaup e. a., 1968). Моноамины и моноаминоксидаза особенно обильно накапливаются в наружном слое базальной зоны медиальной эминенции. Кроме того, нервные клетки, содержащие моноамины, найдены

в составе аркуатного ядра и в вентральной части переднего паравентрикулярного ядра, то есть там, где берет начало тубероинфундибулярный пучок (Carlson, 1962; Dahlström, Fuxe, 1964).

После введения резерпина флюоресценция нервных волокон, описанных выше, исчезает, что доказывает их катехоламинную природу. Метатирозин и метил-метатирозин уменьшают содержание катехоламинов, но не влияют на содержание 5-окситриптамина. В гипоталамусе, главным образом в так называемой его аденогипофизотропной зоне, или в перивентрикулярном сером веществе, выявлено наличие большого числа адренергических нейронов, среди которых различаются дофаминергические, норадреналинергические и серотонинергические (Fuxe, 1965).

Перикарионы адренергических нейронов невелики по размеру и включают моноамины в сравнительно малой концентрации, зато последние в изобилии аккумулируются в варикозностях по ходу аксонов, особенно в терминалях. При этом в наружном слое медиальной эминенции преобладает накопление дофамина, а норадреналин интенсивнее концентрируется в перивентрикулярном ядре, в области вентромедиального ядра, а также в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах. Повышенное количество серотонина обнаруживается в супраоптическом ядре. В гипоталамусе содержатся преимущественно первичные катехоламины; причем в медиальной эминенции, где происходят гормонопоз и передача гипоталамических влияний на аденогипофиз, явно преобладает аккумуляция дофамина. Что касается адреналина, то его содержание в гипоталамусе очень мало. Не исключена возможность, что на протяжении эстрального цикла у крыс-самок дофаминергические клетки, которые, как показано выше, залегают в вентральном, перивентрикулярном и аркуатном ядрах, посылают свои аксоны к нейросекреторным клеткам, локализуемым в гипофизотропной зоне базального гипоталамуса.

Euler, Hillagr (1956) извлекли из гипоталамуса Р-полипептид, вызывающий снижение кровяного давления, расширение сосудов, предотвращение бульбокапниновой кататонии. Указанное вещество может быть

фактором торможения. А. А. Галоян (1965) выделил из гипоталамуса полипептид, дающий коронариорасширяющий эффект. После гидролиза этой фракции обнаружено одиннадцать аминокислот; среди них цистин, лизин, валин, аргинин, гистидин, аспарагиновая кислота, аланин, триптофан, фенилаланин, лейцин.

Вышеуказанные медиаторы гипоталамуса выполняют две функции: регулируют гормональный стимулирующих и ингибирующих факторов; вовлекают и связывают между собой эндокринные, обменные и нервно-вегетативные функции (кровообращение, дыхание, терморегуляция и др.) гипоталамуса.

---

**ГОРМОНОПОЭЗ ГИПОТАЛАМУСА**

*Октопептиды*

Синтез октопептидов осуществляется в оргanelлах нейроплазмы, при этом большое значение имеют цистеин и SH-группы. Меченый цистеин ( $S^{35}$ ) вводили в желудочки мозга, и через разные промежутки времени методом радиоавтографии он был обнаружен в передних ядрах гипоталамуса, ножке гипофиза, а затем — в нейрогипофизе. Запоздавшее поступление  $S^{35}$  в заднюю долю гипофиза характеризует время миграции октопептидов (P. Klegg, A. Klegg, 1969).

Что касается влияния химического состава крови на гормонопоэз вазопрессина, то особенно важна концентрация хлористого натрия и воды. Ковач (1954) и др. обнаружили, что введение хлористого натрия внутрибрюшинно вызывает усиление нейросекреции в супраоптических и паравентрикулярных ядрах. М. С. Кахана (1971) наблюдал у кроликов десинхронизацию ритма в указанных ядрах гипоталамуса после введения 20% хлористого натрия. Влияние осмотического давления крови Vegneу (1947) объясняет наличием в этих центрах осморорецепторов. Нейроны гипоталамуса содержат специфические химиорецепторы, натриорецепторы, гидрорецепторы, терморорецепторы. М. С. Кахана и сотрудники (1961) отметили, что при воздействии холода и тепла на почки наиболее выраженные изменения биоэлектрической активности наступают в передней части гипоталамуса. Воздействия температуры на почечную лоханку, мочеточники, барорецепторы мочевого пузыря изменяют биотоки этой зоны гипоталамуса.

Есть основание думать об обратном действии октопептидов. М. С. Кахана (1971) показал, что введение окситоцина подкожно, внутривенно и в гипоталамус подавляет биоэлектрическую активность передних ядер гипоталамуса. В других опытах было выявлено, что после подкожного введения питуитрина у кроликов в супраоптических и вентромеднальных ядрах гипоталамуса возникает низкочастотный высокоамплитудный ритм, что указывает на процесс торможения в этих формированиях. Такой процесс может распространяться на миндалевидный комплекс и гиппокамп. По данным М. С. Кахана, Ф. С. Бельфор и Н. С. Моховой (1970), разрушение или раздражение миндалины прямоугольными импульсами вызывают достоверные изменения в биоэлектрической активности супраоптического ядра.

На гормонопозе октопептидов сказывается и обратное действие других гормонов (инсулин, половые, тиреоидные), влияющих на динамику SH-групп гипоталамуса. Стрессорные реакции, вызывающие усиление выделения катехоламинов, приводят к уменьшению гормонопозы октопептидов, однако необходимо учесть, что эти факторы прежде всего влияют на выделение накопленных в нейрогипофизе октопептидов. Об этом свидетельствуют и результаты опытов, проведенных совместно с Е. И. Рапопорт (1967): после введения адреналина количество SH-групп в гипоталамусе нарастает.

По данным Du Vigneaud (1953), Berde e. a. (1963) и др., установлено два октопептида: аргинин-вазопрессин быка и лизин-вазопрессин свиньи. Структура окситоцина, являющегося октопептидом, у быка, свиньи, собаки одинакова. Считают, что активность указанных гормонов зависит от дисульфидной связи S—S. Вазопрессин обладает кроме прессорного и антидиуретическим свойством. Green (1955) выявил, что в почках имеется фермент вазопрессиназа, который разрывает S—S связь; освобождаются SH-группы, и вазопрессин инактивируется. В крови определен фермент окситоциназа, инактивирующий окситоцин. Молекулярный вес октопептидов равен 1000. Их прессорные свойства зависят от наличия в молекуле аргинина и в меньшей степени — лизина, антидиуретическое действие также обусловлено содержанием аргинина.

Гормонопозэ октопептидов тесно связан с нейросекрецией паравентрикулярных и супраоптических ядер. Bargmann, Кпоор (1960) и др. указывают, что октопептиды образуют глюкопротеидные комплексы, которые мигрируют по ходу аксонов и отлагаются в нервных окончаниях и синапсах нейрогипофиза. В волокнистой паренхиме нейрогипофиза и тельцах Херринга обнаруживаются глиалиновые глыбки разной величины, в которых накапливаются октопептиды. Различные внешние и особенно внутренние воздействия (выпитая вода, геморагия, количество пищи в кишечнике, жидкость в мочевом пузыре, раздражение барорецепторов и др.) влияют на уровень биосинтеза и выделения вазопрессина и окситоцина.

### *Гипофизотропные гормоны*

*Стимулирующий и ингибирующий факторы меланоцитстимулирующих гормонов.* Регуляция выделения меланофорных гормонов осуществляется гипоталамусом. Если его разрушить у лягушки, то покровы ее темнеют. У таких лягушек активность гормона в жидких средах организма повышена, а в гипофизе — понижена. Содержание его в гипофизе избирательно уменьшается после устранения непосредственного влияния на гипофиз. Эти опыты заставили думать о наличии в гипоталамусе определенных факторов (Kastin, 1965; Мельник, 1966; и др.). Б. Е. Мельником установлено, что в гипоталамусе содержатся факторы стимулирующего и ингибирующего типа действия, осуществляющие физиологически важную регуляцию секреции меланоцитстимулирующего гормона (MSH) гипофизом. Синтезированы ингибирующие и стимулирующие гипоталамические факторы. Молекулярный вес стимулирующего фактора достигает 1000. Внутривенное введение меланоцитингибирующего и стимулирующего факторов приводит к уменьшению или нарастанию количества меланофорного гормона в гипофизе крыс. MSH в небольшой степени содержится и в паравентрикулярных ядрах.

Меланоцитстимулирующий гормон —  
рилизинг фактор (MRF)  
(Celis e. a., 1974)  
Cys—Tyr—Ile—Glu—  
Asp—Cys—OH

Меланоцитстимулирующий гормон —  
ингибирующий фактор  
(MIF)  
Pro—Leu—Glu

Ингибирующий фактор трипептид можно называть *меланоцитостатином*, меланоцитстимулирующий — *меланоцитолиберин*ом, он стимулирует синтез меланофорных гормонов в гипофизе, от концентрации которых в крови (обратное действие) зависит выделение стимулирующих или ингибирующих гипоталамических факторов. Нарастание количества меланофорного гормона в крови усиливает выделение ингибирующего фактора гипоталамусом, снижение — влечет за собой увеличение концентрации меланоцитолиберина. Реакция происходит по типу обратного действия.

По данным некоторых авторов, ингибирующий фактор меланофорного гормона образуется из окситоцина (Schally e. a., 1965).

*Рилизинг, или освобождающий фактор адренокортикотропного гормона (CRF)* — кортиколиберин. Safran, Schally (1955), McCann (1957), Guillemin e. a. (1959) и др. выявили, что кортикотропный рилизинг фактор является полипептидом, близким по структуре к окситоцину и имеющим еще две аминокислоты — гистидин и треонин. Вышеназванные авторы считают, что генез CRF связан с окситоцином и между ними существует физиологический синергизм. Известны три кортикотропных рилизинг фактора (Winng, 1965). Из гипоталамуса были выделены  $\alpha$ -1-,  $\alpha$ -2-,  $\beta$ -кортикотропин рилизинг факторы. Тщательные опыты показали, что они способны вызывать выделение АКТГ, причем  $\alpha$ -1- и  $\alpha$ -2- менее активны, чем  $\beta$ -CRF (Schally, 1974; и др.).

Обнаружено, что от кортикотропного рилизинг фактора зависит синтез АКТГ в трансплантатах гипофиза. Critchlow e. a. (1963) и др. показали, что указанный фактор стимулирует включение радиоактивного фосфора в фосфолипидные фракции. Хроматографическим способом из экстрактов гипоталамуса получены  $\alpha$ - и  $\beta$ -CRF. В  $\beta$ -рилизинг факторе обнаружены структура лизин-вазопрессина и дисульфидные группы (S—S), в N-конце выявлены ацетил-серин и тирозин, он совпадает с кон-

дом  $\alpha$ -меланофорного гормона. В С-конце найден лизин-глицин, совпадающий по структуре с лизин-вазопрессинном.

Кортиколиберин лабилен, инактивируется трипсином. Извлекается из средней возвышенности гипоталамуса, некоторые авторы обнаружили его также в нейрогипофизе и коре головного мозга. Осуществлен биосинтез кортикотропного рилизинг фактора.

Кортикотропный гормон — рилизинг фактор (CRF)

(Voelter e. a., 1974)

Ac—Ser—Tyr—Cys—Phe—His—(Asn, Gln)

↓  
(acetyl)

↓  
Cys—(Pro, Val)—Lys—Gly—NH<sub>2</sub>

Активность последнего определяется тестом стереогенеза коры надпочечников. CRF оказался активным после блокировки гипоталамуса и гипофиза дексаметазоном или морфином. В других опытах производили поражение гипоталамуса стереотоксическим методом и обнаружили уменьшение CRF. Кортикотропный рилизинг фактор не выявлен у новорожденных, но появляется в постнатальном периоде, с возрастом содержание его увеличивается. Наркотический стресс, кровоупускание, удаление надпочечников, а также гипофизэктомия вызывают повышение синтеза кортикотропных рилизинг факторов и способствуют их переходу в плазму. McCann (1968) указывает на наличие в гипоталамусе ингибирующего фактора адренкортикотропного гормона (CIF) — кортикостатина.

*Тиреотропный рилизинг фактор (TRF) — тиреолиберин.* Извлекается из передней возвышенности гипоталамуса (Naggis e. a., 1964; и др.). Он повышает синтез тиреотропного гормона в передней доле гипофиза и крови; большие дозы три- или тетраiodтиронина ингибируют его синтез. С другой стороны, TRF тормозит синтез и выделение АКТГ передней долей гипофиза. Schally (1966) и др. установили, что тиреолиберин содержит три аминокислоты: гистидин, пролин и глютаминую кислоту. Они же синтезировали его.

Введение TRF оказывает влияние на гипофиз, который в ответ выделяет тиреотропный гормон, в дальнейшем повышается активность щитовидной железы. По данным Guillemin (1964), Bowers e. a. (1965), после



тиреондэктомии увеличивается синтез тиреотропного релизинг фактора в гипоталамусе. Электрическое раздражение гипоталамуса увеличивает концентрацию TRF в портальной крови. Тиреолиберин повышает синтез пролактина.

*Пролактин — ингибирующий фактор (PIF), пролактостатин.* Был обнаружен Talwaker e. a. (1963) и др. в вентральной части гипоталамуса. Авторы наблюдали в изолированном от гипоталамуса гипофизе нарастание количества пролактина, в то же время содержание других гормонов уменьшалось. В других опытах показано, что инкубацию аденогипофиза с гомогенатом гипоталамуса ингибирует синтез пролактина. PIF извлекается из гипоталамуса гидролизом 0,1 N NaCl, он термостабилен, в большем количестве обнаружен в медиальной возвышенности гипоталамуса, в ножке гипофиза. Rather, Meites (1964) выявили, что резерпин подавляет PIF гипоталамуса, если его вводят в ткань этой области. Сосание или стресс, а также эстрадиол снижают синтез PIF.

*Пролактин — релизинг фактор (PRF), пролактолиберин.* Galla e. a. (1964) наблюдали, что адреналин или окситоцин повышают выделение пролактина, когда прибавляются к культуре ткани гипофиза. Другие авторы отметили, что в культуре гипофиза у голубей, если вводится экстракт гипоталамуса, увеличивается синтез пролактина. Эти данные заставили думать, что кроме ингибирующего фактора существует и стимулирующий фактор лактогенного гормона. В определенных условиях один ингибирует, а другой стимулирует выделение пролактина. Например, при сосании или доении происходит возбуждение центров гипоталамуса, которые повышают синтез PRF и уменьшают образование PIF.

*Соматотропный релизинг фактор (SRF) — соматолиберин.* Schally e. a. (1965), König (1968) и др. показали, что соматотропный релизинг фактор стимулирует рост эпифизарного хряща у крыс через соматотропный гормон. Авторы изолировали его методом хроматографии и гельфильтрации на сефадекс. Изоэлектрическая точка pH — 6,3; установлено, что он декапептид, молекулярный вес — 1800—2200, инактивируется пепсином, трипсином, химотрипсином.

Соматотропный гормон — рилизинг фактор (SRF)  
(Schally e. a., 1974)

Val—His—Leu—Ser—Ala—Glu—Glu—Lys—Glu—Ala

Биосинтез происходит в медиальной возвышенности гипоталамуса, определяется по тестам — хрящам берцовой кости. Концентрация SRF в гипоталамусе увеличивается у 30-дневных крыс, снижается у двухгодичных и в дальнейшем уменьшается с возрастом (Pesile e. a., 1965). Гипогликемия, инсулин, аргинин, холод стимулируют выделение SRF. Он не выявляется в норме в крови, переход в кровь происходит лишь после гипофизэктомии, стресса. Соматотропный рилизинг фактор влияет на соматотропоциты, ацидофилы гипофиза в организме и вне организма. В электронный микроскоп видно, что соматотропоциты теряют секреторные гранулы, аппарат Гольджи и эндоплазматическая сеть гипертрофируются. Такие изменения наблюдаются в течение 90 минут (De Virgillis e. a., 1968). Найден и ингибирующий фактор — соматостатин (SIF).

Соматотропный гормон — ингибирующий фактор (SIF)  
(König e. a., 1974)

H—Ala—Gly—Cys—Lys—Asn—Phe—Phe—Trp  
|  
Cys—Leu—Thr—Phe—Thr—Lys

*Гонадотропный рилизинг фактор фолликулостимулирующего гормона (FSH—RF).* Выявлен в гипоталамусе Kuroshima (1961), Meites e. a. (1963) и др. Изолируется с помощью хроматографии из срединной возвышенности гипоталамуса у овец, молекулярный вес — 2500, декапептид, содержит гистамин. Овариоэктомия увеличивает введение эстрогенов, уменьшает синтез этого фактора. FSH—RF появляется в крови после гипофизэктомии.

*Лютеинизирующий гормон — рилизинг фактор (LH—RF).* Был выявлен в медиальной части гипоталамуса Bogdanove (1955), Campbell, Haggis (1961), Flegko (1963). Извлечен из гипоталамуса крыс, кроликов, овец, крупного рогатого скота, обезьян гидролизом слабого раствора соляной или уксусной кислоты, гель-фильтрацией на сефадексы — 25, электрофорезом или хроматографически, сохраняется при pH — 6,5. Эндрёци и др. (1965) обнаружили указанный фактор в заднем

и переднем гипоталамусе, ретикулярной субстанции и миндалевидном комплексе.

Эстрогены ингибируют синтез LH—RF в гипоталамусе. Этот фактор повышает выделение в кровь лютеинизирующего гормона, вызывает овуляцию, выделение прогестерона при интактном аденогипофизе. Он определяется до и после наступления половозрелости, и выделение его больше нарастает с эструсом, при диэструсе, меньше — при проэструсе. Прогестерон сам не ингибирует синтез гормона, однако при добавлении эстрогенов достигается положительный эффект, то есть происходит торможение синтеза в гипоталамусе. В настоящее время доказано, что релизинг факторы фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов имеют одинаковую структуру. LH—RF выполняет обе функции.

Лютеинизирующий и фолликулостимулирующий  
релизинг фактор (LH—FSH—RF)  
(Sivertsson, 1974)

Pyr—His—Tyr—Ser—Tyr—Gly—Leu—Arg—Pro—Gly

Второй вопрос, дискуссионный,— это место синтеза и образования гипофизотропных факторов. Большинство авторов указывают на известную роль нервных центров срединной возвышенности гипоталамуса в данном процессе (Vernicos, Daneles, 1965). 1 мг экстракта супраоптического ядра или срединного возвышения гипоталамуса вызывал нарастание уровня 17-оксикортикостероидов в крови, тогда как экстракты других отделов мозга не обуславливали подобных изменений. Тиреотропный стимулирующий фактор синтезируется в паравентрикулярном ядре и переходит в кровь воротной системы (Yamada, 1959; Schreiber, 1959). Впервые нервные центры в гипоталамусе, регулирующие функции щитовидной железы, были выявлены М. С. Кахана и Т. Б. Кахана в 1938 г. (Harris, 1955). При стрессе, вызванном с помощью многократных оборонительных реакций у кроликов, мы наблюдали повышение выделения тиреотропного гормона, что было доказано тестированием гипофиза подопытных контрольных кроликов: 1) у головастиков, 2) пятидневных цыплят, 3) крольчат, 4) молодых морских свинок, 5) гипофизэктомированных взрослых лягушек. У таких тест-объектов бы-

ли отмечены хорошо выраженные явления гиперфункции щитовидной железы.

В отношении места образования тиреотропного стимулирующего фактора взгляды различны. Так, Bogdanov e. a. (1959) отметили, что разрушение нервных ядер переднего гипоталамуса у морских свинок тормозит развитие зоба под влиянием пропилтиоурацила. Anderson e. a. (1965) выявили, что локальное охлаждение преоптической области у коз вызвало повышение уровня белковосвязанного йода в крови, в то же время на охлаждение паравентрикулярных ядер щитовидная железа реагировала умеренно. По данным Reichlin (1960), разрушение области гипоталамуса между паравентрикулярными ядрами и воронкой ослабляет поглощение и отдачу радиоактивного йода щитовидной железой.

Harris (1955) указывает на роль центров срединного возвышения гипоталамуса в регуляции функций щитовидной железы: утрата сосудистой связи между указанной зоной и передней долей гипофиза приводит к снижению выделения тиреостимулина. С другой стороны, имеются сообщения (Vachgach, 1957) о стимулирующем влиянии экстрактов из задней части гипоталамуса на функции щитовидной железы. D'Angelo e. a. (1963) показали, что многократная электростимуляция переднего гипоталамуса, ростральной области срединного возвышения увеличивала в несколько раз количество тиреотропного гормона в крови крыс.

М. С. Кахана, Т. Б. Кахана (1938) обнаружили, что с помощью разрушения или раздражения различных отделов гипоталамуса можно наблюдать повышение или понижение функций щитовидной железы. Так, передние центры влияют на функции щитовидной железы гуморально, центры задней части гипоталамуса связаны с ростральным отделом ретикулярной формации. Mess (1959) показал, что гиперсекрецию тиреотропного гормона после тиреоидэктомии можно уменьшить с помощью разрушения хабенулярных ядер (уздечка), ретикулярной формации, четверохолмия. Лупулеску и соавторы (1968) наблюдали понижение функций щитовидной железы после разрушения маммиллярных тел.

При образовании терморегулирующих функций формируется новый центр, который расположен в дорсаль-

ной части срединного возвышения гипоталамуса и координирует нейросекреторную деятельность и нервно-проводниковую связь со щитовидной железой. Azzali e. a. (1963) наблюдали после повреждения миндалевидного ядра торможение функций щитовидной железы. По данным Лупулеску (1961), повреждение перегородки усиливает выделение тиреотропного гормона. Наши опыты показали, что раздражение миндалевидных ядер, вызывающее реакцию гнева или оборонительные поведенческие рефлексы, увеличивает выделение адреналина и тиреоидных гормонов. Такое влияние осуществляется через свод и медиальный переднемозговой пучок (D'Angelo, Schneider, 1963).

Вопрос о месте образования гипофизотропного гонадостимулирующего гормона спорен. М. С. Кахана и Т. Б. Кахана (1938) наблюдали после поражения задней части гипоталамуса термокаутером атрофию половых желез и ожирение одновременно. При этом были выявлены гистологические изменения в передней доле гипофиза, разрежение ткани, уменьшение количества хромофильных клеток. Различные воздействия на преоптические центры аркуатного ядра (свет, электрические раздражения и т. д.) вызывали повышение функции половых желез (Pezard, Benoit, 1931; Haggis, 1947; Benoit e. a., 1955; М. С. Кахана, 1975; и др.). В дальнейшем было обнаружено, что повреждение срединного гипоталамуса уменьшает выделение гонадотропных гормонов — фолликулостимулирующего и лютеинизирующего (Davidson, Ganong, 1960; Ifft, 1962; Flegko, 1963; Johnson, 1964; McCann, 1968; и др.). Однако нужно учесть, что и преоптическая зона влияет на выделение гонадотропинов. Поскольку Martini e. a. (1960) наблюдали после введения окситоцина и вазопрессина повышенное выделение гонадотропинов, можно предположить, что зона, синтезирующая гонадолиберин, связана с передними ядрами.

В регуляции функций гипоталамуса имеют определенное значение рино-гипоталамические гонадотропные рефлексы. Как и другие авторы, мы наблюдали, что прижигание носовой слизистой оболочки у взрослых кроликов и крыс снижает половую активность или вызывает уменьшение размера семенников. По данным Schreiber, Kling (1953), Sawyer e. a. (1960), поражение

миндалевидного комплекса у кошек влечет за собой повышение половой активности, что обусловлено вторичными изменениями функций гипоталамуса и усилением выделения гонадотропинов.

При определении локализации центров, в которых формируется соматотропный рилизинг фактор, мы выяснили, что у белых крыс поражение переднего гипоталамуса приводит к остановке роста. Впервые нами был получен экспериментальный гипоталамический низм. В передней доле гипофиза определялось уменьшение количества эозинофилов. Reichlin (1957) после электролиза зоны супраоптических ядер, включая медиальную часть гипоталамуса, наблюдал регрессивные изменения в эозинофильных клетках аденогипофиза.

McCaup (1968) выявил, что электрические раздражения паравентрикулярных и супраоптических ядер усиливают лактацию. Введение производных фенотиазина (аминазина, резерпина) повышает выделение молока у животных и человека. Наши опыты показали, что аминазин уменьшает биоэлектрическую активность адренергических центров задней части гипоталамуса, в результате чего преобладает тонус передней части. Не исключено, что адренергические центры связаны с продуцированием ингибирующего гормона (лактостатина), а передние центры — с синтезом стимулирующих факторов (лактолиберина). В то же время после введения аминазина отмечалось повышение выработки лактогенного гормона в гипофизе. Изучая биоэлектрическую активность гипоталамуса при раздражении сосков сосанием, мы наблюдали выраженные биоэлектрические изменения в нервных центрах передней части гипоталамуса. На основании полученных данных можно прийти к выводу о том, что процесс синтеза молока происходит в результате повышения активности супраоптических и паравентрикулярных ядер (синтез лактолиберина); после увеличения синтеза и выделения окситоцина нарастает выделение молока из цистерн.

---

**НЕРВНО-ПРОВОДНИКОВЫЕ СВЯЗИ  
ГИПОТАЛАМУСА И ПРОЦЕСС ВЫДЕЛЕНИЯ  
ГОРМОНОВ**

В настоящее время нет сомнения в том, что гормонопозз гипоталамуса, синтез октопептидов и гипофизотропных гормонов регулируют функции органов-мишеней. До образования гипоталамуса у беспозвоночных можно наблюдать оптико-ганглио-пигментарные рефлексy, которые влияют на меланофоры, эритрофоры и другие пигментные клетки. У ряда моллюсков также выявлены осмо-ганглио-нейрокринные рефлексy. Соленая вода уменьшает выделение вазотоцина. Образование гипоталамуса у позвоночных наглядно выявляет значение оптико-гипоталамо-гипофизарных и осмо-гипоталамических рефлексов. В частности, под влиянием указанных афферентных систем возникают гипоталамо-гонадотропные, гипоталамо-тиреотропные, оптико-гипоталамо-ретрогипофизарные рефлексy, осуществляющие выделение MSH, окситоцина, осмо-гипоталамические рефлексy регулируют выделение вазопрессина.

В эмбриогенезе имеют значение и этапы формирования центров гипоталамуса. На первых этапах наблюдаются иммуно-эмбриологические реакции, в дальнейшем переходящие в гомеостатические в результате образования функций гипоталамуса. Мало изучены гипоталамо-плацентарные взаимоотношения, особенно связанные с выделением огромного количества гормонов плацентой (эстрогены, прогестерон, хориогонадотропины и др.). В постнатальном периоде гомеостатическая функция гипоталамуса совершенствуется, а в период

полового созревания наблюдается и становление гипоталамических гонадотропных центров.

Вышеприведенные этапы формирования гипоталамуса в филогенезе и онтогенезе показывают роль рефлекторной деятельности в регуляции функций этого отдела головного мозга. Мы считаем, что необходимо отличать гормонопоз гипоталамуса и органов-мишеней от регуляции выделения гормонов этими органами. При относительном покое и в физиологических условиях гомеостаз осуществляется гуморально. В случае чрезвычайных стрессовых реакций дополнительно включаются нервные механизмы, которые осуществляют выделение накопленных гормонов из органов-мишеней. Такие функции выполняет нервно-проводниковая связь с органами-мишенями (щитовидная железа, половые железы, надпочечники и др.). Разница между двумя механизмами особенно наглядно проявляется при исследовании гормонообразования и выделения вазопрессина и окситоцина. Гормонопоз указанных октопептидов происходит в гипоталамусе непрерывно, в задней доле гипофиза в тельцах Херринга накапливаются вазопрессин и окситоцин. Небольшие колебания в концентрации этих гормонов в крови увеличивают или уменьшают гормонопоз; однако выделение их из депо нейрогипофиза происходит рефлекторно, под влиянием других механизмов. Например, вазопрессин синтезируется под влиянием импульсов из гемо- и осморорецепторов различных зон, заложенных в периферических органах. Осмо- и геморецепторы, на которые непосредственно влияет осмотическое давление крови, существуют и в гипоталамусе. Вместе с тем выделение окситоцина из гипофиза происходит под влиянием другой афферентной импульсации, исходящей из барорецепторов и других рецепторов различных органов (кишечник, мочевой пузырь, матка, молочные железы и др.). В дальнейшем выделение окситоцина вызывает дефекацию, мочеиспускание, стимулирует родовую деятельность, молокоотдачу. Почти 100 000 нервных волокон проходит через ножку гипофиза. Эти эфферентные пути, вероятно, регулируют выделение вазопрессина и окситоцина. До сих пор об этих волокнах говорили при описании миграции нейросекрета к задней доле гипофиза. Для изучения афферентных и эфферентных нервных связей с гипоталамусом



очень ценными являются электрофизиологические методы. Хронически вживленные электроды в различные ядра гипоталамуса с помощью стереотаксического прибора могут облегчить решение этого вопроса. С 1958 г. мы накопили ряд данных, подтверждающих наличие гипоталамо-гипофизарных, гипоталамо-тиреоидных, гипоталамо-генитальных, гипоталамо-надпочечниковых афферентных и эфферентных нервных связей.

### *Гипоталамо-гипофизарные связи*

Кроме гуморальных связей между гипоталамусом и аденогипофизом существуют нервные афферентные связи между гипофизом и центрами гипоталамуса. Для их выявления у крупных лягушек производилась регистрация биотоков передней и задней частей гипоталамуса в острых опытах до и после охлаждения и введения в гипофиз питуитрина, адреналина, стрихнина. После введения в гипофиз вышеназванных веществ возрастала биоэлектрическая активность в обеих частях гипоталамуса. Через 3—7 минут после охлаждения гипофиза накладыванием тампона, смоченного эфиром, несколько снижалась биоэлектрическая активность в обеих зонах формации. Из приведенных опытов следует, что биоэлектрическая активность гипоталамуса нарастает после воздействия на гипофиз. Биотоки гипофиза регистрировали до и после воздействия на переднюю и заднюю части гипоталамуса. Введение 2 капель стрихнина в гипоталамус вызывало значительные изменения биотоков в передней и задней долях гипофиза. Полученные данные свидетельствуют о том, что воздействие на передние гипоталамические центры вызывает большее изменение биоэлектрической активности передней и задней долей гипофиза.

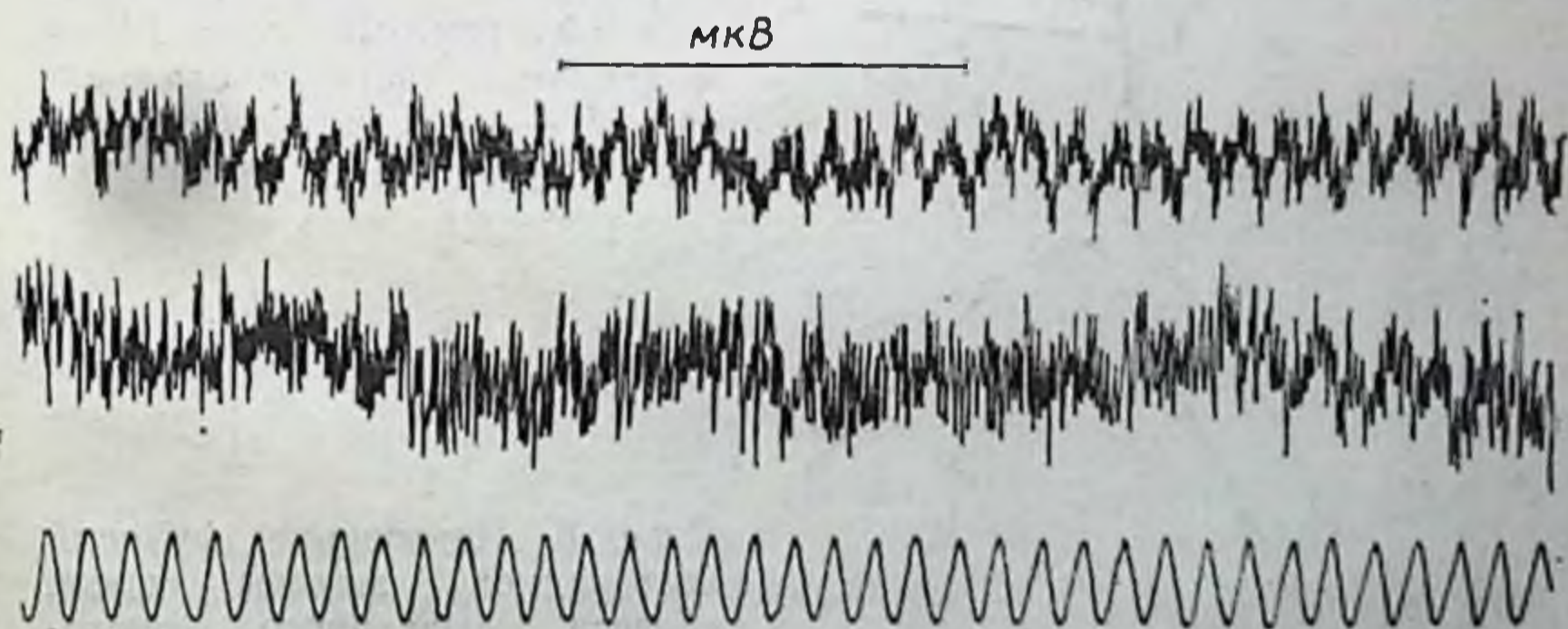
### *Гипоталамо-тиреоидные связи*

Для выявления афферентной иннервации производились разнообразные воздействия на ткань щитовидной железы (охлаждение, нагревание, электрическое раздражение, введение радиоактивного йода), и после этого регистрировались биотоки блуждающего нерва,

вагусных центров продолговатого мозга, ретикулярной формации среднего мозга. Изменения биоэлектрической активности этих формаций свидетельствуют о том, что через них проводится афферентация щитовидной железы; кроме того, указанные воздействия на щитовидную железу вызывают повышение биоэлектрической активности центров передней и задней частей гипоталамуса. Еще более выраженные изменения наблюдались в супраоптических, паравентрикулярных и маммилярных ядрах. В наших опытах наибольшие сдвиги в афферентной импульсации наступали после охлаждения щитовидной ткани. Противоположный эффект отмечался после воздействия на ткани щитовидной железы теплым (50°C) физиологическим раствором.

Представляют интерес проведенные опыты с раздражением ткани щитовидной железы радиоактивным йодом. Однако трудно определить, на какие рецепторы влияют применяемые раздражители (терморесепторы, бароресепторы и др.) и какие рецепторы имеют большее значение в передаче тиреоидной афферентации. Вместе с тем можно предположить, что терморесепторы щитовидной железы имеют определенное значение в такой передаче и их функция связана с активностью химио- и вазоресепторов данного органа.

Эфферентная иннервация была выявлена с помощью раздражения электрическим током центров передней и задней частей гипоталамуса, показателем эффекта были биотоки щитовидной железы и количество радиоактивного йода в ней. При указанных воздействиях на гипо-



Р и с. 4. Нарастание биотоков щитовидной железы у собаки после раздражения маммилярных ядер током (нервно-проводниковые связи). Верхняя кривая — контроль, нижняя — опыт

таламус нарастает биоэлектрическая активность щитовидной железы (рис. 4). С другой стороны, отметим, что более выраженные изменения количества радиоактивного йода в щитовидной железе наблюдаются после раздражения электрическим током центров задней части гипоталамуса. Эфферентная связь гипоталамуса с щитовидной железой осуществляется через центры задней части, адренергические маммилярные формации. Импульсы переходят через ретикулярную формацию среднего и продолговатого мозга и дальше, через блуждающий и особенно симпатический нервы, к щитовидной железе. В свете этих данных понятны результаты Саппо (1940) и др., получивших повышение активности щитовидной железы после раздражения симпатикуса (рис. 5).

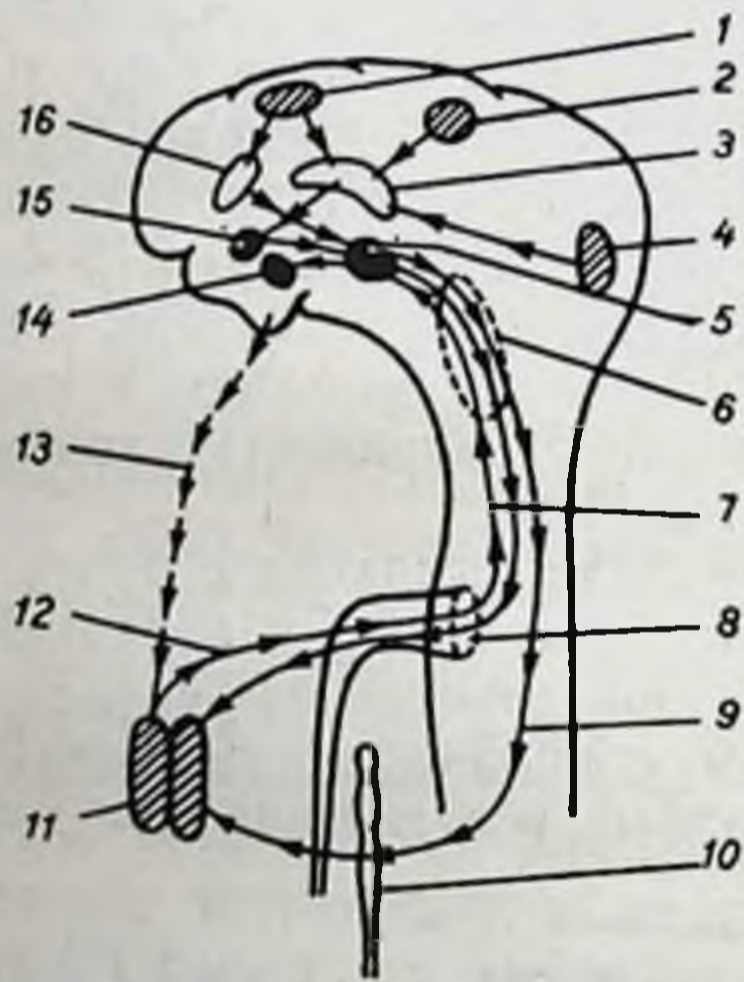


Рис. 5. Схема афферентной и эфферентной связей щитовидной железы с гипоталамо-лимбическими структурами. 1 — двигательная зона; 2 — слуховая зона; 3 — гиппокамп; 4 — зрительная зона; 5 — задняя часть гипоталамуса; 6 — ретикулярная формация; 7 — блуждающий нерв; 8 — центр X нерва; 9 — симпатические пути; 10 — симпатические шейные ганглии; 11 — щитовидная железа; 12 — афферентные волокна блуждающего нерва; 13 — гипофизарный нейрогуморальный эфферентный путь; 14 — медиальная часть гипоталамуса; 15 — передняя часть гипоталамуса; 16 — миндалина

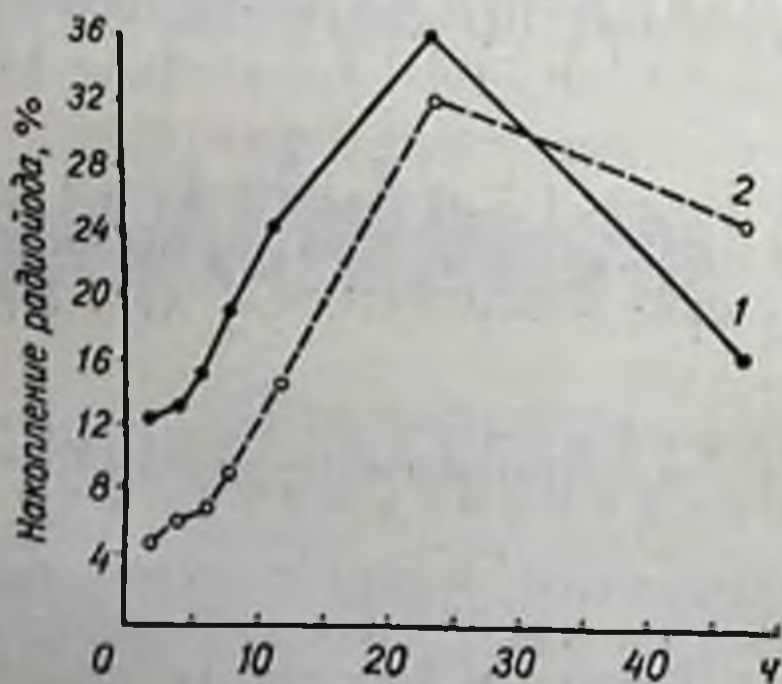


Рис. 6. Повышение функций щитовидной железы после стресса, вызванного многократными оборонительными реакциями у подопытного (1) и контрольного (2) кроликов

По нашему мнению, передние ядра гипоталамуса регулируют выделение тиреотропного гормона, обеспечивающего синтез гормонов и выделение их в состоянии покоя. В чрезвычайных условиях (стрессорных) большое значение имеют кортикальные и миндалевидные формации: импульсы через свод переходят к маммилярным ядрам и дальше — через ретикулярную формацию к щитовидной железе. Мы считаем, что на уровне нервных окончаний образуются симпатикоподобные вещества симпатинны, которые осуществляют выделение гормонов из ткани щитовидной железы (рис. 6).

### *Гипоталамо-генитальные связи*

Известно, что пучок Schütze связывает гипоталамус с центрами крестцового отдела спинного мозга, где имеются парасимпатические половые центры. Для выявления афферентной иннервации на семенники воздействовали охлаждением, нагреванием, раздражением электрическим током, введением в их ткани адреналина, стрихнина; при этом изменялся исходный фон биоэлектрической активности центров как передней, так и задней частей гипоталамуса.

С помощью электрических раздражений центров передней или задней частей гипоталамуса были обнаружены изменения в биоэлектрической активности семенников. Более выраженные нарастания биотоков были отмечены в результате воздействия на нервные центры задней части гипоталамуса.

Мало известны и недостаточно изучены афферентные и эфферентные нервные связи между женскими половыми органами и гипоталамическими центрами. После воздействия холодом, теплом на рецепторы слизистой оболочки влагалища, при раздражении барорецепторов тела матки наиболее выраженная реакция наблюдается в биоэлектрической активности нервных центров задней части гипоталамуса. Влияние термических и химических раздражителей на яичники также вызывает значительное повышение биоэлектрической активности нервных центров заднего гипоталамуса.

Электрические раздражения, химические воздействия на гипоталамические центры вызывают изменения

биоэлектрической активности матки, труб, яичников. Наблюдаются эфферентные связи между гипоталамусом и нервными окончаниями яичников. Биоэлектрическая активность яичников при раздражении нервных центров задней части гипоталамуса несколько выше, чем при раздражении центров передней области. При воздействии адреналина на гипоталамические центры также определяется некоторое повышение биоэлектрической активности яичников. Раздражение электрическим током центров передней части гипоталамуса повышает биоэлектрическую активность матки, но менее значительно по сравнению с повышением биоэлектрической активности яичников. Воздействие на нервные центры переднего гипоталамуса адреналином вызывает понижение биоэлектрической активности матки. Более выраженные изменения наступают через 10—15 минут после введения адреналина. Воздействие на нервные центры задней части гипоталамуса адреналином таких изменений не вызвало.

М. С. Кахана (1975) и др. показали, что после введения тестостерона или эстрадиола самкам отмечаются изменения в биоэлектрической активности аркуатного ядра и преоптической зоны, миндалевидного комплекса, гиппокампа и коры головного мозга. Чаще всего гормональные воздействия вызывают десинхронизацию ритма, которая распространяется от гипоталамических центров к кортико-лимбическим структурам. В этих же зонах после спаривания наблюдается изменение биоэлектрической активности. Различные механические раздражения внешних половых органов у самцов (массаж и другие) приводят к изменению исходного фона биотоков в центрах гипоталамуса и лимбико-кортикальных формациях.

Из наших данных следует, что у животных существуют оптико- и обонятельно-гипоталамические рефлексy, влияющие на синтез и выделение гонадотропных гормонов. У кур, например, имеют значение тактильные ощущения в грудной области, прикасание к подложенному яйцу, ускоряющие процесс овуляции и откладки яиц. Кортико- и лимбико-гипоталамические нервные связи играют определенную роль в процессах овуляции и выделения гормонов половых желез. Через указанные формации действуют и сезонные изменения. Афферент-

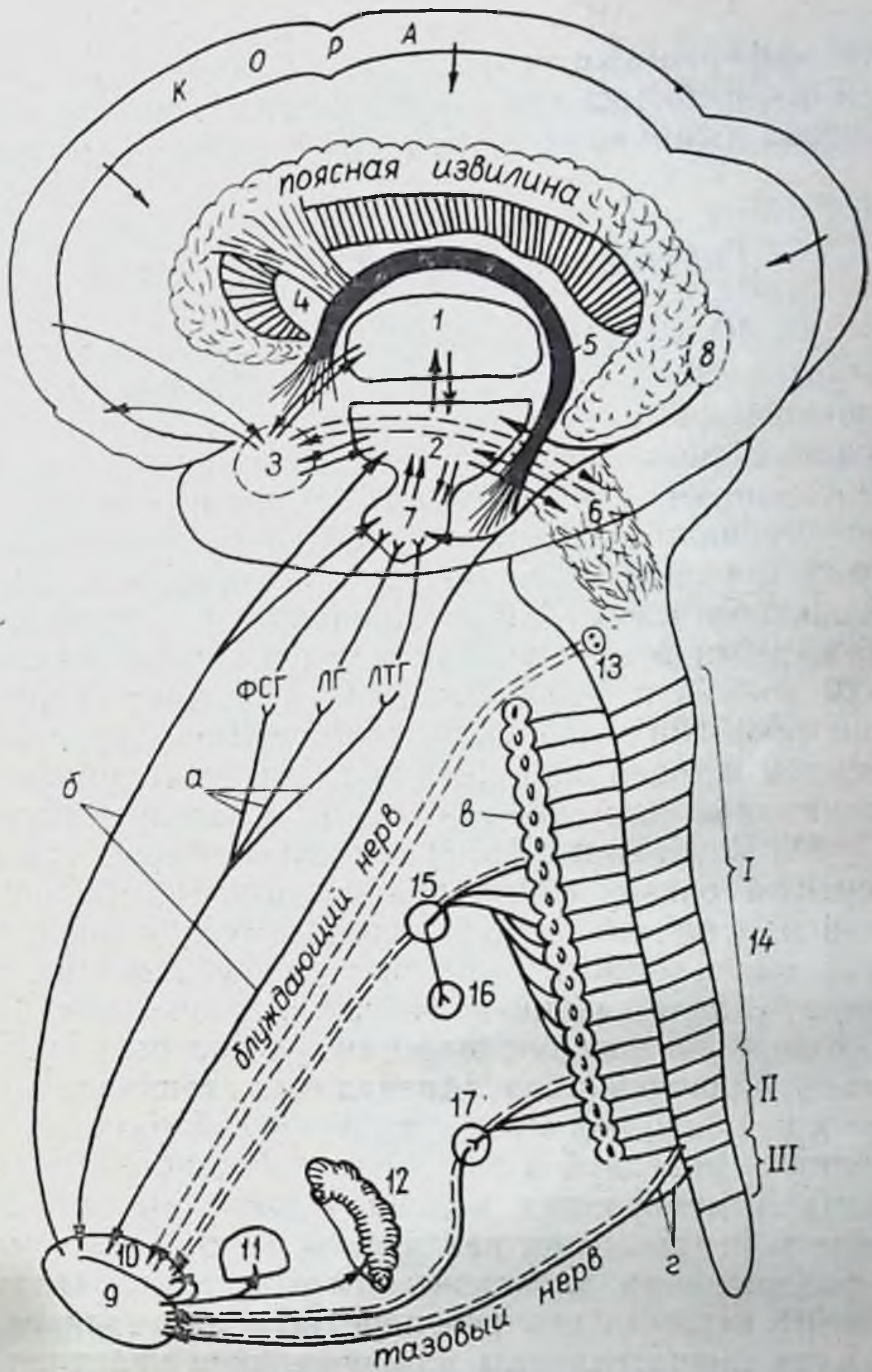


Рис. 7. Схема регуляции функций семенников (по Я. Д. Киршенблату)

1 — таламус; 2 — гипоталамус; 3 — миндалевидные ядра; 4 — свод; 5 — гиппокамп; 6 — ретикулярная формация; 7 — гипофиз; 8 — эпифиз; 9 — семенник; 10 — придаток семенника; 11 — простата; 12 — семенной пузырек; 13 — продолговатый мозг; 14 — спинной мозг (грудной [I], поясничный [II] и крестцовый [III] отделы); 15 — солнечное сплетение; 16 — верхний брыжеечный ганглий; 17 — нижний брыжеечный ганглий; а — стимулирующее гормональное влияние; б — тормозящее гормональное влияние; в — симпатический отдел нервной системы; г — парасимпатический отдел нервной системы; - - - - - предполагаемые нервные связи; ————— нервные связи

ные и эфферентные связи половых центров с гипоталамусом и лимбическими формациями имеют значение в процессах спаривания, эрекции и эякуляции (рис. 7).

### *Гипоталамо-надпочечниковые связи*

Ю. Л. Пинёс (1971) электрофизиологическим методом выявил эфферентные и афферентные связи надпочечников с центральной нервной системой. Для выяснения роли большого чревного нерва в передаче надпочечникам симпатических влияний импульсация регистрировалась до и после его перерезки. После перерезки нерва она значительно ослаблялась. Изредка эфферентная импульсация проявлялась низковольтными быстрыми негрупповыми колебаниями с амплитудой 10—20 мкВ и длительностью 2—10 минут. При повышении кровяного давления, создаваемом внутривенным введением адреналина, они нарастали, а при введении ацетилхолина или кровопускании — ослаблялись.

М. С. Кахана (1953) изучал афферентную и эфферентную связи между надпочечниками и центрами передней и задней частей гипоталамуса у кроликов. В острых опытах после различных воздействий на надпочечники (накладыванием тампона, смоченного теплым или холодным физиологическим раствором, введением в ткань надпочечников адреналина, стрихнина и ацетилхолина) наблюдалось увеличение биоэлектрической активности передней и задней частей гипоталамуса. Афферентная иннервация надпочечников была более выражена в нервных центрах задней части формации. После раздражения электрическим током (электростимулятором) нервных центров переднего или заднего гипоталамуса биопотенциалы надпочечников увеличивались, нарастала и биоэлектрическая активность в обеих частях надпочечников (корковой и мозговой). Однако после раздражения маммилярных центров гипоталамуса эфферентная иннервация в мозговой части надпочечников была сильнее выражена, чем в корковой. С другой стороны, следует подчеркнуть, что при раздражении центров задней части гипоталамуса наблюдался гипергликемический эффект. Возможно, что он вызывался через гипоталамо-симпатические пути, чревные нер-

вы, стимулирующие деятельность мозговой части надпочечников. Можно полагать, что указанные образования имеют связь с гликозурическим бульбарным центром Claude Bernard.

Эфферентные ретикулярные волокна играют важную роль в отношениях между гипоталамусом и мозговой частью надпочечников. Эта нервная связь через маммилярные тела, ретикулярные формации среднего, продолговатого мозга, симпатические центры спинного мозга и симпатические узлы объясняет стрессорные и эмотивные механизмы, которые возникают в результате кортикальных, лимбических влияний на гипоталамус. Такие отношения объясняют передачу импульсов от кортикально-лимбических структур через свод к адренергическим центрам гипоталамуса. Не исключено, что из гипоталамических центров, передних или задних, исходят специальные эфферентные волокна, осуществляя избирательное выделение адреналина или норадреналина. Gellhorn (1960) считает, что передние ядра гипоталамуса влияют на секрецию норадреналина, задние центры — на выделение адреналина.

В отношении афферентных связей, вероятно, прав Н. А. Булыгин (1976), утверждающий, что они осуществляются также через симпатические волокна. Однако трудно представить качество и объем афферентной импульсации, исходящей из вазорецепторов или химнорецепторов мозговой части надпочечников. Афферентные и особенно эфферентные нервные связи коры надпочечников и гипоталамуса имеют также значение и дополняют гуморальные механизмы. Адrenокортикотропный гормон обеспечивает уровень стероидогенеза и накопление кортикостероидов, их выделение происходит также рефлекторно, как это наблюдается при стрессе, с выделением катехоламинов.



**РОЛЬ ГИПОТАЛАМУСА  
В МЕХАНИЗМЕ ГОМЕОСТАЗА  
ЭНДОКРИННЫХ ПРОЦЕССОВ**

**Эволюция процессов гомеостаза**

У одноклеточных организмов можно наблюдать микрогомеостаз, который наглядно выявляется в связи с синтезом белков, строго кодированных генетическим аппаратом. Между генами и периферией (ген—белок, ген—фермент) существует обратная связь: синтезируется необходимое количество белков и ферментов, соответствующее нуждам организма; если превышает их образование, возникают специфические белки (гистоны и гистонподобные вещества), которые репрессируют соответствующие гены. В клетки иногда поступает избыточная пища, тогда с помощью микрогомеостаза осуществляется откладывание ее про запас или выделение излишков. В случае отсутствия пищи наблюдается внутренняя перестройка и мобилизация запасов. Alfrey (1962), Stadman (1966) и др. предполагают, что производные гистонов подавляют РНК, однако, по мнению Butler e. a. (1956), такие регуляторные функции у бактерий выполняются не только гистонами.

Многоклеточные организмы в виде колоний также осуществляют регуляцию своей внутренней среды через микрогомеостаз клеток. В дальнейшем, после дифференциации ткани, у них возникает межклеточная гуморальная регуляция и образуется примитивная внутренняя среда (гидролимфа, гемолимфа). В межклеточной жидкости появляются кроме питательных веществ и продукты конечного обмена (метаболиты, угольная кислота и др.), служащие информацией об уровне опреде-

ленного процесса и входящие в систему обратной связи. До образования нервной системы гуморальная система обеспечивает гомеостаз и целостность организма.

Определенный интерес представляют гомеостатические процессы в эмбриогенезе. По Needham (1937), Sherbel (1967), в период эмбриогенеза ядерно-плазменные взаимодействия влияют на синтез информационной РНК. Некоторые гистоны могут вызвать аномалии развития плазмотропно, в то время как актиномицин и I-лизин обладают генотропным действием. Регулирующие функции гомеостаза в эмбриогенезе протекают по типу иммуно-эмбриологических реакций. Так, новые синтезируемые вещества влияют на образование ферментных систем и подобно антителам играют определенную роль в обратной информации, при этом в зависимости от внутренних потребностей организма ограничивается количество новых синтезированных веществ. Процессы гомеостаза приобретают новые особенности по мере развития нервной системы.

Очень важно отметить, что некоторые нервные узлы беспозвоночных выделяют нейросекрет, содержащий гормоноподобные вещества, которые участвуют в процессах гомеостаза. Экдизон активизирует отдельные участки хромосом. Carlson e. a. (1961) определили активизацию генов хромосом под влиянием экдизона у насекомых (*Chironomus*). Подобные явления наблюдаются после изменения проницаемости оболочки ядра для ряда ионов, в частности натрия или кальция. У низших беспозвоночных кроме обратной связи, которая осуществляется гуморально, формируется и рефлекторный гомеостаз. Информация, поступающая от экзорцепторов и интерорцепторов в нервные узлы, вызывает специфические рефлексы (секрецию, выделение и т. д.). С развитием нервной системы возникают полиэтажные рефлекторные дуги.

Впервые Cannon e. a. (1924) указали на то, что постоянство внутренней среды поддерживается с помощью гомеостаза. В настоящее время сравнительная физиология накопила значительные данные о разнообразных формах гомеостаза в зависимости от вида животных. Важным этапом в формировании механизмов гомеостаза следует считать образование у позвоночных цент-

ральных нервных формаций, регулирующих деятельность симпатической и парасимпатической нервной системы.

Гомеостатические реакции легче осуществляются у организмов, живущих в морской воде, поскольку внутренняя среда и морская вода имеют близкие по составу минеральные компоненты. Временный или постоянный переход рыб в пресную воду и обратно обуславливает образование новых гомеостатических механизмов. Кожа и слизистые оболочки выполняют новые функции, большое значение при этом имеет синтез и выделение вазотоцина с его антидиуретическим действием. Альдостерон и другие кортикостероидные гормоны позволяют сохранять постоянное количество воды и электролитов. Еще больше осложняются процессы гомеостаза в связи с переходом животных на сушу, поскольку в добывании воды и пищи происходят большие изменения.

Для сохранения постоянства внутренней среды необходимы мобилизация запасов и строгий расчет обменных процессов. При рассмотрении механизмов гомеостаза следует различать изменения, обусловленные потребностями организма, и изменения под влиянием факторов внешней среды. Что касается первой формы гомеостаза, то она связана с энергетическими и пластическими процессами организма. В результате расходования пищи во внутренней среде уменьшается количество воды, электролитов, углеводов, жиров, белков и т. д. Конечные продукты обмена веществ действуют на разнообразные интерорецепторы и таким образом информируют нервные центры, в результате чего возникают специфические пищевые, дыхательные, выделительные рефлексy. При отсутствии пищи через нейрогуморальные и нейровегетативные рефлексy мобилизуются запасы гликогена и триглицеридов.

Второй тип гомеостаза наблюдается при нарушении постоянства внутренней среды, наступающем в результате изменений внешних факторов (влажность, температура, атмосферное давление, освещение и т. д.). Об этих воздействиях информируют экзорепторы и органы чувств животных. У них образуются специфические регуляторы, так называемые «биологические часы», точно сигнализирующие об изменениях во внешней среде. Нередко гомеостатические реакции не способны

обеспечить постоянство внутренней среды (засуха, резкие колебания температуры и т. д.), и организм погибает. Если же формируются новые гомеостатические реакции, обеспечивающие приспособление животных, жизнь сохраняется. Поэтому можно говорить о гомеостазе как важном факторе эволюции организмов.

По мере развития различных отделов центральной нервной системы они включаются в процессы гомеостаза. Так, у ланцетника центры спинного мозга имеют связь с фоторецепторами и управляют горизонтальными змеевидными движениями, обеспечивают защитные реакции и добывание пищи. В дальнейшем в боковом выступе серого вещества спинного мозга формируются вегетативные нервные центры, которые устанавливают связь с симпатическими узлами и адренальной тканью, а затем подчиняют их себе. В каудальном отделе спинного мозга у животных развиваются парасимпатические нервные центры (урогипофиз), выделяющие нейросекрет. В спинном мозгу также обнаружен серотонин, который способен играть роль медиатора (Dahlström e. a., 1964). Таким образом, у спинальных животных возникают нервные формации, которые регулируют функции симпатической, парасимпатической систем, выделение ацетил-холина, катехоламинов, серотонина и гормонов урогипофиза.

В дальнейшем у животных развиваются центры продолговатого мозга, формируется сложный «пищеварительный центр». В деятельности последнего участвуют парасимпатические формации, получающие адекватную информацию через афферентные нервы (языкоглоточный, тройничный), и с помощью эфферентной системы (лицевой, подъязычные центры и их вегетативные волокна) осуществляется гомеостаз пищеварения. Нервные клетки дыхательного центра имеют специальные рецепторы, воспринимающие изменения газового состава крови, информация о которых передается по эфферентным связям жаберному аппарату. Ритмические колебания содержания углекислого газа и кислорода вызывают возбуждение и торможение инспираторного и экспираторного центров. Образуются нервные центры, регулирующие процесс выделения. Связь с осморорецепторами почек и сосудов осуществляется при участии вегетативных механизмов. Кровообращение обогащается

вагусными центрами сердечной деятельности, параллельно формируются сосудосуживающие и сосудорасширяющие механизмы. В продолговатом мозгу возникают нервные центры, регулирующие обмен воды, электролитов и углеводов (центры Claude Bernard).

Таким образом, в результате развития бульбарных центров лучше обеспечивается процесс гомеостаза; у рыб, земноводных и рептилий образуются центры среднего мозга, в частности ретикулярной формации и четверохолмия. Если в продолговатом мозгу организуется координация парасимпатических центров, то в среднем мозгу формируются центры координации симпатико-адренальной системы. Эпиталамус и эпифиз участвуют в регуляции половых функций, пигментации, влияют на кору надпочечников и функции щитовидной железы. Так, из эпифиза извлекается эпифиз-гормон, регулирующий функции половых желез, — мелатонин (N-ацетил, 5-метокситриптамин) — антагонист MSH. В нем содержатся также фермент оксииндол-трансферазы, который катализирует o-метилирование N-ацетилсеротонина и превращает его в мелатонин, и гормон гломерулотропин, который стимулирует выделение альдостерона. Через оптико-эпиталамо-эпифизарный рефлекс регулируется выделение гормона, ингибирующего деятельность половых желез. В результате миграции рыб под влиянием электролитов воды изменяется диурез. В этот период выделение альдостерона связано с функцией эпифиза.

В ретикулярной формации среднего мозга обнаружены адреналин и норадреналин. Адренергические формации рострального отдела ретикулярной формации чувствительны к адреналину и тироксину. Раздражение центров ретикулярной формации среднего мозга повышает выделение катехоламинов. Кроме того, как показал М. С. Кахана (1953), деятельность щитовидной железы активизируется после раздражения центров рострального отдела ретикулярной формации.

Гомеостаз изменяется в зависимости от сна и бодрствования. Небезынтересно отметить, что в среднем мозгу обнаружен серотонин. Кроме того, Bloom e. a. (1955) показали, что меченый серотонин, введенный в боковой желудочек мозга, накапливается в сером веществе среднего мозга (P. Klegg, A. Klegg, 1969). По

данным Dahlström (1964), Fuxe (1965), в среднем мозгу выявлены центры, чувствительные к серотонину, что подтверждают опыты, проведенные Л. А. Назаровой (1962). Они обнаружили, что серотонинреактивные структуры среднего мозга участвуют в деятельности восходящей активизирующей системы. С другой стороны, Е. В. Науменко (1968) показал, что после введения серотонина в вентральную покрывку или мезэнцефалическую ретикулярную формацию имели место отчетливая стимуляция функции коры надпочечников и повышение количества свободных 17-оксикортикостероидов в плазме крови.

У некоторых беспозвоночных можно отметить наличие формаций, предшествующих образованию гипоталамуса. Они представлены рядом церебральных узлов, в которых наблюдается нейросекреция. Первые центры гипоталамуса формируются у хордовых рыб. Гомеостаз гипоталамуса осуществляется в результате образования двух механизмов: гормонопоза гипоталамуса и гипофиза, тесно связанного с обратным действием органов-мишеней, и афферентно-эфферентной нервной связи с периферией, включающей обратную афферентацию. Так, у низших рыб наблюдаются гомеостатические изменения в период нереста и икрометания, в частности при миграции из морской воды в пресную и обратно. В этот период оптико- и термо-гипоталамо-гипофизарные рефлекс усиливают выделение гонадотропного и меланофорного гормонов, вследствие чего появляется брачный наряд. Для поддержания постоянства внутренней среды при переходе в пресную воду у рыб выделяется вазотоцин, и таким образом сохраняется уровень воды и электролитов в организме. Выделение окситоцина обеспечивает процесс икрометания.

Лучшее представление о филогенезе гомеостаза можно получить, изучая эволюцию функций гипоталамуса. Центры первого и второго этажей имеются у холонокровных позвоночных. В то же время у некоторых из этих животных появляются новые функции, имеющие отношение к нейровегетативной регуляции, развиваются центры третьего этажа. Так, гомеостаз нейровегетативных функций наблюдается в результате совершенствования процессов терморегуляции, кровообращения, пищеварения и т. д. Лимбические центры не могут без

участия гипоталамуса регулировать гомеостатические механизмы.

Kling e. a. (1954) и др. установили, что раздражение различных отделов лимбической системы вызывает изменения в системах кровообращения, пищеварения, одновременно наблюдаются видовые поведенческие реакции. Поражение или раздражение миндалевидных ядер, перегородки, центров аммониева рога вызывают гиперсексуальные реакции, успокоение или ярость. Kaada (1951) и др. наблюдали, что возбуждение центров гиппокампа вызывает мотивационно-эмотивные реакции тормозящего характера.

По данным Herz (1959), в гиппокампе и перегородке имеются нейроны, активность которых повышается при непосредственном введении ацетилхолина. Следует отметить, что выявлена серотонинреактивная структура в аммониевом роге. Обнаружены значительные количества серотонина в гиппокампе, миндалевидном комплексе и в области перегородки. Раздражение этих центров вызывает торможение функции надпочечников (Rubin e. a., 1959; Slusher, 1961; Endgöczi, Lissak, 1961). К такому же результату приводит локальное введение карбохолина в область перегородки и преоптическую зону (Endgöczi, Lissak, 1961).

В связи с указанными исследованиями Е. В. Науменко (1968) показал, что в лимбической системе содержатся чувствительные к серотонину структуры. Так, в центральном гиппокампе, в области перегородки и преоптической зоне расположены серотонинергические структуры, оказывающие стимулирующее влияние на функции гипофизарно-надпочечниковой системы, тогда как серотонинреактивные структуры дорсального гиппокампа и миндалевидного комплекса вызывают их торможение. Эти изменения передаются к центрам гипоталамуса, продуцирующего кортикотропный освобождающий фактор (кортиколиберин). Поведенческие, мотивационно-эмотивные и вегетативно-эндокринные изменения, которые вызываются воздействием на лимбические структуры, подтверждают, что эти формации имеют в своем подчинении гипоталамические центры. Однако без гипоталамических функций гомеостаз не осуществляется. Роль коры головного мозга в гомеостатических

реакциях была доказана различными методами декор- тикации и выработки условных рефлексов.

К. М. Быков (1953) и др. показали необычайную легкость, с которой передаются импульсы из коры мозга к гипоталамическим центрам. Представление о механизме гомеостаза согласуется с мнением П. К. Анохина, К. В. Судакова (1970) о функциональных системах. При уменьшении питательных веществ в организме включаются специальные механизмы, расположенные в гипоталамусе, которые через возбуждение лимбической системы, в частности коры мозга, побуждают животное к поиску пищи, пищевой мотивации. В этих процессах участвует гомеостаз гормонов гипофиза.

### **Роль гипоталамуса в гомеостазе гормонов передней доли гипофиза**

Гипоталамус выполняет две функции — гормонопоэз и рефлекторное выделение гормонов гипофизом. Для изучения гомеостаза гормонов гипофиза применялись различные приемы. Ценным показателем является биоэлектрическая активность определенных ядер и отделов гипоталамуса. В связи с этим следует напомнить, что в ядрах гипоталамуса были выявлены специальные рецепторы. Vegney (1954) описал осморецепторы, мы наблюдали терморецепторы, химиорецепторы. Одни и те же центры гипоталамуса реагируют на ряд гормонов и веществ, и поэтому можно говорить о специфических гормональных рецепторах. Moguzzi (1949), П. К. Анохин, К. В. Судаков (1970) и др. наблюдали «мультисенсорную конвергенцию» нервных клеток коры мозга, такие явления мы определили и в нейронах гипоталамуса. Нейроны определенных ядер гипоталамуса реагируют на различные гормоны, иными словами, существует мультирецепторная конвергенция нервных клеток гипоталамуса. Так, центры, регулирующие выделение гонадотропинов, реагируют на половые гормоны, световые, температурные воздействия.

Гомеостаз тиреотропина. При поражении центров гипоталамуса у крыс М. С. Кахана, Т. Б. Кахана (1938) наблюдали снижение функций щитовидной железы. Такие изменения наступают, как показали Hous-



say e. a. (1955), в связи с уменьшением выделения тиреотропного гормона. У мышей гиперфункция щитовидной железы не наступает после введения тиреоурацила, если гипоталамус поражен. Раздражение электрическим током передних центров гипоталамуса, по данным Haggis (1950), И. А. Эскина, В. М. Самсоновой (1967), обуславливает повышение функций щитовидной железы.

Green (1955), Reichlin (1957) и др. отметили, что поражение области между супраоптическими и паравентрикулярными ядрами приводит к нарушению выделения тиреотропного гормона. Вместе с тем после перерезки ножки гипофиза щитовидная железа сохраняет свои функции. Это указывает на то, что имеются и парагипофизарные связи (Uotil, 1970).

Из данных Haggis (1955) и др. следует, что разрушение вентромедиальных и паравентрикулярных ядер вызывает подавление функций щитовидной железы. Это происходит, по мнению авторов, в результате уменьшения синтеза тиреотропного гормона в аденогипофизе, в то же время при снижении концентрации гормонов щитовидной железы в крови не наблюдается повышения выделения тиреотропина (Green, 1955). Есть основание думать, что TRF, влияя на базофильные клетки аденогипофиза, осуществляет в рибосомах синтез пептидной части тиреотропина, в дальнейшем в молекулу включаются углеводы, и образуется гликопротеидный комплекс.

Различают разные тиреотропные гормоны, в зависимости от вида животных (мыши, крысы, птицы, скот). У человека в ряде случаев тиреотоксикоза в крови обнаружено вещество, близкое к тиреотропину (LATS — Long acting thyreoid stimulator). Указанные вещества представляют собой 7S-глобулин из группы  $\gamma$ -глобулинов.

Другой тиреостимулирующий фактор был обнаружен в метастазах хориокарцином (Odell e. a., 1963). Вероятно, это близкие по структуре гликопротеиды. В крови человека концентрация тиреотропного гормона достигает  $1 \cdot 10^{-3}$  ед./мл. Введение меченого тиреотропного гормона показывает, что через час остается только 5% его: тиреотропный гормон комплексируется с глобулинами крови (Баранов и сотр., 1977).

Небезынтересно напомнить, что производные фено-

тиазина, хлорпромазина, аминазина, резерпина угнетают функции щитовидной железы. Это, вероятно, происходит в результате выключения адренергических центров задней части гипоталамуса и ретикулярной формации. В связи с этим следует отметить, что обнаружено высокое содержание йода в гипоталамусе, особенно в маммилярных ядрах, введение тироксина повышает количество йода в этих центрах. По сведениям Schreiber с. а. (1959), если одновременно с метилтиоурацилом вводится динизопропилфлюорофосфат, вагомитик, тормозящий действие холинэстеразы, то выделение тиреотропного гормона усиливается и резерпин не препятствует тиреотропной реакции тиюрацила.

Итак, в регуляции функций щитовидной железы участвуют холинреактивные структуры, заложенные в передней части гипоталамуса. Кроме того, адренореактивные структуры задней части гипоталамуса также влияют нервно-проводниковым путем на щитовидную железу. С другой стороны, как отмечают Haggis, Woods (1956), уровень активности центров гипоталамуса регулируется обратным действием гормонов щитовидной железы, их количеством в крови (feed back). Это объясняет, почему гипертиреозидизация, введение тироксина вызывают понижение активности собственной щитовидной железы. По данным Е. И. Зубковой (1960), введение тиреоидина приводит к интенсивному образованию нейросекрета в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах.

Исследования М. С. Кахана и Е. Н. Рапопорт (1967), проводившиеся гистохимическим методом Барнетт и Зеллигман, дали возможность определить локализацию сульфгидрильных групп в нейросекрете паравентрикулярных и супраоптических ядер. После введения тиреоидина у взрослых кроликов в указанных ядрах было отмечено преобладание темноокрашенных, несколько гипертрофированных нейронов, в других цитоплазма была равномерно окрашена, иногда наиболее интенсивная окраска наблюдалась в наружной области. Часть нейронов находилась в состоянии пониженного выведения нейросекрета, что свидетельствовало о снижении их функциональной активности. Это объясняется отрицательным обратным действием гормонов щитовидной железы. При введении 6-метилтиоурацила, вызывающе-

го гипотиреоз, наблюдается снижение концентрации SH-групп в цитоплазме, а у трехмесячных и взрослых животных их количество значительно увеличивается.

М. С. Кахана и Е. Н. Рапопорт (1967) с помощью исследования биоэлектрической активности центров передней и задней частей гипоталамуса изучали изменения гомеостаза у взрослых кроликов в передней части гипоталамуса. В первые дни введения тиреоидина наблюдается уменьшение суммарной биоэлектрической активности, однако к пятому дню наступает ее увеличение. В дальнейшем, на восьмой день, биоэлектрическая активность вновь снижается, составляя к 21—24-му дню 53—71% начального фона. В задней части гипоталамуса в первые дни определяется подъем биоэлектрической активности, которая к пятому дню снижается до 48%; затем происходит ее увеличение к одиннадцатому дню до 110%. На 21-й день опыта уменьшается суммарная биоэлектрическая активность, которая к 23—24-му дню восстанавливается до исходного фона.

Следует отметить, что гормоны щитовидной железы снижают биоэлектрическую активность передней части и увеличивают биотоки центров задней части гипоталамуса. Можно полагать, что это объясняется влиянием гормонов на адренергические структуры. Р. В. Дороган (1975) после имплантации в гипоталамус кристаллика тироксина наблюдал волнообразные изменения в биоэлектрической активности гипоталамуса. Таким образом, введение гормонов щитовидной железы подавляет нейросекрецию ядер передней части гипоталамуса. При этом выявляется некоторое уменьшение количества SH-групп, и в то же время биоэлектрическая активность имеет тенденцию к снижению.

Интересные данные о роли гипоталамуса в гомеостазе тиреотропного гормона выявлены у больных гипотиреозом (Adams, Pigves, 1955). Содержание тиреотропного гормона у них увеличивается от  $1 \cdot 10^{-3}$  до  $2,5 \cdot 10^{-3}$  ед. После лечения тироксином количество гормона уменьшается до  $2,5 \cdot 10^{-4}$  ед. При микседеме McKenzie (1967) определил повышение концентрации гормона во фракции  $\gamma$ -глобулинов. Другие авторы у подобных больных обнаружили тиреотропный гормон в  $\beta$ -фракции глобулина. С помощью радиоиммунных реакций в ряде случаев тиреотоксикоза в крови выявлен

тиреостимулирующий гормон (LATS) негипофизарного происхождения. Возможность возникновения гипертиреоза под влиянием этого фактора не отрицает наличия механизма отрицательного обратного действия (negative feed back) (Rubin e. a., 1959; Odell, 1963).

Мы пришли к выводу, что в гипоталамической области есть три центра. Первый, наиболее древний, обеспечивает нервно-проводниковые афферентную и эфферентную связи с щитовидной железой, он находится в задней части гипоталамуса. Последний тесно связан с ростральным отделом ретикулярной формации, в его эфферентную часть входит симпатическая система через ретикуло-спинальный пучок. Второй центр, нейросекреторный, находится в передней части гипоталамуса, он выделяет тиреолиберин. Третий центр расположен в среднем возвышении, он координирует нейросекреторную и нервно-проводниковую функции.

Активность щитовидной железы зависит от внутренних потребностей организма и внешних условий. Внутренние потребности организма связаны с энергетическими затратами (углеводов, жиров), мобилизацией запасов, постоянством температуры тела. Афферентная информация из внутренних органов и отчасти из щитовидной железы дополняется воздействием на центры гипоталамуса химического состава крови и ее температуры. Гомеостаз функций щитовидной железы изменяется более выражено под влиянием внешней среды. Главными факторами являются температурные колебания, стрессорно-эмотивные реакции и физическая работа. В эту регуляцию включаются кортико- и лимбико-гипоталамические рефлексy. В условиях относительного покоя гиппокамп участвует в гомеостазе синтеза тиреотропного гормона. Раздражение миндалевидного комплекса повышает выделение гормонов из ткани щитовидной железы.

Обратная информация осуществляется главным образом гуморально, посредством влияния гормонов тироксина и трийодтиронина в зависимости от их количества в крови. Возможно, к этому процессу причастна и обратная афферентация щитовидной железы. Следует отметить, что многие межучточные вещества, участвующие в синтезе гормонов, особенно тирозины, тиронины, йодистые вещества и даже йод, подавляют

функцию щитовидной железы. Они связаны с белками крови, могут через обратное действие подавлять функции гипоталамуса. Дексаметазон блокирует синтез тиреотропного гормона. Не исключено, что и сам тиреотропный гормон способен оказывать обратное влияние на гипоталамические центры. Мы считаем, что холнреактивные структуры гипоталамуса имеют отношение к выделению тиреотропного гормона, адренергические формации — к нервно-проводниковой системе.

Гомеостаз гонадотропинов. Гипофиз синтезирует 2 гонадотропных гормона: фолликулостимулирующий, или сперматогенный, и лютеинизирующий, или интерстициальный, влияющий на клетки Лейдига. У детей не выявлено наличие фолликулостимулирующего гормона в плазме, однако у мальчиков в возрасте от 3 недель до 10 лет интерстицинстимулирующий гормон обнаружен: 0,006—0,4 ед. на 100 мл (Bell, 1963). Количество гонадотропного гормона в крови у мужчин колеблется от 2,4 до 23,0 ед./100 мл. У нормально менструирующих женщин гонадотропные гормоны образуются в период 12—16-го дня менструального цикла — 11—19 ед./100 мл. После климакса концентрация гормона увеличивается до 100 ед./100 мл крови (Bell, 1963).

Изменяется гомеостаз гонадотропинов и при патологических состояниях. Так, по данным Logaine e.a. (1954), Hamburger, Johnson (1957) и др., при опухоли семенников уровень гонадотропного гормона в плазме увеличивается от 8 до 20 ед./100 мл. Вероятно, опухоль левая ткань разрушает семенник и меньше выделяется тестостерона. При хромосомной болезни Клейнфельтера (ХХУ) в результате гипоорхитизма содержание гонадотропина достигает 8—22 ед./100 мл (Apostolakis, Logaine, 1960). В случаях синдрома Турнера (ХО) с явлениями инфантилизма и аменореи количество гонадотропинов достигает 15 ед./100 мл. Аменорея при климаксе сопровождается увеличением концентрации гонадотропинов до 15 ед./100 мл (Apostolakis, Logaine, 1960). У больных раком молочной железы после удаления яичников уровень гонадотропинов в крови нарастает. Во всех указанных случаях эти изменения осуществляются через гипоталамус. Исследования Aschner (1912), Houssay (1930), М. С. Кахана и Т. Б. Кахана

(1938) и др. показали, что поражение гипоталамических центров приводит к атрофии половых желез.

Особенно большое значение для стимуляции деятельности гипоталамических центров имеют оптико-гипоталамо-гипофизарные (Pezard e. a., 1931; и др.), термо-гипоталамо-гипофизарные и рино-гипоталамо-гипофизарные рефлексы (М. С. Кахана, Ника, 1955). Стимулирующий фактор гонадотропных гормонов (гонадолиберин) образуется с их помощью. Спорным является вопрос о локализации центров, в которых синтезируется гонадолиберин. Так, Haggis (1948) и др. указывают на участие в этом процессе центров передней части и срединной возвышенности гипоталамуса. Soulaigac (1956), Sawyer (1965) и др. наблюдали, что поражение центров задней части гипоталамуса, близкой к маммилярным телам, приводит к нарушению выделения фолликулостимулирующего гормона. С другой стороны, Флерко, Сентготай, Халас (1965) и др. выявили, что выделение фолликулостимулирующего гормона зависит от дорсального участка переднего гипоталамуса. Важно отметить, что после имплантации яичников в указанную область можно осуществить торможение выделения гонадотропного гормона; те же результаты получены после введения эстрогенов или даже андрогенов. Если разрушается указанная зона, тормозящего влияния на выделение гонадотропного гормона не наблюдается. Эти нервные структуры являются специфическими или нейроны имеют геморецепторы, реагирующие на воздействие половых стероидов.

Ваггу (1962), Е. И. Зубкова (1964) и др. после введения половых гормонов отмечали снижение нейросекреции центров передней части гипоталамуса, в частности супраоптических ядер. М. С. Кахана и Е. Н. Рапорт (1967) после введения фолликулина и прогестерона у взрослых крольчих наблюдали увеличение содержания SH-групп и нейросекрета в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер, что указывает на снижение их функции. Уместно отметить также, что М. С. Кахана (1975) после введения фолликулина в первые дни наблюдал в гипоталамусе животных снижение количества адреналина, затем — некоторое его увеличение, в то же время содержание норадреналина повышалось. Введение тестостерона вызывает некото-

рое увеличение концентрации адреналина в гипоталамусе, а количество норадреналина значительно уменьшается.

Катехоламины способствуют синтезу гонадотропных релизинг факторов. SH-группы непосредственно и через ферментные системы также влияют на синтез релизинг факторов. Из опытов М. С. Кахана и Л. Н. Штепа (1970) следует, что у контрольных самцов в гипоталамусе содержание SH-групп выше, чем у самок. После кастрации и у самок и у самцов наблюдается некоторое снижение количества SH-групп. Причем концентрация сульфгидрильных групп у самцов приближается к таковой у самок. Последующее введение мужских половых гормонов увеличивает количество SH-групп как в передней, так и задней частях гипоталамуса.

У самок после кастрации несколько уменьшается количество SH-групп во фракциях альбумина,  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов гипоталамуса. После введения фолликулина и прогестерона содержание радикалов во фракциях альбумина,  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов увеличивается, а во фракции  $\gamma$ -глобулина — несколько уменьшается; такие изменения происходят в обеих частях гипоталамуса. У самцов после кастрации увеличивается количество SH-групп во фракциях альбумина,  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов переднего и заднего гипоталамуса. После введения тестостерон-пропионата еще больше нарастает концентрация SH-групп во фракциях альбумина и  $\beta$ -глобулина. Во фракциях  $\alpha$ - и  $\gamma$ -глобулинов количество SH-групп не изменяется. М. С. Кахана и Е. Н. Рапопорт (1968) показали, что изменения биоэлектрической активности ядер передней и задней частей гипоталамуса выявляют обратное действие гормонов. После инъекций фолликулина и прогестерона биоэлектрическая активность нарастает в обеих частях гипоталамуса, вслед за этим происходит резкий ее спад — на 50—54%, причем в центрах передней части он продолжается до пятого дня. В то же время в задней части гипоталамуса такое уменьшение биоэлектрической активности менее выражено — 5—10% исходного уровня, однако спад продолжается до восьмого дня.

Сугито и сотрудники (1960) наблюдали, что введение эстрогена или дегидрооксидиэтил-бензила через час вызывало в симпатической зоне быстрые волны малой

амплитуды, регистрировавшиеся в течение суток, в то же время в парасимпатической зоне изменения были незначительны. После введения прогестерона (5—20 мг), через 3—5 часов, в парасимпатической зоне увеличивается частота колебаний. Эти изменения наиболее выражены к 24-му часу и исчезают через 48 часов, в симпатической зоне таковые не обнаруживаются. В период течки в симпатической зоне возникают быстрые волны, а во время беременности такие же явления отмечаются в парасимпатической зоне. В связи с этим отметим, что Porter e. a. (1957) вызывали при раздражении влагаллица вспышки потенциалов в передней и латеральной зонах гипоталамуса, возникавшие в течение 4—7 минут.

М. С. Кахана (1957) наблюдал после введения 5000 ед. фолликулина на кг массы волнообразные изменения биотоков в передней и задней частях гипоталамуса, а в дальнейшем — уменьшение их. Введение 1 мл 0,5% прогестерона на кг массы также давало временное увеличение, а затем снижение количества биотоков в обоих отделах гипоталамуса. По данным Faure e. a. (1959), введение фолликулостимулирующих и лютеинстимулирующих гормонов крольчихам вызывает усиление биоэлектрической активности центров задней части гипоталамуса; в вентромедиальных ядрах этот эффект менее выражен.

М. С. Кахана (1975) изучал биоэлектрическую активность таких лимбико-гипоталамических структур, как аркуатное ядро, преоптическая зона, гиппокамп, ядра миндалевидного комплекса, в зависимости от влияния мужских и женских половых гормонов. После кастрации у самцов наблюдается наступление синхронизации ритма в указанных формациях. Аналогичные изменения наступают и у интактных кроликов-самцов (физиологическая кастрация) после введения эстрадиола. Инъекция тестостерона кастрированным животным восстанавливает прежнюю активность, и даже наблюдается десинхронизация ритма у оперированных и интактных животных. У самок введение тестостерона и фолликулина вызывает синхронизацию ритма в выше-названных формациях.

При массаже половых органов самцов, а также после спаривания в указанных формациях наблюдается



вначале десинхронизация, а затем синхронизация ритма. Введение половых гормонов сказывается на поведении животных, что объясняется изменением активности аркуатного ядра и миндалевидного комплекса. В связи с этим отметим, что В. Н. Бабичев (1977), используя микроэлектродный метод, показал чувствительность нейронов гипоталамуса (преоптическая зона, аркуатное ядро) к андрогенам в раннем онтогенезе.

В наших совместных с И. Э. Симашкевич и А. Н. Сергеевым (1967) опытах различные воздействия на матку, трубы, влагалище вызывали изменения биоэлектрической активности различных центров гипоталамуса. Важное значение в регуляции половых функций имеют лимбико- и кортико-гипоталамические нервные связи. Условнорефлекторная регуляция половых функций хорошо изучена, особенно у высших животных (М. С. Кахана, 1953; и др.). В настоящее время появляются новые данные о роли лимбической системы в мотивационно-половом поведении (Klüver, Bussy, 1939). Murgas, Kostansky (1973) и др. показали наличие эфферентных путей от ствола мозга к гипоталамусу и лимбической области. Четко прослежен их ход в дорсальном пучке, вплоть до медиального гипоталамуса. Однако, как мы отметили наряду с другими авторами, влияние рин-энцефала, обонятельных рефлексов, миндалевидного комплекса осуществляется через гипоталамические центры.

У самцов и самок после кастрации Logaine, Bell (1966) наблюдали повышение содержания гонадотропных гормонов в крови. Те же авторы после введения эстрогенов (естественных или синтетических) установили подавление синтеза гонадотропных гормонов, сходные результаты получены и после введения прогестерона. McCulloch (1952), Logaine, Bell (1966) и др. отметили, что андрогены уменьшают синтез гонадотропных гормонов. Введение кортикостероидов увеличивает выделение гонадотропинов в крови (Logaine, Bell, 1966).

Следует отдельно рассматривать гомеостаз у самцов и самок, поскольку половые функции гипоталамических центров у них различны. Как показали работы Pfeifer (1936), Harris (1956), Gorsky, Wagner (1965) и др., мужской или женский характер выделения гонадотропинов зависит от дифференцировки функций гипоталами-

ческих центров. До половозрелости гипоталамус у самцов и самок имеет женский тип, мужские его функции образуются под влиянием андрогенов. После разрушения гипоталамуса на его функции не влияют ни женские, ни мужские гормоны. Gorsky e. a. (1965) показали, что маскулинизирующее действие андрогенов обуславливает различия в регуляции гонадотропной функции гипофиза по мужскому типу. Механизмы, определяющие половое поведение, дифференцируются значительно позже, чем система регуляции гонадотропинов.

В процессах синтеза рилизинг факторов участвуют моноамины, антагонисты серотонина. Martini (1960) считает, что выделение гонадотропинов у неполовозрелых животных подавляется гормонами эпифиза; с другой стороны, процесс полового созревания и синтез гонадотропинов зависят от количества катехоламинов мозга. Резерпин снижает половое развитие в постнатальном периоде. У взрослых животных ДОФА влияет на половое поведение. При повышении половой активности снижается содержание серотонина в мозгу.

Секреция гонадотропных рилизинг факторов зависит от количества включения аминокислот, в частности лизина, в нервную ткань ствола мозга и лимбической системы. Согласно данным М. С. Кахана и Е. А. Рапопорт (1969), у кроликов обоих полов, двухнедельных, месячных, 3—4-месячных, нет разницы в концентрации SH-групп в гипоталамусе, у взрослых кроликов-самцов она выше. Под влиянием тестостерон-пропионата еще более выражено увеличивается количество SH-групп в задней части гипоталамуса. Вероятно, активизируются синтез гонадолиберина и симпатическая система, что объясняет половую специфичность гипоталамуса у самцов.

Гомеостаз регуляции функции гонадотропных гормонов изменяется у животных под влиянием сезонных факторов, при этом увеличивается выделение андрогенов и эстрогенов, что ярко выражено у рыб, земноводных и других животных. Увеличение содержания гормонов в крови сопровождается нарастанием их концентрации в центральной нервной системе. Этим и объясняется своеобразное поведение рыб.

Изучение влияния сезонных факторов раскрывает некоторые механизмы, регулирующие гомеостаз половых

гормонов. Центры гипоталамуса, регулирующие функции половых желез, адекватно отвечают на определенные температурные, световые и другие воздействия. Мультисенсорная конвергенция наблюдается и в нервных клетках гипоталамуса. Указанные центры выделяют гонадолиберин и через гипофиз регулируют синтез половых стероидов. Не исключено, что влияние половых гормонов на нейроны гипоталамуса осуществляется через специфические рецепторы. После спаривания и оплодотворения через обратную информацию регулируется видовое поведение животных и осуществляются соответствующие изменения в гомеостазе гипоталамуса. Сезонные половые циклы протекают в зависимости от вида животных. У высших животных и человека влияние внешней среды на функции гипоталамуса значительно уменьшается. Постоянное количество эстрогенов и андрогенов в крови человека колеблется в небольших пределах и не обусловлено сезоном.

У женщин месячный эстральный цикл протекает независимо от внешней среды. Овариальный цикл регулируется гонадотропным освобождающим фактором, который последовательно вызывает синтез фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Вероятно, в последовательном ритмическом изменении функций гипоталамуса большое значение имеют обратное действие женских гормонов и обратная афферентация из яичников. Так, после овуляции на месте выделения фолликула образуется желтое тело. В случае персистирующего фолликула через обратную афферентацию поступают соответствующие сигналы, поэтому в гипоталамических центрах не происходит образования освобождающего лютеинизирующего фактора и лютеинизирующего гипофизарного гормона. С другой стороны, накопление эстрогенов в крови подавляет образование фолликулостимулирующего гормона. Нарастание содержания прогестерона в крови при отсутствии беременности подавляет активность центров гипоталамуса, регулирующего выделение лютеинизирующего гормона. Афферентная информация, исходящая из рецепторов матки, труб, также имеет значение. Так, искусственное увеличение объема матки, труб вне беременности усиливает выделение лютеинизирующего гормона и развитие желтых тел.

Представляет интерес роль гипоталамуса в гомеостазе гормонов при беременности, когда повышается выделение ряда гонадотропных гормонов, в частности лютеинстимулирующего, меланофорного, соматотропного, несколько увеличивается выработка кортикостероидов и гормонов щитовидной железы. Такие изменения обусловлены внутренними потребностями развития эмбрионов. Усиление выделения лютеинстимулирующего гормона и увеличение размеров и функций желтых тел вызывает развитие матки, прекращение овариального цикла и гиперплазию молочных желез. Выделение вышеуказанных гормонов сложилось в процессе эволюции животных. Так, известно, что в период брачного наряда у рыб больше образуется меланофорного гормона, он играет свою роль при усилении пигментации покровов. По нашему мнению, усиленное выделение этого гормона при беременности возникает в связи с необходимостью нейтрализовать адреноподобные вещества, вызывающие сокращение матки. Определяется также повышенное выделение гормона роста, положительно влияющего на эмбрион, что вызывает у матери акромегалоидные явления, которые после родов инволютируют. В результате выделения хориотропинов и эстрогенов возникают новые плацентарно-гипоталамические отношения. Повышение выделения эстрогенов, которые стимулируют процессы синтеза белков в матке, органах эмбриона, способствует развитию молочных желез.

Следует отметить, что Uluitu e. a. (1970) наблюдали у беременных коров и крыс одновременное увеличение количества серотонина в гипоталамусе, рин-энцефале, мезэнцефале; в сензо-моторной части коры уровень его при этом не изменялся. В конце беременности концентрация серотонина максимальна. В период родов содержание его в крови уменьшается. Авторы считают, что снижение концентрации серотонина в гипоталамусе приводит к уменьшению синтеза лактогенного ингибирующего фактора и появлению лактации. После родов и выделения плаценты наступает лактационный период, и не случайно некоторые животные съедают плаценту: это последний толчок, повышающий функцию молочных желез. Выделение плаценты из организма восстанавливает прежний гормональный гомеостаз, который пере-

страивается целенаправленно, овариальный цикл на некоторое время прекращается.

Лактационный период сложился эволюционно и длится в зависимости от вида животных от нескольких месяцев до года, вероятно, до тех пор, пока обеспечивается возможность самостоятельного добывания пищи новорожденным. Уменьшается роль ингибирующего фактора, и в большом количестве синтезируется лактогенный гормон. Интересные данные о лактогенезе получены в опытах с введением производных фенотиазина, которые вне беременности и даже у самцов могут вызвать лактацию. Эти производные выключают адренергические функции гипоталамуса, вследствие чего преобладает парасимпатическая активность передней его части, при этом наблюдаются усиление выделения лактогенного гормона и выделение молока вне беременности. Такие воздействия приводят также к снижению активности ингибирующего рилизинг фактора и стимуляции синтеза лактолиберина и пролактина (Meites, 1963; и др.). В дальнейшем молокообразование зависит от сосания или доения, поскольку без адекватного воздействия на рецепторы сосков лактация прекращается. Аfferентные импульсы, исходящие из механо- и барорецепторов и других рецепторов сосков, альвеол и тканей молочных желез, оказывают ритмичное воздействие на центры гипоталамуса, вследствие чего происходит выделение пролактина и окситоцина. При «аминазиновой лактации» мы наблюдаем, кроме того, усиление выделения АКТГ и кортикостероидов, некоторое понижение выделения тиреотропного гормона и гормонов щитовидной железы, гонадотропных и половых гормонов. Акт сосания или доения вызывает фазовые изменения в гипоталамусе: эти воздействия сопровождаются катаболизмом, активизацией выделения катехоламинов, окситоцина и гормонов щитовидной железы, после чего наступает анаболическая фаза (выделение пролактина, кортикостероидов, инсулина) (М. С. Кахана, 1975).

Гомеостаз адренокортикотропного гормона (АКТГ). В гипоталамусе образуется кортикотропин — освобождающий фактор (кортиколиберин), который через портальную систему попадает в переднюю долю гипофиза, где синтезируется АКТГ. В свою

очередь АКТГ влияет на стероидогенез и выделение гормонов коры надпочечников. Однако имеются данные о том, что синтез альдостерона регулируется непосредственно центрами гипоталамуса и юкста-гломерулярной зоны почек.

В структуру молекулы АКТГ входит 39 аминокислот, установлена их последовательная связь. Gupta, Voelter (1974) синтетически получали такую же структуру. Есть сведения о видовом составе аминокислот АКТГ у человека, у свиней, овец и крупного рогатого скота. Разница между химическим составом аминокислот у указанных видов животных прослеживается во фрагменте цепи от 25-го по 33-е звено. Активность АКТГ зависит от изменений в N-конце, особенно при потере серина. С другой стороны, укорочение цепи аминокислот от 39 до 20 звеньев мало изменяет активность гормона. Фрагмент цепи от 1-го по 13-й элемент включительно идентичен  $\alpha$ -меланоцитстимулирующему гормону. Кроме гипофиза синтез АКТГ наблюдается и в плаценте. Гормон избирательно влияет на ферментные системы коры надпочечников и осуществляет стероидогенез. Ферментная система 11  $\beta$ -гидроксилаза локализована в митохондриях, нуждается в АТФ,  $Mg^{2+}$ , аскорбиновой кислоте; 17- и 21-гидроксилаза локализована в микросомах; 3 $\beta$ -Ол-дегидрогеназа нуждается в монодегидроаскорбиновой кислоте, флавопротенах и дифосфопиридин-нуклеотиде.

При введении больших доз АКТГ наблюдаются такие экстраадреналовые явления, как гипогликемия, мобилизация жирных кислот из депо, нарастание концентрации эфиров жирных кислот в плазме, увеличение липидов в печени, кетозис, гиперпигментация кожи. Эндогенный АКТГ быстро исчезает из крови, в течение 4—18 минут, выделяясь через почки и печень (Sawyers, Cheng, 1949). Известно, что в плазме содержатся энзимы, в частности фибринолизин, которые вызывают гидролиз АКТГ. Такой процесс длится 2—3 часа.

В норме концентрация АКТГ в плазме колеблется от 0,25 до 0,7 ед./100 мл. Когда она достигает 1,0 ед./100 мл, выделение 17-гидрооксикортикостероидов доходит до 35—40 мкг/100 мл. Увеличение содержания АКТГ наблюдается при хирургических вмешательствах, стрессорных воздействиях (через 30 минут — от 0,9 до 4,7 ед./100 мл). Введение дексаметазона блокирует син-

тез АКТГ. При адренокортикальной недостаточности, болезни Аддисона, адреналэктомии процент АКТГ в крови повышается (negative feed back). В случае гипофункции гипофиза определяется уменьшение концентрации гормона в крови. При болезни Кушинга, несмотря на увеличение синтеза и выделения кортикостероидов в крови, можно наблюдать нарастание количества АКТГ в плазме (Deming e. a., 1966; и др.).

Многочисленные работы показали, что в гипоталамусе существуют центры и нейроны, чувствительные к кортикостероидам. Те же нервные структуры гипоталамуса реагируют на адреналин, норадреналин, ацетилхолин, серотонин, в результате чего выделяется АКТГ (Elliot, 1954; Garattini e. a., 1957; Эскин, 1960; и др.). Как показали Endgöczi e. a. (1961), введение адреналина или норадреналина в центры задней части гипоталамуса вызывало у кошек повышение функций коры надпочечников. Однако Е. В. Науменко (1968) выявил, что после мезэнцефалического сечения мозга такие воздействия не приводят к усилению выделения кортикостероидов. Автор считает, что в этих опытах изменение функций коры надпочечников происходит в связи с активизацией периферической симпатической системы.

Опыты Garattini e. a. (1957), В. Е. Рыженкова (1970) и др. показали, что введение ацетилхолина, М- и Н-холинномиметиков, антихолин-эстеразных препаратов повышает выделение кортикостероидов. В ответ на стимуляцию заднего гипоталамуса секреция АКТГ снижается. Внутриартериальное введение ацетилхолина в условиях блокады центральных М-холинорецепторов вызывает выделение АКТГ, тогда как блокада Н-холинорецепторов была неэффективна.

С другой стороны, Endgöczi e. a. (1963) после введения карбохолина в ткань заднего гипоталамуса также отметили стимуляцию функций надпочечников. Но Е. В. Науменко (1968) обнаружил, что те же вещества, введенные после мезэнцефалического сечения мозга, не вызывали эффекта. Он полагает, что холинергические структуры гипоталамуса связаны с нижележащими отделами и через них влияют на кору надпочечников.

В ряде опытов было доказано влияние серотонина на функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В связи с этим отмечено, что обмен серотони-

на изменяется после адреналэктомии (Gorski e. a., 1965; и др.). Введение серотонина вызывает усиление функций коры надпочечников, чего не происходит после гипофизэктомии. По мнению Bloom e. a. (1955), в гипоталамусе имеются структуры, чувствительные к серотонину, и нейроны, реагирующие на норадреналин и ацетилхолин (такие нейроны диффузно распределены от преоптической зоны до маммилярных центров и способны выделять кортикотропин — освобождающий фактор). Е. В. Науменко (1968) отметил, что введение серотонина в различные отделы гипоталамуса вызывает выделение кортикостероидов не только при интактном гипоталамусе, но и после мезэнцефалического сечения. Поэтому он считает, что серотонинреактивные структуры, регулирующие выделение АКТГ, расположены в медиальных участках гипоталамуса.

М. С. Кахана и сотрудники (1970) установили, что между корой надпочечников и гипоталамусом существует кроме нейрогуморальной гипофизарной специфическая нервно-проводниковая связь. Ретикулярная система содержит волокна, которые обеспечивают афферентную и эфферентную связи, обратную афферентацию. В регуляции выделения кортикостероидов участвуют ретикулярная формация и связанные с ней гипоталамус и эпифиз. По данным Faggell (1960), эпифиз вырабатывает антикортикотропин и фактор, влияющий на выделение альдостерона. Выявлена и роль лимбической системы в регуляции обмена кортикостероидов. Так, Godish e. a. (1962) и др. приводят данные о тормозящем влиянии центров аммониева рога и стимулирующем воздействии миндалевидного комплекса. Halasz (1967), который вызывал гиперсекрецию АКТГ с помощью резерпина, производил одновременно перерезку на разных уровнях лимбико-гипоталамических структур и пришел к выводу, что резерпин оказывает действие через гиппокамп, откуда поступает импульсация в медио-базальный гипоталамус.

Кора головного мозга также влияет на выделение АКТГ и гормонов коры надпочечников. И. А. Эскин и Н. В. Михайлова (1960) изучали условнорефлекторное выделение АКТГ, а Endgöczi, Lissak (1961) отметили после лейкотомии извращение стресса. Porter, Jones (1956) при стрессе одновременно с выделением корти-



костероидов определяли усиление биоэлектрической активности в коре мозга. М. С. Кахана (1960), вызывая стрессорные состояния у кроликов с помощью многократных оборонительных реакций, наблюдал повышение биоэлектрической активности в передней части коры мозга и одновременно — в центрах передней и особенно задней части гипоталамуса. Эти опыты дают основание считать, что кора мозга влияет на функции коры надпочечников, но через гипоталамус.

М. С. Кахана и сотрудники (1972) изучали биоэлектрическую активность некоторых ядер гипоталамуса и лимбической системы

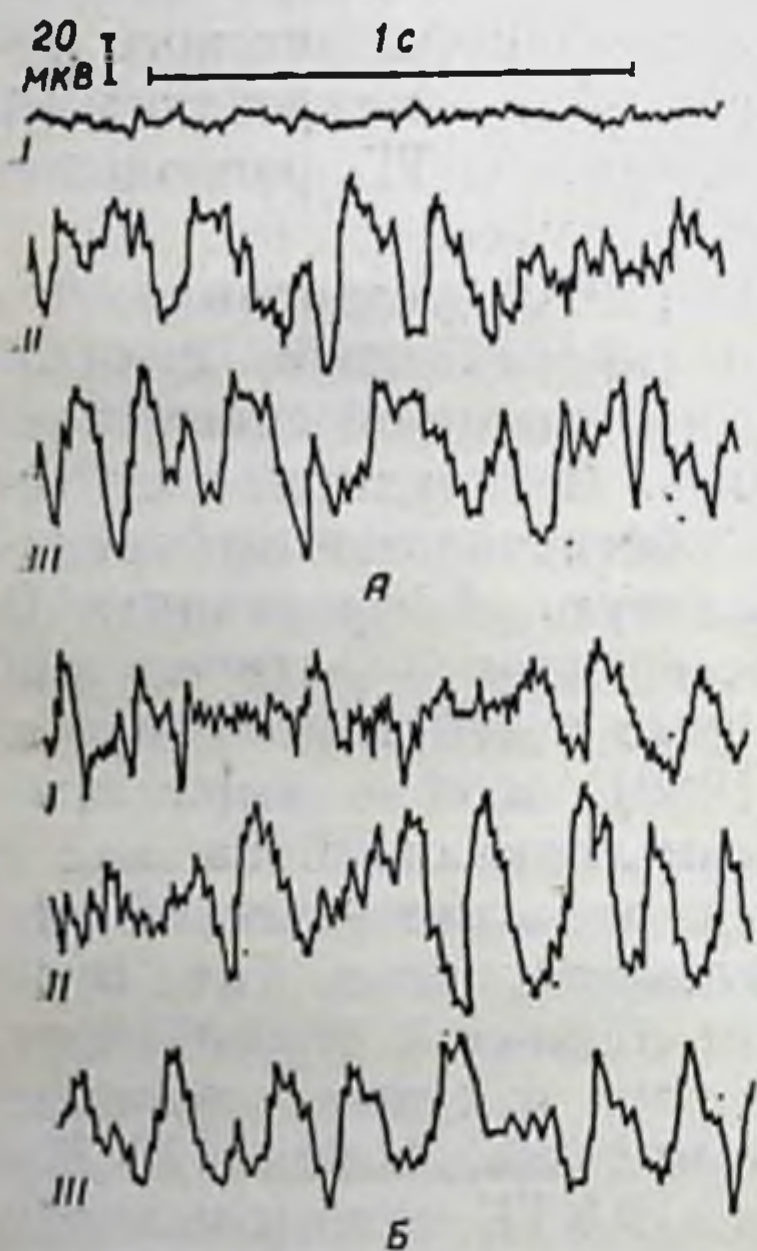


Рис. 8. ЭЭГ до введения гидрокортизона (А) и после (Б): I — маммилярное ядро; II — паравентрикулярное ядро; III — гиппокамп

после введения гидрокортизона и АКТГ. Так, однократное введение кроликам 10 мг гидрокортизона на кг массы вызывало в паравентрикулярных ядрах уменьшение частоты биотоков и увеличение амплитуды. В маммилярных ядрах отмечалось торможение. В то же время в гиппокампе биоэлектрическая активность нарастала (рис. 8). Подобные явления наблюдались при состоянии сна. Эти данные совпадают с мнением Selye (1950) о том, что кортикостероиды могут вызывать торможение и сонливость.

Многократное введение гидрокортизона в течение 30 дней вызывает в паравентрикулярных ядрах повышение частоты биотоков, тенденция к увеличению частоты отмечается также в маммилярных ядрах. Однако биоэлектрическая активность гиппокампа мало изменяется. Поэтому при введении больших доз кортикостероидов у больных наблюдаются возбуждение, бессонница, а иногда психотические явления.

Гомеостаз АКТГ при нормальных физиологических процессах происходит в ритм с функциями гормонопоэза гипоталамуса, а при чрезвычайных условиях кортико-лимбические структуры рефлекторно обуславливают выбрасывание гормона из передней доли гипофиза. Fortier (1951), Martini e. a. (1960) при стрессорных реакциях наблюдали антагонизм между АКТГ и ТТГ. Такие отношения могут иметь место на уровне гипофиза, гипоталамуса, в гиппокампе. Тиреотропный рилизинг фактор (тиреолиберин), активизируя синтез и секрецию ТТГ, снижает синтез кортикостероидов за счет подавления секреции АКТГ.

Работы Bell (1963) показывают, что стероидогенез надпочечников активизируется после введения 0,22 мг АКТГ. Исследование АКТГ, меченого  $J^{131}$ , показало, что через 17 минут он расщепляется на  $\alpha$ - и  $\beta$ -кортикотропин, который обнаруживается в пучковой и сетчатой зонах надпочечников, ткани почек. В наших опытах после инъекций АКТГ было отмечено подавление биоэлектрической активности центров передней и задней частей гипоталамуса, что можно объяснить обратным действием АКТГ. Однако наиболее важным фактором, регулирующим гомеостаз АКТГ и функции коры надпочечников, является количество кортикостероидов в крови.

По данным Core e. a. (1961), у здоровых взрослых людей суточное количество выделяемого кортизола составляет 4,9—24,9 мг, кортикостерона — 2,0—3,0 мг, а выделение гидрокортизона достигает 10—20 мкг в час (480 мкг в сутки). Секреция кортикостероидов происходит циклически, между 4 и 10 часами утра, приблизительно 70% всех гормонов выделяется в период сна. Уменьшение или увеличение количества кортикостероидов в крови оказывает обратное воздействие на центры гипоталамуса, в результате чего регулируется синтез рилизинг фактора (кортиколиберина).

В наших опытах с крысами введение дексаметазона (синтетического фторметилпреднизолона) в дозе 0,05 мг на 100 г массы в течение 20 дней вызывало значительное увеличение содержания адреналина в гипоталамусе (контрольное —  $0,47 \pm 0,03$  мкг/г, через 10 дней — 4,26 и через 20 дней —  $11 \pm 1,4$  мкг/г). Что касается количества норадреналина, то через 10 дней отмечены его

следы, а через 20 его содержание увеличивается —  $8,7 \pm 0,6$  мкг/г (контрольное —  $0,06 \pm 0,01$  мкг/г). Можно полагать, что изменения катехоламинового обмена влияют через указанные звенья на синтез рилизинг фактора кортиколиберина.

В других опытах М. С. Кахана и А. С. Загрудная (1973) наблюдали, что после введения крысам АКТГ в дозе 4 ед. на 100 г массы происходит снижение количества SH-групп в передней и задней частях гипоталамуса. Двустороннее удаление надпочечников у животных приводит к уменьшению концентрации SH-групп в передней части гипоталамуса, в то время как в задней части она увеличивается. После введения гидрокортизона у оперированных животных наблюдается восстановление содержания сульфгидрильных групп в передней части гипоталамуса и нарастание его в задней части. Количество SH-групп выявляет уровень окислительно-восстановительных и ферментных процессов. Так, снижение количества SH-групп под влиянием АКТГ можно объяснить уменьшением числа ферментных систем, приводящих к синтезу кортиколиберина. С другой стороны, отсутствие кортикостероидов также отражается на окислительных и ферментных системах. Введение гидрокортизона восстанавливает прежние функции, причем отметим, что при синтезе кортиколиберина включается S—S-группа.

Peterson, Chaicoff (1955) выявили после введения меченых кортикостероидов быстрое накопление их в гипоталамусе. Кортикостероиды обнаружены избирательно, по сравнению с другими отделами больше в центрах гипоталамуса, где сохраняются в течение многих часов и даже суток. Меченые кортикостероиды после введения были обнаружены и в лимбической системе. Имплантация кортикостерона в гиппокамп не влияет на выделение кортикостероидов, а имплантация в миндалины уменьшает стероидогенез.

И все же в процессе гомеостаза функций коры надпочечников еще имеются невыясненные механизмы. Это объясняется влиянием некоторых глюкокортикостероидов на обмен натрия. Установлено, что АКТГ не влияет на синтез и выделение альдостерона. Однако некоторые авторы считают, что гомеостаз альдостерона регулируется непосредственно центрами гипоталамуса. Не иск-

лючено, что концентрация натрия в крови оказывает обратное действие на структуру гипоталамуса и синтез CRF. Неизвестно, на какие формации действуют кортикостероиды (холинергические, адренергические, серотонинреактивные).

Другой важный фактор, который нужно учитывать при рассмотрении процессов гомеостаза,— это связь кортикостероидов с белками крови, в частности с  $\alpha$ -глобулином и транскортином. Однако в комплексовании кортикостероидов не выявлено, обеспечивает ли указанная связь только их транспорт, как это наблюдается у других гормонов, или речь идет о временной их инактивации (Mills e. a., 1961; Робу, Лысый, 1972; и др.). Некоторые исследователи считают, что при комплексовании происходит полная инактивация кортикостероидов, а свободные гормоны остаются активными. Поэтому необходимо выяснить, участвуют ли связанные кортикостероиды в обратном воздействии на центры гипоталамуса.

Комплексование кортикостероидов дает возможность образования своеобразного функционального депо гормонов в крови. Такой резерв зависит от адсорбирующей функции белков крови и имеет определенный объем. В случае уменьшения количества свободных кортикостероидов из этого депо мобилизуются гормоны; если этого недостаточно, в дальнейшем усиливается выделение гормонов корой надпочечников.

Из вышеизложенного вытекает, что гомеостаз кортикостероидов обусловлен внутренними потребностями организма и воздействием внешних условий. Под внутренними потребностями подразумеваются изменения обмена веществ (углеводного, жирового, белкового) в тканях, необходимые для жизнедеятельности организма. Так, в течение дня, когда уменьшается количество сахара в крови, адреналин мобилизует запасы гликогена. В дальнейшем прием пищи, необходимость создания новых запасов углеводов и жиров вызывают усиление секреции кортикостероидов. Трудовые процессы, температурные колебания и другие внешние условия, изменяющие обмен веществ, тоже влияют на гомеостаз кортикостероидов. Значительное влияние на обмен кортикостероидов оказывают стрессорно-эмотивные воздействия, особенно у высших животных и человека. При этом

включаются кортико- и лимбико-гипоталамические механизмы. Как мы показали, при первой фазе стресса выделяются катехоламины, гормоны щитовидной железы (катаболическая фаза). Во второй фазе (анаболической) главная роль принадлежит кортикостероидам.

Гомеостаз соматотропного гормона (СТГ). Регуляция синтеза белков у одноклеточных организмов запрограммирована и зависит от репрессоров или стимуляторов генетического аппарата ген—белок, ген—фермент. У многоклеточных, особенно высших, организмов гомеостаз белкового обмена сложился в филогенезе. В регуляции белкового обмена у позвоночных большое значение имеет ряд анаболических гормонов, особенно соматотропный. В постэмбриональном, или постнатальном, периоде синтез и выделение гормона роста увеличиваются, и таким образом осуществляются размножение клеток, рост тканей, органов и организма в целом. Однако с прекращением роста организма устанавливается постоянное выделение соматотропного гормона, обеспечивающего главным образом восстановление и обновление клеток. Синтез и выделение указанного гормона из гипофиза зависят от гипоталамуса, внутренних потребностей организма и обратной информации, отражающей уровень синтеза и количество белков в крови и тканях.

Молекула гормона роста состоит из 240—360 аминокислот, химическая структура его неодинакова у различных видов животных. Reichlin (1957) отмечает некоторое снижение содержания гормона роста в плазме крови с возрастом. Purves, Griesbach (1951), Segaloff e. a. (1956) и др. указывают, что синтез гормона происходит в оранжефильных клетках (соматотропоциты). После введения стилбэстрола у крыс появляется опухоль аденогипофиза и увеличивается содержание соматотропоцитов. С помощью электронного микроскопа определены эти ацидофильные клетки, содержащие гранулы размером в 350 мкм, они являются соматотропными клетками.

В 1938 г. М. С. Кахана и Т. Б. Кахана показали, что у крыс поражение гипоталамуса термокаутером, без затрагивания гипофиза, приводит к остановке роста. Исследования гистоструктуры гипофиза у этих животных выявляют уменьшение количества ацидофильных

клеток. Авторы получили экспериментальный нанизм гипоталамического происхождения. В аналогичных опытах на цыплятах и котятах после поражения передней и медиальной частей гипоталамуса была также отмечена остановка роста.

Lawrence J. (1950), разрушая гипоталамические центры с помощью тонкого пучка протонов, испускаемых циклотроном с энергией 380 мВ, наблюдал у молодых крыс прекращение роста. В опытах Bogdanove, Lipner (1952), Reichlin (1960, 1961) и др. поражение базальной части гипоталамуса приводило к замедлению роста животных.

В работах Schally e. a. (1965), McCann e. a. (1968) и др. из базальной части гипоталамуса был выделен соматотропный рилизинг фактор (SRF). Через 30 минут после введения такого экстракта в сонную артерию или интраперитонеально в кровь у ягнят количество соматотропина увеличивалось в 3—4 раза: с 4,8 до 17,7 ед. в 1 мл крови. De Virgillis e. a. (1968) с помощью электронного микроскопа выявили, что соматотропный рилизинг фактор усиливает выделение гранул из соматотропоцитов, причем аппарат Гольджи и эндоплазматическая сеть гипертрофируются. Через 90 минут в цитоплазме наблюдается исходное состояние соматотропоцитов. Соматотропин влияет на митоз с участием соматомедина. «Сомато» — означает зависимость от СТН, «медин» — то, что этот фактор является посредником, поскольку способствует росту хрящевой и других тканей посредством синтеза белка. Он тестируется на включение радиоактивного сульфата в хондроитин хрящевой ткани. Изолированы соматомедины А, В, С, они синтезируются в печени. Молекулярный вес — 6000—11 000. Эти полипептиды содержат цистеин, аспарагин и другие аминокислоты, они комплексируются с  $\beta$ -глобулинами плазмы (Васильева, 1977).

Pesile e. a. (1965) отметили, что большое количество SRF синтезируется в гипоталамусе у молодых крыс. На интенсивность синтеза и выделение соматотропина влияют инсулин, аргинин, гипогликемия. Наоборот, введение глюкозы или глюкагона увеличивает гликемию, в результате чего меньше выделяется гормона роста (Roth, 1963). Dargwal, Krubich (1969) извлекли из медиальной части гипоталамуса соматотропин — ингиби-

рующий фактор соматостатин, тормозящий синтез гормона роста. В гипоталамических экстрактах одновременно содержатся оба фактора, однако рилизинг фактор содержится в большем количестве, чем тормозящий.

Таким образом, гомеостаз выделения гормона роста тесно связан с функциями гипоталамуса и зависит от стимулирующего и ингибирующего факторов, которые переходят из срединного возвышения через портальную систему в аденогипофиз. Установлено, что инсулин, гипогликемия, аргинин влияют на центры гипоталамуса и стимулируют синтез рилизинг фактора (соматолиберин). Глюкоза и глюкагон, наоборот, увеличивают выработку соматотропного ингибирующего фактора (соматостатин). У молодых животных больше вырабатывается соматостатина, с возрастом его количество уменьшается. Соматотропный гормон влияет непосредственно на генетический аппарат, существует и обратная связь.

Гомеостаз пролактина. Лактогенный гормон изолирован из гипофиза не только млекопитающих, но и птиц. Гормон получен в аморфном и кристаллическом состоянии. Молекулярный вес—24 200. Состоит из 170—180 аминокислот, структура его зависит от вида животных.

При беременности развитие молочных желез в значительной степени зависит от концентрации прогестерона, эстрогенов, гормонов плаценты. Однако лактация начинается только после выделения плаценты из организма матери. Лактогенный гормон вызывает гиперплазию паренхимы молочных желез. Введение пролактина птицам обуславливает развитие желез зоба и инстинкт гнездования, а у млекопитающих — материнский инстинкт и соответствующие поведенческие реакции. По наблюдениям McCann e. a. (1968), раздражение передних ядер гипоталамуса усиливает у коз выделение молока. Hillarp (1949), Barnette (1954) определяли уменьшение лактации при поражении зоны между супраоптическими и вентромедиальными ядрами.

Сосание вызывает у лактирующей самки угнетение пролактин тормозящего фактора (пролактостатин), в результате чего лактация усиливается. Если непосредственно перед сосанием вводится экстракт медиальной возвышенности, то выделение пролактина уменьшается

(Meites e. a., 1963). Инъекция эстрадиола лактирующим животным уменьшает синтез пролактина ингибирующего фактора, при этом увеличивается выделение пролактина и нарастает лактация. Представляет интерес влияние производных фенотиазина (адренолитик) на лактацию. При лечении психозов у 35% женщин наблюдалось выделение молока (Tuchmann e. a., 1953; М. С. Кахана 1959). Введение аминазина, по данным М. С. Кахана (1959), усиливает лактацию у крольчих. В гипофизе животных, получавших аминазин, отмечалось увеличение количества эозинофильных клеток и пролактина. Учитывая, что аминазин, как показали наши опыты, снижает биоэлектрическую активность маммиллярных центров задней части гипоталамуса, мы пришли к выводу, что выключение адренергических структур гипоталамуса усиливает выделение стимулирующего и уменьшает синтез ингибирующего факторов.

Ratner, Meites (1964) показали, что резерпин угнетает в гипоталамусе синтез пролактина ингибирующего фактора, и последовательно усиливается выделение пролактина. McLeod e. a. (1966) получили после введения лактогенного гормона в смеси с кокосовым маслом в срединное возвышение гипоталамуса уменьшение синтеза пролактина в гипофизе. Из этих опытов авторы сделали вывод об обратном действии пролактина на центры гипоталамуса (feed back).

Galla e. a. (1964) и др. выявили в ткани гипоталамуса и лактогенный рилизинг фактор (PRF). Так, в культурах гипофиза голубей, если прибавляется такой экстракт гипоталамуса, увеличивается синтез пролактина. Те же авторы наблюдали, что выделение адреналина и окситоцина повышает образование пролактина. Это подтверждают и данные Meites e. a. (1963), которые после стресса отметили повышение выделения пролактина. М. С. Кахана и сотрудники (1970) после введения аминазина отмечали значительное уменьшение количества адреналина и норадреналина в гипоталамусе. Введение тиреолиберина увеличивает количество пролактина.

М. С. Кахана (1975) и Г. А. Посторонка установили, что при лактации, доении повышаются, а после доения — понижаются функции щитовидной железы. Вероятно, гормоны щитовидной железы влияют на син-



тез пролактина. Эти данные позволяют нам представить, как происходят гомеостаз пролактина и связанное с ним выделение окситоцина. При сосании или доении раздражение сосков передается к маммилярным гипоталамическим центрам, в результате чего усиливается выделение катехоламинов, тиреолиберина, тиреотропного гормона и гормонов щитовидной железы (катаболическая фаза); при этом стимулируется выделение пролактин рилизинг фактора и уменьшается выделение пролактин ингибирующего фактора, нарастают выделение окситоцина и процесс выделения молока из альвеол. После прекращения сосания или доения наступает вторая фаза, анаболическая, при которой нарастает выделение пролактина, а функции щитовидной железы понижаются. В анаболической фазе участвуют и другие гормоны (соматотропин, кортикостероиды, инсулин).

Гомеостаз липотропина. Введение экстрактов передней доли гипофиза выявило наличие в организме фактора, который вызывает мобилизацию жира из подкожного слоя и других депо (Ли е. а., 1965; Лейтес, 1965; и др.). Ли е. а. (1965) изолировали этот гормон и, установив его аминокислотный состав, назвали липотропином. В дальнейшем оказалось, что существуют  $\beta$ - и  $\gamma$ -липотропины, отличающиеся по аминокислотному составу. Так,  $\beta$ -липотропин — это одиночная пептидная цепь из 90 остатков (Ли е. а., 1965; и др.). Указанный гормон, изолированный из гипофиза овец, обладает кроме липолитического действия и меланоцитстимулирующей, адренокортикотропной активностью. Он обнаружен в периферической крови ягнят. Из гипофиза быков получен аналогичный гормон. У свиней также был выделен  $\beta$ -липотропин, отличающийся от овечьего расположением 12 из 47 аминокислотных остатков, составляющих N-концевой фрагмент гормона. Из гипофиза разных видов животных извлечены также  $\gamma$ -липотропины. Эти гормоны состоят из 58 аминокислотных остатков и представляют N-концевые фрагменты  $\beta$ -липотропинов (Ли е. а., 1965).

Ли е. а. (1965) показали, что первичная структура  $\gamma$ -липотропина идентична 1—58 N-концевой последовательности  $\beta$ -липотропина. Оба гормона из гипофиза свиней содержат полную последовательность свиного

$\beta$ -меланоцитстимулирующего гормона. Липолитическая активность их преимущественно определяется этой частью молекулы. Существенные различия между овечьим и свиным гормонами определяются N-концевой частью молекулы. Наиболее заметным отличием является высокое содержание остатков пролина в этой части свиного липотропина. Авторы предполагают, что крупная молекула  $\beta$ -липотропина является «предшественником»  $\gamma$ -липотропина и даже  $\beta$ -меланоцитстимулирующего гормона.

Липолитическая активность липотропных гормонов обусловлена наличием лизина и аргинина в 59 — 60-ом положении. Выделение липотропных гормонов зависит от процесса пищеварения при поступлении лишних жиров или голодании. Указанные гормоны у тучных людей синтезируются меньше, у худых — больше. Можно полагать, что действие этих гормонов осуществляется синергически, с катаболическими процессами при выделении катехоламинов, глюкагона, гормонов щитовидной железы. АКТГ и инсулин являются антагонистами липотропинов.

Поскольку меланофорный гормон обнаружен в нервных узлах беспозвоночных, можно полагать, что он является «предшественником» адренокортикотропного и липотропных гормонов.

### **Гомеостаз октопептидов**

**Вазопрессин.** При миграции рыб из моря в пресноводные реки для сохранения гомеостаза водного и солевого обмена в гипоталамусе синтезируется октопептид вазопрессин, имеющий антидиуретический эффект. Так как у амфибий водный баланс организма подвергается частым и резким изменениям, вазопрессин влияет не только на почки, но и на кожу, мочевой пузырь. Еще Вгипп (1947) после введения препаратов задней доли гипофиза отметил увеличение веса лягушки, если она находится в воде. Мы также после введения питуитрина наблюдали у лягушек почернение кожи и увеличение веса.

Sawyer e. a. (1965) считают, что антидиуретическое действие октопептидов зависит от наличия в молекуле аргинина или лизина. Однако если у млекопитающих

указанные гормоны повышают артериальное давление, то у птиц и частично у рептилий — понижают (Ginsburg, Brown, 1957). Следовательно, прессорная функция вазопрессина связана с другими особенностями химической структуры октопептида.

Установлено, что в нейронах передних ядер гипоталамуса образуются пузырьки диаметром 620—1500 Å, содержащие нейросекрет (De Robertis, 1957; Войткевич, 1967). Внутри аксонов отмечаются нейрофибриллы, нейрофиламенты, которые имеют отношение к нейросекреции вазопрессина. Кроме миграции нейросекрета афферентные и эфферентные нервные волокна осуществляют связи между гипоталамическими центрами и тканями задней доли гипофиза. Обратное влияние октопептидов выявлено с помощью биоэлектрического метода (М. С. Кахана, 1960).

По данным Melville (1945), Hild, Zetler (1957) и др., вазопрессин извлекается из центров гипоталамуса. М. С. Кахана (1960) наблюдал повышенное выделение вазопрессина в спинномозговой жидкости после оборонительных реакций, вызывающих стрессовое состояние, значит существуют кортико- и лимбико-гипоталамические нервные связи, влияющие на выделение гормона (рис. 9, 10).

Известно, что из рефлексогенных зон (каротидного синуса, аортальных зон), сосудов почек и различных органов в гипоталамическую область передаются импульсы, влияющие на выделение вазопрессина, активно участвующего в саморегуляции и сохранении постоянства кровяного давления. Однако некоторые авторы указывают на существование в гипоталамической области специальных прессорецепторов, реагирующих непосредственно на давление крови.

Лучше изучена роль вазопрессина в сохранении постоянства водного обмена, связанного с антидиуретическим действием гормона. Verney (1954) считает, что в гипоталамусе имеются осморорецепторы, реагирующие непосредственно на осмотическое давление крови. Подтверждением этому служат наблюдения, указывающие, что под влиянием длительного введения гипертонического раствора хлористого натрия усиливается нейросекреция супраоптических и паравентрикулярных ядер, а избыток воды вызывает в них картину покоя.

Имеются многочисленные данные, свидетельствующие о том, что поражение гипоталамуса вызывает сахарный диабет в связи с прекращением выделения вазопрессина. Введение гормона снижает диурез, это объясняется усилением реабсорбции воды из первичной мочи в канальцах. Anderson e. a. (1954) после введения

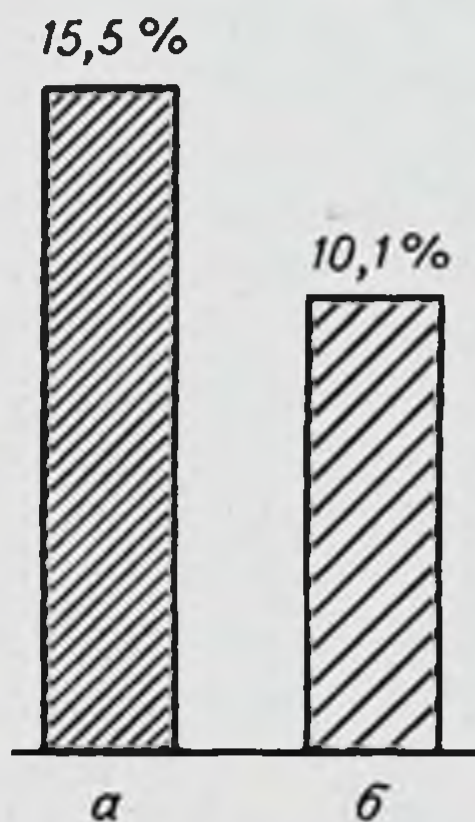


Рис. 9. Выделение вазопрессина в спинномозговой жидкости кролика после стресса (метод Писемского). а — опытный кролик, б — контрольный

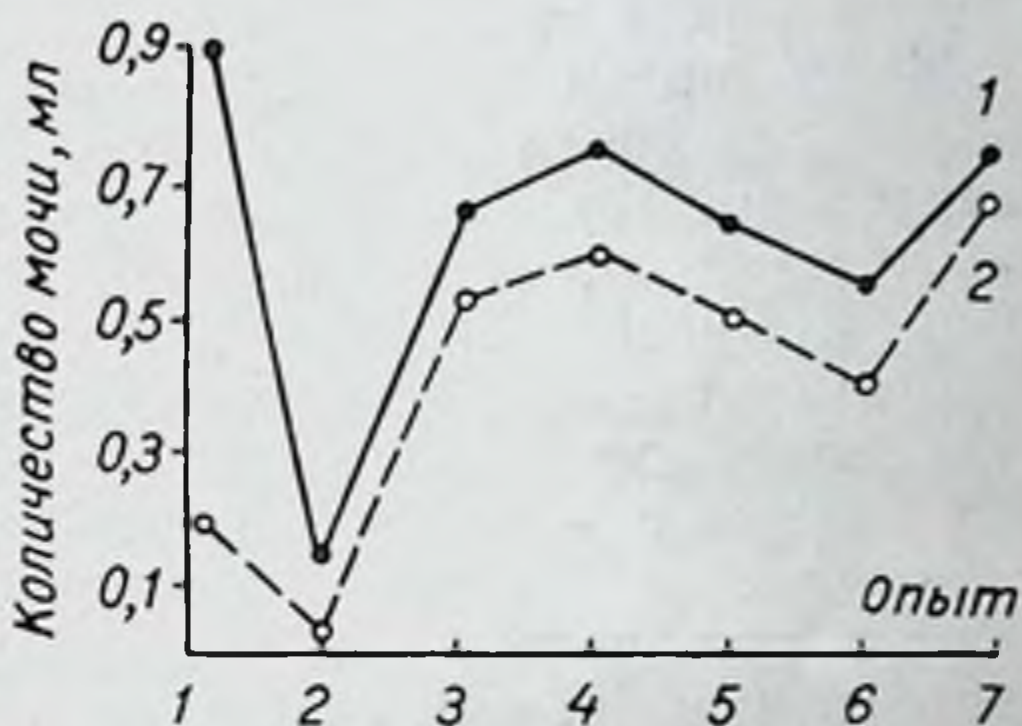


Рис. 10. Динамика антидиуретического действия вазопрессина спинномозговой жидкости собаки до (1) и после (2) стресса (тест-объект — количество мочи у мышей)

гипертонического раствора хлористого натрия выявили антидиуретическую реакцию. Таким образом, химический состав крови, количество воды и солей при непосредственном действии на центры гипоталамуса влияют на выделение вазопрессина.

В регуляции гомеостаза водного обмена участвуют кроме гипоталамуса центры миндалевидного комплекса и подкорковых узлов. Для выяснения механизмов регуляции диуреза, влияния осмотического давления на гипоталамические центры были использованы электрофизиологические методы (Green, 1955; Gross e. a., 1957; М. С. Кахана, 1961; Sawyer e. a., 1965; и др.). М. С. Кахана и сотрудники (1973) изучали биоэлектрическую активность некоторых лимбико-гипоталамических структур после изменения осмотического давления крови.

Для увеличения его кроликам вводили 20% раствор хлористого натрия — через 15 минут появлялась десинхронизация ритма в супраоптических и вентромедиальных ядрах. В дальнейшем при нарастании дегидратации крови десинхронизация ритма распространялась на миндалевидный комплекс, гиппокамп и кору мозга. При снижении осмотического давления после введения дистиллированной воды в тех же центрах наблюдалась синхронизация ритма.

Наши опыты дают основание считать, что при дегидратации крови возбуждаются в основном рецепторы супраоптических ядер, в результате чего выделяется вазопрессин, антидиуретический эффект которого уменьшает выведение жидкости из организма. Если центры гипоталамуса не могут восстановить прежний гомеостаз, возбуждение распространяется на лимбико-корковые центры и возникают чувство жажды и адекватные поведенческие реакции — поиски воды. После приема воды и регидратации крови синхронизация ритма в супраоптических ядрах вызывает торможение выделения вазопрессина, вследствие чего усиливается диурез и из организма выводится лишняя жидкость. С другой стороны, в результате выделения вазопрессина увеличивается давление крови, способствующей процессу фильтрации через капсулы и капилляры телец Мальпиги.

Окситоцин обнаруживается в гипоталамусе и гипофизе. У рыб он, вероятно, участвует в икрометании. Hiller (1960) считает, что у миноги (круглоротые) аргинин-вазотоцин включает в свою молекулу окситоцин, поскольку содержит изолейцин в кольце А. У земноводных и рептилий гормон влияет на гладкие мышцы мочевого пузыря, кишечника. М. С. Кахана и сотрудники (1960) после введения питуитрина ящерицам (*Lacerta Viridis*) наблюдали гиперпигментацию кожи и ускорение откладки яиц. У птиц окситоцин вызывает сокращение яйцевода, однако, по данным Chauset e. a. (1960), действие его на яйцевод у курицы приблизительно в 6 раз слабее, чем аргинин-вазотоцина. Du Vigpeaud (1954), Sawyer e. a. (1963) и др. определили структуру и синтез окситоцина. При замещении в молекуле вазопрессина фенил-аланина изолейцином и аргинин-лейцином получается окситоцин. Эти аминокислоты приводят к смене прессорных свойств окситоцическими.

Гормон секретируется центрами передней части гипоталамуса, в дальнейшем переходит через ножку гипофиза в заднюю его долю и накапливается в тельцах Херринга. Гомеостаз окситоцина тесно связан с ритмическими функциями гладкой мускулатуры пищеварительных органов, мочевого пузыря, труб, матки, цистерны вымени в период лактации. Выделение гормона происходит при растяжении мочевого, желчного пузыря, влиянии пищи на рецепторы стенок различных отделов желудочно-кишечного тракта, дефекации. При этом большое значение имеет афферентная импульсация из барорецепторов гладкой мускулатуры вышеуказанных органов. Мы изучали биоэлектрическую активность гипоталамуса после различных воздействий и механических растяжений мышц матки, труб, мочевого пузыря, почечной лоханки и наблюдали ответную реакцию, указывающую на афферентную связь. После раздражения центров передней и задней частей гипоталамуса изучалась эфферентная связь с этими органами. Показателями являлись их биотоки.

В процессе гомеостаза окситоцина следует учитывать нервно-проводниковую связь гипоталамуса с периферией и внутренними потребностями органов в определенном количестве окситоцина, а также выработку окситоциназы в почках и органах с гладкой мускулатурой. Фермент, вероятно, разрушает излишки гормона.

Существует обратное влияние окситоцина (feedback). Для его выявления М. С. Кахана и сотрудники (1970) изучали воздействие окситоцина на центры гипоталамуса с помощью электрофизиологического метода. После малых и больших доз гормона, а также после непосредственного его введения в ткани передней и задней частей гипоталамуса были получены разные результаты. Непосредственное введение окситоцина в гипоталамус подавляло биотоки в нем, особенно в передней части. С другой стороны, окситоцин действовал параллельно с раздражением парасимпатических центров, например перистальтикой желудочно-кишечного тракта, что позволяет нам предположить влияние холинергических центров на выделение окситоцина; он воздействует также на холинергические структуры гипоталамуса. М. С. Кахана и сотрудники (1973) после введения питуитрина кроликам первые 40 минут наблю-

дали синхронизацию ритма торможения в супраоптических, вентромедиальных и лимбических формациях. Через 60 минут появлялась десинхронизация ритма — возбуждение в тех же формациях. Возможно, эти изменения происходили под влиянием окситоцина на периферии.

Выделение окситоцина из телец Херринга происходит в результате раздражения барорецепторов различных органов. От рецепторов направляются импульсы через парасимпатическую нервную систему к гипоталамическим центрам. Вероятно, в этих центрах осуществляется координирующая регуляция сокращения гладких мышц с помощью окситоцина нейрогуморально и через вегетативную нервную систему — нервно-проводниковым путем. Излишнее выделение гормона в кровь через обратную информацию вызывает торможение тех же центров.

### **Гомеостаз меланоцитстимулирующих гормонов (MSH)**

Эти гормоны можно считать наиболее древними: они найдены у многих беспозвоночных в оральных нервных узлах. У рыб, земноводных и некоторых рептилий они принимают участие в регуляции пигментации кожи. Еще в 1924 г. Abelin получил меланофорную реакцию с вытяжками межучного мозга. В 1938 г. К. И. Пархон и М. С. Кахана исследовали влияние вытяжек из различных частей мозга крыс, в том числе и гипоталамуса, на пигментацию кожи у лягушек. Наиболее выраженная реакция наблюдалась с экстрактами из гипоталамической области. Guillemin (1964) хроматографическим методом извлек из гипоталамуса  $\alpha$ -меланоцитстимулирующий гормон.

Согласно мнению большинства авторов, в промежуточной доле гипофиза обнаружены базофильные клетки, которые окрашиваются PAS положительно, что указывает на наличие гликопротеидов. Эти гормоны вызывают меланофорную и эритрофорную реакции и даже нарастание пигментации других клеток. Поэтому их можно назвать не только меланофорными, но и эритрофорными, а точнее — пигментостимулирующими.

$\alpha$ - и  $\beta$ -меланофорные гормоны впервые выделены из гипофиза свиньи и быка. Они встречаются в составе адренокортикотропного и липотропных гормонов ( $\beta$  и  $\gamma$ ), поэтому проявляют меланоцитстимулирующее действие.  $\alpha$ -MSH в 2,5 раза менее активен, чем  $\beta$ -MSH. По данным Li e. a. (1961) и др., существуют 5 разновидностей  $\beta$ -меланофорного гормона: у человека — hMSH, обезьяны — mMSH, свиньи — pMSH, быка — bMSH, у лошади — eMSH. Главное отличие между ними заключается в том, что во втором и шестом положении наблюдаются разные аминокислоты. Гормон может состоять из 18 аминокислот. А у человека, как показали Haggis e. a. (1952), молекула  $\beta$ -MSH включает 22 аминокислоты.

Указанные гормоны влияют на меланогенез. Меланофорный гормон появляется у 15-дневного зародыша крыс в гипоталамусе, в гипофизе — на 18-й день эмбриогенеза (Мельник, 1972). Повреждение срединного возвышения уменьшает количество гормона, а поражение сосцевидных отростков увеличивает его концентрацию в гипофизе. Меланофорная реакция с экстрактами промежуточного мозга отмечается в работах Bergs, Brinklay (1967). Еще Houssay (1930) и др. описали потемнение кожи у лягушки после прокола промежуточного мозга. М. С. Кахана после поражения гипоталамуса у лягушек наблюдал почернение кожи в течение 5—9 часов. Введение вытяжки из гипофиза лягушек с пораженным гипоталамусом вызывало у тест-объектов менее выраженную и длительную реакцию, чем введение экстракта гипофиза контрольных животных. Б. Е. Мельник (1965) выявил MSH в гипоталамусе и с помощью различных фармакологических веществ вызывал стимуляцию или торможение выделения этого гормона. Из ткани гипоталамуса получены ингибирующий и рилизинг меланоцитстимулирующий гормоны (Kastin, Roos, 1965; и др.).

Известно, что у рыб и земноводных меланофорный гормон выделяется ритмически, в связи с оптико-гипоталамо-гипофизарными рефлексам, а также в период размножения (брачный наряд). У высших животных и человека в период беременности усиливается секреция гормона, поэтому концентрация его нарастает во всех жидкостях. У беременных женщин гиперпигментация



кожи лица объясняется повышением выделения меланофорного гормона, причем, как показали М. С. Кахана (1936) и др., гормон выделяется в большом количестве не только с мочой, но и в слюне.

Гипоталамус регулирует гормонопоз MSН через соответствующие рилизинг и ингибирующие факторы, которые переходят в гипофиз через портальную систему. От гомеостаза MSН зависит пигментация волос, кожи, радужной оболочки и других органов. Однако особую роль в гомеостазе MSН играют отношения гипофиза с другими железами внутренней секреции. Так, наряду с адреналином и мелатонином гормон эпифиза также является антагонистом MSН, причем мелатонин активнее норадреналина.

В настоящее время считается, что MSН синтезируются в базофильных клетках гипофиза. Однако в последних гистохимически выявляется наличие глюкопротеидов. Ortman (1958) и др. предполагают, что глюкопротеиды могут быть носителями MSН. Кроме того, васкуляризация средней части гипофиза осуществляется небольшими веточками сосудов нейрогипофиза, проходящими по соединительной ткани прослойкой между средней и интермедиальной частями гипофиза. В интермедиальную часть заходят нервные волокна из нейрогипофиза, которые принадлежат гипоталамо-нейрогипофизарному пучку. Волокна средней доли гипофиза заканчиваются аксоно-вазальными синапсами на капиллярах. Аксоны заполнены Гоммори-положительными зернышками (Bagtman, 1962). Другие волокна вступают в контакт непосредственно с паренхимой и клетками средней зоны (Поленов, 1968). Это несколько напоминает нейросекрецию и миграцию гранулоцид, содержащих октопептиды. Однако поражение передних ядер гипоталамуса по данным одних авторов (Olivecrona, 1957) вызывает атрофию средней доли, а по данным других (Bogdanove e. a., 1955; Bagtman e. a., 1962) — гипертрофию средней части гипофиза и усиление синтеза гормонов.

Как показал Б. Е. Мельник (1966), наблюдается некоторый синергизм между влиянием АКТГ, кортико-стероидов и MSН. Изучалось и обратное действие MSН (Мельник и сотр., 1970—1973). Однократные и многократные введения MSН вызывали фазовые изменения

в биоэлектрической активности супраоптических и маммиллярных ядер. Рядом авторов выявлено экстрамеланофорное влияние MSH (Rudman, 1966; Kastin e. a., 1969; и др.). Было отмечено, что гормоны повышают стероидогенез в коре надпочечников, стимулируют функции щитовидной железы (Мельник, Лупашко, 1970; Мельник, Дуб, 1973). Под их влиянием нарастает количество холестерина и липидов в крови (Мельник, Гуцу, 1971).

### **Гомеостаз катехоламинов**

Катехоламины обнаружены в гипоталамусе, они выделяются нейронами адренергических структур или встречаются в синапсах. Некоторые авторы считают, что катехоламины из крови через гемато-энцефалический барьер проникают в ткани гипоталамуса. Из мозговой части надпочечников кроме адреналина и норадреналина извлекаются изопропил-адреналин и окситриптамиин. В ней также отмечаются нефлюоресцирующие клетки, выделяющие адреналин, и флюоресцирующие, содержащие норадреналин. С помощью электронного микроскопа определено, что гормоны находятся внутри клеток в виде шарообразных гранул диаметром 0,1—0,6 микрона. На поверхности клеток наблюдаются нервные образования, так называемые корзины Догеля, связанные с нервными волокнами чревного нерва и симпатической системы.

Впервые Н. А. Миславский и М. П. Чебоксаров установили, что чревные нервы проникают в мозговую часть надпочечников и их раздражение вызывает выделение адреналина. Вокруг надпочечников изолированы 4000 волокон, которые группируются в 76 нервных пучков. Г. Б. Агарков (1964) и др. полагают, что преганглионарные волокна чревных нервов, участвующих в иннервации надпочечников, могут прерываться в постганглионарных узлах, в узлах солнечного сплетения и мозговом веществе надпочечников. В этих нервах кроме эфферентных допускается наличие и афферентных волокон (Булыгин, 1976; и др.). В образовании надпочечных сплетений принимают участие кроме солнечного и печеночное, диафрагмальное, аортальное сплетения. От

блуждающего нерва также направляются волокна, однако нервные структуры вагусной природы были выявлены только в стенках сосудов.

Симпатические центры спинного мозга на уровне 3-го, 4-го сегментов люмбального отдела связаны с мозговой частью надпочечников. Известно, что укол 4-го желудочка (Claude Bernard) вызывает гликозурию. М. С. Кахана (1938) проколом продолговатого мозга в переднем сегменте тыльной части ядра Колера, блуждающего нерва и соседней ретикулярной формации вызывал гипергликемию. В этой области, вероятно, нет специальных центров, а проходит ретикуло-спинальный путь, раздражение которого возбуждает медуллярную часть надпочечников. Благодаря работам Moguzzi (1949), Dall (1962) и др. показана роль ретикулярной субстанции в регуляции функций мозговой части надпочечников. Установлено, что ретикулярная формация, активизирующая система, повышает тонус коры мозга и через нисходящие пути влияет на симпатикоадреналовую систему. Она стимулирует выделение эндогенного адреналина, который в свою очередь возбуждает ростральный отдел этой же формации. Как показали Melville, Hage (1945), Feldberg e. a. (1954) и др., возбуждение адренореактивных структур ретикулярной формации изменяет дыхание, тонус сосудов, кровяное давление, мышечный тонус. С другой стороны, Fuxe (1965) и др. выявили, что норадреналин, содержащийся в нервных клетках, найден и в мозговом стволе (Щедрина, 1971).

М. С. Кахана (1975) обнаружил эфферентную связь между центрами передней и задней частей гипоталамуса и хромаффинной тканью надпочечников. Особенно тесно связаны с медуллярной частью железы центры маммилярных тел и рострального отдела ретикулярной формации. Мы считаем, что нервно-проводниковая связь между гипоталамусом и медуллярной частью надпочечников осуществляется через ретикуло-спинальные пучки, симпатические центры спинного мозга и чревные нервы. После различных воздействий на медуллярную часть надпочечников мы наблюдали изменения биоэлектрической активности передних и задних отделов гипоталамуса.

Из работ Euler, Hillarp (1956), Gellhorn (1960) и др.

следует, что в регуляции выделения катехоламинов ведущую роль играет гипоталамус. Имеются данные о том, что благодаря последнему реализуется постоянная секреция так называемых гормонов «отдыха» (норадреналин) и «активности» (адреналин). Поэтому в течение суток изменяется соотношение между количеством адреналина и норадреналина в крови. Gellhorn (1960) считает, что центры передней части гипоталамуса влияют на выделение норадреналина, а центры задней части — на выделение адреналина. Секреция указанных гормонов тесно связана с вазомоторной и термической регуляцией. У высших животных большое значение имеют стрессорно-эмотивные реакции: эйфорическое состояние сопровождается выделением норадреналина, а такая отрицательная эмоция, как страх, совпадает с выделением адреналина.

Другие отделы центральной нервной системы — лимбическая формация и кора головного мозга — через гипоталамические центры также влияют на гомеостаз катехоламинов. Nauta (1960) и др. указывают на существование связующих нервных волокон между лимбической системой и гипоталамическими центрами. Мощный пучок таких волокон представляет собой свод от центров аммониева рога до маммилярных тел. Влияние различных центров указанной области, в частности миндалевидного комплекса, перегородки, вызывающее гнев, ярость, осуществляется через центры задней части гипоталамуса. Результаты опытов Olds (1960), Lilly (1960) и др. с самораздражением центров мозга через вживленные электроды, вызывающим отрицательные реакции или эффект удовольствия, вероятно, объясняются участием различных отделов гипоталамуса и выделением адреналина или норадреналина. У высших животных и человека большое значение в регуляции выделения катехоламинов имеет кора головного мозга (Быков, 1947).

Как показали Vlashko (1958) и др., в плазме взрослого человека количество адреналина составляет 0,1 гамма/л, норадреналина — 0,05 гамма/л. Электрофизиологическим методом мы установили, что введение адреналина усиливает активность центров гипоталамуса, как передней, так и задней частей. Большой эффект наблюдался в маммилярных центрах и ростраль-

ном отделе ретикулярной формации. Картина была особенно выразительной при введении аминазина, когда выключались адренергические центры и на электрограмме появлялась нулевая линия. Введение адреналина восстанавливало прежнюю биоэлектрическую активность, и она даже превышала начальный уровень (рис. 11). Следовательно, можно говорить о положи-

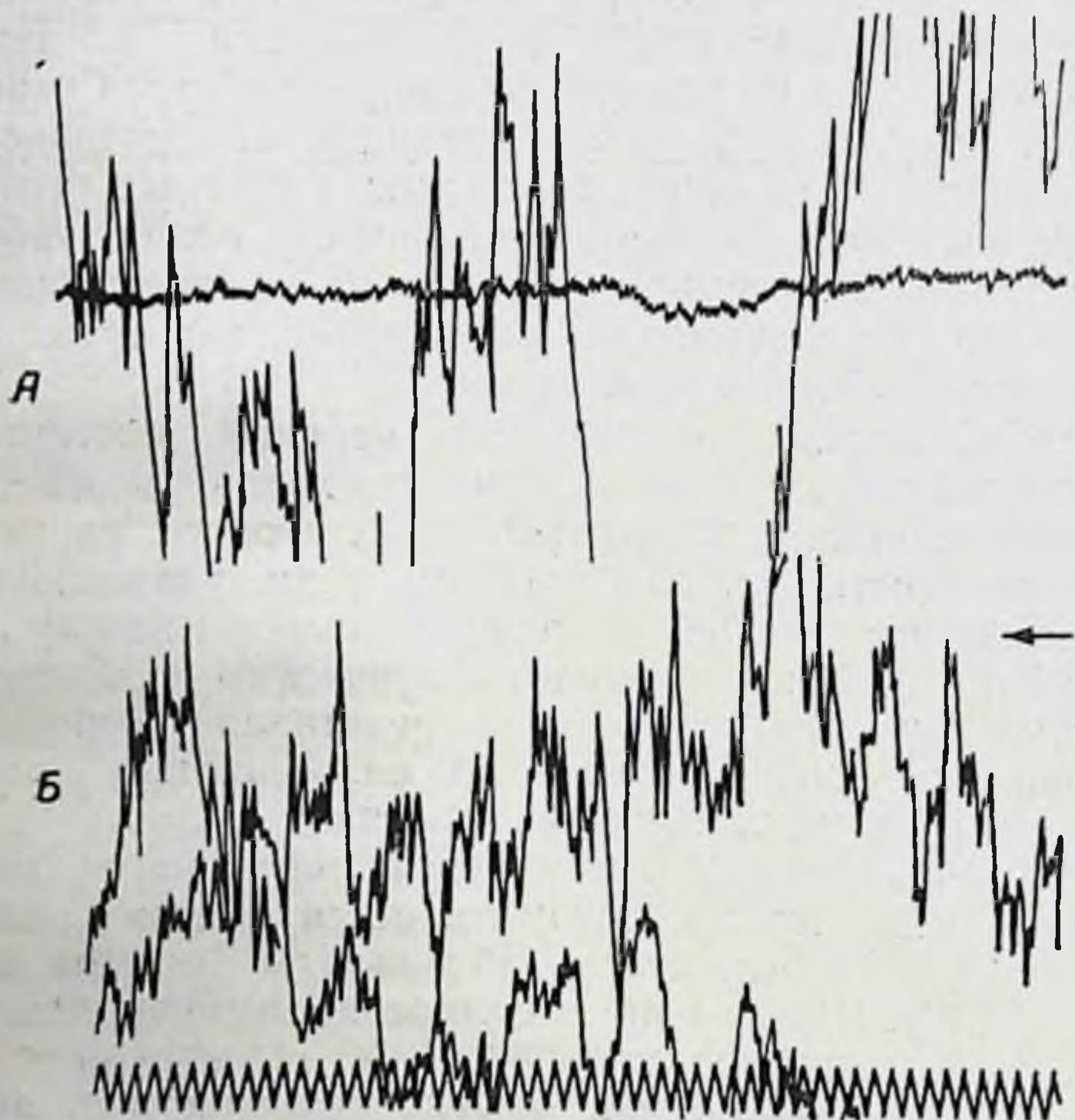


Рис. 11. ЭЭГ маммилярных и паравентрикулярных ядер гипоталамуса после введения аминазина (А) и адреналина (Б)

тельном обратном действии (positive feed back) концентрации катехоламинов крови на гипоталамические центры.

Гомеостаз катехоламинов регулируется не только обратным их действием на гипоталамические центры, но и посредством гормональных и обменных взаимоотношений. Например, в физиологических условиях выделение адреналина происходит в зависимости от того, как

организм израсходовал полученные из крови углеводы. Если наблюдается гипогликемия, то впоследствии выделяются адреналин и норадреналин, которые мобилизуют гликоген печени и восстанавливают уровень гликемии; если выделяется больше адреналина и наступает гипергликемия, происходит выбрасывание инсулина, который восстанавливает уровень сахара в крови и гомеостаз адреналина.

Другой механизм выявлен в отношениях между катехоламинами и кортикостероидами, он возникает при эмотивно-стрессорных реакциях. Так, первая фаза стресса характеризуется выделением адреналина и тиреоидных гормонов, которые мобилизуют запасы организма, необходимые для защиты и приспособления к условиям стресса. Вторая фаза наступает в связи с восстановлением затраченных запасов энергии, поэтому выбрасываются АКТГ, кортикостероиды и другие гормоны. Наряду с другими авторами Е. В. Науменко (1968) считает, что определенный уровень выделения катехоламинов стимулирует нервные формации гипоталамуса. Это приводит к выделению АКТГ и кортикостероидов, в свою очередь они подавляют центры гипоталамуса, влияющие на выделение адреналина. После введения гидрокортизона за 6 и 24 часа до забоя или ежедневно в течение недели обнаружено снижение содержания норадреналина в мозгу крыс, такие изменения не наблюдаются после удаления надпочечников.

Эти соображения подтверждаются опытами Е. В. Науменко (1968) с введением норадреналина, нафтизина, пиридрола. Инъекции 10 мг фенамина, 3 мг нафтизина на кг массы оказывали стимулирующее действие на гипоталамо-надпочечниковую систему. Однако после мезэнцефалических сечений результаты были отрицательными. Это можно объяснить наличием нервно-проводниковой связи между гипоталамусом и надпочечниками. В то же время подкожное введение пиридрола (5—10 мг/кг массы) не вызывало повышения выделения кортикостероидов, поэтому можно полагать, что он действует не на гипоталамические, а на периферические структуры.

В процессах гомеостаза катехоламинов необходимо учитывать роль «предшественников» этих гормонов, в частности дофамина, который был обнаружен в под-

корковых узлах, гипоталамусе и других отделах центральной нервной системы. А. И. Утевский и А. М. Бару (1964), Kochagian (1965) и др. обращают внимание на превращение указанных гормонов под влиянием о-метил-трансферазы, когда образуются мет-адреналин, мет-норадреналин и винил-миндалевая кислота. Моноаминоксидаза осуществляет образование производных катехоламинов, которые активно участвуют в различных метаболических процессах и оказывают сильнейшее воздействие на нервную систему, в том числе и галлюциногенное.

Привлекают внимание медиаторная функция катехоламинов, их воздействие на адреналиновые, норадреналиновые синапсы, влияние на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергические рецепторы. Медиаторная функция катехоламинов выявляется, когда происходит вовлечение разнообразных центров гипоталамуса. При гиперкинезии М. С. Кахана (1975) и др. наблюдали, что у крыс после бега в третбане до утомления количество катехоламинов, и особенно адреналина, значительно уменьшается. Такое изменение в обмене катехоламинов можно объяснить вовлечением в процесс центров кровообращения, дыхания, терморегуляции, катехоламины повышают активность центров, регулирующих различные обменные и эндокринные функции. При тренировке, отдыхе восстанавливается исходный уровень катехоламинов в гипоталамусе. В случае гипокинезии у крыс в результате уменьшения активности мышц (гиподинамия) количество адреналина и норадреналина в гипоталамусе нарастает (Мельник, Паладий, 1972).

В медиаторной функции катехоламинов роль адреналина и норадреналина неодинакова. Это наглядно подтверждается опытами с введением аминазина — центрального адренолитика: в гипоталамусе у крыс отмечается снижение количества адреналина и одновременно резкое увеличение содержания норадреналина. Отсутствие медиатора адреналина и выключение нейросекреторных ретикуло-маммилярных центров приводят к явлениям гипотермии, гиподинамии, снижению кровяного давления, функций щитовидной железы, понижаются и другие обменные процессы. Мы считаем, что в таких сложных процессах активно участвуют и ферментные системы гипоталамуса, содержащие

SH-группы. Это подтверждают данные М. С. Кахана (1975), который после введения аминазина, норадреналина наблюдал у крыс уменьшение количества SH-групп в гипоталамусе. Наоборот, введение адреналина увеличивает концентрацию сульфгидрильных групп в гипоталамусе, при этом усиливается активность ферментных систем. Интересно отметить, что ацетилхолин и серотонин, спазмолитин с H-холинолитическим действием увеличивают количество SH-групп в гипоталамусе. В свете этих данных понятно, почему после введения ацетилхолина количество адреналина в гипоталамусе уменьшается, а норадреналина — нарастает. Эффект, полученный после введения ацетилхолина, напоминает влияние аминазина на гипоталамические центры кровообращения, терморегуляции и других функций.

Уместно будет напомнить и об иных аспектах участия катехоламинов в гормонопоезде гипоталамуса. Наряду с другими авторами (Алешин, 1976; и др.) М. С. Кахана (1975) выявил, что при нарушении обратного действия гормонов (кастрации, тиреоидэктомии) происходят значительные изменения в количестве катехоламинов, особенно норадреналина, в гипоталамусе. Так, через 10 дней после кастрации самцов количество адреналина в гипоталамической области не изменяется, в то же время содержание норадреналина увеличивается в 4 раза, а через 20 дней — в 10 раз. При гипотиреозе и снижении концентрации гормонов щитовидной железы в крови содержание норадреналина и адреналина повышается. В течение 10 дней после введения дексаметазона в гипоталамусе обнаруживаются следы норадреналина, а количество адреналина увеличивается; через 20 дней нарастает и концентрация норадреналина. Введение фолликулина вызывает у самок крыс через 1 и 24 часа уменьшение количества адреналина в гипоталамусе, через 3 дня содержание адреналина незначительно нарастает, в те же периоды опыта количество норадреналина увеличивается. После введения тестостерона самцам концентрация адреналина в гипоталамусе мало изменяется, содержание норадреналина уменьшается на 50%.

Регуляция синтеза и выделения катехоламинов надпочечниками согласуется с физиологическими процессами (труд, физические упражнения, отдых, сон, голод,



изменение температуры); при чрезвычайных напряжениях нервной системы, стрессорных реакциях она нарушается. Между ретикулярной формацией и медуллярной частью надпочечников существуют функциональные связи кольцевого типа. Влияние рострального отдела является первоначальным, в результате чего усиливается выброс катехоламинов в кровь, и они вторично повышают восходящее влияние ретикулярной формации на кору мозга. Мы считаем, что при стрессорных реакциях первичный очаг возбуждения возникает в лимбико-гипоталамических формациях, в том числе кортикальных, вторично синтезируются катехоламины гипоталамуса, которые повышают активность ретикулярной системы. Такие ритмические и нарастающие взаимоотношения протекают по типу «зубчатого тетануса». Длительность этого процесса объясняет разнообразные патологические явления, возникающие при стрессе. При нерезко выраженных напряжениях быстро восстанавливаются гомеостаз катехоламинов и нормальные физиологические процессы. Такие изменения являются в известной степени условиями для тренировки различных функций организма.

В зависимости от потребностей организма в результате действия обменных процессов и изменения различных его функций выделяется определенный состав катехоламинов. Особенно большую роль в выделении гормонов играют различные влияния на организм как физических, так и термических стрессорных факторов. В регуляции гомеостаза катехоламинов большое значение имеет выделение инсулина, АКТГ, кортикостероидов и других гормонов. Указанные гормоны проявляют в отношении катехоламинов антагонистическое или тормозящее действие.

### **Гомеостаз инсулина**

Имеются данные, указывающие на участие гипоталамуса в регуляции выделения инсулина. В литературе даже приводится случай гипоталамического сахарного диабета (М. С. Кахана, 1960). С другой стороны, Satou, Roussy (1920) выявили, что различные воздействия на гипоталамус могут вызвать гипер- или

гипогликемию. М. С. Кахана (1938) после поражения гипоталамуса наблюдал гипергликемию, а в дальнейшем, через 24 часа, появлялась гипогликемия.

Davis e. a. (1935) и др. установили, что двустороннее поражение инфундибулярных центров препятствует развитию панкреатического диабета. В других опытах у животных с сахарным диабетом после удаления поджелудочной железы поражение гипоталамуса приводило к уменьшению гипергликемии. В ряде наблюдений отмечено, что после прокола гипоталамуса изменение гликемии сопровождается снижением количества гликогена в печени, что можно объяснить уменьшением выработки инсулина. Возможно, роль гипоталамуса в регуляции выделения инсулина осуществляется и через изменения обмена углеводов. Известно, что гипогликемия оказывает влияние на функции вентромедиальных и вентролатеральных ядер гипоталамуса, в результате чего наступает чувство голода.

Соматотропный гормон, АКТГ, кортикостероиды являются контраинсулярными гормонами и имеют отношение к развитию панкреатического диабета. В случае нарастания количества сахара в крови через гликорепцепторы вентромедиальных центров гипоталамуса происходит возбуждение ваго-инсулярного центра и осуществляется выделение инсулина. Таким образом восстанавливается постоянное количество углеводов. Ваго-инсулярный центр связан с инсулярным аппаратом через ретикулярные и бульбарные центры, блуждающий нерв.

Давно известна периферическая иннервация поджелудочной железы: волокна из блуждающего нерва направляются к ацинозной и островковой тканям. В опытах после раздражения гипоталамических центров изучались биотоки поджелудочной железы. Однако убедительных результатов не было получено. Определено и обратное действие инсулина на гипоталамические центры. Еще в 1959 г. нами изучалось влияние инсулина на биоэлектрическую активность различных центров гипоталамуса. Усиление биоэлектрической активности гипоталамуса, особенно в его передней части, показывает, что инсулин возбуждает эти центры. После введения глюкозы восстанавливается прежняя картина биоэлектрической активности как в коре мозга, так и в гипота-

ламусе. Уместно отметить, что адреналин избирательно повышает биоэлектрическую активность нервных центров задней части гипоталамуса, а инсулин повышает функции некоторых ядер передней части формации. Следует учитывать мнение Gellhorn (1960) о том, что между центрами передней и задней частей гипоталамуса существуют определенные отношения.

Гомеостаз инсулина тесно связан с постоянством углеводного обмена. Большое значение имеют внутренние потребности организма, гипогликемия, чувство голода, прием пищи, гипергликемия, после чего наступает выделение инсулина. Немалую роль играют гормональные взаимоотношения, выделение адреналина, кортикотропного и соматотропного гормонов.

Представляет интерес гомеостаз функций околощитовидных желез. В связи с этим следует указать на роль концентрации кальция в крови. Так, гипо- и гиперкальциемия увеличивают или подавляют функции околощитовидных желез в результате непосредственного воздействия кальция на их рецепторы. В исследованиях с введением глюконата кальция субокципитально или непосредственно в сонную артерию повышался тонус адренергических центров гипоталамуса, при введении солей кальция в третий желудочек и в гипоталамус наблюдалось повышение функций вагусной системы.

Под влиянием паратиреоидина были отмечены изменения биоэлектрической активности гипоталамуса, с другой стороны, поражение гипоталамуса влияет на регуляцию функций околощитовидных желез. Необходимо также заметить, что длительное влияние невесомости вызывает у животных уменьшение количества кальция в костях. Возможно, притяжение и антигравитационные рефлексы через центральную нервную систему, в частности гипоталамус, оказывают воздействие на деятельность околощитовидных желез.

---

**РОЛЬ ГИПОТАЛАМУСА В ГОМЕОСТАЗЕ  
ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ**

В процессе эволюции у хордовых образовался первый этаж центров гипоталамуса, регулирующий гипофизарно-эндокринные функции. Последовательно формировались центры второго этажа, регулирующие гомеостаз обменных процессов. Межнейронные, синаптические, медиаторные механизмы обеспечивают тесную связь между центрами первого и второго этажей. В основном метаболические функции осуществляются нейровегетативно, нейрогуморально и гормонально. В данном разделе рассматривается роль гипоталамуса в гомеостазе водного, солевого, углеводного, жирового и белкового обмена.

**Гомеостаз водного обмена**

У одноклеточных животных количество воды в цитоплазме регулируется клеточной мембраной, однако не исключена роль и генетического аппарата. Установлено, что ДНК регулирует белковый синтез, отчасти — содержание липопротеидов, гликопротеидов и превращения углеводов. По данным Prosser (1962) и др., чем выше концентрация растворов, тем больше осмотическое давление, которое необходимо приложить к раствору для предотвращения поступления в него воды через непроницаемую мембрану. Из работ Adolph (1943), Beadle (1957) и др. следует, что существуют два типа реакции животных на осмотический стресс

(прирост или убыль воды). Одни животные могут быть осмотически лабильными: концентрация жидкостей в их тканях зависит от осмотической концентрации среды, они лишены осморегуляции. Другие — осмотически стабильны, и при разнообразных изменениях внешней среды внутренняя концентрация жидкостей у них остается относительно постоянной. Животных первого типа называют пойкилоосмотическими, второго — гомеоосмотическими. Как отмечают Adock (1940) и др., большинство морских беспозвоночных являются изоосмотическими, у них внутренние концентрации жидкостей соответствуют внешним. В связи с этим еще Bottazi (1908) заметил, что хотя медузы и содержат 3—5% твердого вещества, осмотическая концентрация студневидного диска практически такая же, как в океане. Hukes (1930) обнаружил, что их устойчивость к разведению среды очень ограничена, а кораллы и кенофоры могут переносить уменьшение концентрации солей на 20%. В то же время гемолимфа асцидий изоосмотична и меняется вместе с морской средой.

Как выявил Beadle (1957), осморегуляция ограничена и осуществляется с помощью запаса воды вакуоли. Согласно данным Gross e. a. (1957) и др., среди ракообразных имеются самые различные формы: морские крабы, регулирующие свой обмен воды и ионный состав, береговые крабы с ограниченной гиперосмотической регуляцией и, наконец, пресноводные формы с хорошим гиперосмотическим контролем. При миграции из моря в пресные воды возникает необходимость в изменении проницаемости кожных покровов, более активном поглощении соли и уменьшении гидратации жидкости тела. Некоторые виды морских рыб в определенной степени зависят от пресных вод: отдельные группы рыб, например лососевые (анадромные), возвращаются в пресные воды для размножения. Другие рыбы, например угри (катадромные), обитают в пресных водах, но размножаются в океане. Пресноводные рыбы, обладающие проницаемой для воды кожей, пьют очень мало, имеют хорошо развитые гломерулы, фильтрующие большие объемы воды.

В работах Ю. В. Наточина (1965) описана роль первичных почек в осмотической окислительно-щелочной регуляции у рыб. У гупий, бета, фундулус, у золо-

того карпа и других рыб после введения питуитрина наблюдали гиперпигментацию кожи, подобную брачному наряду. Это объясняется действием меланоцитстимулирующих гормонов; кроме того, вес этих рыб несколько нарастал, вероятно, в результате антидиуретического действия вазопрессина. У амфибий водный баланс в значительной степени контролируется октопептидами. Так, у гидратированных лягушек антидиуретический гормон уменьшает всасывание воды через кожу, однако наиболее выраженный эффект определяется у рыб, меньший — у лягушек, и у водных амфибий он почти отсутствует. Головастики жаб не чувствительны к вазопрессину, а у взрослых жаб при дозе гормона в несколько сот раз меньшей, чем необходимая для той же реакции у лягушек, увеличивается поглощение воды. Этот гормон повышает проникновение воды через изолированную кожу лягушек, омываемую раствором Рингера с внутренней стороны и водой снаружи, от 0,0045 до 0,267 мл/см<sup>2</sup> в час (Sawyer e. a., 1960). По сведениям Fuhrman e. a. (1964), антидиуретический гормон увеличивает разность потенциалов между поверхностями изолированной кожи и ускоряет активную абсорбцию натрия. У амфибий активный гормон аспаргин-вазотоцин понижает выход воды двумя путями: уменьшением фильтрации, обусловленным сокращением гломерулярных артериол, и главным образом — увеличением реабсорбции воды в канальцах. По нашим наблюдениям, вес лягушек после введения питуитрина увеличивается за счет ретенции воды. В то же время на обмен воды влияют гормоны коры надпочечников и особенно альдостерон, увеличивающий поглощение натрия и задерживающий воду в организме (Sawyer e. a., 1960).

В механизме регуляции водного обмена немалое значение имеют рецепторы различных органов. Zetterman (1956) обнаружил, что язык лягушки ощущает вкус воды. Нанесение на него пресной воды вызывает мощный поток нервных импульсов, возникающих во вкусовых рецепторах. Возможно также, что этот рефлекс участвует в распознавании солености воды. При переходе животных на сушу возникают новые регуляторные механизмы обмена воды. Так, наземные рептилии теряют основную массу воды через легкие, а

получают ее из пищи; лягушки же поглощают воду через кожу. Излишки выделяются почками с мочой. Моча из мочеточников у кур довольно вязкая и содержит большое количество уратов, которые на холоде выпадают в осадок. Если в крови мочева кислота составляет 0,091%, то в мочеточнике — 0,2—0,7%. У чаек, бакланов есть назальные железы, выделяющие хлористый натрий, однако у этих морских птиц, как и у млекопитающих, главным регулятором обмена воды являются гормональные вещества. Вазопрессин, например, вырабатываемый супраоптическим ядром гипоталамуса, поступает в нейрогипофиз. Вазопрессин нейрогипофиза млекопитающих действует более эффективно на почки крысы и менее эффективно — на почки лягушки (Hillel, 1960). У птиц, амфибий и морских рыб активными гормонами являются окситоцин и аргинин-вазотоцин, главный антидиуретический гормон.

Как доказали Verney (1947) и др., уровень антидиуретического гормона в крови млекопитающих рефлекторно регулируется осморцепторами, локализованными в ядрах передней и медиальной частей гипоталамуса. Эти рецепторы чувствительны к незначительным, 1—2% изменениям в осмотической концентрации плазмы (Euler e. a., 1956). М. С. Кахана (1957) и др. выявлено существование двух независимых друг от друга центров — жажды и насыщения водой. Другие считают, что эти функции осуществляются одним и тем же центром. После инъекции гипертонического раствора NaCl в сонную артерию наблюдаются жажда и повышенная биоэлектрическая активность супраоптического ядра. Рецепторы вкуса воды, располагающиеся на языке, обнаружены у собак, свиней, кошек. Лабораторные крысы не различают вкуса воды, а у кроликов соответствующая реакция развивается медленно. Эти рецепторы передают афферентную информацию.

По мнению А. Г. Геницинского (1964) и Ю. В. Наточина (1965), эволюция водно-солевого обмена позвоночных состояла в прогрессивном развитии сложной системы антидиуретических реакций, впервые возникших в связи с переходом к наземному образу жизни. Первоначальная регуляция обмена выделяемой почками воды происходит за счет изменения объема фильтрации, но в дальнейшем количество выделяемой организ-

мом воды определяется канальцевой реабсорбцией. Эта активность регулируется в основном гормонально, но и эфферентные нервы оказывают влияние на различные стороны почечной деятельности. Вазопрессин действует через систему гиалуринодаза — гиалуриновая кислота, входящую в состав межуточного вещества эпителия канальцев.

У всех живых организмов есть клеточная и внеклеточная вода. В результате старения организмов происходит в основном клеточная дегидратация, количество внеклеточной воды изменяется меньше. Установлено, что общее количество воды у мужчин составляет 60%, у женщин — 50%. Как показали К. Рагһон, М. Каһана, V. Магза (1928—1929), различные органы содержат неодинаковый процент воды, наименее гидратированными являются надпочечники и печень (59—60%), наиболее гидратированными — нервная система, половые железы (79—80%). Эти различия указывают на значение мембранного барьера, количества белков и липидов и Донновского уравнения. Хотя общепризнано, что внутриклеточная вода зависит от внеклеточной, наблюдается некоторая автономия регуляции клеточной воды. Этим объясняется способность организма легко переносить водные нагрузки до 20 мл/кг массы и отсутствие воды в течение 36 часов. У высших животных существует кроме клеточной гипоталамическая гуморальная и нейрогуморальная регуляция.

Количество интерстициальной жидкости неодинаково в различных органах, она по своему составу напоминает плазму, но содержит значительно меньше белка. В разных органах ее концентрация колеблется в зависимости от проницаемости капилляров. Проницаемость капилляров высока в печени, желудочно-кишечном тракте и минимальна в скелетных мышцах. Что касается внутриклеточной жидкости, то концентрация ее варьирует в различных тканях в зависимости от функций органа. Мы считаем, что минимальная гидратация клеток коры надпочечников и печени не связана с внеклеточной водой, а объясняется тем, что в цитоплазме указанных клеток имеется большое количество холестерина и других липоидных веществ. Выявлена неоднородность состава жидкости в ядре, цитоплазме и органеллах. Преобладание калия в клетках позволя-



ет некоторым авторам видеть в нем регулятор внутриклеточной воды. С другой стороны, Robinson (1961) и др. указывают, что белки составляют 20—30% клеточного содержимого, что обуславливает их существенную роль в осмолярности внутриклеточной жидкости.

Под влиянием различных факторов у высших организмов и человека количество воды в клетках мало изменяется — изменяется межклеточная вода; однако при длительном воздействии внеклеточной среды, гипер- и гипогидремии возникают соответствующее уменьшение клеточной воды или отек клеток. Регуляция объема внеклеточной жидкости зависит от количества белков в крови (гипер- и гипопротенемии, наблюдающихся при патологических процессах — кахексии, алиментарной дистрофии). Наиболее важный фактор регуляции объема внеклеточной жидкости — потребляемая поваренная соль. Почки поддерживают в основном постоянство баланса натрия в организме. Это факультативная отдача воды почками. Кроме того, существует «облигатная» отдача воды — минимальное количество воды, которое выделяется с конечными продуктами обмена, что осуществляется механизмами клубочково-канальцевого равновесия. Показано существование реципрокных отношений между проксимальным и дистальным участками канальцев в транспорте натрия. Сформировалось представление об отрицательном воздействии функции эпителия восходящего колена петли Генле на юкста-гломерулярные клетки, выделяющие ренин и ангиотензин почек. Эти же вещества стимулируют выделение альдостерона, который в свою очередь увеличивает реабсорбцию натрия в дистальных канальцах. Однако длительное введение альдостерона не всегда вызывает продолжающуюся ретенцию натрия, поскольку возрастает натриурез и нормализуется баланс натрия. Lee (1964), Li e. a. (1965) выявили, что простагландины (PGA, PGE, PGA<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>) повышают кровоток, усиливают диурез и натриурез, то есть проявляют некоторый антагонизм к альдостерону. Smith (1956) и др. обнаружили натриуретический фактор, который ингибирует проксимальную реабсорбцию натрия. Lee (1968) считает, что этот фактор идентичен простагландинам почек, другие приписывают ему печеночное происхождение. Anderson e. a. (1966) полагают, что он имеет

гипоталамическое происхождение. Натриурический фактор напоминает по химическим свойствам кинины.

В гуморальных процессах осуществляются клеточные механизмы реабсорбции натрия. Ю. В. Наточин (1965) и др. показали, что ионы натрия пассивно диффундируют через мембрану клеток канальцев по электрохимическому градиенту. Так как мембрана относительно высокопроницаема для молекул воды, последняя пассивно следует за натрием. На базальной стороне эпителиальной клетки натрий активно транспортируется (против электрохимического градиента) в интерстиций, откуда совместно с водой проникает в перитубулярные капилляры.

И все же главным регулятором гомеостаза водного обмена в организме является гипоталамус: различные воздействия на гипоталамические центры могут вызывать полиурию и олигурию, полидипсию и гиподипсию. Установлено, что важный фактор обмена воды — это синтез вазопрессина в супраоптических ядрах гипоталамуса, последовательная его миграция и накопление в клетках задней доли гипофиза. Нейросекрет скапливается в терминальных расширенных аксонах и тельцах Херринга. Переносчик — нейросекрет, рыхло связанный с октопептидными молекулами. Нервные импульсы из гипоталамуса разрывают рыхлую связь, и освобождается вазопрессин. Медиатор неизвестен, ацетилхолин исключается, поскольку холинацетилазы, от которой зависит синтез ацетилхолина, в задней доле гипофиза нет.

Мы отличаем гормонопоз вазопрессина от процесса выделения его из депо задней доли гипофиза. М. С. Кахана (1975), пользуясь электрофизиологическим методом, показал, что при гипогидратации крови, нарастании осмотического давления в супраоптических ядрах наблюдаются десинхронизация ритма, возбуждение центров и выделение вазопрессина. Нерезко выраженные изменения гидратации крови компенсируются уменьшением выделения жидкости из организма. Однако если гипогидратация нарастает, десинхронизация ритма распространяется на вентромедиальные, вентролатеральные ядра (пищевые центры), возникает чувство жажды, в дальнейшем возбуждение переходит к лимбическим и кортикальным центрам, и появляются

поисковые, стереотипные поведенческие и эмоциональные реакции добывания воды. Наоборот, при гипергидратации крови в тех же формациях наблюдается синхронизация ритма — торможение выделения вазопрессина. Вышеуказанные изменения в гипоталамических центрах происходят в результате воздействия осмотического давления крови непосредственно на осморцепторы супраоптических нейронов (Vegey, 1947). Незначительное повышение осмотического давления (на 20%) приводит к усилению секреции вазопрессина. По данным Ю. В. Наточина (1965), в различных органах (печени, селезенке, миокарде, поджелудочной железе) имеются осморцепторы, афферентация которых передается в центральную нервную систему.

В регуляции выделения вазопрессина большое значение отводится осморцепторам, расположенным в венах, артериолах почечных клубочков, сонной артерии и дуге аорты. Сказывается на секреции гормона и распределение крови при отрицательном (вдох) и положительном (выдох) давлении в грудной клетке. При вдохе наблюдается полиурия, при выдохе — олигурия. Прием алкоголя нарушает этот процесс, поскольку влияет на барорцепторы сосудов грудной полости или правого предсердия и желудочков. Выявлено, что от барорцепторов этих зон импульсы передаются через блуждающий нерв. Охлаждение блуждающего нерва до 8°C блокирует их проведение. Электрическая запись этого нерва фиксирует залпы нервных импульсов, синхронных сокращениям сердца (P. Klegg, A. Klegg, 1969). Такие импульсы передаются от центров блуждающего нерва по полисинаптическим путям к ретикулярной формации, таламусу и дальше — к супраоптическим ядрам, выделяющим вазопрессин (P. Klegg, A. Klegg, 1969). Барорцепторы каротидного синуса тоже влияют через блуждающий нерв на выделение вазопрессина. Если перерезать нервы синуса и блуждающий нерв, то секреция гормона в ответ на кровопускание снижается. Shage, Lewi (1962) вызывали раздражение хеморцепторов каротидных телец путем перегрузки каротидного синуса кровью, бедной кислородом; при этом отмечалась усиленная секреция вазопрессина. Хеморцепторы каротидных телец чувствительны не

только к аноксии, но и к изменениям парциального давления  $\text{CO}_2$  и концентрации водородных ионов.

Shargе е. а. (1962) показали, что если у человека потеря крови превышает 9 мл/кг массы, то происходит задержка почками солей и воды; если потеря меньше 7 мл/кг (при горизонтальном положении испытуемого), то изменяется только выделение воды в результате влияния вазопрессина. Выведение воды из организма уменьшается после стресса (рис. 12). Как вытекает из приведенных данных, выделение вазопрессина и альдостерона, нарастание их концентрации происходят одновременно.

Слагк (1950) выявил афферентные пути, вызывающие селективную секрецию вазопрессина в результате закупорки сонной артерии или геморрагии. Вазопрессин и окситоцин могут продуцироваться независимо друг от друга. Следствием этого является концентрация вазопрессина в крови. Антидиуретическое действие

его реализуется на уровне медуллярной части собирающих трубок и объясняется реабсорбцией воды в канальцах. Однако механизм обратного всасывания воды через эпителии канальцев объясняется по-разному. А. Г. Геницинский (1964) полагает, что вазопрессин вызывает деполимеризацию мукополисахаридных комплексов в межклеточном веществе, что облегчает переход воды из просвета канальцев. Фермент гиалуринодазы гидролизует гиалуриновую кислоту, входящую в цемент межклеточного эпителия, и его проницаемость для воды нарастает. Однако при обработке гиалуринодазой (даже в больших дозах) изолированного мочевого пузыря жабы никаких изменений в его проницаемости для воды и натрия не происходит (Leaf, 1960).

Leaf (1960) утверждает, что вазопрессин увеличивает диаметр мембранных пор, а это приводит к увеличению потока воды. Grant (1972) считает, что вазо-



Р и с. 12. Динамика выделения вазопрессина в спинномозговой жидкости после стресса (тест-объект — количество мочи у мышей). 1—контроль; 2—опыт

прессин стимулирует активность аденилциклазы, катализирующей превращение АТФ в аденозин 3', 5' циклического монофосфата. Это было подтверждено опытами с введением аденилциклазы или аденозина 3', 5' циклического монофосфата, которые вызывали антидиуретический эффект. При отсутствии вазопрессина ингибируются активность аденилциклазы, образование 3', 5' циклического монофосфата, вследствие чего уменьшается проницаемость эпителиев канальцев для воды. Активизация аденилциклазы происходит и под влиянием АКТГ, глюкагона, катехоламинов. Ее антагонистами можно считать простагландины. Orloff e. a. (1965) показали, что простагландин E<sub>1</sub> подавляет активность аденилциклазы и активизирует фосфодиэстеразу.

Нами (1928—1929) совместно с К. Parhon, V. Marza доказано, что и другие гормональные вещества влияют на количество воды в крови, мышцах, сердце, внутренних и эндокринных органах, нервной системе. Так, введение питуитрина, содержащего вазопрессин, несколько уменьшает гидратацию мышц, мозга, щитовидной железы, надпочечников, печени, поджелудочной железы, наоборот, повышает количество воды в почках и тимусе. Вообще гидремия увеличивается под влиянием гормонов коры надпочечников, кастрации, беременности, введения плацентарных препаратов и уменьшается после введения паратгормона, гормонов яичников и семенников. Количество воды в мышцах нарастает после удаления надпочечников, кастрации, паратиреоидэктомии, введения плацентарных препаратов и понижается после введения гормонов щитовидной железы, адреналина, инсулина, гормонов коры надпочечников, яичников, семенников. В ткани печени количество воды увеличивается в результате гипертиреозидизации, гипертимизации, введения адреналина, паратгормона Коллипа, препаратов яичников и плаценты, удаления надпочечников, тиреопаратиреоидэктомии; наоборот, гидратация печени уменьшается после введения инсулина, гормонов коры надпочечников, семенников, этимизации, кастрации. Гидратация ткани мозга нарастает после удаления надпочечников, гипертиреозидизации, введения паратгормона Коллипа, адреналина, гипертимизации, тиреопаратиреоидэктомии, этимизации;

уменьшение количества воды в ткани мозга наблюдали после кастрации, введения гормонов коры надпочечников, яичников, семенников, питуитрина.

Из приведенных данных следует, что при отрицательном балансе воды концентрация натрия и других элементов в крови нарастает, в результате чего возбуждаются осморецепторы супраоптических и вентромедиальных центров гипоталамуса и появляется чувство жажды. Иррадиация возбуждения к лимбическим формациям вызывает поведенческие реакции добывания воды. При отсутствии приема воды центры гипоталамуса снижают выделение жидкости из организма, для этого из депо задней доли гипофиза выделяется вазопрессин, и в то же время повышается количество альдостерона в крови. Как показали наши исследования, в процессе гомеостаза при гипогидремии сокращается выделение тиреоидных гормонов, катехоламинов и несколько усиливается секреция инсулина. При гипергидремии понижается возбудимость вышеуказанных центров гипоталамуса, в то же время уменьшается концентрация  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , других электролитов в крови, и для сохранения гомеостаза снижается выделение вазопрессина, АКТГ и особенно альдостерона. Одновременно повышается секреция гормонов щитовидной железы, выделяется меньше инсулина. Гипоталамические центры регулируют выделение не только вазопрессина, но и других гормонов, которые уменьшают количество межклеточной жидкости в организме, так восстанавливается постоянство водного обмена.

### **Гомеостаз минерального обмена**

По данным Prosser, Brown (1962), неорганические ионы у одноклеточных организмов участвуют в осморегуляции, специфических биохимических реакциях, биоэлектрической активности и возбудимости клетки. У многоклеточных организмов существуют ионные градиенты между внутриклеточной и межклеточной жидкостями. В частности, большинство клеток у них содержат больше  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{-2}$  и меньше  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , чем внеклеточная среда. У беспозвоночных способность регулировать свой ионный состав подвер-

жена заметным колебаниям. Наиболее эффективная регуляция минерального обмена обнаружена у морских позвоночных: концентрация всех обычных ионов в жидкости их организма соответствует внешней среде. Некоторые морские позвоночные (кроме миксин) способны выделять соли, кровь их гипоосмотична по отношению к морской воде.

**Обмен натрия.** Из работ Melville, Harg (1945), Smith (1956) и др. следует, что у рыб в регуляции гомеостаза солей участвуют почки, в которых альдостерон влияет на реабсорбцию натрия в канальцах. Однако у некоторых акуловых рыб, у ската удаление межпочечных желез, эквивалентных коре надпочечников, не оказывает влияния на электролиты крови (Gorbman, 1962). Характерно, что крысы после удаления надпочечников предпочитают пить солевой раствор. Появление клубочковой зоны надпочечников у грызунов свидетельствует о более высокой степени развития животных. Известно, что у первых позвоночных миксин выделяются кортизон и кортикостерон. У пресноводных миног концентрация кортизола в крови достигает 28—48 мкг%, а кортикостерона — 4—5 мкг%. У нерки, лосося наряду с кортизолом и кортикостероном определяется и альдостерон. Главные кортикостероиды амфибий, рептилий и птиц — кортикостерон и альдостерон. Низшие позвоночные, живущие в морской воде, продуцируют только кортизол и кортикостерон. Секреция альдостерона свойственна животным, обитающим в пресной воде и на суше. Это явление объясняется процессом адаптации животных при переходе из океана на материк. Альдостерон также играет большую роль в адаптации к повышенной температуре у тропических животных. Как показали Hodson e. a. (1959) и др., постоянство водно-солевого обмена при высокой температуре и недостатке воды у животных в условиях пустыни обеспечивается уменьшением кожно-легочных потерь воды, снижением выделения жидкости почками, сокращением потерь жидкости с фекалиями. В частности, пустынные грызуны удовлетворяют свою потребность в воде за счет эндогенной и вегетационной воды. По данным Б. Р. Дорохова (1969) и др., у большой песчанки концентрация хлористого натрия в плазме, натрия в коже, печени, мышцах, а также содержание воды в коже выше, чем

у лабораторной крысы. Животным пустыни приходится бороться не только с недостатком воды, но и с избытком солей. Такой водно-солевой стресс отражается у них на гипоталамо-эндокринных отношениях, регулирующих гомеостаз. Потеря натрия с потом, калом и мочой определяет его суточную потребность — 4,5 г. Содержание натрия в крови составляет 142 м·экв./л плазмы. В межклеточной жидкости содержится до 80% общего количества натрия, определяемого в организме. Обмен его на уровне клеток происходит при диффузии из внеклеточной жидкости в клетки и активном переносе из клеток во внеклеточную жидкость против градиента концентрации.

Во внеклеточной жидкости главным элементом является хлористый натрий. С помощью радиоактивного натрия ( $\text{Na}^{24}$ ) можно определить его наличие в различных органах, клетках, внеклеточной жидкости. Около 75% всего хлористого натрия организма легко диссоциируют. В условиях патологии количество внеклеточного натрия может ощутимо возрастать. Ионная асимметрия является результатом активного транспорта, при котором происходит специфическое взаимодействие между натрием, калием и белками клеточной мембраны, сопряженное с процессами окислительного фосфорилирования (De Robertis, 1957).

Если осмотическое давление интерстициальной жидкости понижается в результате водной интоксикации или потери натрия организмом, наблюдается клеточная гипергидратация. Подавление транспортных систем клеточной мембраны также способствует возникновению последней. Оно состоит в превалировании диффузионного потока натрия над активным его транспортом, в результате чего происходит клеточная ретенция натрия и воды. Повышение содержания воды внутри клеток находится в прямой зависимости от снижения активности натрий-калиевой АТФ-азы. Установлено, что интенсивность почечной гемодинамики существенно влияет на скорость реабсорбции натрия. Феномен ауторегуляции обеспечивается гломерулярным аппаратом, который выделяет ренин с ангиотензином II, стимуляторами секреции альдостерона. Активность юкста-гломерулярного аппарата обусловлена рядом факторов. Изменения перфузионного давления, регист-



рируемые сосудистыми барорецепторами посредством нервных либо гормональных факторов (катехоламины), влияют на юкста-гломерулярный аппарат. Nishi (1959) и др. связывают выделение ренина с концентрацией натрия в дистальном канальце. Альдостерон увеличивает или уменьшает реабсорбцию натрия в дистальных канальцах, а уровень выделения альдостерона зависит от концентрации натрия в крови. С другой стороны, так называемый натриурический фактор простагландины ингибируют дистальную реабсорбцию натрия (Lee, 1964).

Для изучения влияния надпочечников на электролитный баланс McDonald e. a. (1956) производили пересадку надпочечника у овец на шею в кожный карман. Надпочечную артерию соединяли с сонной, а вену — с яремной веной, второй надпочечник удаляли. По мере увеличения потери натрия выход альдостерона в яремную вену нарастал до 15 мкг/ч (норма — 0,48 мкг/ч). Нефрэктомия сопровождается снижением секреции альдостерона после кровопускания на 50%. Установлено, что юкста-гломерулярная зона выделяет ренин — протеолитический фермент, который влияет на  $\alpha$ -2-глобулин и образует декапептид ангиотонин I, обладающий слабым вазопрессорным действием, затем он превращается в октопептид ангиотонин II — активный вазопрессиновый агент, стимулирующий выделение альдостерона.

Однако при длительном введении альдостерона его эффект постепенно снижается. В таких условиях гормон не влияет на экскрецию и выделение натрия. Изменения в выделении натрия происходят при перемещении тела из горизонтального в вертикальное положение. Известно, что вертикальное положение повышает тонус симпатической нервной системы (Danielopol, 1960). Такие же явления наблюдаются при кровопотере, венозном застое или введении больших объемов изотонических растворов (P. Klegg, A. Klegg, 1969). Некоторые авторы утверждают, что кроме альдостерона существует и другой фактор — натриурический. Wagner e. a. (1966) полагают, что в задней части гипоталамуса имеются центры, регулирующие уровень реабсорбции натрия в почках. На этот натриурический центр ока-

зывают ингибирующее влияние сигналы от барорецепторов сосудов грудной клетки.

Из вышесказанного следует, что обмен натрия тесно связан с регуляцией гидратации организма, которая осуществляется гипоталамусом. Если первоначально происходит гипер- или гипогидратация крови и вторично изменяется количество натрия, нет сомнения, что в этом процессе главную роль играют вазопрессин и другие гормональные вещества. Первичные изменения концентрации натрия в крови не исключают указанный процесс, поскольку в основном происходит изменение осморегуляции. Наряду с другими авторами мы считаем, что в супраоптических и вентромедиальных ядрах имеются кроме осмо- и натрирецепторы; не исключено, что возбуждение или подавление центров гипоталамуса через вегетативную нервную систему или посредством изменения катехоламинового баланса влияют на юкстагломерулярный аппарат, на выделение простагландинов.

**Обмен калия.** Концентрация калия в крови составляет 40—60 м·экв./л, но из них только 4—5 м·экв. приходится на долю сыворотки, остальная масса находится в эритроцитах. В наиболее высокой концентрации данный элемент содержится во внутриклеточной жидкости печени и мышцах — 145 и 155 м·экв./л соответственно. Гомеостаз калия зависит от поступления его с пищей, норма — 70—100 м·экв./л в сутки. Общий фонд калия в организме определяется методом разведения изотопов  $K^{42}$  и  $K^{43}$ . Во внеклеточной жидкости содержится 2% калия, остальная часть — в клетках. Постоянство общего количества калия в организме обеспечивается тем, что выделение его коррелировано с поступлением. Из 70—100 м·экв./л 80—90% выводятся почками, а остальное — с калом, потери с потом и слюной незначительны. При нагрузке калием экскреция возрастает через несколько часов, при сокращении потребления калия выведение его с мочой снижается лишь через 2 недели.

Эффект задержки натрия почками сопровождается выделением калия. Почечная экскреция калия связана с его фильтрацией в клубочках и с процессами реабсорбции в проксимальных канальцах. Введенный в организм калий быстро экскретируется. При гипофунк-

ции коры надпочечников после гипонатриемии количество калия в крови возрастает, его выделение уменьшается под влиянием альдостерона. Само по себе снижение концентрации натрия не стимулирует секрецию альдостерона, ему должно сопутствовать повышение концентрации калия. По данным Ellis e. a. (1949) и др., введение адреналина вызывает повышение калиемии в результате выхода калия из печени, адренергические  $\alpha$ -рецепторные факторы его блокируют. Гладкие мышцы сосудов сокращаются под влияниемнорадреналина посредством стимуляции  $\alpha$ -рецепторов, при этом количество калия в мышцах уменьшается (Daniel, 1966). Гиперкалиемия до 8 м·экв./л (норма — 4,5 м·экв./л) вызывает мерцание желудочков и даже смерть. Введение солей калия в третий желудочек или субокципитально вызывает возбуждение симпатических центров (Штерн и соавт., 1946; Кахана, 1952; и др.).

Обмен кальция и фосфора. Из килограмма кальция, содержащегося в организме человека, 99% входит в состав скелета, в крови определяется 10 мг%. Ионизированная форма в плазме активна, неионизированная — пассивна, связана с белками. Кальций является стабилизатором функций мембран клеток, если уменьшается его концентрация во внеклеточной жидкости, проницаемость мембран нарастает и ионы перемещаются в направлении градиента их концентрации, изменяются электрохимические градиенты. Потенциал покоя падает, и генерируются потенциалы действия: в мышцах наблюдаются сокращения, явления тетании, в нервных клетках повышается возбудимость. В покоейся мышце ионизированный кальций мало связан с фактором релаксации. При активизации клеточной мембраны в результате гипокальциемии ионы кальция получают доступ к АТФ-азе и активизируют ее, тогда мышечные клетки сокращаются.

Предполагают, что ионы кальция являются активизаторами выделения октопептидов задней долей гипофиза и катехоламинов — хромаффинной тканью (Collip, Slack, 1953). Главным регулятором обмена кальция является паратгормон, который влияет на количество лимонной кислоты, расщепляющей фосфаты кальция из костной ткани. Поначалу полагали, что обмен кальция зависит от концентрации фосфора в крови. Но после

введения паратгормона наблюдается нарастание фосфоремии, фосфор выделяется с мочой, поэтому в крови освобождается место для кальция, в результате чего происходит мобилизация кальция из костной ткани. Collip, Clark (1953) показали, что паратгормон увеличивает кальциемию даже у перфектомированных животных. Однако гормон не только усиливает выделение фосфора, но и обеспечивает обратное всасывание кальция из канальцев и стимулирует всасывание его из кишечника. Считалось, что гомеостаз кальция в организме осуществляется отрицательной обратной связью с околотитовидными железами. Однако после открытия тиреокальцетонина — гипокальцимирующего гормона, антагониста паратгормона, Robinson (1961) и др. доказали, что когда имеется гипокальциемия, больше выделяется паратгормона, при гиперкальциемии включается выделение тиреокальцетонина.

Sandow (1965) и др. обнаружили, что при наличии кальция катехоламины вызывают сокращение сердечной мышцы и гладких мышц сосудов. После введения катехоламинов содержание кальция в гладких мышцах нарастает, в сердечной мышце — уменьшается (Schild, 1967). С другой стороны, напомним, что введение солей кальция в третий желудочек повышает тонус парасимпатических центров (Штерн и сотр., 1946; М. С. Кахана, 1953; и др.). Между моновалентными ионами натрия и калия и бивалентными ионами кальция и магния существует некоторый антагонизм, поэтому мы считаем, что механизмы, регулирующие эти электролиты, связаны между собой. Также следует отметить, что кальцетонин — гормон щитовидной железы, и может быть, что тиреотропный гормон и гипоталамус влияют на его синтез.

Постоянство количества фосфора в организме тесно связано с обменом кальция. Фосфаты, донаторы фосфора, участвуют в образовании макроэргических соединений, в качестве неорганических соединений как буферные системы — в регуляции кислотно-щелочного равновесия. Катехоламины уменьшают концентрацию неорганического фосфора в крови и тканях. Большое количество фосфора в виде фосфатов кальция содержится в скелете. Мобилизация фосфатов из костей и гиперфосфатемия

зависят от функции околотитовидных желез и выделения кальцитонина.

Экзогенные факторы одновременно влияют на водный обмен, обмен натрия, калия и кальция. Так, гипотермия и гипертермия непосредственно воздействуют на терморегулирующие центры гипоталамуса. Интересные данные выявлены при изучении гомеостаза водно-минерального обмена в условиях гипотермии. Так, Adolph (1943), Varboing (1963) обнаружили, что снижение температуры до 25°C повышает гидратацию ткани почек, печени, предсердия. При 28°C количество калия в плазме уменьшается, нарастание гипотермии вызывает дальнейшее понижение концентрации внеклеточного элемента, в то время как содержание клеточного калия увеличивается (Blair e. a., 1956; Sprigg, Varboing, 1959). В этот период количество натрия уменьшается, однако индекс Na/K от 2,09 увеличивается до 2,99 и мышечная ткань теряет некоторое количество калия (Repkin, 1956). Содержание хлора в плазме также уменьшается. С восстановлением нормальной температуры уровень электролитов возвращается к исходному.

При гипотермии наблюдается тенденция к снижению концентрации кальция, в то же время содержание магния несколько нарастает, наблюдается увеличение количества фосфатов, а концентрация бикарбонатов мало изменяется. В этих условиях содержание внутриклеточного фосфора уменьшается, накопление водородных ионов в плазме приводит к ацидозу.

Обмен других электролитов и микроэлементов. Почти у всех беспозвоночных железо в основном обнаружено в гемолимфе, плазме и эритроцитах. Железо входит в состав отдельных белков, в частности некоторых ферментов. Так, оно содержится в цитохромоксидазах, каталазе, пероксидазе. Высокая концентрация железа выявлена у некоторых улиток (до 0,8% сухого вещества). Оно также может откладываться в клетках, окружающих среднюю кишку дрозофил. Есть основания утверждать, что уровень железа в организме относительно постоянен. Недостаточность его приводит к развитию феррипривных микроцитарных анемий. Это происходит потому, что 73% общего количества железа (4,5 г) приходится на долю гемоглобина, 16% — находится в ферритине, 3 — в миоглобине,

2 — в порфириновых веществах и 0,1% — в плазме. Особенность обмена железа состоит в том, что суточное выделение его из организма составляет всего лишь 1/25 часть общего количества, освобождающегося при катаболизме гемоглобина. Известно, что гиперглобулину можно наблюдать при некоторых болезнях гипофиза (базофильной аденоме и др.), гипоглобулину — при болезни Симмондса. Поскольку гипоталамус участвует в сохранении постоянного количества эритроцитов, возможно, что он регулирует и гомеостаз железа.

Высокая концентрация меди наблюдается у моллюсков и членистоногих (до 1 мг на 100 мл крови). Гемоцианин, лакказы, оксидазы аскорбиновой кислоты содержат медь. В красном пигменте турацине, в перьях турако концентрация меди доходит до 7%. Млекопитающим и человеку необходимо до 2 мг меди в день, особенно в период роста. Содержание меди в крови колеблется от 0,05 до 0,1%.

Дефицит меди в организме проявляется в недостаточном образовании гемоглобина и эритроцитов. Это объясняется тем, что медь катализирует включение неорганического железа в состав гемоглобина. Кроме того, при наличии меди ускоряются прохождение железа через стенку кишечника и мобилизация железа, депонированного в печени. Поэтому введение меди способствует устранению некоторых феррипривных состояний. Медь — необходимый компонент таких ферментов, как тирозиназы, бутирил-КоА, дегидрогеназы и цитохром-оксидазы. Церулоплазмин содержит медь, связанную с белками, обладающими оксидазной активностью по отношению к аминам, фенолам, аскорбиновой кислоте. Наблюдается тесная связь между обменом железа и меди, поэтому можно допустить и участие центров гипоталамуса в регуляции содержания этого микроэлемента. Тем более это возможно, поскольку при поражении гипоталамуса некоторые авторы отмечали атрофию печени (гепатолентикулярный синдром), в ткани которой активно происходит обмен меди.

Что касается обмена стронция, то избыток его нарушает обмен кальция, вытесняя последний из костной ткани.

Цинк отмечается в тканях моллюсков и многих беспозвоночных. У рыб и амфибий половые органы со-

держат цинк. Он накапливается в предстательной железе млекопитающих. При недостаточном содержании цинка нарушаются развитие перьев и трофика кожи. Цинк оказывает активизирующее действие на щелочную фосфатазу, карбоксипептидазу и определяет активность карбоангидразы. Последнее связано с тем, что цинк — составная часть этого фермента. При полицитемиях активность действия карбоангидразы повышена, а при анемиях — понижена. Цинк обнаружен также в глутаматдегидрогеназе и дегидрогеназе печени. Общеизвестна роль цинка в активизации инсулина. Доказано существование связи цинка с серосодержащими группами белка некоторых цинкосодержащих ферментов дрожжевой алкогольдегидрогеназы, угольной ангидразы, щелочной фосфатазы. У цинка более, чем у ионов марганца, выражена способность комплексоваться с азотсодержащими группами. Большим сродством с серой обладают и ионы меди, которые связаны в белках с серой, остатками цистеина и гистидина. Ионы железа, меди и кобальта имеют более выраженную тенденцию связываться с азотсодержащими группами. Особенно четко это выражено у двухвалентной меди. Железо, трехвалентное, напротив, предпочитает комплексоваться с кислородными донорами. Таким образом, избирательное распределение ионов металла между молекулами в биологических системах определяется сродством катионов с такими функциональными группами белков, как сульфидные и кислородсодержащие анионные группировки. Аминокислоты образуют комплексы с большим числом металлов через карбоксильную и аминную группы. Однако в молекуле белка в образовании координационных связей участвует и ряд других групп.

Недостаточность марганца в организме обуславливает нарушения в образовании костей, замедление роста, понижение функций половых желез. Кроме того, он необходим для проявления активности фосфатазы, холинэстеразы и аргиназы. Постоянство количества марганца зависит от процесса остеогенеза и белкового обмена.

Молибден содержится в ксантинооксидазе, превращающей ксантин в мочевую кислоту, и в альдегидоксидазе печени. Оба эти фермента — флавопротеиды,

участвующие в процессах окисления. Обмен молибдена нарушается при энзимопатиях и расстройстве обмена белков.

Фтор участвует в формировании костной ткани и зубной эмали. Недостаток его в питьевой воде — менее 0,5 мг в сутки — вызывает кариес зубов, избыток — более 2 мг в сутки на 1 л воды — вызывает флюороз, сопровождаемый нарушением структуры зубной эмали и костей. У молодых животных флюороз проявляется разрыхлением костей, остеопорозом, а у взрослых развиваются остеосклероз, усиление кальцинации костей с утолщением трабекул и периостальными отложениями. Постоянство содержания фтора связано с обменом кальция и фосфора.

По данным Albert (1951), металлоорганические комплексы можно разделить на две группы: вещества, в которых металл связан настолько прочно, что утрачивает способность к обмену (так порфирины связывают железо, а кобальтамины — кобальт); аминокислоты, пептиды и белки, у которых связь с металлом достаточно сильна, но не настолько, чтобы исключалась возможность их обмена. Эта связь слабее в таких соединениях, как гидрооксихинолин, где металл сохраняет способность к обмену. Белки из названной группы образуют наименее прочные соединения, комплексообразование и связывание происходят главным образом за счет остатков цистеина и гистидина. Естественные пурины, птеридины и рибофлавин также дают с металлами комплексные соединения. Прочность этих соединений аналогична таковой у аминокислот. Образуются комплексы кислот цикла Кребса с кальцием. Выявлено, что только лимонная кислота способна связывать металл. Потенциальными комплексообразователями клетки являются также фосфаты, нуклеотиды, нуклеиновые кислоты.

Йод обнаружен в спонгине губок, склеропротеидах полихет. Он соединяется с белками и образует покровы членистоногих. Количество йода в пищевом рационе составляет 100—200 мкг, в организме его содержится 30—50 мг, из которых 10—15 мг находятся в щитовидной железе. В сыворотке органический йод варьирует — 4—8 мкг%, неорганический — 1—1,5 мкг%.

Щитовидная железа захватывает за час 2,5% неорганического йода, а при тиреотоксикозе — до 20% йода



плазмы. Синтез моно- и дийодтирозина и тиронинов тормозится ингибиторами аэробного дыхания (цианид, фторацетат, 2—4-динитрофенол, соединения, реагирующие с сульфгидрильными группами: ртуть, медь, цинк и др.). Известно, что от постоянства концентрации йода зависят функции щитовидной железы. Установлена роль гипоталамуса в регуляции функций щитовидной железы через трипептид тиреолиберин гипофизотропного гормона и тиреостимулин. Мы считаем, что в гипоталамусе имеются специфические центры, реагирующие на обратное действие йода. Не исключено, что этим объясняется понижение функций щитовидной железы под влиянием микродоз йода. Количество биотоков передней части гипоталамуса после введения раствора йодистого калия уменьшается. Нами совместно с Ф. С. Бельфор и Н. С. Моховой (1970) показано, что миндалина и гиппокамп через ядра гипоталамуса регулируют синтез и выделение гипофизотропного гормона и тиреостимулина, в результате чего синтезируются и выделяются гормоны щитовидной железы. Вышеуказанные факторы, таким образом, управляют обменом йода. Что касается выделения гормонов щитовидной железой, то оно осуществляется миндалевидным комплексом через адренергические центры задней части гипоталамуса и симпатическую нервную систему.

Следовательно, можно с уверенностью говорить о роли гипоталамуса в регуляции обмена электролитов и некоторых микроэлементов. Минеральный обмен тесно связан с водным. Fisher, Ingram, Ranson (1936), Hargis (1950) и др. отмечали полиурию после поражения гипоталамуса. В результате перерезки супраоптико-гипофизарного пучка латентный несахарный диабет превращается в настоящий, полиурия нарастает после введения гормонов щитовидной железы. Вазопрессин и альдостерон регулируют гомеостаз водно-солевого обмена. Избыток натрия больше, чем недостаток, стимулирует деятельность центров гипоталамуса, влияющих на выделение альдостерона. McCann (1968) наблюдал при раздражении латеральной части паравентрикулярных ядер полидипсию, торможение диуреза. После воздействия на супраоптические ядра было отмечено торможение диуреза без полидипсии. При раздражении передней дорсальной части гипоталамуса обнаружены

торможение диуреза, увеличение концентрации хлористого натрия и удельного веса мочи. Stevenson (1949) и др. показали, что разрушение вентромедиальных ядер гипоталамуса приводит к гипофагии, в это время животное меньше потребляет воды. Значит, в указанной области существует нервный центр, вызывающий гиподипсию. Вживляя биполярные электроды в паравентрикулярные зоны между дорсомедиальными зонами и нанося раздражения прямоугольными импульсами постоянного тока, Green (1955) вызывал жажду у животных. Питьевой центр находится несколько впереди от пищевого. Выявлено, что содержание антидиуретического гормона в моче крыс повышается по мере обезвоживания организма водой, а у напоенных животных он не обнаруживается.

Для изучения гомеостаза минерального обмена мы использовали биоэлектрический метод. Животным вводили изотонический, гипертонический, гипотонический

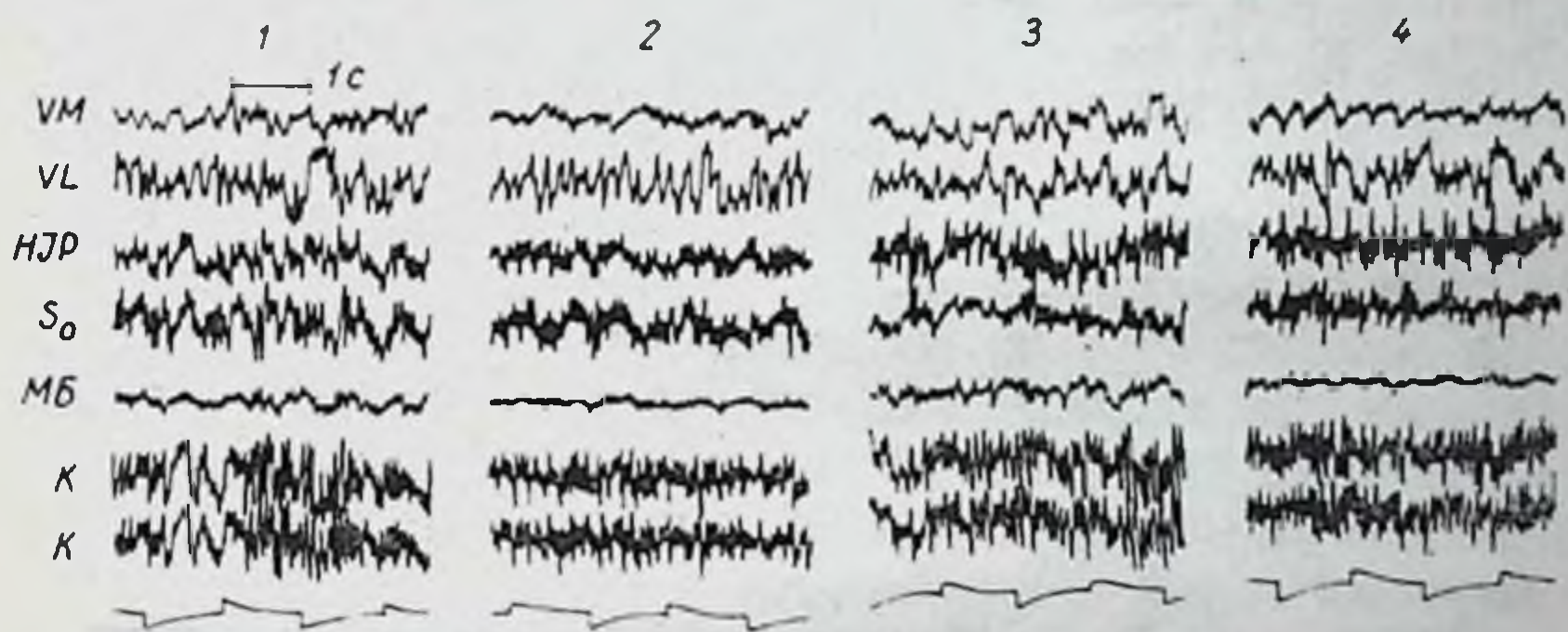


Рис. 13. ЭЭГ в норме (1), через 40 мин после введения 20% NaCl (2), спустя 40 мин после введения H<sub>2</sub>O (3) и через 40 мин после введения питуитрина (4)

растворы, после чего исследовали биотоки центров передней, задней и средней частей гипоталамуса. Введение 20% раствора хлористого натрия вызывало жажду и одновременно усиливало биоэлектрическую активность супраоптического (So) и вентромедиального (VM) ядер, в вентролатеральном (VL) ядре, гиппокампе (HJP), миндалинах (MB) изменения были менее выражены (рис. 13, 14). В то же время несколько усилива-

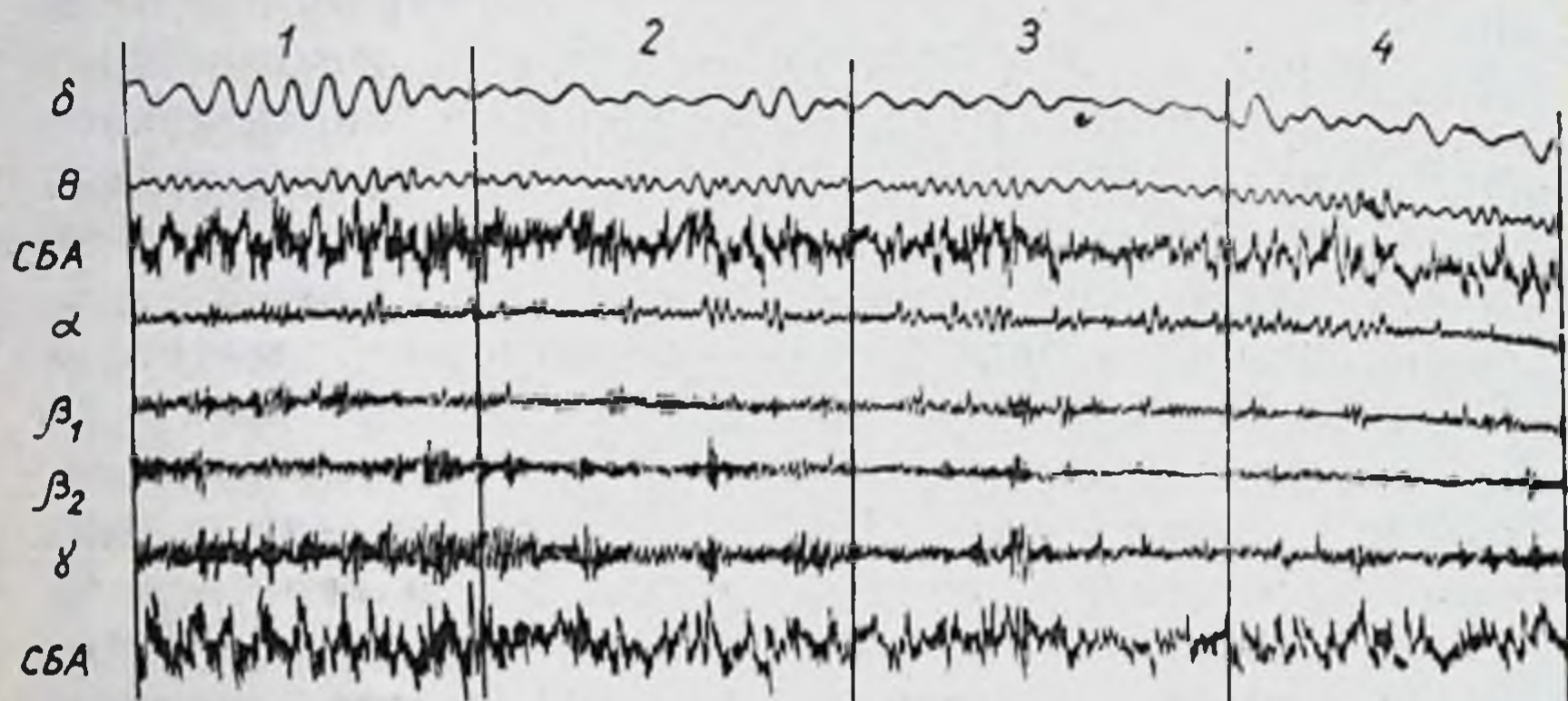


Рис. 14. Анализ ЭЭГ супраоптического ядра гипоталамуса в норме (1), через 15 мин после введения NaCl (2), спустя 40 мин после введения H<sub>2</sub>O (3) и через час после введения питуитрина (4)

лось выделение гормонов щитовидной железы, уменьшающих количество межклеточной воды и адреналина, и при сокращении селезенки выбрасывалась запасная кровь из депо. Повышалось выделение минералокортикостероидов, увеличивающих натриемию, и задерживалась вода в крови и клетках. В связи с этим небезынтересно напомнить, что нами совместно с сотрудниками у кроликов с вживленными электродами в паравентрикулярных, маммилярных ядрах и в центрах гиппокампа наблюдалось подавление биоэлектрической активности после введения кортикостероидов. В то же время можно говорить и об обратном действии альдостерона.

Поскольку Р. Г. Науменко (1965) и др. предполагают, что серотонинреактивные формации имеют отношение к регуляции выделения АКТГ, не исключено, что в них заложены специфические рецепторы, реагирующие на количество натрия в крови—натрийрецепторы, минералорецепторы. Следовательно, в гипоталамической области существует ряд центров, регулирующих водно-солевой обмен. Эти центры расположены в обширной зоне, от супраоптических до маммилярных ядер, связаны между собой. От них зависят выделение или задержка воды и хлористого натрия, чувство жажды. Вазопрессин выделяется супраоптическим центром и мигрирует по аксо-

нам к задней доле гипофиза. Другой центр регулирует его выделение в кровь и спинномозговую жидкость. В процессе водно-солевого обмена участвует и гормон роста, кроме ретенции азота он вызывает нарастание содержания фосфора, калия и кальция, в то же время количество воды межклеточного пространства увеличивается, а кальций выделяется из организма. АКТГ, тиреотропный гормон, гормоны щитовидной железы, катехоламины, инсулин, гормоны половых желез, паратгормон и кальцитонин тоже оказывают влияние на гомеостаз водного и минерального обмена.

Возможно, что наряду с гипоталамусом в сохранении постоянства состава некоторых электролитов и микроэлементов в организме играют роль лимбические вегетативно-эндокринные, висцеро-эндокринные и ионные антагонистические и синергические отношения. Вероятно, в некоторых клетках, тканях и органах действуют законы микрогомеостаза и гуморальной регуляции. Однако главные звенья гомеостаза минерального обмена заложены в гипоталамусе, получающем сигналы от центральных и периферических осморцепторов. Так, плетора или олигемия вторично изменяют концентрацию электролитов, но наблюдаются и первичные нарушения минерального состава. Водно-солевые изменения влияют не только на указанные осморцепторы, но и на рецепторы каротидного синуса, почек, печени, селезенки. Рефлекторные механизмы периферии зависят от депо воды и накопления в них гормонов. В связи с этим мы отметили, что питуитрин уменьшает биоэлектрическую активность центров передней части гипоталамуса. Нарастание концентрации вазопрессина в крови и гипоталамусе приводит к торможению выделения этого гормона.

Наличие корковых условнорефлекторных механизмов, регулирующих водный обмен, было доказано К. М. Быковым (1953). Балакшина (1966) и др. показали, что при мнимом питье, введении в фистулу желудка воды с последующим быстрым ее выливанием имеет место торможение питьевого центра или образуется стойкий условный рефлекс на увеличение мочеотделения. При выраженной недостаточности воды и минеральных элементов возникают рефлексы стрессорного типа, возбуждаются центры лимбической системы и коры мозга, констелляции центров, имеющих значение в поведенче-

ских и мотивационных реакциях организма. В гомеостатические корригирующие реакции гипоталамуса включаются пусковые стереотипные механизмы, заложенные в кортико-лимбических формациях.

### **Гомеостаз углеводного обмена**

Первые сведения о роли гипоталамической области в регуляции углеводного обмена появились благодаря опытам Aschner (1912), Camus, Roussy (1920), Houssay (1955), Bayley (1959). Авторы поражали серый бугор, после чего гликемия нарастала. Производя электрическое раздражение паравентрикулярного ядра, Meakins (1937) отметил, что в первые 3—4 часа количество сахара в крови увеличивалось на 45%. Поражение того же центра, наоборот, понижало гликемию. D'Amour, Keller (1933) раздражали заднюю часть гипоталамуса, чем вызывали гипергликемию; при поражении нервных центров передней части гликемия снижалась. Baggu (1962) выявил, что у 10 кошек с пораженным паравентрикулярным ядром обострилась чувствительность к инсулину, разрушение других частей гипоталамуса не вызывало такой реакции. Согласно данным Davis, Ingam, Cleveland (1935), Keller (1955), двустороннее поражение инфундибулярных ядер препятствует развитию панкреатического диабета так же, как удаление гипофиза.

Из наших наблюдений следует, что сразу же после поражения гипоталамуса повышается содержание сахара в крови, через 3 часа после его прокола гликемия достигает самых больших цифр, и только спустя 24 часа возвращается к первоначальному уровню, а затем снижается. В течение недели после этого отмечается нерезко выраженная гипогликемия, запасы гликогена уменьшаются. В наших опытах на кроликах после оборонительного рефлекса наступала гипергликемическая реакция, однако, когда поражалась задняя часть гипоталамуса, реакция не проявлялась. При раздражении центров задней части гипоталамуса, особенно маммилярных тел, наблюдается гипергликемия. В процессе ее развития участвуют гипоталамо-ретикуло-симпатические пути и чревные нервы, стимулирующие деятельность

мозговой части надпочечников. Возможно, что указанные образования связаны с гликозурическим бульбарным центром Claude Bernard.

Гипергликемию и гликозурию у кроликов и собак мы вызывали раздражением продолговатого мозга индукционным током (РК-10 см). У кроликов это удавалось легче, чем у собак. Гистологическое исследование свидетельствовало о разрушении в ретикулярном веществе ядер Колера, особенно в переднем сегменте тыльной части блуждающего нерва. Наши опыты показывают, что нервные пучки, проходящие через ретикулярную формацию среднего и продолговатого мозга, достигают симпатических ядер спинного мозга и могут быть прослежены начиная от центров маммилярных тел. Следует учесть, что гипоталамические центры влияют на обмен углеводов и через щитовидную железу, поскольку гипергликемия наступает и в результате активизации функций щитовидной железы. Повышается гликемия после выделения адренокортикотропного гормона. Luft e. a. (1965) обнаружили диабетогенное действие гормона роста. С другой стороны, Gellhorn (1960) и др. указывают на существование ваго-инсулярного центра в передней части гипоталамуса, регулирующего выделение инсулина.

В случае поступления углеводов с пищей алиментарная гипергликемия активизирует синтез инсулина в  $\beta$ -клетках островкового аппарата. В этом процессе большую роль играют SH-группы  $\beta$ -клеток, при введении аллоксана в  $\beta$ -клетки он связывается с SH-группами, и синтез инсулина исключается. Установлено, что вначале синтезируются активные формы гормона — проинсулин, проинсулин, а затем инсулин. Из  $\beta$ -клеток в норме гормон поступает в венозную кровь воротной системы, где соединяется с некоторыми белками плазмы. Однако в печени инсулиназа разрушает избытки инсулина. Инсулин через свои дисульфидные группы связывается с тиоловыми группами клеточной поверхности и обеспечивает переход глюкозы в цитоплазму. При обработке тканей веществами, связывающими тиоловые группы (N-этилмалеймид), инсулин не действует на них. Тиогликолат и цистин, разрывающие связи инсулина с мембраной, обуславливают непроницаемость ее для глюкозы.

Инсулин реализует синтез гликогена из глюкозы в мышцах, печени, в жировой ткани усиливает синтез жирных кислот и триглицеридов. Гормон влияет на генном уровне: увеличивает содержание РНК в клетках (P. Klegg, A. Klegg, 1969). Вместе с тем основное назначение инсулина — это перенесение глюкозы через мембраны клеток. Такой процесс стереоспецифичен: переносится только глюкоза со строго пространственной конфигурацией (Levin, 1965; Лейтес, 1967; и др.). Предполагается, что молекула инсулина способна обратимо соединяться с особым фактором мембраны и переносить глюкозу, изменяя свойства молекул переносчика, при этом его сродство с глюкозой становится оптимальным. Далее инсулин воздействует на внутриклеточную гексокиназу. По данным Соггі, Welch (1941) и др., он снимает ингибирующий фактор гексокиназы, устраняет лаг-период. Активность гексокиназы вызывает гликолиз. Так, в клетке глюкоза подвергается фосфорилированию, вступая в реакцию с АТФ при участии гексокиназы и образуя глюкозо-6-фосфат. Последний находится в равновесии с другими гексозомонофосфатами, глюкозо-1-фосфатом и фруктозо-6-фосфатом. Все эти гексозомонофосфаты используются клеткой через цикл Эмбден-Мейергофа и пептозофосфатный цикл (путь превращения уриновых кислот).

По данным Мопод (1960), влияние инсулина осуществляется по типу аллостерических реакций. При отсутствии гормона печень непрерывно выделяет глюкозу, даже если ее содержание в крови составляет 500 мг%; в присутствии инсулина гепатоциты поглощают глюкозу из крови, даже когда ее концентрация ниже 75 мг%. В течение суток наблюдаются ритмические изменения количества гликогена в печени, других органах и колебания концентрации глюкозы в крови. Это происходит в результате приема пищи (алиментарная гипергликемия), расходование глюкозы в клетках сопровождается гипогликемией, при стрессорных реакциях наступают изменения гомеостаза углеводов.

В случае гипергликемии гомеостаз углеводного обмена восстанавливается благодаря инсулину, способствующему переходу глюкозы через мембраны клеток, и гликолизу во всех клетках, излишки глюкозы превращаются в гликоген, в меньшей степени это наблюдается в нер-

вных клетках. При гипогликемии мобилизуются запасы гликогена. В этом процессе главная роль принадлежит катехоламинам, затем — гормонам щитовидной железы и глюкагону. Основное действие указанных гормонов осуществляется с помощью аденозин-монофосфатазы или аденилциклазы.

Аденилциклаза является липопротеидом, в присутствии  $Mg^{2+}$  и АТФ превращается в аденил-монофосфат и пирофосфат. Аденилциклаза обнаружена в мембране клеток печени, эритроцитов, сердечной мышцы, скелетных мышц, гладких мышц, нервной ткани, особенно мозжечка, околощитовидных желез и других органов. По данным Sutherland e. a. (1968), и другие гормоны активизируют циклазу. АКТГ влияет на циклазу коры надпочечников, жировой ткани; серотонин, вазопрессин — на циклазу кожи и мочевого пузыря лягушек; гистамин — на циклазу слизистой оболочки желудка. Лютеинстимулирующий гормон с помощью циклазы участвует в синтезе прогестерона, ацетилхолин снижает ее активность в сердечной мышце, инсулин — в жировой ткани. Активность циклазы зависит также от адренергических рецепторов. Гликогенез в печени является  $\alpha$ -адренергическим эффектом, в мышцах —  $\beta$ -эффектом, эрготамин блокирует  $\alpha$ -рецепторы, дихлоризопренелин —  $\beta$ -рецепторы. Аденилциклаза подвергается гидролизу под влиянием другого энзима — фосфодиэстеразы. Она активизирует фосфорилазу  $\delta$ , и с помощью АТФ гликоген распадается. Гликолиз в дальнейшем протекает по циклу Эмбден-Мейергофа. Катехоламины и другие катаболические гормоны через указанные циклы вызывают калорийный эффект, сокращение гладких мышц и активизацию сердечной и скелетной мышц. По данным Sutherland e. a. (1968) и др.,  $\beta$ -адренергические рецепторы способствуют циклу аденилциклазы. Считают, что адреналин вызывает максимальный гликогенолиз в печени, в то время как норадреналин дает 1/4—1/10 часть эффекта; глюкагон более активен, чем адреналин, в гликогенолизе печени. Адреналин — более активный стимулятор гликогенолиза скелетных мышц, чем норадреналин.

Для выявления тонкого механизма гомеостаза углеводного обмена нами изучалась биоэлектрическая активность различных центров гипоталамуса, минда-



видного комплекса, гиппокампа и других отделов коры мозга при голодании, приеме пищи, введении инсулина и глюкозы (рис. 15), а также после воздействия различных гормонов (кортикостероидов, тироксина и др.). Особенно характерные изменения получены после введения инсулина: при гипогликемии, сопровождающейся поисковыми реакциями голодного животного, наблюдается более выраженная высокочастотная, низко-

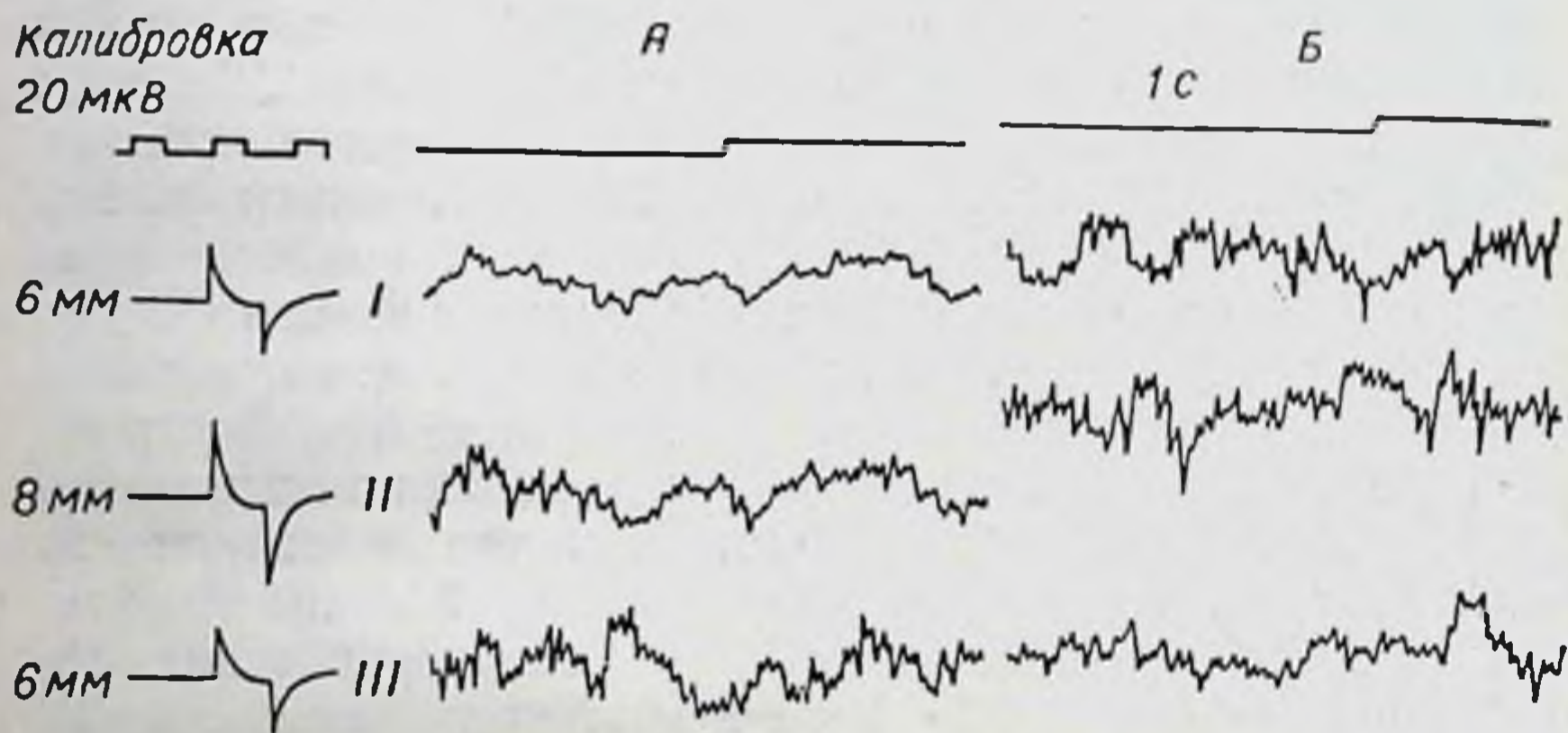


Рис. 15. ЭЭГ вентромедиального ядра (I), гиппокампа (II) и вентролатерального ядра (III) голодного животного (А) и через 30 мин после введения глюкозы (Б)

амплитудная биоэлектрическая активность в вентромедиальных и вентролатеральных ядрах гипоталамуса, что указывает на их возбуждение. В различных участках лимбической системы, в дальнейшем в коре мозга также возникает десинхронизация ритма — процесс возбуждения. После приема пищи или введения глюкозы десинхронизация исчезает и появляется синхронизация ритма — торможение этих центров в гипоталамусе. Согласно нашим данным, снижение уровня глюкозы в крови избирательно влияет на глюкорцепторы медиальной части гипоталамуса, в частности вентромедиальные ядра (афферентные). Одновременно усиливается активность вентролатеральных ядер (эфферентные), происходит выделение гормонов щитовидной железы, катехоламинов, осуществляющих мобилизацию углеводных запасов. Реципрокных взаимоотношений между вентромедиальными и вентролатеральными яд-

рами мы не выявили. В процесс саморегуляции вовлекается «созвездие» центров лимбической системы и коры мозга.

Чувство голода является отрицательной стрессорно-эмотивной реакцией. При ощущении голода и пищевой мотивации возбуждаются центры миндалевидного комплекса и задней части гипоталамуса. Такая реакция наглядно проявляется у хищников: их агрессивность и гнев после добычи пищи исчезают. Однако электрические раздражения пищевых центров могут действовать подобно влиянию глюкозы на глюкорцепторы, что было доказано опытами с самораздражением пищевого центра (Olds, Milner, 1954). Такая мультисенсорная конвергенция наблюдается только у голодных животных, поскольку после приема пищи самораздражение неэффективно. Если разрушаются пищевые центры гипоталамуса и глюкорцепторов, вышеописанная картина не наблюдается, животные становятся более чувствительными к инсулину. С другой стороны, введение животным грацидина (2-фенил, 3-метил-тетрагидроксазин-гидрохлор) или подобных веществ подавляет аппетит, при этом биотоки гипоталамуса приобретают низкочастотный, высокоамплитудный ритм.

В гипоталамусе имеются специфические центры, регулирующие гомеостаз углеводов, другие формации — лимбическая система и кора мозга — участвуют в гомеостатических реакциях через поведенческие, эмоциональные и условные рефлексы добывания пищи. Пейсмекер гипоталамуса обеспечивает постоянный уровень водно-солевого и углеводного обмена.

### **Гомеостаз жирового обмена**

Установлено, что в крови жиры находятся в виде хиломикронов диаметром 0,3—1,5 мк и содержат от 0,2 до 1% белков, 99% липидов (88% — триглицериды, 8 — фосфолипиды и 4% — холестерин). Гепарин легких и сосудов активизирует выход липопротеидной липазы, которая расщепляет триглицериды с образованием неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) и тем самым просветляет опалесцирующую плазму. НЭЖК в крови адсорбируются на альбуминах и глобулинах, в

печени образуются фосфолипиды, эфиры холестерина и  $\beta$ -липопротеиды. По данным Olson, Wesler (1960),  $\beta$ -липопротеиды — это гигантские молекулы диаметром от 30 мкм до 0,5 мк с молекулярным весом до 1 300 000, состоят из 7—21% белка и 79—93% липидов, из которых 13,48% — эфиры холестерина. На уровне эндотелия капилляров  $\beta$ -липопротеиды превращаются под влиянием липопротеидовой липазы в  $\alpha$ -липопротеиды, отдавая свободный холестерин и его эфиры.  $\alpha$ -Липопротеиды состоят из 33—57% белка и 43—67% липидов, из которых 43,46% — фосфолипиды и 16,16% — триглицериды.

Поступление жиров из тонкого кишечника в кровь в процессе всасывания варьирует от 50 до 100 мг/ч. Хиломикроны проходят через легкие, где осуществляется их липопексическая функция. Под действием имеющейся в легких липазы происходят расщепление триглицеридов и окисление жирных кислот. Время полужизни хиломикронов, судя по радиоактивности триглицеридов, составляет несколько минут. Хиломикроны поступают в печень, жировую ткань, селезенку, сердечную мышцу. Липиды в основном участвуют в энергетических и меньше — в пластических процессах. В случае гипергликемии или гиперлипемии наблюдается отложение липидов про запас или ресинтез триглицеридов, в случае гипогликемии или гиполипемии, наоборот, триглицериды действуют аналогично гликогену, а НЭЖК — аналогично глюкозе. В настоящее время точно установлен путь синтеза насыщенных жирных кислот: образование малонил-КоА при фиксации  $\text{CO}_2$  с помощью АТФ. В этом процессе участвует ацетил-КоА-карбоксилаза, состоящая из трех компонентов: биотин-карбоксила, переносящего белок (biotin carboxil protein carrier); биотин-карбоксилазы, катализирующей процессы биотина; транскарбоксилазы, катализирующей перенос активизированной  $\text{CO}$ -группы на ацетил-КоА (Fell, Vagellos, 1972).

Биосинтез высших жирных кислот ( $\text{C}_{12}$  —  $\text{C}_{16}$ ) происходит в микросомах и митохондриях клеток печени, сердца, белой и бурой жировой ткани, нервной ткани. По данным Lupen (1961), в образовании этих кислот большое значение имеет фермент синтетаза с молекулярным весом 2 300 000, содержащий 4 молекулы флавиномононуклеотида. В синтезе синтетазы активно участвуют SH-группы. Lupen различает центральную SH-группу,

вокруг которой размещены семь ферментов, и периферическую, обеспечивающую перенос ацетила в центральную SH-группу. Периферическая SH-группа отличается от центральной большей чувствительностью к действию сульфгидрильных ядов йодацетамин и N-этил-малеймида. Биосинтез насыщенных жирных кислот происходит по пути удлинения углеродной цепи ( $C_{12}$  —  $C_{22}$ ), так синтезируются цереброновая и невроновая кислоты в мозгу (Алимова и сотр., 1975).

Превращение жирных насыщенных кислот в ненасыщенные регулируется дегидрогеназами, десатуразами, которые превращают стеариновую кислоту в олеиновую. Предполагают, что инсулин способствует стабилизации РНК, управляющей синтезом этих ферментов. Наблюдается и биосинтез жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов — разветвленных и циклопропановых. Фермент ацил-десатуразы содержит SH-группы, при этом между атомами  $C_9$  и  $C_{10}$  стеркулил-КоА и SH-группами образуется связь  $C-S$  (Rajp, Reiser, 1972). В тканях выявлены ингибиторы и катализаторы синтеза жирных кислот: цитрат-синтетаза является катализатором, угнетает тиоэфиры КоА. Характер кинетики ингибирования позволяет предположить в данном случае аллостерические взаимодействия.

Современные методы исследования показали, что в тканях животных организмов реализуется биосинтез глицеридов. Субстратом служит диоксиацетонфосфат, являющийся промежуточным продуктом гликолитического и пептозного циклов. В дальнейшем образуются моно-, ди- и триглицериды. Ферментные системы локализованы в микросомах, процесс эстерификации зависит от наличия АТФ, КоА, SH-групп, ионов  $Mg^{2+}$  (Алимова и сотр., 1975).

**Обмен фосфолипидов.** Сложность структуры фосфолипидов объясняется порядком расположения составляющих частей (жирные кислоты, глицерин, фосфорная кислота, холин, этаноламин, серин, инозит и др.). Молекулы фосфолипидов имеют гидрофобный углеводородный хвост и гидрофильную полярную голову. Кроме экзогенных фосфолипидов выявлены компоненты синтеза, полученные под действием фосфатазы и экзогенных лецитинов.

Работами Davidson, Lescer (1972), Ozols, Mari-

netti (1973) доказано, что глицерофосфатацилтрансфераза, локализованная в микросомах, катализирует реакцию ацилирования с образованием фосфатидной кислоты. Из фосфатидной кислоты образуются различные лецитины, их синтез может идти по трем путям: образование цитидинфосфатхолина, ступенчатое метилирование S-аденозилметионином при участии АТФ, ацилирование лизофосфатидацетилхолина, серина и этаноламина. Известно образование фосфатидилглицерина и инозитфосфатидов в тканях сердца и мозга (Collins, Richmond, 1962).

В группу фосфолипидов входят сфинголипиды: сфингомиелин, цереброзиды, сульфатиды и муколипиды, или ганглиозиды. Центральное место в синтезе сфинголипидов занимает сфингозин, его ацилирование тиоэфирами КоА дает церамид, из которого синтезируется сфингомиелин. При использовании эритроцерамида необходимы соединения с SH-группами. Церамиды служат субстратом синтеза цереброзидов. Они могут эстерифицироваться с сульфатами, образуя сульфатиды. Из мозга крыс выделено 8 фракций ганглиозидов (Прохорова, 1960). В синтезе этих фракций участвуют трансферазы и субстраты церамидов, N-ацетилнейроаминовая кислота, сиаловая кислота, в результате чего формируются тетрасиалоганглиозиды, пентасиалоганглиозид.

Значение фосфолипидов в пластическом обмене выявлено при изучении структуры и функций мембран клеток различных тканей. Синтез фосфолипидов усиливается в митотическом процессе—фагоцитозе. По мере старения организма уменьшается скорость синтеза фосфолипидов в печени, мышцах и кишечнике (Sandberg e. a., 1960). Отмечено участие фосфолипидов в процессе окислительного фосфорилирования в митохондриях, в реакции переноса электронов связанных катионов, АТФ-азы. Rajn, Reiser (1972) считают, что фосфолипиды обеспечивают взаимодействие между липопротеидлипазой и субстратами, играют определенную роль в нарушении синтеза миелина при демиелинизирующем заболевании нервной системы, свертывании крови и патогенезе атеросклероза (Алимова и сотр., 1975).

**Обмен холестерина.** Установлено, что в слизистую оболочку проксимального отдела тонкого кишечника проникает только свободный холестерин в ре-

зультате действия холестерол-эстеразы на холестериды. Эфиры холестерина и растительные стеринны всасываются хуже. Холестерин входит в состав хиломикроннов и транспортируется в лимфу. Через грудной лимфатический проток он поступает в кровь, и 90—95% его захватывается печенью (Goodman, 1970). Все органы получают экзогенный холестерин, однако большое значение имеет и биосинтез эндогенного холестерина и его эфиров. По данным Chevalier, Lutton (1973), на долю печени приходится 67%, жировой ткани — 29, кишечника — 4% холестерина. Синтез наблюдается в стенке желудка, пищевода, коже, легких, почках, селезенке, сердце, мышцах, нервной ткани, надпочечниках, половых железах.

Доказано, что синтез холестерина из ацетата происходит в процессах гликолиза, окисления жирных кислот, дезаминирования аминокислот (лейцина, валина и др.). Первым этапом является образование ацето-ацетил-КоА, в дальнейшем под воздействием оксиметилглутарил-КоА-синтетазы и участия НАДФ, малонила КоА образуется мевалоновая кислота. Второй этап связан с образованием сквалена, источником реакции служат АТФ и  $Mg^{2+}$ . На третьем этапе происходят циклизация сквалена и образование ланостерина, после его деметилирования формируется десмостерин — последний промежуточный продукт в синтезе холестерина (Fritz, 1963). Локализация синтеза холестерина в микросомах связана с наличием в плазматической сети стеролпереносящего белка. Показано, что в печени крыс в микросомах содержится 16,3 мг/г; в митохондриях — 5,8; в ядрах — 4,3 мг/г стеролпереносящего белка.

В различных тканях печени, надпочечников, половых желез синтез протекает одинаково, однако стимулирующие и ингибирующие факторы различны. Так, подавление синтеза холестерина в печени пропорционально количеству холестерина в диете. Желчные кислоты ингибируют синтез холестерина в печени, прогестерон — в коре надпочечников и половых железах. В соответствующих органах на его синтез влияют кортикостерониды, тестостерон и эстрадиол. Уменьшение количества экзогенного холестерина и гипохолестеринемия усиливают синтез эндогенного холестерина. Интенсивный синтез холестерина наблюдается у растущих животных, у стареющих он замедляется.

Большая часть холестерина (70—80%) эстерифицируется под действием холестерол-эстеразы в кишечнике до поступления в лимфу. Лецитин-ацетил-трансфераза обеспечивает эстерификацию холестерина в плазме. Эстерифицирующие и гидролизующие ферменты обнаружены в нервной ткани, эпидермисе, надпочечниках, жировой ткани. Обратимое ингибирование достигается параксимеркурибензоатом, что свидетельствует об участии SH-групп в ферментативной реакции.

В коре надпочечников выявлен свободный холестерин, обменивающийся 8 раз в день, и эстерифицированный, который подвергается гидролизу и реэстерификации. У плода эстерифицированный холестерин в нервной системе появляется на 20-й неделе. В раннем онтогенезе в период миелинизации содержание эфиров холестерина составляет около 2% общего количества холестерина, снижаясь затем до 0,1—0,2%. Эфиры холестерина обнаружены и в спинномозговой жидкости (до 56% количества, определяемого в крови). В эфирах холестерина мозга находили олеиновую, пальмитиновую, пальмитоолеиновую кислоты, а после миелинизации — арахидоновую. Eto, Suzuki (1972) выявили эстерифицирующие и гидролизующие ферменты в митохондриях и микросомах нейронов головного мозга. Их активность повышается с возрастом, особенно при миелинизации. Эфиры холестерина накапливаются в нервной системе в патологических очагах. Холестерин встречается в свободной форме, из его эфиров образуются липопротеиды.

Выведение холестерина осуществляется желчью печени; часть его в виде желчных кислот (холевой, таурохолевой и дезоксихолевой) всасывается обратно, превращается в кишечнике в копростерин и выделяется с калом (0,5—1,0 г в сутки). Через сальные железы секретруется 0,1—0,2% холестерина, с мочой — 0,5—1,0 мг (Wieland e. a., 1964; Лейтес, Лаптева, 1967).

Обмен жирных кислот. Излишки жиров отлагаются в жировой ткани, а 5% введенных с пищей жиров выделяются через кишечник, сальными, потовыми железами и с мочой. При гипогликемии, и особенно уменьшении запасов гликогена, жиры мобилизуются из депо. При этом вначале в результате липолиза увеличивается содержание в крови неэстерифицированных жирных кислот, затем последовательно — триглицери-

дов,  $\beta$ -липопротеидов, ресинтезированных в печени. Гипергликемия стимулирует отложение липидов, синтез глицеридов и уменьшает их выход из депо. Установлено, что задержка или отдача жиров тканями зависят от уровня их содержания в крови (обратное действие) (Лейтес, 1967; и др.). Fritz (1963) показал, что жирные кислоты подвергаются влиянию кислорода. При нормальном основном обмене на окисление жирных кислот в плазме расходуется 120 мл кислорода.

Печень окисляет больше жирных кислот, чем другие органы. Активное окисление происходит в сердечной мышце, меньше — в ткани мозга. Жирные кислоты длинной цепи подвергаются  $\beta$ -окислению, затем следует  $\omega$ -окисление, в нервной ткани —  $\alpha$ -окисление. Окисление насыщенных кислот происходит в митохондриях (Муант, 1968; Wakil, 1970). При  $\beta$ -окислении кислоты укорачиваются на два атома углерода. Вначале жирные кислоты образуют (при помощи ацил-КоА-синтетазы) ацил-КоА, затем дегидрогенизация (при помощи ацетил-КоА-дегидрогеназы) отнимает два водородных атома ( $2H$ ), после этого следует прибавление молекулы воды (с участием энол-КоА-гидратазы) с образованием  $\beta$ -гидрокси-ацил-КоА, дальнейшая гидрогенизация (при помощи фермента НАД) формирует  $\beta$ -кетацил-КоА. Последний этап проходит при участии  $\beta$ -ацилтиолазы и другой молекулы ацил-КоА — образуются ацетил-КоА и жирная кислота.

Важную роль играют SH-группы этих ферментов, для проникновения жирных кислот через стенку митохондрий необходим карнитин. Уровень окисления в печени и мышцах зависит от концентрации карнитина в крови. Steinberg (1963) доказал, что голодание или введение норадреналина увеличивают содержание жирных кислот в крови, при этом  $\beta$ -окисление активизируется, а после введения глюкозы количество жирных кислот и  $\beta$ -окисление уменьшаются. Свободные жирные кислоты проникают из крови в митохондрии клеток одновременно с кислородом, глюкоза подавляет этот процесс. В основном жирные кислоты мобилизуются из жировой ткани, переходят в кровь и затем используются в различных органах, особенно мышцах и сердце.

При нарушениях в эндокринной системе наблюдаются изменения в процессе окисления и синтезе жирных



кислот. Первые данные об этом были получены при обследовании больных сахарным диабетом после введения им инсулина. Отсутствие или уменьшение содержания инсулина вызывают специфические энзиматические процессы и появление ингибиторов липогенеза. В ткани печени при сахарном диабете не выявлен синтез жиров, введение инсулина восстанавливает этот процесс через определенный интервал времени. Считают, что мобилизация жирных кислот может ингибировать действие инсулина (Wieland e. a., 1964). В жировой ткани инсулин превращает глюкозу в жир, то же — в молочной железе при наличии глюкозы и получении ацетата при гликолизе.

Chaikoff e. a. (1947) и др. показали, что интактный гипофиз участвует в липогенезе и липолизе, гормоны гипофиза и липотропины  $\beta$  и  $\gamma$  играют при этом главную роль. Инъекция тиреотропного гормона вызывает липогенез в ткани печени. Но этот процесс тормозится после введения соматотропного гормона, что можно объяснить подавлением выделения инсулина. АКТГ при добавлении последнего к жировой ткани *in vitro* ингибирует липогенез, однако введение его в организм в результате увеличения синтеза кортикостероидов обуславливает ожирение. Тироксин и трийодтиронин усиливают липолиз в печени (Mugaд e. a., 1965), что связано с активизацией цитрат-АТФ-азы. Трийодтиронин вызывает похудание, липолиз жировой ткани, в результате чего нарастает количество жирных кислот в крови, наблюдается липолиз в печени. Carlson e. a. (1962) нашли, что в результате выделения норадреналина нервными симпатическими окончаниями или введения адреналина также происходят липолиз жировой ткани и увеличение концентрации жирных кислот в крови. Rudman e. a. (1963) обнаружили, что под влиянием  $\alpha$ - и  $\beta$ -меланоцитстимулирующих гормонов, вазопрессина происходит мобилизация жирных кислот из жировой ткани.

Если действие катехоламинов сочетается с влиянием трийодтиронина, еще быстрее мобилизуются жирные кислоты из жировой ткани. Глюкагон, подобно катехоламинам, влияет на липолиз через активизацию аденозин-3-5-фосфата; простагландины  $E_1$  являются антагонистами катехоламинов так же, как кортизон (Steinberg, 1963; Sandow e. a., 1975). Под влиянием голода липазы

активизируются, что объясняет интенсивность выделения гормонов щитовидной железы, адреналина, норадреналина из симпатических нервных окончаний.

При диабете в результате отсутствия глюкозы в печени из жирных кислот образуются кетоновые тела, с помощью КоА формируются ацето-ацетаты. В случае отсутствия инсулина в цитоплазме клеток кетоновые тела не окисляются. Длительные физические упражнения, холод, голод вызывают кетонемию, такой физиологический процесс обусловлен нарастанием количества свободных жирных кислот или их эфиров с длинной цепью (Wieland, 1964). Кетоз увеличивается также после введения АКТГ, гормона роста, кортикостерона.

Таким образом, главную роль в регуляции жирового обмена играют железы внутренней секреции. Инсулин активизирует отложение жиров, в то же время образование жиров из углеводов тормозит их выход из депо, подавляет неоглюкогенез, повышает возбудимость парасимпатических нервных окончаний и понижает возбудимость симпатической системы. В результате гипогликемии нервные клетки не получают глюкозу и находятся в состоянии голодания. АКТГ, кортизон и дезоксикортикостерон способствуют отложению жиров и превращению углеводов в жиры. Катехоламины, гормоны щитовидной железы мобилизуют и расщепляют триглицериды. Немалое значение в регуляции гомеостаза жирового обмена имеют соматотропный гормон, половые гормоны, липокаин, липотропин: одни способствуют синтезу и отложению жиров, другие вызывают мобилизацию жиров из депо (Li e. a., 1965; Лейтес, 1965).

Синтез и выделение вышеуказанных гормонов зависят от функций пищевых центров гипоталамуса. Так, Aschner (1912), Grünthal (1930), Hetherington, Ranson (1940) и др. после поражения гипоталамуса отмечали у крыс и собак ожирение. Согласно нашим наблюдениям, у собак в молодом возрасте при поражении гипоталамуса обнаруживаются ожирение и атрофия половых желез. Мы объясняем это тем, что центры, регулирующие обмен жиров и функции половых желез, у них расположены рядом. У взрослых животных в результате нейробиотаксии эти центры отдаляются друг от друга. Гипоталамическое ожирение было вызвано также у мышей, крыс, собак и обезьян. По нашим данным, у кро-

ликов после поражения гипоталамуса пищевые рефлексы вырабатываются быстрее, чем у контрольных животных. Содержание сахара в их крови после временного повышения несколько уменьшается, количество жиров в мышцах, печени увеличивается, появляется склонность к гиперхолестеринемии и нарастанию количества воды в органах. В гипофизе уменьшается число эозинофильных и базофильных клеток, наблюдается гипофункция щитовидной и половых желез. Вес надпочечников нарастает, в корковом слое определяется больше липидов. Обширные поражения гипоталамуса вызывают исхудание. При гипоталамическом ожирении повышается чувство голода, у собак нарастает сокращение желудочной мускулатуры.

Maуег е. а. (1966) и др. считают, что снижение активности оперированных животных обуславливает развитие ожирения. Это характерно и для наследственно тучных мышей с гипергликемическим синдромом. По нашим сведениям, после поражения гипоталамуса естественные условно и безусловно оборонительные рефлексы снижаются. Hetherington, Ranson (1940) отметили некоторое истощение запасов фосфора у оперированных животных. Нагрузка водой сопровождается замедленным ее выделением. Вгоокс е. а. (1966) и др. наблюдали при гипоталамическом ожирении повышение дыхательного коэффициента. Факты свидетельствуют о большой прибавке в весе у подопытных животных, получавших пищу, более богатую жирами, чем углеводами, и наоборот: пища, богатая белками, не дает подобных результатов и уменьшает гиперфагию.

На снижение количества сахара в крови в период гипоталамического ожирения указывали Вегп и соавторы (1964). D'Amoug, Keller (1933), Heinbecker (1949), Soulaigac (1956) обнаружили после поражения гипоталамуса повышенную толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину. Согласно Мауег (1966), в образовании ожирения участвует абсолютный и относительный гиперинсулинизм. У белых крыс после прокола гипоталамуса мы наблюдали сначала гипергликемию, а затем снижение содержания сахара в крови, атрофию половых желез. Рядом исследователей (М. С. Кахана, 1958; Кабак, 1961; и др.) выявлены нарушения эстрального цикла. Однако нами отмечены случаи гипоталами-

ческого ожирения без атрофии половых желез и, с другой стороны, получена атрофия половых желез при гипоталамической кахексии, поэтому полагаем, что атрофия половых желез не является главной причиной ожирения.

По нашим данным, согласно сведениям Я. М. Кабак (1951) и др., поражение гипоталамуса приводит к снижению функций щитовидной железы. У оперированных животных преобладает тонус парасимпатической системы, повышается функция островкового аппарата. Houssey (1955) и др. считают, что поражения гипоталамуса вызывают изменения в отношениях между адреналиноподобными и норадреналиноподобными веществами. По мнению С. М. Лейтеса (1967), ожирение определенных тканей, в частности соединительной, объясняется липофилией клеток.

Мы полагаем, что гипоталамическое ожирение возникает после: а) стимуляции функций нервных центров передней части гипоталамуса, вызывающей повышение тонуса парасимпатической нервной системы; б) снижения функций задней части гипоталамуса, вызывающего уменьшение тонуса симпатических центров; в) изменения функций вентромедиальных и вентролатеральных ядер, влияющих на процесс пищеварения. По наблюдениям Marshal (1956), Е. И. Тараканова, Т. А. Шитковой, В. Ф. Майоровой (1961), у белых крыс ожирение, развивающееся после введения ауротиоглюкозы, возникает вследствие изменения нейронов вентромедиальных, вентролатеральных, супраоптических и паравентрикулярных ядер. При этом в аденогипофизе обнаружена дегрануляция тиреотропоцитов, наступают повышение функций коры надпочечников и островкового аппарата, снижение функций щитовидной железы и яичников. С. М. Лейтес, В. Г. Альхаменюк, Т. С. Якушева (1961) после введения ауротиоглюкозы у мышей наблюдали ожирение. При этом в клетках вентромедиальных ядер развиваются отеки, пикнодегенеративные изменения, что объясняется избирательным поглощением глюкозы и токсическим действием золота. Кроме того, можно обнаружить изменения в преоптической зоне, гиппокампе и своде.

Особое значение имеют опыты Anand e. a. (1955). Ими выявлено два пищевых центра, функционально

связанных между собой: «центр сытости» и «центр голода». У кошек и обезьян электролитическое разрушение вентролатеральных ядер вызывает отсутствие аппетита, анорексию. После приема пищи в вентромедиальных ядрах возникает чувство сытости, от них тормозные импульсы направляются к вентролатеральным ядрам. После разрушения вентромедиальных ядер наблюдается полифагия, затем — ожирение. Исследования биоэлектрической активности показали, что при гипогликемии биоэлектрическая активность в вентромедиальных ядрах («центры сытости») подавляется, а в вентролатеральных («центры голода») — нарастает. Введение глюкозы вызывает синхронизацию ритма биоэлектрической активности в «центрах сытости» и «центрах голода».

По данным Anand e. a. (1955), существуют реципрокные взаимоотношения между вентромедиальными и вентролатеральными ядрами. В наших опытах эта теория не нашла подтверждения. При гипогликемии после введения инсулина появлялась десинхронизация ритма в медиальной части гипоталамуса, которая иррадиировала к вентролатеральным ядрам, лимбической формации, в кору мозга и сопровождалась усилением двигательных пищевых рефлексов. Введение глюкозы восстанавливало исходное состояние, исчезала десинхронизация ритма в гипоталамусе, затем — в лимбических формациях и коре мозга. В связи с этим необходимо отметить, что Olds, Milner (1954) и др. вызывали у мышей с помощью электрического самораздражения чувство удовлетворения, насыщения. На основании этих данных мы пришли к выводу, что в гипоталамусе имеется два пищевых центра, участвующих в гомеостазе углеводного и жирового обмена. «Центр сытости» (афферентный) воспринимает импульсы из периферии (желудочно-кишечный тракт) и непосредственно реагирует на количество глюкозы и жиров в крови. Так, наряду с гликостатической теорией регуляции аппетита некоторые авторы признают и липостатическую теорию. Прием только одной жирной пищи может вызвать чувство сытости, так же влияет и наполнение желудка. Поступление жиров в печень, легкие и дальше после превращения их в углеводы, дезаминизация отражаются на состоянии афферентного пищевого центра. Можно считать, что нервные клетки этого центра мультисенсорные, поскольку

ку и электрическое раздражение действует на них, вызывая чувство сытости.

В случае отсутствия пищи, гипогликемии и гиполипемии возбуждается пищевой афферентный центр вентромедиального ядра, возбуждение иррадирует к «центрам голода» и в вентролатеральный эфферентный пищевой центр. Последний действует через адренергические гуморальные и нервно-проводниковые механизмы, мобилизует запас гликогена и жира, что происходит с помощью выделения катехоламинов и тиреоидных гормонов. Через маммилярные и ретикулярные центры повышается возбуждение периферических симпатических нервных окончаний, что способствует выходу жира из депо. В таком процессе участвует и миндалевидный комплекс. М. С. Кахана и сотрудниками (1970) показано, что после электрического раздражения миндалевидного комплекса происходит повышение содержания общих липидов, нарастает количество фракций  $\alpha$ - и особенно  $\beta$ -липопротеидов в крови. Электролитическое разрушение миндалевидного комплекса дает обратный эффект гипогликемии — уменьшение содержания  $\alpha$ - и  $\beta$ -липопротеидов. Такие воздействия объясняются наличием нервной связи миндалевидного комплекса с маммилярными ядрами. После введения аминазина и подавления адренергических центров гипоталамуса снижается количество общих липидов и несколько уменьшается число фракций  $\alpha$ - и  $\beta$ -липопротеидов (выявлено электрофорезом на бумаге).

После приема пищи, при гиперлипемии и гипергликемии «центр сытости» (афферентный) направляет тормозные импульсы к вентролатеральным ядрам — голод исчезает, прекращается прием или добывание пищи, что осуществляется через поведенческие реакции лимбических и корковых центров. При этом тонус гиппокампа и парасимпатической системы преобладает, у животных и человека наступает сонное состояние. В то же время эфферентный центр вентролатеральных ядер обеспечивает гомеостаз липидов, снижает гипергликемию. Для этого выделяется больше инсулина, АКТГ и кортикостероидов. По данным Sorok, Gregoren (1970), недостаток дегидроэпиандростерона (через НАДФ — Н) обеспечивает синтез высших жирных кислот и триглицеридов или стимулирует пентозный цикл и превращение

углеводов в жиры. В случае каких-либо нарушений в различных звеньях процесса липолиза или окисления жиров также наступает ожирение. Поражение вентролатеральных ядер приводит к отсутствию чувства голода, аппетита, анорексии, исхуданию.

Гомеостаз обмена холестерина происходит синхронно с регуляцией уровня нейтральных липидов. В человеческий организм с пищей в день поступает в среднем 0,5 г холестерина и синтезируется ежедневно 2,0 г эндогенного холестерина. Алиментарная гиперхолестеринемия отмечается на протяжении 6—8 часов. Излишки выделяются с желчью, через кишечник, сальными железами и др. Холестерин окисляется тиреоидными гормонами и катехоламинами. Гипергликемия, гиперлипемия так же, как гиперхолестеринемия, синергически влияют на организм. У животных с экспериментальным адипозогенитальным синдромом нами отмечена гиперхолестеринемия, а при гипоталамическом исхудании — гипохолестеринемия.

Введение тироксина активизирует синтез холестерина в печени и одновременно уменьшает количество АТФ-азы (Fletcher, Myant, 1961). Гипертиреоз у животных и человека вызывает усиление окисления холестерина и гипохолестеринемию, гипотиреоз — гиперхолестеринемию. Weiss (1960) и др. выявили, что гормоны щитовидной железы повышают выделение меченого холестерина из плазмы с фекальными массами и желчью в виде радиоактивного нейтрального стерола или желчных кислот. Синтез холестерина в печени увеличивается при кастрации. Введение же андрогенов или эстрогенов замедляет процесс (Boyd, 1956). У человека введение эстрогенов уменьшает количество холестерина в плазме и увеличивает его в  $\alpha$ -липопротеидах. Метил-тестостерон дает аналогичный эффект. Эти гормоны усиливают окисление боковой линии холестерина.

При сахарном диабете у животных и человека наблюдается гиперхолестеринемия. Это объясняется мобилизацией жирных кислот из депо и превращением их в печени с помощью КоА в холестерол (Wieland e. a., 1964). Большинство авторов считают, что нарушение обмена холестерола играет главную роль в патогенезе атеросклероза. Экспериментально выявлено

проникновение холестерина в стенки сосудов под влиянием различных атерогенных факторов.

Fredrickson e. a. (1967) выделили определенные этапы в развитии гиперлипемии и гиперлипопротеидемии. Особую роль в гиперлипопротеидемии играют нарушения функций желез внутренней секреции, сахарный диабет, гипотиреоз, гипофункция половых желез. По сведениям А. Н. Климова и сотрудников (1974), пре-бета-липопротеиды и  $\beta$ -липопротеиды проникают в стенки сосудов и связываются с мукополисахаридами. В процессе участвуют ферментные системы макрофагов, при этом могут образовываться аутоиммунные комплексы. Атеросклероз можно вызвать путем ингибирования физиологической антиоксидантной системы (токоферол и др.) прекращением поступления экзогенных антиоксидантов при избытке жира. Имеются данные об ингибировании лецитин-холестерин-ацилтрансферазы перекисленным фосфатидил-холином. Указанный фермент, если уменьшается его активность, способствует отложению липидов, и наступает атеросклероз. По данным Е. К. Алимовой и сотрудников (1975), у больных атеросклерозом обнаружены гипер-бета-липопротеидемия и снижение активности липопротеид-липазы. Следовательно, в развитии заболевания кроме гиперхолестеринемии имеет значение и гиперглицеридемия.

Мы полагаем, что расстройства функций гипоталамуса имеют прямое отношение к патогенезу атеросклероза. В наших работах с В. П. Пулбере (1970) было выявлено, что при раздражении электрическим током вентролатеральных ядер или электролитическом разрушении вентромедиальных ядер обнаруживаются нарастание холестеринемии, увеличение количества  $\beta$ -липопротеидов в крови. Разрушение вентромедиальных ядер вызывает также увеличение содержания кортикостероидов, что способствует отложению жиров и ожирению. Раздражение вентромедиальных ядер уменьшает стероидогенез и количество кортикостерона в крови, поэтому отложение жиров уменьшается и наступает исхудание (рис. 16).

В то же время разрушение вентромедиальных ядер вызывает снижение функций щитовидной железы (нарастание фактора F). Электрическое раздражение вент-



ромедиальных ядер, наоборот, приводит к их усилению и исхуданию (уменьшение фактора F). Электрическое раздражение вентролатеральных ядер снижает активность щитовидной железы (нарастание фактора F). Разрушение же этих ядер вызывает обратный эффект — гиперфункцию щитовидной железы (снижение фактора F). Эти данные получены методом электрофореза на бумаге (рис. 17).

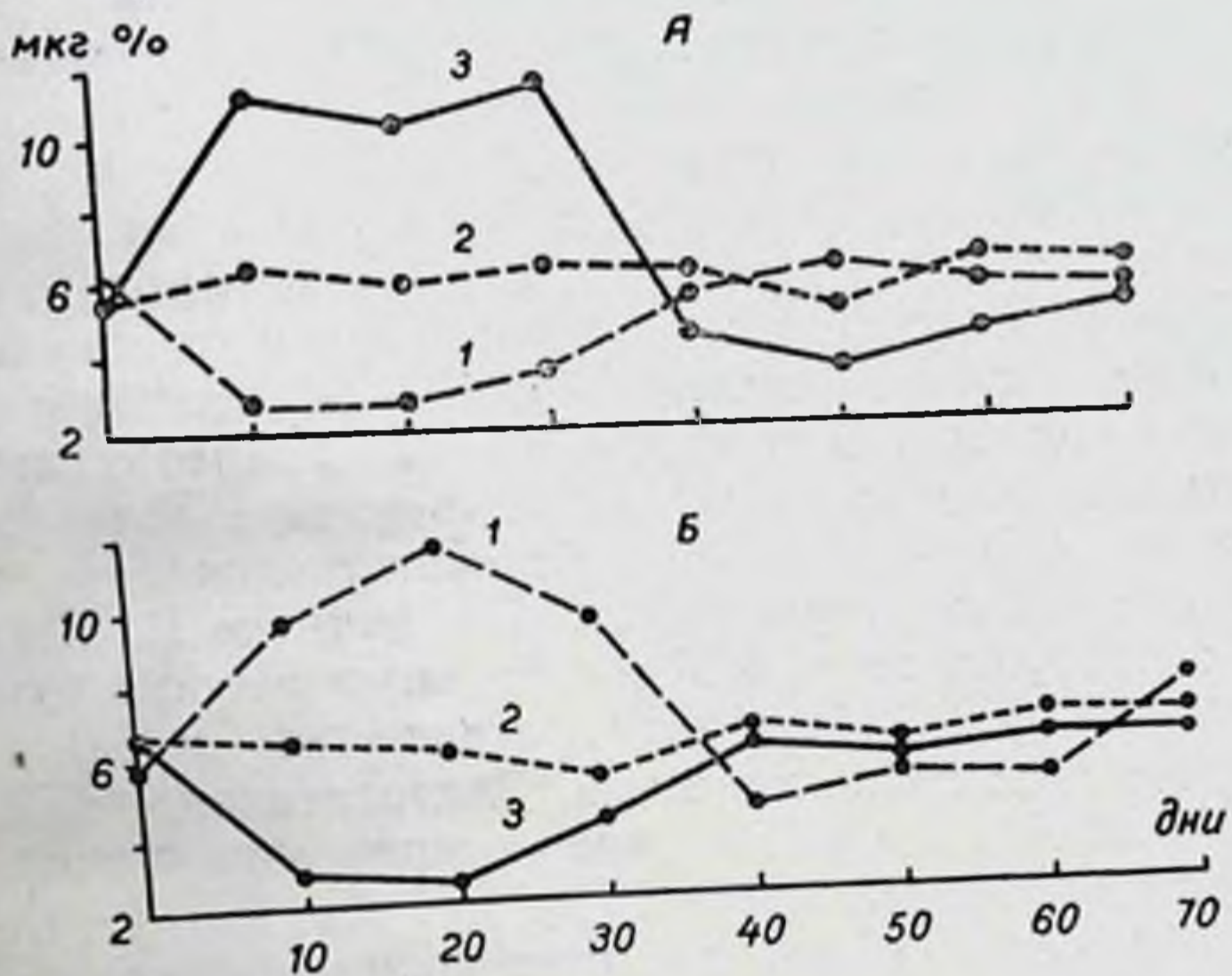


Рис. 16. Динамика выделения кортикостерона при раздражении и разрушении вентромедиальных (А) и вентролатеральных (Б) ядер гипоталамуса. 1 — раздражение; 2 — контроль; 3 — разрушение

При сочетании алиментарной холестеринемии с воздействием на вентромедиальные ядра обнаруживается липоидоз аорты (подобно атеросклеротическим процессам). Алиментарная гиперхолестеринемия может привести к нарушению гомеостаза холестеринного обмена, а также расстройству функций щитовидной железы, коры надпочечников, половых желез, островкового аппарата, гипофиза (уменьшение синтеза АКТГ, гормона роста). Не исключено, что гиперхолестеринемия у стариков в некоторой степени зависит от нарушения гипоталамо-эндокринных отношений. Гомеостаз липопротеидов тесно

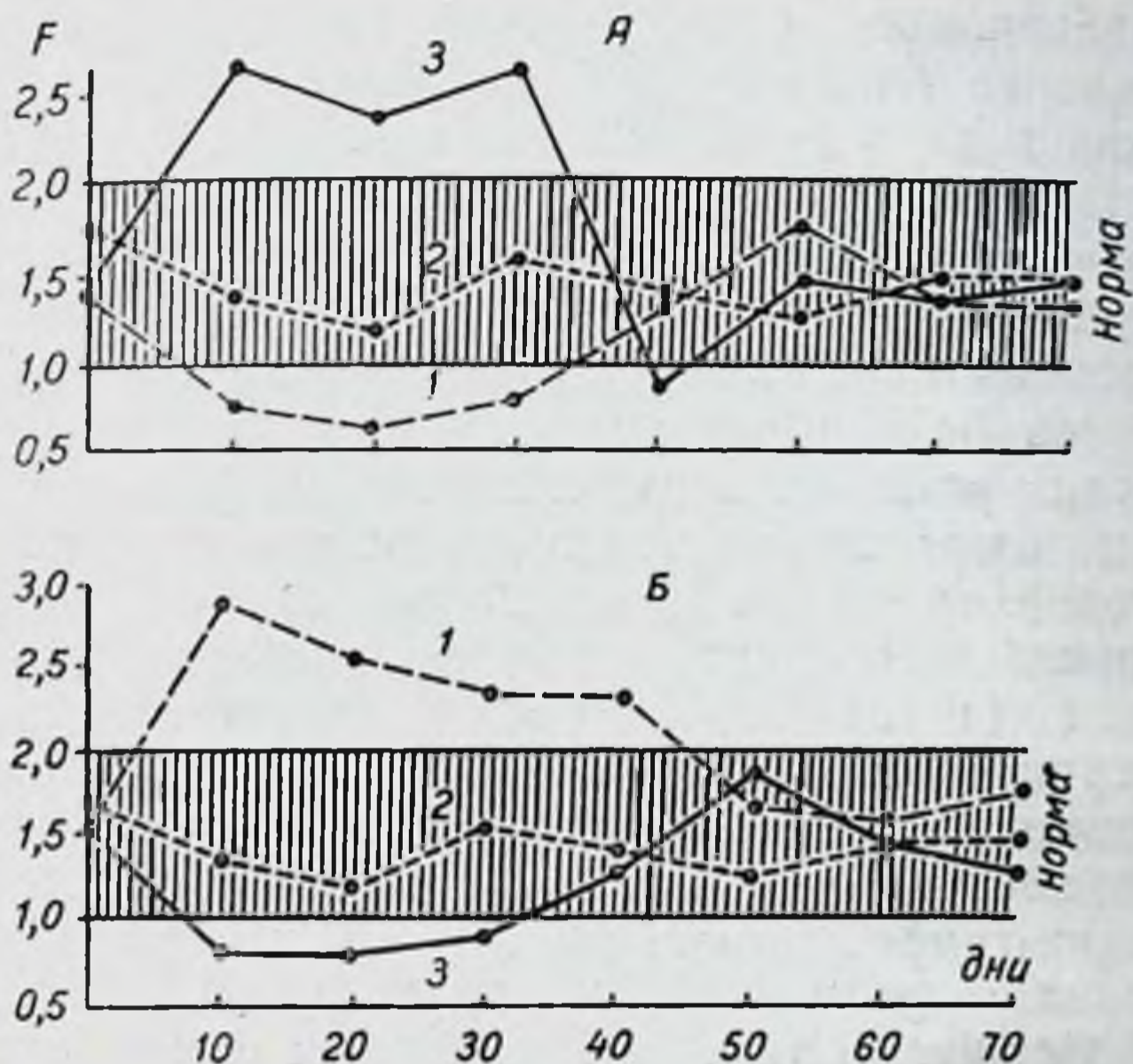


Рис. 17. Динамика изменения функций щитовидной железы (фактор F) при разрушении и раздражении вентромедиальных (А) и вентролатеральных (Б) ядер гипоталамуса. 1 — раздражение; 2 — контроль; 3 — разрушение

связан с обменом липидов и холестерина. Указанные гормоны являются триггерами, регулирующими углеводный и жировой обмен.

### Гомеостаз обмена белков

У одноклеточных организмов наблюдается микрогомеостаз обмена белков. Между генетическим аппаратом и цитоплазмой у них существует обратная связь. Благодаря стимуляторам и репрессорам генов синтезируется определенное количество и качество белков, необходимых для данной клетки (Alfgray, 1962; Stadman, 1966; и др.). У многоклеточных животных до образования нервной системы подобно растительным организмам гомеостаз белков регулируется гуморально. В дальнейшем образующиеся у них нервная и нейрогуморальная системы участвуют в пластическом процессе. Так, Butenandt, Karlson (1954), Korn (1960) показали,

что у насекомых оральные узлы выделяют экдизон, который через генотип влияет на метаморфоз; после его введения наступает линька у гусениц. Из ряда работ следует, что оральные узлы у беспозвоночных выделяют ювенильный гормон, гонадотропин, окситоцин, вазопрессин, меланофорный гормон. Это дает основание считать их «предшественниками» гипоталамуса.

Синтез белков протекает в каждой клетке строго специализированно, в зависимости от функции соответствующего органа. Кодирование синтеза исходит из ДНК, в которой триплеты нуклеиновых кислот управляют формированием двух разных аминокислот. Nirenberg e. a. (1965), Crick (1966) и др. составили таблицы кода триплетов. Прежде всего образуется молекула информационной РНК (m RNA). Одновременно поступающие в клетки аминокислоты активизируются АТФ и гуанидин-трифосфатазой (ГТФ) в присутствии специфических ферментов и переносятся транспортной РНК (transfer RNA), растворимыми РНК, специфическими для каждого триплета. Рибосомы движутся по ходу включения соответствующих аминокислот в информационную РНК. Когда длина цепи аминокислоты закончена, рибосома покидает линию. Такой процесс осуществляется под влиянием специального индуктора и фермента. Информационная РНК действует согласно типу активности ген—фермент, ген—белок. Актиномицин D разрывает эту связь, препятствует влиянию индукторов, гормонов и рибосомной РНК. Период синтеза аминокислот и полураспада различных РНК варьирует от 5 до 8 дней (Wilson, 1963; Manchester, 1968; и др.). В печени выявлены полисомы, содержащие до 20% рибосом, способных синтезировать такое же количество аминокислот, в мышцах полисомы содержат от 5 до 100 рибосом. Есть информационные РНК полицистронные, в которых закодирован синтез различных полипептидов. В ДНК имеется РНК-полимераза, которая катализирует информационную РНК в присутствии  $Mg^{2+}$ , существуют и ингибирующие гистоны. Различные рибосомы и РНК изолированы методом седиментации, их коэффициент варьирует от 18 до 805. АТФ, ГТФ, кислород участвуют в энергетических процессах, связанных с синтезом белков.

Важным моментом синтеза белков является индук-

ционный феномен. Состав индукторов разнообразен — от таких простых веществ, как лактозы, до сложных белковых гормонов. Лактоза индуцирует синтез галактозидазы, гормоны — синтез гликогена (инсулин), гликогеногенез (кортикостероиды), распад белков (Cohen, Brown, 1956). Такие вещества можно назвать операторами, поскольку они влияют на ДНК и информационную РНК. Конечные продукты распада белков (аминокислоты, пурины, пиримидины) могут ингибировать указанный процесс, то есть являются репрессорами.

Аллостерический феномен определен Monod e. a. (1960). Он наблюдается в синтезе белков, интеракции между ферментами и субстратами. Так, фосфофруктокиназы активизируются АМФ и АДФ и ингибируются АТФ. В опытах Manchester (1968) и др. выявлено, что изолированная диафрагма крысы каптирует различные аминокислоты под влиянием инсулина. Такие же результаты получены в жировой ткани, печени и клетках мышц. Ткани животных с сахарным диабетом не каптируют меченые аминокислоты. Каптация аминокислот обнаружена в микросомах, рибосомах и полисомах информационной РНК, в ДНК. Параллельно активизируются глюкогеногенез, гликоген-синтетаза, фруктозо-6- и глюкозо-6-фосфатазы.

Показано, что гормон роста через медиатор соматомедин усиливает каптацию меченых аминокислот в диафрагме, печени, скелетных мышцах. При этом активизируются система рибосом, РНК, полимеразы, информационная РНК. Соматомедины (А, В, С) оказывают множественные воздействия на включения тимидина в ДНК, сульфата — в мукополисахариды, уридина — в РНК, лейцина, пролина, оксипролина и др. — в белки хряща. Такое действие аналогично инсулину. При инкубации изолированной диафрагмы с соматомедином обнаружено, что при дозе 1 ед./мл происходит включение лейцина в белки. Инсулиноподобное действие соматомедина проявляется в жировой ткани и других органах. Соматомедин влияет на индивидуальные рецепторы мембран, а также через общие первичные рецепторы инсулина, гормоны щитовидной железы, половые гормоны воздействует на СТГ. Серотонин увеличивает активность соматомедина на 26,5%, мелатонин — наоборот. Такое же действие имеют жирные кислоты (Stuart

е. а., 1975). Гипофизэктомия уменьшает количество рибосом в мышце сердца и скелетных мышцах. В работах Tata (1964) установлено, что влияние тироксина и трийодтиронина на каптацию аминокислот осуществляется через ДНК и полимеразу РНК, т-РНК и рибосомальную РНК.

Long e. а. (1960) и др. наблюдали ингибирование каптации аминокислот под влиянием глюкокортикостероидов, однако большинство исследователей указывают на то, что эти гормоны повышают активность ключевых энзимов и способствуют синтезу специфических протеидов. Кроме того, определялось нарастание концентрации нуклеиновой РНК, РНК-полимеразы в тканях печени. Отмечена также активизация тирозин-трансаминазы (Olson, 1960) и триптофан-пирролазы, которая окисляет триптофан и образует формилкинуренин. Campbell (1965) считает, что влияние альдостерона на транспорт натрия осуществляется через РНК. Эстрадиол влияет избирательно на половые женские органы, особенно на мышцы матки, причем гидратация нарастает, одновременно увеличивается содержание фосфолипидов и протеинов. Синтез нуклеиновых кислот характерен для всех РНК, в частности т-РНК, а также РНК-полимеразы. Влияние эстрадиола отмечено и в мышцах матки овариоэктомированных животных.

У интактных и кастрированных животных тестостерон повышает синтез белков в предстательной железе, семенных пузырьках, увеличивает количество митохондрий и потребление кислорода. В указанных тканях нарастает число растворимых рибосомальных РНК (Li e. а., 1965). Аналогичные изменения отмечены и в скелетных мышцах, почечной ткани морских свинок (Kochagian, 1965). Гормоны аденогипофиза стимулируют синтез белков в органах-мишенях, АКТГ — в коре надпочечников, гонадотропные гормоны — в яичниках и семенниках, тиреотропный гормон — в щитовидной железе, пролактин — в молочных железах (Kochagian, 1965).

У низших и высших позвоночных гипоталамус влияет на обмен белков через гипофиз. Установлено, что после гипофизэктомии у различных животных в результате отсутствия соматотропного, гонадотропного, тиреотропного, адренокортикотропного гормонов наступают

глубокие нарушения в обмене белков. С другой стороны, введение этих гормонов, в частности соматотропного, стимулирует синтез белков (Luft e. a., 1953; и др.). Разные исследователи, повреждая гипоталамическую область у животных, отмечали изменения в обмене белков. Brown, Bett, Long (1930) наблюдали у кошек после поражения задней части гипоталамуса и паравентрикулярных ядер альбуминурию, продолжавшуюся 4—5 дней. После поражения серого бугра выявлено повышение азотурии и азотемии. Guillemin e. a. (1969) после разрушения гипоталамуса обнаружили снижение обмена белков. Нами показано (1938, 1959—1961 гг.), что у белых крыс, цыплят, кроликов, котят и щенков поражение гипоталамуса приводит к остановке роста. Гистологически было выявлено поражение передней и средней частей гипоталамуса. После забоя животных количество ацидофильных клеток в гипофизе уменьшалось. Lawgense (1956), разрушая гипоталамические центры с помощью тонкого пучка протонов, испускаемых циклотроном, также обнаружил у молодых животных прекращение роста. Наблюдался и у человека случай наннизма, или гиперсомии гипоталамического происхождения.

М. С. Кахана и Т. Б. Кахана (1938) выявлено, что при поражении диэнцефальной области в крови нарастает концентрация мочевины. По данным Н. И. Гращенкова и соавторов (1965), у больных с диэнцефальным нарушением содержание  $\alpha$ -глобулиновой фракции выше, чем  $\beta$ -глобулиновой. Нами совместно с Н. Ф. Вяткиной (1962) показано, что у собак с вживленными электродами при раздражении ядер передней части гипоталамуса электрическим током импульсами пороговой величины количество альбуминов  $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов в крови уменьшается, понижается также белковый А/Г (альбумин-глобулин) коэффициент. При раздражении ядер задней части гипоталамуса те же показатели повышаются. М. С. Кахана, М. У. Акуловой, Х. А. Найштут (1970) обнаружено, что введение аминазина, выключающего адренергические центры гипоталамуса, уменьшает количество гликопротеидов в крови. Одновременно с гипотермией количество общего белка уменьшается на 15%, снижается содержание альбуминов и увеличивается число фракций  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов. В крови концентрация  $\alpha$ -липопротеидной

фракции увеличивается на 32%,  $\gamma$ -липопротеидной — на 38%, содержание  $\beta$ -липопротеидной фракции уменьшается на 15%.

Гипоталамус влияет и на энергетический обмен белков. Наряду с теориями регуляции аппетита выдвигалась теория аминокислотостатической корреляции между содержанием аминного азота в крови и деятельностью пищевых центров («сытости» и «голода») гипоталамуса. А. М. Уголев (1969) считает, что деятельность пищевых центров связана с циклом трикарбоновых кислот Кребса в общем обмене белков, жиров и углеводов. Кроме того, гипоталамус участвует в процессах иммунитета, и его центры очень чувствительны к микробам, токсинам и чужеродным белкам. Их действие на гипоталамус объясняет образование антител, лейкоцитоза, появление гипертермии.

Механизм гомеостаза белков выявляется при изучении алиментарно-белковой недостаточности. По данным С. Я. Капланского (1962), в начале голодания наблюдается гипоальбуминемия, количество глобулинов мало изменяется, уменьшается коэффициент альбумин-глобулинов. В дальнейшем содержание альбумина в печени и почках снижается, в головном мозгу — не изменяется; количество  $\beta$ -глобулинов уменьшается в печени, в почках они исчезают, в головном мозгу их содержание не изменяется; концентрация  $\gamma$ -глобулинов в печени увеличивается, в почках они исчезают. При алиментарной дистрофии мы отметили явление, напоминающее гипоталамическую кахексию. Так, снижается выделение АКТГ и кортикостероидов, наступают относительный гиперинсулинизм и гипертиреозидизм. Постоянство белков мозга сохраняется за счет распада прежде всего белков мышц, а затем — белков других органов.

Введение излишнего количества белков в организм вызывает значительные изменения в гипоталамо-эндокринных отношениях. Давно известно, что введение белков оказывает специфическое динамическое действие, причем основной обмен возрастает на 30%. При приеме пищи, состоящей из жиров и углеводов, нарастание обмена не превышает 3—6%. В связи с этим отметим, что Grünthal (1930) и нами (1959) после поражения гипоталамуса обнаружено исчезновение специфического динамического действия белков. С другой стороны, суще-

ствуют определенные отношения между функциями гипоталамуса и печени. После поражения гипоталамуса уменьшается его вес, снижается количество гликогена в печени. Маһаих (1935) указывает, что в процессе деаминации в печени возникают импульсы, передающиеся через нервные пути к гипоталамусу.

Мы считаем, что в зависимости от количества и качества белков в организме гипоталамус регулирует отношения между энергетическими и пластическими их превращениями. Возможно, количество аминокислот и фракций белков влияет на центры гипоталамуса и стимулирует выделение соматотропного гормона, обеспечивающего синтез полипептидов. По данным Roth e. a. (1963), выделение соматотропного гормона у животных стимулируется введением инсулина или аргинина. Ratti e. a. (1966), Kaplan e. a. (1968) выявили такие же реакции у взрослых людей и детей. Однако при гипофизарном нанизме Parker (1967) отметил у 23 больных только 5 раз реакцию на аргинин, в то же время они не реагировали на инсулин. Rabipovitch e. a. (1966) наблюдали, что введение глюкозы препятствует реакции выделения соматотропного гормона на инсулин в крови, а после введения аргинина его количество нарастает. Обнаружено, что введение пропанола, вызывающего гипогликемию, также увеличивает количество гормона роста в крови.

Полагаем, что механизм указанной реакции осуществляется через гипоталамус, то есть аргинин, инсулин или гипогликемия непосредственно влияют на гипоталамические центры. Установлено, что синтез гормона роста в передней доле гипофиза происходит под влиянием соматотропин релизинг фактора — его можно назвать соматолиберином. Изолирован также ингибирующий фактор СТГ—соматостатин. Синтетический соматостатин подавляет синтез СТГ после физических упражнений, при гипогликемии, введении аргинина, l-дофа и после инъекции бактериального пирогена. Высокая концентрация соматостатина обнаружена в срединном возвышении, аркуатном и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, в поджелудочной железе и желудочно-кишечном тракте. Соматостатин оказывает тормозящее действие на синтез глюкагона, инсулина, ТТГ, АКТГ,



пролактина. Применяется соматостатин в лечении сахарного диабета и акромегалии. Главное его свойство — торможение синтеза белков (Gersh, 1976).

Гипоталамо-тиреоидные отношения регулируют в определенной степени процесс окисления и дезаминирования белков. На качество синтеза белков влияют гормоны щитовидной железы (особенно на синтез глобулинов в нервных клетках), а от соматотропного гормона больше зависит масса синтезируемых полипептидов — альбуминов. Этим объясняется умственная отсталость детей при гипотиреозе, при гипофизарном низизме функции мозга мало изменяются.

Поскольку белки влияют и на пищевые центры («сытости» и «голода»), последовательно выделяется соответствующее количество инсулина, АКТГ, кортикостероидов и других гормонов. Так, при введении кортизона активность фермента глутамат-трансаминазы в почках и сердечной мышце увеличивается, в печени — уменьшается. Концентрация свободных аминокислот в крови животных колеблется от 35 до 55 мг на 100 мл. Повышение содержания аминокислот в крови приводит к аминокислотурии, особенно если ферментные системы печени не обеспечивают их превращение, дезаминирование, переаминирование, декарбоксилирование.

В гомеостазе нуклеиновых кислот наблюдаются те же закономерности, что и в обмене аминных кислот. Введение в организм больших количеств белков приводит к нарушению гомеостаза белкового и пуринового обмена. Такая реакция становится более выраженной при поражении гипоталамуса и расстройстве функций ряда эндокринных желез или при изменениях в функциях печени, почек, желудочно-кишечного тракта. Роль гипоталамуса в процессах гомеостаза тесно связана с различными факторами внешней среды, немалое значение имеют антигравитационные рефлексy. В последнее время выявлено, что длительная невесомость, акинезия или гипокинезия приводят к снижению концентрации не только кальция, но и белков в скелете. В. Парин и сотрудники (1970) и др. отмечали при гипокинезии уменьшение синтеза мышечного белка, увеличение в моче концентрации азота, креатина и мочевой кислоты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гомеостаз у одноклеточных организмов осуществляется ядерно-протоплазматически. Гистоноподобные и специфические белки, метаболиты посредством обратной связи стимулируют или репрессируют соответствующие гены. У многоклеточных организмов образуется межклеточная жидкость (гидролимфа, гемолимфа), через которую обеспечивается постоянство внутренней среды. Изучение иммуоэмбриологических реакций дополняет наши знания об эволюции процессов гомеостаза.

У беспозвоночных в нервных узлах проторакальные железы, кардиальные тела вырабатывают нейросекреты и гормоны (экдизон, меланофорный гормон, окситоцин, вазопрессин, ювенильный и половые гормоны), участвующие в гомеостазе эндокринных процессов. Наблюдаются оптико-пигментарные, термо- и химиогормональные рефлексы. Важным этапом в эволюции гомеостаза является формирование позвоночных животных; центры спинного мозга у них обеспечивают сохранение постоянства внутренней среды через симпатические формации боковой части серого вещества и парасимпатические центры крестцового отдела, а у рыб — через урогилофиз. Образование центров продолговатого мозга имеет большое значение в регуляции гомеостаза процессов пищеварения, кровообращения и координации парасимпатической вегетативной нервной системы. Заметную роль в процессах гомеостаза играют центры среднего мозга, ретикулярной формации, четверохолмия, эпифиза и эпифиз. В механизме функций гомеостаза фор-

мируется регуляция постоянства или сезонности выделения гормонов в крови и в организме (половые гормоны, катехоламины, кортикостеронды, MSH, мелатонин и др.).

Более специфические процессы гомеостаза возникают у теплокровных животных в результате развития гипоталамуса. В дальнейшем у высших животных появляются и развиваются лимбическая система и кора головного мозга. Они действуют на организм через гипоталамические центры. Гомеостаз тиреолиберина, тиреотропного гормона и гормонов щитовидной железы, регуляция ее функций связаны с нейросекретной ядер передней гипоталамуса. Кроме изменения содержания нейросекрета в паравентрикулярных, супраоптических ядрах мы отметили у высших животных изменение в распределении SH-групп гипоталамуса, участвующих в ферментных процессах. В изучении механизма гомеостаза важным показателем является биоэлектрическая активность гипоталамуса. После введения в организм указанных гормонов в передней части гипоталамуса наблюдалось некоторое снижение биоэлектрической активности ядер, в задней части — повышение ее. Внутренние изменения организма и внешние факторы (температура, двигательные реакции, стрессорные агенты и др.) влияют через холинергические (передней части) и адренергические (задней части) структуры гипоталамуса, в результате чего увеличивается или тормозится синтез тиреолиберина. Повышение концентрации тиреотропного гормона и гормонов щитовидной железы в крови через обратное воздействие подавляет соответствующие центры гипоталамуса, регулирующие активность щитовидной железы.

Гомеостаз гонадотропинов и половых гормонов регулируется центрами гипоталамуса непосредственно и условнорефлекторно при участии лимбико- и кортикогипоталамических связей. Выявлено, что имплантация яичников, введение половых гормонов угнетают нейросекрецию, биоэлектрическую активность, снижают концентрацию SH-групп и катехоламинов в различных отделах гипоталамуса, в результате чего уменьшается выделение рилизинг факторов гонадотропинов (гонадолиберин) и половых гормонов.

У высших животных половозрелость наступает после

созревания центров гипоталамуса. Ритмичность овариального цикла обуславливается гипоталамо-гипофизарными взаимоотношениями. Продуцирование рилизинг фактора и фолликулостимулирующего гормона повышает выделение эстрогенов, что в свою очередь подавляет образование фолликулоосвобождающего фактора (в такой ритмической динамике определенную роль играют и катехоламины). Вследствие этого прекращаются синтез гонадолиберина и выделение фолликулостимулирующего гормона и последовательно выделяется лютеинстимулирующий гормон. Накопление прогестерона в крови при отсутствии беременности тормозит образование лютеинстимулирующего гормона, и в дальнейшем наступает менструация. В случае беременности выделение лютеинстимулирующего гормона и прогестерона нарастает. Развитие плаценты и активное выделение хориотропинов, прогестерона, эстрогенов изменяют функции гомеостаза гипоталамуса. В организме беременных выделяется больше соматотропного и меланофорного гормонов, гормонов щитовидной железы. Гомеостаз гормонов приспособляется к нуждам эмбриона и развитию молочных желез; эстрогены и прогестерон являются главными факторами формообразования молочных желез, лактация наступает после выделения плаценты под влиянием пролактина и окситоцина.

Регуляция выделения АКТГ и кортикостероидов гипоталамусом имеет большое значение для адаптации организмов. В гипоталамусе выделяется кортикотропный освобождающий фактор — кортиколиберин, от которого зависит синтез адренокортикотропного гормона в передней доле гипофиза. В дальнейшем он действует на стероидогенез коры надпочечников. В гипоталамусе выявлены адренергические, холинергические и серотонинергические структуры. Некоторые авторы указывают на антагонизм между катехоламинами и серотонином. Есть основания считать, что серотонинергические центры влияют гипофизарно, а адренергические и холинергические — нервно-проводниковым путем. На синтез АКТГ и кортиколиберина в гомеостазе указанных гормонов большое влияние оказывает обратное действие кортикостероидов и АКТГ, что было выявлено гистохимически, биохимически, электрофизиологически. Гомеостаз соматотропного гормона зависит от синтеза со-

матוליберина, соматостатина и от уровня синтеза белков, количества аминокислот в крови.

Нами выявлены афферентные и эфферентные связи передней доли гипофиза и гипоталамических центров. Возможно, что информация об интенсивности биосинтеза гормонов в передней доле гипофиза передается в центры гипоталамуса. Своеобразен гомеостаз окситоцина и вазопрессина. Наблюдается и рефлекторное выделение этих гормонов из депо задней доли гипофиза. Антидиуретические свойства вазопрессина играют главную роль в сохранении постоянства гидратации тканей. В этом процессе особое значение приобретают осморорецепторы гипоталамуса, непосредственно реагирующие на степень гидратации крови. Прессорное действие вазопрессина тесно связано с кровяным давлением и афферентными импульсами, поступающими из периферии, а также количеством гормона в крови. Гомеостаз окситоцина регулируется центрами гипоталамуса под влиянием афферентной импульсации, исходящей из интерорецепторов гладких мышц различных внутренних органов. Обратная информация осуществляется нервным и гуморальным путями, и ее можно выявить электрофизиологическим методом.

Гомеостаз меланоцитстимулирующих гормонов регулируется влиянием внешних условий, посредством оптико-гипоталамо-гипофизарных рефлексов. В механизме гомеостаза этих гормонов участвуют гипоталамические стимулирующие и ингибирующие факторы, антагонистические гормоны адреналин и мелатонин. Гомеостаз катехоламинов осуществляется главным образом центрами задней части гипоталамуса при участии ретикулярной формации, симпатических вегетативных центров спинного мозга, периферической симпатической нервной системы, адреналовой части надпочечников. Лимбическая система и кора головного мозга условнорефлекторно через гипоталамус активно способствуют выделению катехоламинов. Введение катехоламинов, в отличие от других факторов, стимулирует деятельность центров гипоталамуса (positive feed back), что было доказано электрофизиологическим методом. Катехоламины в крови быстро превращаются в производные адреналина и норадреналина, с другой стороны, кортикостероиды, ин-

сулин — антагонисты — снижают их выделение и действие на организм.

Изменения в углеводном обмене заметно сказываются на гомеостазе инсулина. Ряд авторов указывают на роль гликорцепторов вентромедиальных ядер гипоталамуса в гомеостазе гормона и на существование вагоинсулярного центра в передней части гипоталамической формации. Механизмы регуляции количества инсулина специфичны, поскольку непосредственное воздействие гормона на гипоталамус приводит к усилению биоэлектрической активности существующих центров и их возбудимости. Гомеостаз инсулина регулируется через изменения гликемии и в результате действия антагонистов (адреналин, глюкагон, СТГ) на гликемию и центры гипоталамуса.

После образования центров первого этажа гипоталамуса, регулирующих гомеостаз эндокринных процессов, формируются центры второго этажа, которые регулируют обменные процессы. Эти функции связаны с различными пейсмекерами, а нейрогормоны являются триггерами этих процессов. Гомеостаз водного обмена у одноклеточных и ряда беспозвоночных организмов регулируется свойствами мембраны и цитоплазмы, в зависимости от чего они разделяются на пойкилоосмотические и гомооосмотические. С образованием ганглиозно-сетевидной формации начинается выделение нейрогормонов, которые включаются в регуляцию гомеостаза водного обмена. У позвоночных постоянство количества воды в организме обеспечивается специфическими формациями гипоталамуса, реагирующими непосредственно на осмотическое давление крови. При недостаточном поступлении воды в организм осморцепторы гипоталамуса активизируют «центры жажды» (эфферентный центр), возбуждение передается к центрам лимбической системы и коры мозга, что приводит к поведенческим реакциям поиска и добывания воды. Если организм не получает достаточного количества воды, те же центры усиливают выделение вазопрессина и альдостерона, снижают функции щитовидной железы и мозговой части надпочечников. Наоборот, в результате гипергидремии эти центры переходят в состояние торможения, меньше выделяется вазопрессина, альдостерона, в то же

время усиливается выделение гормонов щитовидной железы и катехоламинов.

Гомеостаз водного обмена обусловлен концентрацией натрия и хлора в крови и тканях. В сохранении гомеостаза электролитов участвуют альдостерон, АКТГ, гормоны щитовидной железы и катехоламины. Гомеостаз микроэлементов связан с обменом электролитов, постоянство уровня которых регулируется гипоталамо-эндокринными отношениями. В изучении гомеостаза водно-солевого обмена особое значение имеют электрофизиологические методы, позволяющие выявить локализацию центров, а также обратную связь.

Регуляция углеводного обмена осуществляется двумя центрами гипоталамуса — «сытости» (вентромедиальный) и «голодания» (вентролатеральный). При гипогликемии гликорцепторы «центра сытости» (афферентные) возбуждаются, импульсы передаются к вентролатеральным (эфферентным), лимбическим и корковым центрам. Мотивационные и двигательные пищевые рефлексы обеспечивают доставку пищи. Одновременно стимулируется выделение катехоламинов, гормонов щитовидной железы, глюкагона, мобилизуются запасы гликогена. При избытке углеводов вентромедиальные и вентролатеральные центры тормозятся, в то же время нарастает выделение инсулина, кортикостероидов, которые усиливают усвоение углеводов и их превращение в жиры. В случае гипогликемии наступает десинхронизация ритма в указанных центрах гипоталамуса, которая в дальнейшем иррадирует в лимбическую систему и кору мозга. Введение глюкозы восстанавливает исходное состояние. Нервные клетки пищевых центров являются полисенсорными, поскольку реагируют на глюкозу и электрические раздражения. Гиперлипемия, подобно гипергликемии, действует на вентромедиальный центр, направляющий тормозные импульсы к вентролатеральным ядрам, происходит выделение инсулина, АКТГ, кортикостероидов. Последние способствуют отложению жиров про запас. При гиполипемии, наоборот, из вентромедиального «центра сытости» направляются стимулирующие импульсы к вентролатеральным центрам, центрам коры мозга и лимбической системы, обеспечивающим добычу пищи. Эфферентный вентролатеральный центр стимулирует выделение катехоламинов,

гормонов щитовидной железы, которые мобилизуют запасы жира. При гомеостазе холестерина и липопротеинов подобные изменения наблюдаются в гипоталамусе. Разрушение вентромедиальных ядер при сочетании с алиментарной холестеринемией вызывает атеросклеротические изменения аорты.

Изучение гомеостаза белков должно проводиться с учетом аминокислотостатической теории аппетита. Постоянство количества различных фракций белков крови и клеток связано с обменом углеводов и жиров. В регуляции пластического обмена и синтеза белков очень важны функции ДНК каждой клетки, однако на ядерные образования влияют инсулин, тиреоидные и половые гормоны, и особенно соматотропный. Введение инсулина, аргинина стимулирует выделение соматотропного гормона. Участие гипоталамуса в этом процессе осуществляется посредством синтеза соматолиберина и соматостатина, от которого зависит уровень выделения соматотропного гормона и его влияние на обмен белков.



## ЛИТЕРАТУРА

- Агарков Г. Б. Нервный аппарат надпочечников. М., 1964.
- Алешин Б. В.— «Журн. общей биол.», 1976, т. 37, № 3.
- Алимова Е. К. и соавт. Липиды и жирные кислоты в норме и патологии. М., 1975.
- Анохин П. К., Судаков К. В.— «ДАН СССР», 1970, т. 192, № 4.
- Аршавский И. А. Очерки по возрастной физиологии. М., 1967.
- Баранникова И. А., 1964.— Цит. по Поленову А. Л., 1968.
- Балакшина В. А. и соавт.— В кн.: Кортикальные механизмы регуляции деятельности внутренних органов. М.— Л., 1966.
- Бабичев В. Н.— «Пробл. эндокр.», 1977, № 2.
- Баранов В. Г. и соавт. Ранние стадии сахарного диабета. Актуальные пробл. диабетологии и заболеваний щитовидной железы. Кишинев, 1977.
- Булъгин И. А. Рефлекторная функция вегетативных ганглиев. Минск, 1976.
- Быков К. М. Избранные произведения. М., 1953.
- Васильева И. А.— «Пробл. эндокр.», 1977, № 5.
- Войткевич А. А. Нейросекреция. Л., 1967.
- Галоян А. А. Некоторые проблемы биохимии гипоталамической регуляции. Ереван, 1965.
- Геницинский А. Г.— В кн.: Эволюция функций. М.— Л., 1964.
- Гращенко Н. И. и соавт. Эндокринные нарушения при поражении диэнцефальной области. М., 1965.
- Дедов И. И.— «Цитология», 1971, т. 13, № 1.
- Дорохов Б. Р. Экспериментальные исследования содержания воды и электролитов в крови и в тканях пустынных животных. Автореф. канд. дис. Ашхабад, 1969.
- Дороган Р. В. Гипоталамо-эндокринные взаимоотношения. Кишинев, 1975, вып. 2.
- Евзович Б. Е. — В кн.: Сб. науч. работ, посвященных академику Сеппу. М., 1948.
- Зайцев А. В.— «ДАН СССР», 1955, т. 101, № 2.
- Зубкова Е. И.— «Пробл. эндокр.», 1960, № 4.
- Кахана М. С.— «Пробл. эндокр. и гормонотер.», 1950, № 2.
- Кахана М. С.— «Клинич. мед.», 1952, № 3.

- Кахана М. С.— «Физиол. журн. СССР», 1953, № 3.
- Кахана М. С.— «Невропатол. и психиат.», 1953, т. 53.
- Кахана М. С.— «Учен. зап. Кишиневс. гос. ун-та», 1953, т. 20.
- Кахана М. С.— «Клинич. мед.», 1953, № 9.
- Кахана М. С.— «Бюл. exper. биол. и мед.», 1953, № 8.
- Кахана М. С.— «Врачебное дело», 1953, № 7.
- Кахана М. С.— «Учен. зап. Кишиневс. гос. ун-та», 1954, т. 11.
- Кахана М. С.— «Врачебное дело», 1955, № 9.
- Кахана М. С., Ника Г. А.— «Учен. зап. Кишиневс. гос. ун-та», 1955, т. 20.
- Кахана М. С.— «Учен. зап. Кишиневс. гос. ун-та», 1956, т. 13.
- Кахана М. С.— Тезисы докл. науч. сессии, посвящ. пробл. «Гипофиз — кора надпочечников». М., 1956, т. 2.
- Кахана М. С.— «Физиол. журн. УССР», 1956, т. 2, № 1.
- Кахана М. С.— «Врачебное дело», 1956, № 5.
- Кахана М. С.— «Невропатол. и психиат.», 1957, № 3.
- Кахана М. С. Железы внутренней секреции. Кишинев, 1957.
- Кахана М. С.— «Пробл. эндокр. и гормонотер.», 1957, т. 3, № 4.
- Кахана М. С.— Тезисы докл. науч. сессии Всесоюз. ин-та exper. эндокрин. по проблеме «Гипофиз». М., 1957, т. 12.
- Кахана М. С.— «Советская медицина», 1958, № 6.
- Кахана М. С.— «Физиол. журн. УССР», 1958, т. 6, № 5.
- Кахана М. С.— «Учен. зап. Кишиневс. гос. ун-та», 1959, т. 12.
- Кахана М. С.— «Учен. зап. Кишиневс. гос. ун-та», 1959, т. 13.
- Кахана М. С.— «Изв. Молд. филиала АН СССР», 1959, № 7.
- Кахана М. С.— Тезисы докл. XI съезда Всесоюз. общ. биохим. и фармак. М., 1959, т. 1, 16.
- Кахана М. С.— «Труды совещ. по вопросам роли нейрогуморальных факт. в деятельности нервной системы». М., АН СССР, 1959.
- Кахана М. С. Патофизиология тиреотоксикозов. Кишинев, 1959.
- Кахана М. С. О нервной связи афферентной иннервации щитовидной железы с роstralным отделом ретикулярной формации (III Всесоюз. конф. по вопр. электрофизиол. нервной системы). М., 1960.
- Кахана М. С. Кортико-висцеральная регуляция функций щитовидной железы. Кишинев, 1960.
- Кахана М. С. и сотр.— «Невропатол. и психиат.», 1960, т. 60, вып. 8.
- Кахана М. С. Патофизиология гипоталамуса. Кишинев, 1961.
- Кахана М. С., Вяткина Н. Ф., 1962.— Цит. по Кахана М. С., 1975.
- Кахана М. С. Гипоталамические синдромы. Кишинев, 1965.
- Кахана М. С., Рапопорт Е. Н.— «Учен. зап. Кишиневс. гос. ун-та», 1967.
- Кахана М. С., Рапопорт Е. Н. О влиянии некоторых гормонов на SH-группы гипоталамуса (Всесоюз. биохим. съезд). Ташкент, 1969.
- Кахана М. С., Штепа Л. Н.— Науч. сессия Кишиневс. гос. ун-та, 1970.
- Кахана М. С., Акулова М. У., Найштут Х. А.— Науч. сессия Кишиневс. гос. ун-та, 1970.

*Кахана М. С.* Роль гипоталамуса в гомеостазе гормонов гипофиза (Регион. междунар. конгр.). Румыния, 1970.

*Кахана М. С., Бельфор Ф. С., Мохова Н. С.* О роли лимбико-гипоталамических отношений в регуляции функций щитовидной железы (науч. конф. проф.-преп. состава Кишиневс. гос. ун-та), 1970.

*Кахана М. С., Пулбере В. П.* К вопросу о влиянии некоторых ядер гипоталамуса на липонидный обмен и экспериментальный атеросклероз (науч. конф. проф.-преп. состава Кишиневс. гос. ун-та), 1970.

*Кахана М. С.*— IX Всесоюз. конф. по пробл. кортико-внечеральной физиологии. Баку, 1971.

*Кахана М. С.*— X науч. конф. по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. М., 1971.

*Кахана М. С. и сотр.* Электрофизиологическое изучение некоторых функций гипоталамо-лимбической системы при голоде и жажде (науч. конф. проф.-преп. состава Кишиневс. гос. ун-та), 1972.

*Кахана М. С. и сотр.* О влиянии гидрокортизона и АКТГ на биоэлектрическую активность некоторых ядер гипоталамуса и гиппокампа (науч. конф. проф.-преп. состава Кишиневс. гос. ун-та), 1972.

*Кахана М. С., Пулбере В. П.* Исследование влияния вентромедиальных и вентролатеральных ядер гипоталамуса на количество кортикостерона в плазме крови у кроликов (I Всесоюз. съезд эндокринол.). М., 1972.

*Кахана М. С., Пулбере В. П.* О влиянии пищевых центров гипоталамуса на функциональное состояние щитовидной железы (I Всесоюз. съезд эндокринол.). М., 1972.

*Кахана М. С.* Исследование биоэлектрической активности гипоталамуса и коры мозга в онтогенезе (Международ. конгр. геронтол.). Киев, 1972.

*Кахана М. С. и сотр.*— Науч. сессия Кишиневс. гос. ун-та, 1973.

*Кахана М. С., Загрудная А. С.*— Науч. сессия Кишиневс. гос. ун-та, 1973.

*Кахана М. С.*— В кн.: Гипоталамо-эндокринные отношения. Кишинев, 1975, вып. 2.

*Кабак Я. М.*— «Бюл. exper. биол. и мед.», 1961, № 2.

*Капланский С. Я.*— В кн.: Химические основы жизнедеятельности. М., 1962.

*Климов А. Н. и сотр.*— В кн.: Липиды в организме человека. М., 1974.

*Ковач и сотр.*— «Кисерорвош», 1954, т. 6, № 4.

*Константинова М. С.*— В кн.: Нейросекреторные элементы и их значение для организма. М., 1964.

*Лейтес С. М., Альхаменик В. Г., Якушева Т. С.*— «Пат. физиол. и exper. тер.», 1961, № 5.

*Лейтес С. М.* Патофизиология гипоталамо-гипофизарной системы. М., 1965.

*Лейтес С. М., Лаптева Н. И.* Очерки по патофизиологии обмена веществ эндокринной системы. М., 1967.

*Лейтес Ф. Л.* Гистохимия липолитических ферментов в норме и патологии липидного обмена. М., 1967.

*Местечкина А. Я.* Гормоны и головной мозг. Киев, 1968.

- Местечкина А. Я.— «ДАН СССР», 1971, т. 100, № 6.
- Мельник Б. Е.— «ДАН СССР», 1966, т. 166, № 1.
- Мельник Б. Е., Лупашко В. И.— В кн.: Гипоталамо-эндокринные взаимоотношения. Кишинев, 1970, вып. 2.
- Мельник Б. Е., Гуцу А. П.— «ДАН СССР», 1971, т. 200, № 6.
- Мельник Б. Е., Паладий Е. С.— «Науч. докл. высш. школы», 1972, № 4.
- Мельник Б. Е., Дуб В. И.— «Науч. докл. высш. школы», 1973, № 4.
- Мельник Б. Е. Интермедии. Кишинев, 1973.
- Назарова Л. А.— В кн.: Сб. вопр. морф. ЦНС. Казань, 1962.
- Науменко Е. В.— «Пробл. эндокр.», 1965, № 11.
- Науменко Е. В. Центральные геморецепторные структуры в гипоталамусе и регуляция гипофиз-надпочечной системы. Автореф. докт. дис. Л., 1968.
- Наточин Ю. В.— В кн.: Руководство по физиологии почки. Л., 1964.
- Наточин Ю. В. — «Эвол. биох. и физиол.», 1965, № 1, 6.
- Пинёс Ю. А.— «Экспер. биол. и мед.», 1971, т. 72, № 17.
- Поленов А. Л., Баранникова И. А.— «ДАН СССР», 1958, т. 123, № 6.
- Поленов А. Л. Гипоталамическая нейросекреция. Л., 1968.
- Попова А. А. Роль гипоталамической области в терморегуляции взрослого и растущего организма. Харьков, 1940.
- Прохорова М. И.— В кн.: Липиды в организме животных и человека. М., 1960.
- Робу А. И., Лысый Л. Т.— В кн.: Гипоталамо-эндокринные взаимоотношения. Кишинев, 1972, вып. 2.
- Рыженков В. Е. Действие центральных нейротропных веществ на систему гипофиз — кора надпочечников при различных ее состояниях. Автореф. докт. дис. Л., 1968.
- Рыженков В. Е.— В кн.: Регуляторная функция биогенных аминов. Л., 1970.
- Сентготай, Флерко, Халас. Гипоталамическая регуляция передней части гипофиза. Будапешт, 1965.
- Сенчик Ю. И., Поленов А. Л. Синапсы нейросекреторных клеток. М., 1966.
- Симашкевич И. Э., Сергеев А. Н., 1967.— Цит. по Кахана М. С., 1975.
- Сугито и сотр., 1960.— Цит. по Кахана М. С., 1965.
- Тараканов Е. И., Майорова В. Ф., Шиткова Т. А.— «Пробл. эндокр. и гормонотер.», 1961, № 7.
- Уголев А. М. Новые данные о функциях кишечной гормональной системы. Пробл. интеррецепции и регуляции физиол. функций. Л., 1976.
- Утевский А. М., Осинская В. О.— В кн.: Механизм действия гормонов. Киев, 1959.
- Утевский А. М., Бару А. М.— «Журн. Всесоюз. химич. о-ва», 1964, № 4.
- Шрейберг Г. Д.— В кн.: Физиология и патология гипоталамуса. М., 1966.
- Штерн Л. С. и сотр.— «Физиол. журн. УССР», 1946, т. 34.
- Щедрина Р. Н.— «Пробл. эндокр. и гормонотер.», 1971, № 1.

- Эскин И. А.— «Успехи совр. биол.», 1956, т. 42, № 3.
- Эскин И. А.— «Патофизиол. и exper. тер.», 1957, № 1, 4.
- Эскин И. А., Михайлова А. В.— «Пробл. эндокр.», 1960, № 6.
- Эскин И. А., Самсонова В. М.— «Пробл. эндокр.», 1967, № 1.
- Abelin I. e. a.— „Med. Acta“, 1924, 231.
- Adams D. D., Purves H. D.— „Endocrinol.“, 1955, 57.
- Adock E. M.— „J. Exp. Biol.“, 1940, 17.
- Adolph E. F.— „J. Cattel. Press“, 1943, 502.
- Adey U. R.— „Rev. Neurobiol.“, 1959, 1.
- Albert.— „J. Clin. Endocrin. Met.“, 1951, 11.
- Alfrey. Compar. Physiology. London, 1962.
- Anand B. K., Dua S.— „J. Physiol.“, 1955, 127.
- Anderson J., Dent C. E., Herper C., Philpot I. R.— „Lancet“, 1953, 720.
- Anderson J., Brook, Ekmann.— „Acta Physiol. Scand.“, 1965, 63.
- Anderson E.— „Science“, 1966, 152.
- Apostolakis, Loraine.— „J. Clin. Endocrin. Met.“, 1960, 20.
- Aschner B.— „Arch. Gynec.“, 1912, 97.
- Assenmacher L.— „Acta Neuroveget.“, 1963, 25, 3.
- Azzali e. a.— „Bull. Soc., Ital. Biol.“, 1963, 39.
- Bachrash D. Z.— „Z. Zellforsch.“, 1957, 47, 2.
- Bard P.— In: Feelings and Emotions. N. Y., 1950.
- Bargmann W., Klin. W. Och. Schr., 1949, 27.
- Bargmann W., Scharrer E.— „Rev. Scientific“, 1951, 39.
- Bargmann W., Jakob K. L.— „Z. Zellforsch.“, 1952, 36, 4.
- Bargmann W. e. a.— „Z. Zellforsch.“, 1960, 52, 2.
- Bargmann W.— „Anat. Anz.“, 1962, 109, Ergantungch, 260—261.
- Barnette S. A.— „Lancet“, 1954, 269.
- Barry J. e. a.— „C.-r. Acad. Sci.“, 1962, 12 nov.
- Bayley K. W.— „J. Abst. gynec. Ont. Exp.“, 1959, 66, 4.
- Barbour e. a.— „J. Clin. Endocrin. Met.“, 1963, 23.
- Bachrach D. Z.— „Z. Zellforsch.“, 1957, 47, 2.
- Bary J., Cotta J. Z.— „Z. Zellforsch.“, 1961, 53.
- Benoit J. e. a.— „J. Physiol.“, 1955, 47, 5.
- Beadle L. C.— „Ann. Rev. Physiol.“, 1957, 19.
- Bell C. The Clinical Chemistry of monoamines. Elsevier Pub. Comp. Amsterdam, 1963.
- Bell C. E., Somerville A. R.— „Biochim. J.“, 1966, 98.
- Benetato G. e. a.— Reg. Congress of Physiol. SR Romania, 1970, 10—16.
- Berde B. e. a.— „Endocrinol.“, 1963, 72.
- Bern H. A.— „J. Comp. Endocrinol.“, 1962, Suppl., 1.
- Bethe A.— „Pfluger's Arch.“, 1930, 224.
- Bern H. A. e. a.— In: The hormones, 1964, n. 4, 4.
- Blair M. R., Clarc B. B.— „J. Pharm. exp. Ther.“, 1956, 117.
- Block, Van-Dyke.— „Nature“, 1950, 165.
- Blashko H. Symposium of 5-hydroxy triptamine. London, 1958
- Bloom B. M. e. a.— „J. Amer. Chem. Soc.“, 1955, 77.
- Bogdanove E. M., Lipner H. L.— „Proc. Soc. exp. Biol.“, (n. V), 1952, 81.
- Bogdanove E. M., Sprtos B. M.— „Endocrinol.“, 1955, 57, 3.
- Bogdanski D. E. e. a.— „J. Pharm. exp. Ther.“, 1958, 122, 2.
- Bottazi F.— „Exp. Physiol.“, 1908, 7, 161.

- Bowers C. J., Redding T. W., Schally A. V.*— „Endocrinol.“, 1965, 77, 4.
- Boyd G. S. e. a.*— „Lancet“, 1956, 11.
- Brodish A. e. a.*— „Endocrinol.“, 1962, 71, 2.
- Brooks C. I. e. a.* Land. Intern. Congress of Horm. steroids, 1966, Abstract, 51.
- Brown, Bett, Long.* Physiol. and anat. evidence for nerve connective hypoth. with spinal sympat. center. London, 1930.
- Brown G. W.*— „Proc., Roy. Soc. B.“, 1962, 1.
- Brun R.* Allgemeine Neurosenlehre. Basel, 1947.
- Butler A. e. a.*— „Nature“, 1956, 177.
- Butenandt A., Karlson P. Z.*— „Naturforsch.“, 1954, 9.
- Campbell H. J., Harris G. W. e. a.*— „J. Physiol.“, 1961, 157.
- Campbell H. J.* — In: The Biological Basis of Medicine. London, 1965, v. 2.
- Camus J., Roussy G.* — „Endocrinol.“, 1920, 4.
- Carlson e. a.*— „Acta Physiol. Scand.“, 1962, 52, Suppl., 1961.
- Carlson C.*— „Naturwissen.“, 1962, 43, 44.
- Cannon W. B., Iver M. A., Bliss S. W.*— „Amer. J. Physiol.“, 1924, 46, 69.
- Carlisle D. B.*— „Nature“, 1957, 180.
- Celis e. a.*— In: Hypothalamic Hormones. Tübingen, 1974.
- Chauset J. e. a.*— „Biochim. biophys. Acta“, 1960, 38.
- Chaikoff I. L., Taurog A., Reinnard W.*— „Endocrinol.“, 1947, 40, 47.
- Chevalier F., Lutton C.* The intestine is the maior site of cholesterol synthesis in rat Nature. (New Biol.), 1973, 242, 61.
- Clark W. E. e. a.* The hypothalamus. London, 1950.
- Collins J. F. e. a.*— „Nature“, 1962, 195.
- Collip J. B., Clark E. P.*— „J. Biol. chem.“, 1953, 46.
- Cope C., Nicoloir G., Freser B.*— „Clin. Sci.“, 1961, 24.
- Corri C. F. e. a.* — „J. Amer. med. Ass.“, 1941, 116.
- Crick F. C.*— „J. mol. biol.“, 1966, 19.
- Crosby E. C. e. a.*, 1940.— Cite by Crosby E. C., 1962.
- Crawford T. B., Outschoorn A. S.*— „J. Pharmacol. Chemother“., 1951, 6.
- Critchlow V. e. a.*— „Endocrinol.“, 1963, 25, 4.
- Crosby E. C. Humphrey Laner.* Correlative Anat. of the Nervous System Macmillan. N. Y., 1962.
- Dall.*— „C. R. Soc. Biol.“, 1962, 145, 13.
- D'Amour, Keller.*— „Proc. Soc. Exp. Biol.“, N. Y., 1933, 30.
- D'Angelo S. A., Snyderes.*— „Endocrinol.“, 1963, 73, 1.
- Danielopol D.* Opere alese. București, 1960.
- Daniel P. M.*— „Brit. med. Bull.“, 1966, 22, 3.
- Daughaday W. H.*— „J. Clin. Invest.“, 1958, 37.
- Davidson J., Ganong W.*— „Endocrinol.“, 1960, 66.
- Davidson J., Stancev N.* — „Canad. J. Biochem.“, 1972, 50.
- Dahlström, Fuxe K.*— „Acta Physiol. Scand.“, 1964, 62, Suppl., 232.
- Dariwal, Krubich*, 1969.— Cite by Gupta, 1974.
- Davis, Ingram, Cleveland C.*— „Acta Neurol. Psychol.“, 1935, 33.
- Dawson A. B.*— „Anat. Rec.“, 1953, 115, 1.
- Demur e. a.* — „J. Clin. Endocrin. Met.“, 1966, 26.

- De Robertis e. a.— „Exp. cell Res.“, 1957, 3.
- De Virgilis e. a.— „Endocrinol.“, 1968, 83, 6.
- Du Vigneaud.— „J. Biol. Chem.“, 1953, 49.
- Du Vigneaud.— „Amer. Chem.“, 1954, 76.
- Elliot H. Textbook of the nervous system. Lipincot, 1954.
- Ellis M. e. a.— „Endocrinol.“, 1949, 44—45.
- Endröczy E., Lissak K.— „Acta Physiol. Acad. Sci., hung.“, 1961, 17, 1.
- Eto, Suzuki.— „J. Neurochim.“, 1972, 19.
- Euler von U. S., Hillarp N. A.— „Nature“, 1956, 177.
- Farner D. S., Oksche A., Zorenzer Z.— „Nem. Soc. endocrinol.“, 1962, 12.
- Farrell G.— „Fed. Proc.“, 1960, 19.
- Feldberg W. e. a.— „J. Physiol.“, 1954, 125.
- Fell R., Vegellos P.— „J. Biol. Chem.“, 1972, 247.
- Fisher, Ingram, Ranson. Diabetes insypidus and the neurohorm. central. Ann. Arbon. Edwards., 1936.
- Flerko B., Szenthagothai J.— „Acta endocrinol.“, 1957, 26.
- Flerko B. Advances in Neuroendocrinology. Urbana, 1963.
- Fletcher, Myant.— „J. Physiol.“, 1961, 155.
- Follenius E.— „Arch. Anat. Micr. Morphol. Exp.“, 1965, 54.
- Follet K., Heller S.— „J. Physiol.“, 1964, 172.
- Fortier C.— „Endocrinol.“, 1951, 49.
- Franz J., Hasselback C. H., Zipner O.— „Acta endocrinol.“, 1962, 41, 3.
- Fredrickson D. e. a.— „New. Engl. J. Med.“, 1967, 276.
- Fritz I. B.— „Adv. Lipid Res.“, 1963, 1.
- Fuhrman G. F. e. a.— „Amer. J. Physiol.“, 1964, 207.
- Fuxe K.— „Acta Physiol.“, 1964, 247, 41.
- Fuxe K. Z.— „Z. Zellforsch.“, 1965, 65.
- Fuxe K., Hökfeld T., Nilsson O. — „Zeitsch. sci“, 1967, 6.
- Fuxe K., Hökfeld T., Nilsson O.— „Neuroendocrinology“, 1969, 5, 6.
- Galla R. R. e. a.— „Proc. Soc. exp. Biol.“. N. Y., 1964, 115, 1.
- Garattini S., Valzelli L. Serotonin and Electroshok. Amsterdam Elsevier, 1957.
- Gellhorn. Contributions to the physiology of emotions Psychiat. Research. Repets., 1960.
- Gersh M.— „Naturwissen.“, 1957, 44.
- Ginsburg M., Brown L. M. The Neurohypophysis, Butterworths. London, 1957.
- Glior P., Amigdale I. Handbook of physiology. Sec. Neurophysiol. Washington, 1960, 2.
- Glowinski J., Inersen L. L.— „J. Neurochem.“, 1966, 13.
- Goodman H.— „Physiologist“, 1970, 13.
- Gorbman A., Berk A. Textbook of Comp. Endocr. N. Y., 1962.
- Gorsky R. A., Wagner I. W.— „Endocrinol.“, 1965, 76, 2.
- Green J.— „Anat. Rec.“, 1947, 99.
- Green J. D.— „Anat. Rec.“, 1948, 100.
- Green J., Morin F.— „Amer. J. Physiol.“, 1953, 172, 1.
- Green J. D., Breemen V. L.— „Amer. J. Anat.“, 1955, 97.
- Green J.— „Amer. J. Anat.“, 1955, 97, 1.
- Grant G. e. a. — „Bioch. Biophys. Res. Commun.“, 1972, 46, 28.

- Gross I., Ford F., Sychckourcz S.— „Endocrinol.“, 1957, 10.
- Grünthal E.— „Arch. Psych. a. Nervenkrank“, 1930, 90.
- Guillemin R. e. a.— „Proc. Soc. Exp. Biol.“, 1959, 101, 1.
- ✓ Guillemin R.— „Recent Progr. Hormone Res.“, 1964, 20.
- Guillemin R., Schelly A. e. a.— „Endocrinol.“, 1969, 70.
- Gupta, Voelter. Hypothalamic Hormones. Tübingen, 1974.
- Halasz B., Gorski R.— „Endocrinol.“, 1967, 177, 1.
- Hamburger C., Johnson S.— „Acta Endocrinol.“, 1957, 26, 1.
- Hanstrom B. The Neurohypophysis. London, 1957.
- Harris G. W.— „Philos. Franc. B.“, 1947, 232.
- Harris G. W.— „J. Physiol.“, 1948, 107.
- Harris G. W., Jacobsohn D.— „Nature“, 1950, 165.
- Harris G. W.— „J. Physiol.“, 1950, 111.
- Harris G. W., Jacobsohn D.— „Proc., Roy. Soc. B.“, 1952, 139.
- Harris G. W. e. a.— „Lab. Clin. Med.“, 1955, 46, 5.
- Harris G. W. Neural Control of the Pituitary Gland. London, 1955.
- Harris G. W., Woods J. W.— „Nature“, 1956, 178.
- Harrison T. S.— „Endocrinol.“, 1961, 68, 3.
- Hasegawa K.— „Nature“, 1957, 1300—1301.
- Heinbecker P.— „Ann. Surgeri.“, 1949, 130.
- Hetherington A., Ranson W. Hypothalamic adiposity in rat. Anat. Rec., 1940.
- Herz R.— „Endocrinol.“, 1959, 65.
- Hiller H.— „Acta Endocrinol.“, 1960, Suppl. 50.
- Hild W.— „Z. Zellforsch.“, 1950, 35.
- Hild W., Zetler G., Hill S. e. a.— „Arch. Int. Med.“, 1957, 97.
- Hillarp N. A.— „Acta Endocrinol.“, 1949, 2.
- Hodson E. e. a.— „Acta Endocrinol.“, 1959, 32, 1.
- ✓ Houssay B. A., 1930.— Cite by Houssay B. A., 1955.
- Houssay B. A. e. a.— „Endocrinol.“, 1955, 57.
- Hykes A. V.— „C. R. Soc. Biol.“, Paris, 1930, 103.
- Ifft L. D.— „Anat. Res.“, 1962, 142.
- Johnson D. S.— „Proc. Soc. Exp. Biol. Med.“, 1964, 117, 1.
- Joly, 1962. — Cite by Киршенблат Я. Д. Общая эндокринология. М., 1965.
- Kaada B. K.— „Am. Physiol. Soc. Neurophysiol.“, 1951, 2.
- Kaplan e. a.— „Pediat. Res.“, 1968, 2.
- Kappers Ariens e. a. The comparative anatomie of the nervous syst. of vertebrates. N. Y., 1936.
- Kastin, Roos S.— „Endocrinol.“, 1965, 77, 1.
- Kahana M. S., Kahana T. B.— „J. Franc. d'Endocrinol.“, 1938, 16, 3.
- Kahana M. S., Kahana T. B.— „Acta Med. Scand.“, 1938, XCIV, III.
- ✓ Kastin A., Shally e. a.— „Endocrinol.“, 1969, 84, 1.
- Keller A. D.— „Arch. Med. Res. Lab. Fort. Knox.“, 1955, 172.
- Kivalo E. e. a.— „Experientia“, 1957, 14, 1.
- Klegg P., Klegg A. Hormones Cells and organismus. California, 1969.
- Kling A. e. a.— „Arch. Neurol.“, 1954, 2, Sychvat., 79—511.
- Kluver H. e. a.— „Arch. Neurol. Psych.“, Chicago, 1939, 42.
- Knowls F., Karlisle D.— „Biol. Rev.“, 1956, 31.



- Kobayaschi H., Bern H., Nishioka R. e. a.*— „Endocrinol.“, 1961, 1.  
*Kobayaschi H. e. a.*— „Arch. anat., microsc. morphol. exp.“, 1965, 54, 1.  
*Kobayaschi H. e. a.*— „Z. Zellforsch.“, 1966, 71.  
*Kocharian.* Mechanism of Hormone Action. N. Y., 1965.  
*Korn H.*— „Z. Zellforsch.“, 1960, 52, 1.  
*König e. a.*, 1974.— Cite by Gupta, 1974.  
*Krichewsky D.* Lipid Pharmacology. N. Y., 1964.  
*Kuhlenbeck.* The human diencephalon Basel Ed. Karger, 1954.  
*Kuroshima*— „Intern. Rev. Cytol.“, 1961, 11, 1.  
*Laws D. F.*— „Z. Zellforsch.“, 1961, 54, 3.  
*Lawrence J.*, 1950.— Cite by Kaxana M. C., 1965.  
*Leaf*— „Ann. Rev. Physiol.“, 1960, 22.  
*Lederis K.*— „Z. Zellforsch.“, 1962, 58, 1.  
*Legait H. e. a.*— „Arch. anat., Histol. Endocrinol.“, 1958, 41.  
*Legait H. e. a.*— „J. Physiol.“, 1959, 51, 3.  
*Le Gros Clark*— „Brit. Med. Bull.“, 1950, 6.  
*Levin R. A.*— „J. Clin. Invest.“, 1965, 44.  
*Lee J. B.* Prostaglandin Symposium. N. Y., 1964.  
*Lily.* Patterns of behavior in electrical studies on the Brain. N. Y., 1960.  
✓ *Li C. e. a.* Animal hormones. London, 1965.  
*Long V. e. a.*— „J. Pharm. exp. Ther.“, 1960, 120.  
*Loraine P. e. a.*— „J. Amer. Chem. Soc.“, 1954, 76.  
*Luft e. a.*— „J. Clin. Invest.“, 1953, 32.  
*Luft e. a.*— „J. Clin. Invest.“, 1965, 32.  
*Lupulescu N.*, 1968.— Cite by Milku S. T., Ionescu T., Maximilian B. Endocrinopatologie genetică. București, 1968.  
*Lynen F. e. a.* The Control of lipid Metab. Symposium, 1963, n. 24. Oxford. Acad. Press. London.  
*Magoun H. W.* Descending connections from hypothalamus Res. Pub. Ass. nerv. Ment., 1940, t. 20.  
*Mahaux*, 1935.— Cite by Kaxana M. C., 1975.  
*Manchester K. L.*— In: The Biol. Bas. of Med. London, 1968, v. 2.  
*Marshal E. H.* Physiology of Reproduction, v. 1. N. Y., 1956.  
*Martini L. e. a.*— „Endocrinol.“, 1960, 18.  
*Matsui*— „Fas. Sciviniiv.“, Tokyo, 1965, 10, 2.  
*Mayer e. a.* „Molec. Pharmacol.“, 1966, 14.  
*McCann S. M. e. a.*— „Inc. Rev. Physiol.“, 1968, 30.  
*McKenzie J. M.*— „Physiol. Rew.“, 1967, 40.  
*McDonald R. R. e. a.*— „Proc. Soc. exp. Biol.“, (N. Y.), 1956, 92.  
*McLeod R. M. e. a.*— „Endocrinol.“, 1966, 79, 6.  
*McCullogh*, 1947.— Cite by McCullogh, 1952.  
*McCullogh E. C.*— „Ann. N. J. Acad. Sci.“, 1952, 55.  
*Meakins*— „J. of Austral.“, 1937, 1, 25.  
*Meites J. e. a.* Advances in Neuroendocrinology ed by A. V. Nalbandov. Urbaka, 1963.  
*Melville E. V., Hare K.*— „Endocrinol.“, 1945, 36.  
*Mess B.*— „Endocrinol.“, 1959, 37, 2—3.  
*Milku S. T., Ionescu T., Maximilian B.* Endocrinopatologie genetică. București, 1968.  
*Mialhe P.*— „Bull. Assoc. Anat.“, 1964, 120.  
*Mills J. M. e. a.*— „Endocrinol.“, 1961, 69, 4.

- Monod J. e. a.* — „Cold Spring Labor Symp. quant. Biol.“, 1960, 401.
- Moruzzi G.* — „Clin. Neurophysiol.“, 1949, 1.
- Murakami M.* — „Arch. Histol.“, Japan, 1961, 21, 3.
- Murakami M.* — „Z. Zellforsch.“, 1963, 59, 6.
- Murakami M.* — „Z. Zellforsch.“, 1964, 63, 2.
- Murad S. e. a.* — „Life Sci. Oxford“, 1965, 4.
- Myant N. B.* Hormonal control of cholesterol metabolism. The biol. of Med. London, 1968, 2.
- Nauta W. J.* Reticular Formation of the Brain. Boston, 1958.
- Nauta W.* — „Limbic system and hypothalamus physiol. Rev.“, 1960, 40.
- Needham.* — „Biol. Rev.“, 1937, 23.
- Nirenberg M. W. e. a.* — „Proc. nat. Acad. Sci.“. USA, 1965, 53.
- Nishi K.* — „Folia endocr.“, Japan, 1959, 34, 10.
- Novak*, 1960. — Cite by Киришенблат Я. Д., 1965.
- Nunez J. A.* — „Z. vergleich. Physiol.“, 1956, 38.
- Odell W.* — „Endocrinol.“, 1963, 72, 1.
- Oksche A.* — „Z. Zellforsch.“, 1962, 57.
- Oksche A.* Verhanded. Anat. Ges., 1965, 115, Erganzungch.
- Olds M., Milner.* — „J. comp. Physiol.“, 1954, 47.
- Olds J.* Differentiation of reward system in the brain by selfstimulation. N. Y., 1960.
- Oliver J.* — „J. Urol.“, 1950, 53.
- Olivecrona H.* — „Acta Physiol.“, 1957, 40, Suppl. 136.
- Olson R. A., Wesler J.* — „Physiol. Rev.“, 1960, 40.
- Orloff e. a.* — „Nature“, 1965, 205.
- Ortmann R.* — „Mikr. anat. Forsch.“, 1958, 64, 2.
- Ozols R., Marinetti.* The mechanism of the nicotinamide adenine dinucleotide stimulation of lipid phosphorylation in rat liver microsome-cytosol, 1973.
- Palay S. Z.* — „Anat., Rec.“, 1960, 138.
- Papez J.* The embryologic development of the hypothalamus in mammals. Res. Rubl. Ass. nerve ment., 1947, Disease, t. 20—31.
- Parhon K. I., Kahana M. S.* — „C. R. Soc. Biol.“, 1924, TXCI. 9.
- Parhon K., Kahana M., Marza V.* — „Arch. Roum. de Microl. et Path. exp.“, 1928, 1; 1929, 11.
- Parker.* — „J. Clin. Endocrin. Met.“, 1967, 27.
- Peterson R. R.* — „Endocrinol.“, 1947, 40, 47.
- Peterson R. R. e. a.* — „Endocrinol.“, 1955, 57.
- Pesile A., Muller E., Falcone G., Martini L.* — „Endocrinol.“, 1965, 77.
- Peters N., Hales C.* — „Lancet“, 1965.
- Pezard C. R., Benoit.* — „Soc. Biol.“, 1931, XVIII.
- Pfeifer C.* — „Amer. J. Anat.“, 1936, 58.
- Popa G. T., Fielding N.* — „J. anat.“, London, 1930, 65.
- Porter J. C., Jones J. C.* — „Endocrinol.“, 1956, 58.
- Porter R. W.* — „Amer. J. Physiol.“, 1957, 145.
- Prosser, Brown.* Comparative animal Physiology, Saunders. Co. London, 1962.
- Purves H. D. e. a.* — „Endocrinol.“, 1951, 49, 2.
- Purves H. D., Griesbach W. E.* — „Endocrinol.“, 1957, 14.
- Raade M. C.* — „R. Acad. Sci.“, 1961, 252.

- Rabinovitch e. a.* — „J. Clin. Endocrin. Met.“, 1966, 26.
- Raj, Reiser.* — „J. Biol. Chem.“, 1972, 247, 1.
- Rasmussen A. T.* — „Endocrinol.“, 1938, 23.
- Ratner A., Meites.* — „Endocrinol.“, 1964, 75, 3.
- Ratti e. a.* — „Lancet“, 1966, 7527, 1182.
- Ranson S. W.* The Hypothalamus. Rexp. Pub. bls. Nerv. ment. Disease, 1940, 20.
- Reichlin S.* — „Endocrinol.“, 1957, 60, 4.
- Reichlin S.* — „Endocrinol.“, 1960, 66, 3.
- Reichlin S.* — „Endocrinol.“, 1960, 67, 6.
- Reichlin S.* — „Endocrinol.“, 1961, 69, 2.
- Rinne U. K.* — „Acta Endocrin.“, 1960, Suppl. 57, 1—108.
- Robertson O. N. e. a.* — „J. Morphol.“, 1962, 110, 2.
- Robinson W.* — „Proc. Soc. Exp. Biol. Med.“, 1961, 106.
- Roth e. a.* — „Science“, 1963, 140.
- Roussy, Mosinger.* — „Rev. Neurol.“, Paris, 1948, 1.
- Rubin B. L., White A.* Hormones and atherosclerosis, CS Pincus, ed. 1. N. Y., 1959.
- Rudman D.* — „J. Lipid. Res.“, 1963, 4.
- Rudman D.* — „Erg. Physiol.“, 1965, 56.
- Rudman D. e. a.* — „Endocrinol.“, 1966, 72.
- Safran M., Schally A. V.* — „Canad. J. Biochim. Physiol.“, 1955, 33, 3.
- Sager O.* Diencefalul. Acad. Rom., 1960.
- Sager O.* Lobul Temporal. (Congr. Nation. de Neurologie). București, 1966, sept.-oct.
- Sadow A.* — „Pharmacol. Rev.“, 1965, 17.
- Sandberg e. a.* — „Arch. Int. Med.“, 1960, 866—872.
- Sanctow e. a.* — In: The Hypothalamo-Hypophyseal system. Tübingen, 1975.
- Sawyer W. H. e. a.* — „Circulation“, 1960, 21.
- Sawyer W. H. e. a.* — „Endocrinol.“, 1963, 71, 4.
- Sawyer W. H. e. a.* — „Endocrinol.“, 1965, 76, 5.
- Sawyers G., Cheng C. P.* — „Proc. Soc. Exp. Biol.“, N. Y, 1949, 70.
- Schally A. V. e. a.* — „Proc. Soc. Exp. Biol. Med.“, 1965, 19.
- Schally A. V.* — „Endocrinol.“, 1966, 78, 4.
- Schally A. e. a.* Hypothalamic Hormones. Tübingen, 1974.
- Scharrer E., Verhand.* — „Anat., Gesellsch“, 1954, 100, 5.
- Scharrer E., Scharrer B.* Neurosekretion. Handb. der Mikroskop. Anat. Mensch-Bargman-Mollendorf, Bd., 1954, VI, t. 5.
- Scharrer E.* — „Arch. d'Anat. microscop. Morphol. Exp.“, 1966, 54.
- Schild H. O.* — „Nature“, 1967, 215.
- Schreiber L., Kling A.* — „J. Neurophysiol.“, 1953, 643.
- Schreiber L. e. a.* — „Endocrinol.“, 1959, 31, 1—2.
- Segalof A., Steedman S. D., Flores A.* — „Endocrinol.“, 1956, 52, 2.
- Selye H.* The Physiology a. Pathol. of Exposure to Stress. Montreal, 1950.
- Sivertsson,* 1974.— Cite by Gupta, 1974.
- Share, Lewi.* — „Amer. J. Physiol.“, 1962, 203.
- Shute C., Lewis P.* — „But. Med. Bull.“, 1966, 22, 3.
- Slusher M. A. e. a.* — „Endocrinol.“, 1961, 68, 5.
- Smith R. A.* — „J. Endocrinol.“, 1956, 14, 3.
- Smelik P. G.* — „Neuroendocrinology“, 1967, 2, 1.

- Soulairac.*— „Acta Neur. et Psychiabelge“, 1956, 69, 1.  
*Spurr G. e. a.*— „Circ. Res.“, 1959, 7.  
*Stadman E. R.*— „Advance, Enzymal“, 1966, 28.  
*Stefano F. J., Donos A. Q.*— „Endocrinol.“, 1967, 81, 6.  
*Steinberg H., Watson R.*— „Nature“, 1960, 85.  
*Steinberg H.*— „Biochem. Soc. Symp.“, London, 1963, n. 24.  
*Sterba G.*— „Acta Histochem.“, 1964, 17.  
*Stevenson J. P. e. a.*— „Psychosom. Med.“, 1949, 11.  
*Stutinsky F.* Pathophysiologia Diencephalica. Vienna, 1958.  
*Stuart e. a.*— „Med. J.“, 1975, 1.  
*Sutherland e. a.*— „Circ. Res.“, 1968, 37.  
*Tata G. R.* The thyroid gland. (Pitt-Rivers ed. 1, v. 1). London, 1964.  
*Taurog e. a.*— „Endocrinol.“, 1956, 59.  
*Tuchmann e. a.*— „Ann. Endocrin.“, Paris, 1953, 114, 4.  
*Uluitu M. e. a.*— „Rev. Roum. de Physiol.“, 1970, 3.  
*Verney E. B.* — „Proc., Roy. Soc. B.“, 1947, 135.  
*Verney E. B.*— „J. Med. Scien.“, 1954, 377.  
*Vernicos, Daneles.*— „Endocrinol.“, 1965, 76, 2.  
*Voelter e. a.*, 1974.— Cite by Gupta, 1974.  
*Wakil S. J.*— „J. Amer. Chem. Soc.“, 1970, 80.  
*Warner e. a.*— „J. Mol. Biol.“, 1966, 19.  
*Weiss S. B.* — „Proc. Nat. Acad. Sci.“, USA, 1960, 46.  
*Wills J., Wells M. J.*— „J. Exp. Biol.“, 1959, 36.  
*Wieland O. e. a.*— „Adv. Enz. Reg.“, 1964, 2.  
*Wilson J. D.* — „Proc. Nat. Acad. Sci.“, USA, 1963, 50.  
*Williams C.*— „Biol. Bull.“, 1959, 116, 3.  
*Wingstrand K. G.* The structure and development of the avian pituitary (C. V. Greer-Lund), 1951.  
*Wingstrand K. G.*— „Archiv for Zoologi“, 1953, 6.  
*Wislocki G. e. a.*— „Amer. J. Anat.“, 1946, 58.  
*Yamada.*— „Endocrinol.“, 1959, 65, 2.  
*Zetterman* — „Acta Physiol. Scand.“, 1956, 37, 60, 70.

